

Histoséminaire AIP

Carrefour Pathologie, Paris, 2019

La microbiopsie ganglionnaire intérêts et limites en hématopathologie

Les lymphomes B à petites cellules & proliférations plasmocytaires

Marie Parrens, CHU Bordeaux

marie.parrens@chu-bordeaux.fr



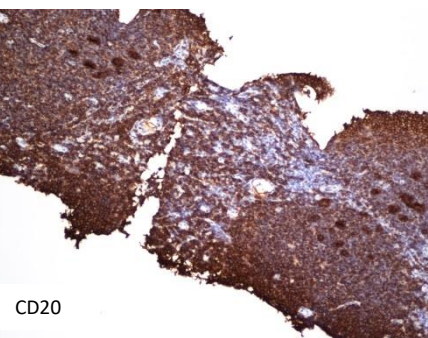
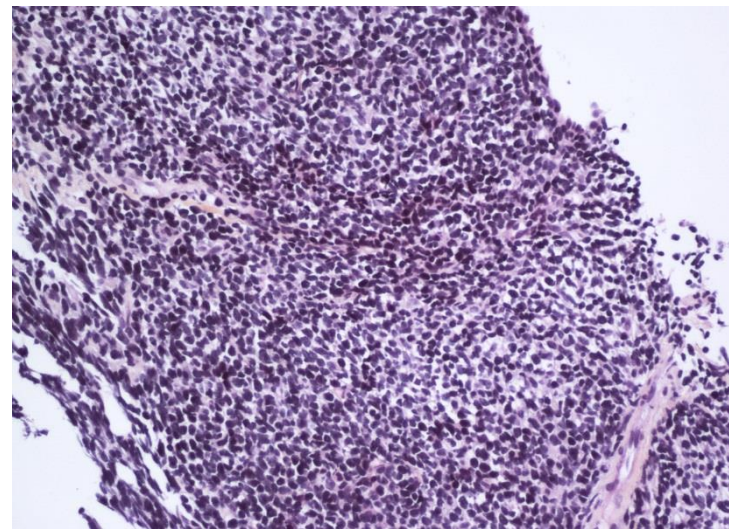
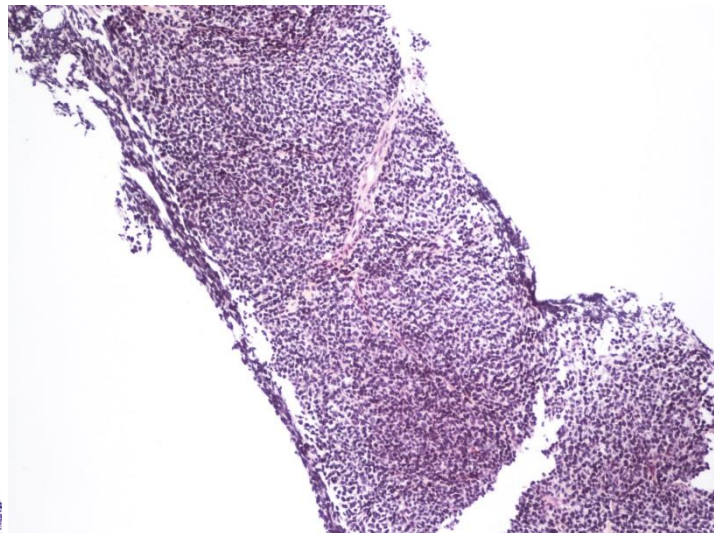
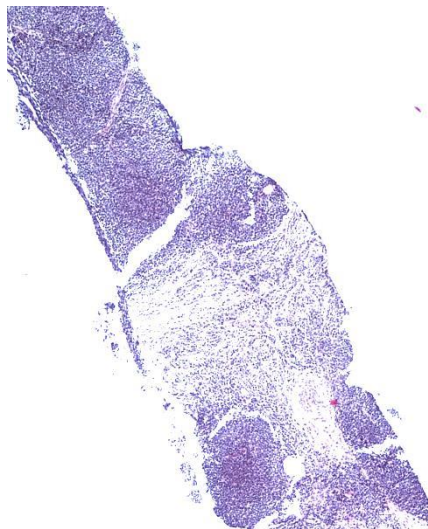
La microbiopsie ganglionnaire intérêts et limites en hématopathologie
Les lymphomes B à petites cellules & proliférations plasmocytaires

- Le micro-prélèvement est un matériel précieux épuisable ...
- Si conviction à l'HE d'une lésion lymphoïde à petites cellules, éviter CK, CD45, S100...
- Aller directement au but CD20, CD5 éventuellement CD3, Ki67 et lames blanches...
- Assoir un diagnostic de lymphome c'est déjà bien
- Le classer c'est encore mieux mais prudence et réserve à tout moment ...
- Valider votre diagnostic par une confrontation en RCP avec clinique, biologie et imagerie
- A la moindre discordance, un autre prélèvement devra être discuté

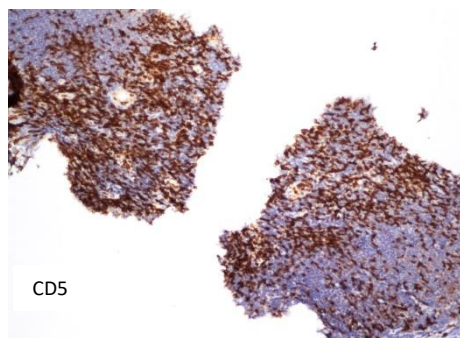
On utilise ce que l'on connaît, on conserve la même démarche diagnostique

- Architecture : pas évident, chercher des structures folliculaires....
- Taille des cellules :
 - Petites?
 - Grandes quelques ou rares ?
 - En amas lâches?
 - Dispersées?
- Aspect global de la prolifération :
 - Hétérogène ?
 - Monotone?
 - Différenciation plasmocytaire?
- Connaître un maximum de renseignements cliniques, biologiques et +/- scintigraphique
- **Panel de base CD20, CD5, +/- CD3 et Ki67**

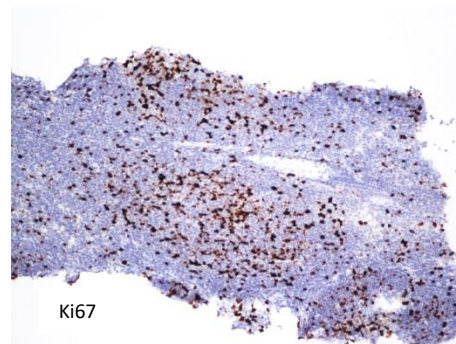
Présence de follicules, CD5 négatif



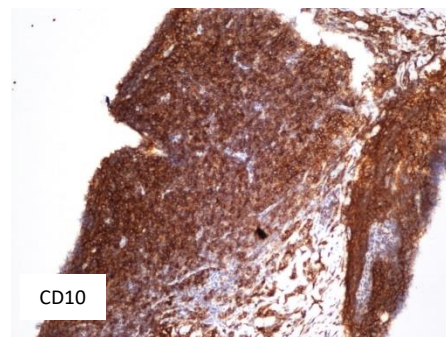
CD20



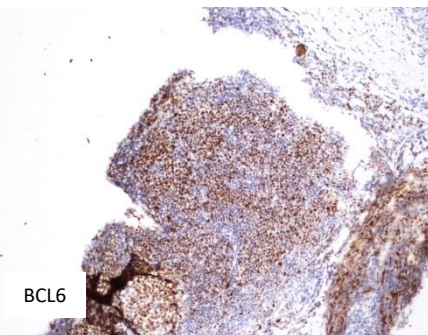
CD5



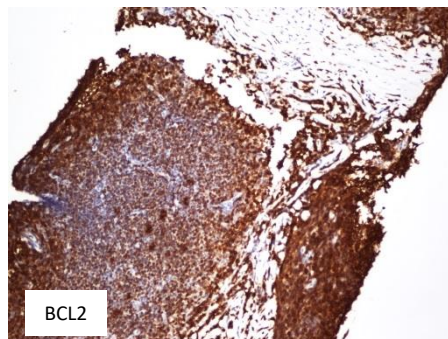
Ki67



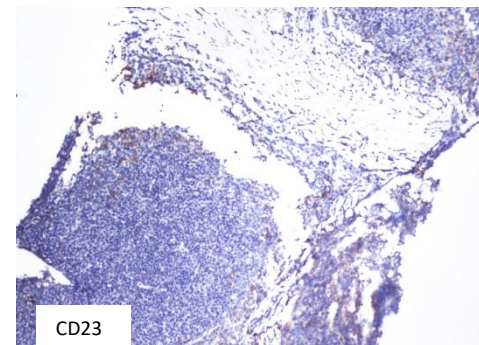
CD10



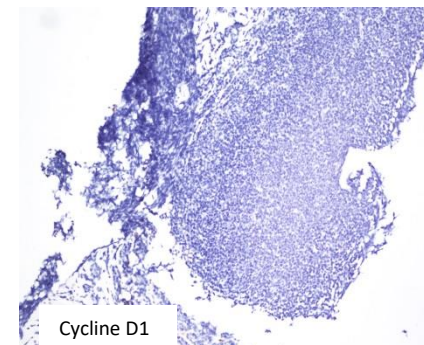
BCL6



BCL2

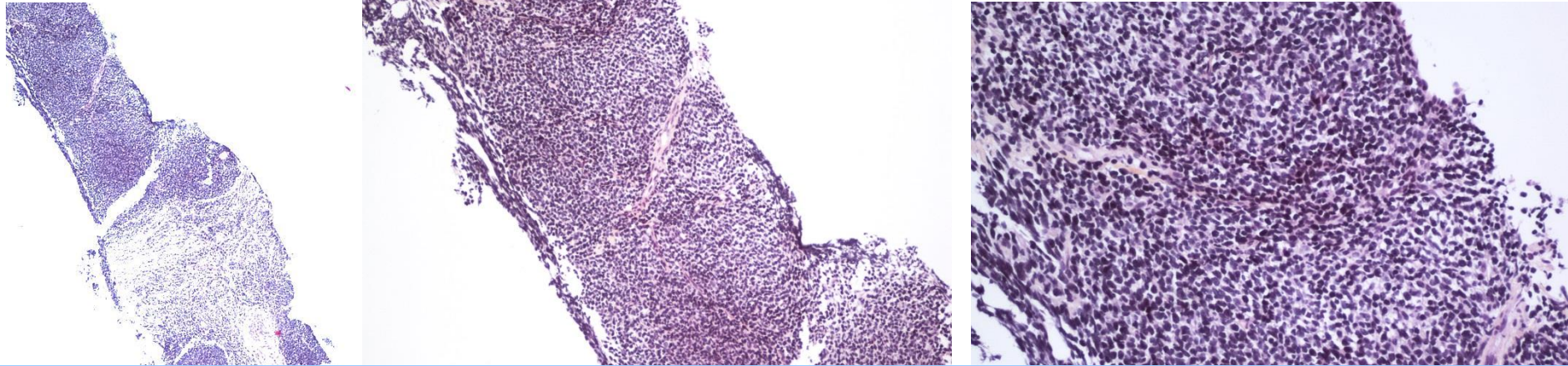


CD23

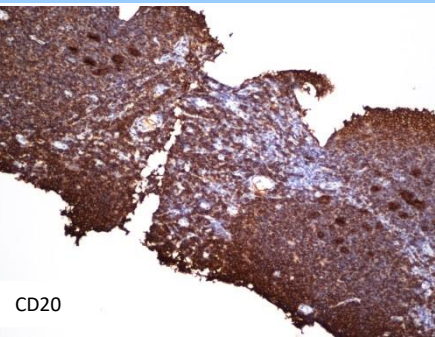


Cyclin D1

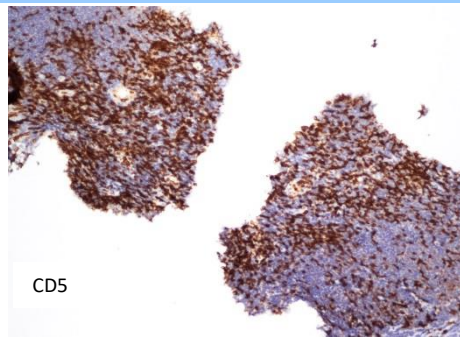
Présence de follicules, CD5 négatif



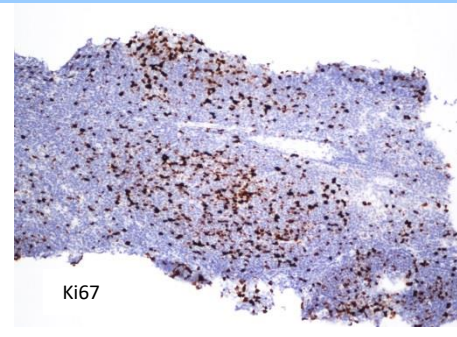
Lymphome B folliculaire grade 1-2 dans la limite du matériel communiqué. En fonction de la présentation clinique, biologique, scintigraphique, d'autres prélèvements devront être discutés.



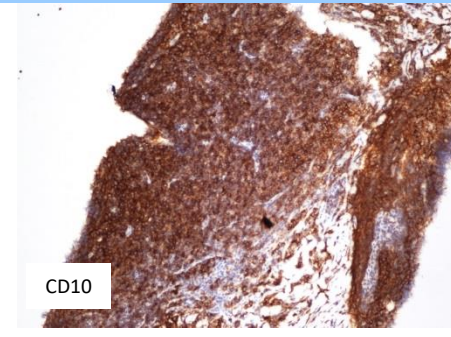
CD20



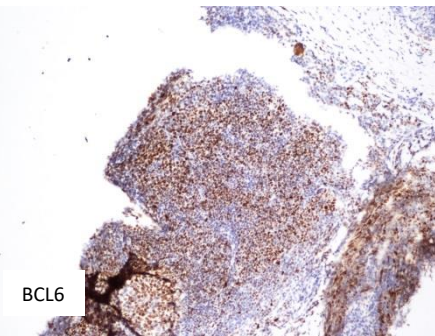
CD5



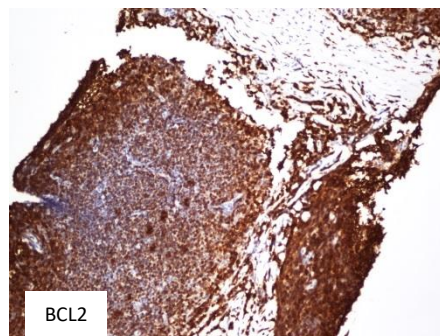
Ki67



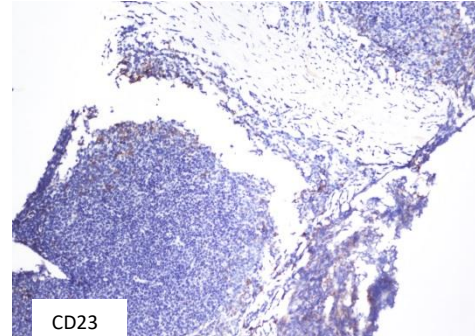
CD10



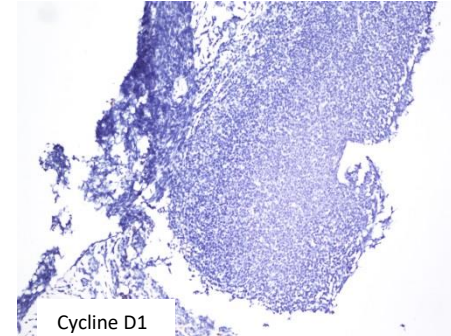
BCL6



BCL2

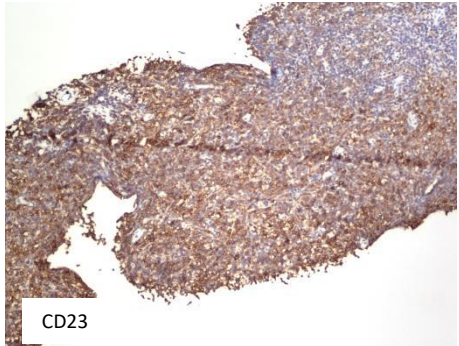
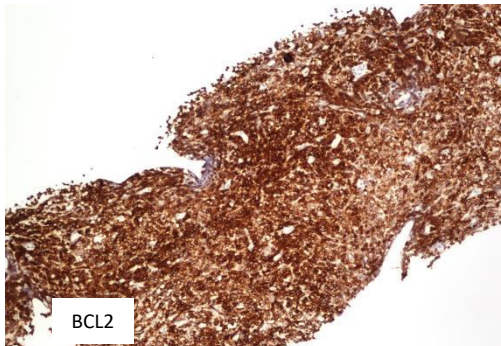
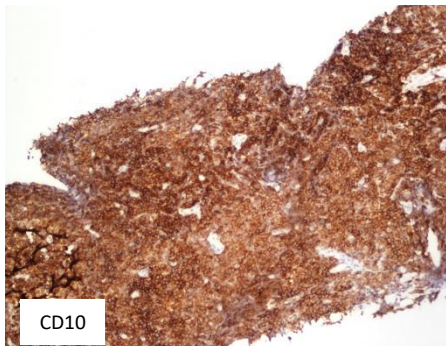
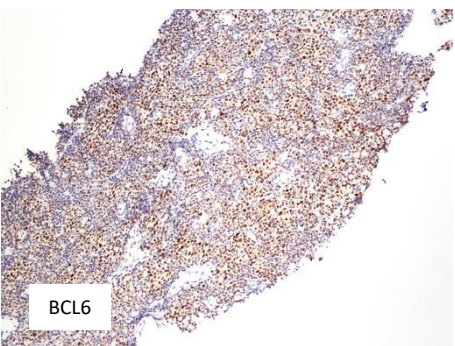
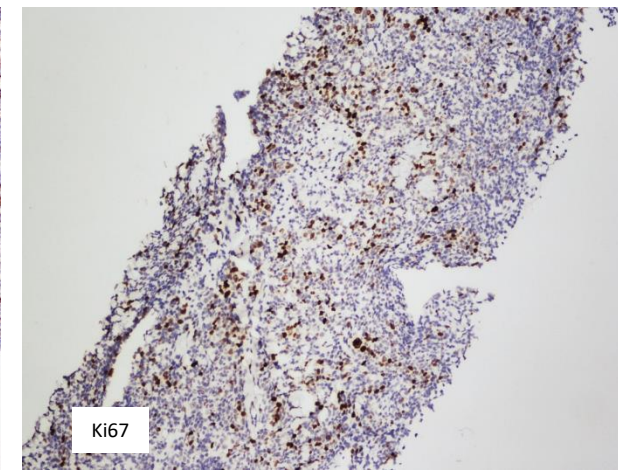
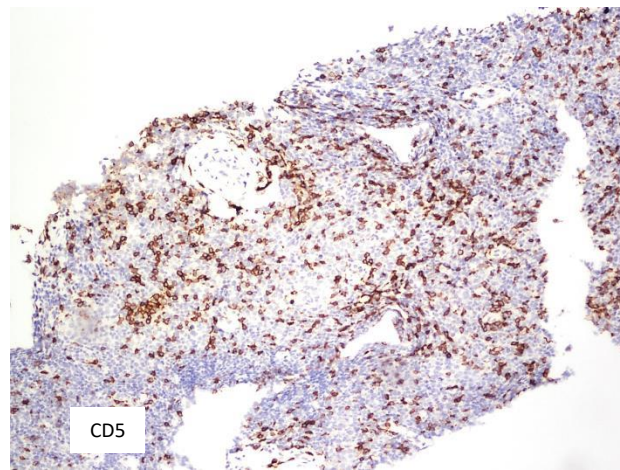
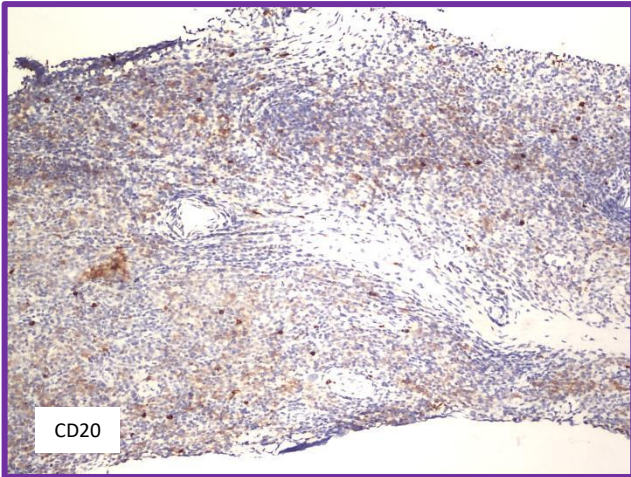
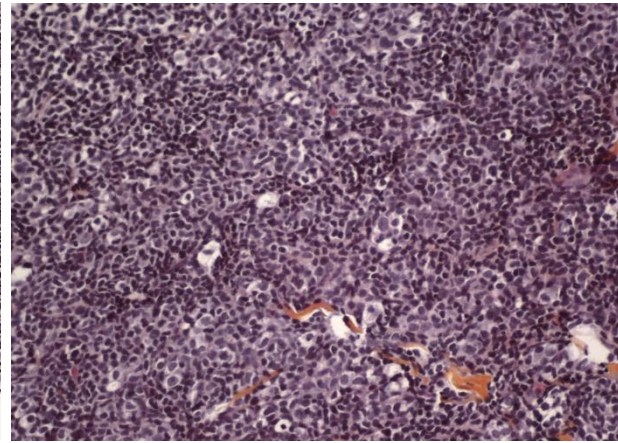
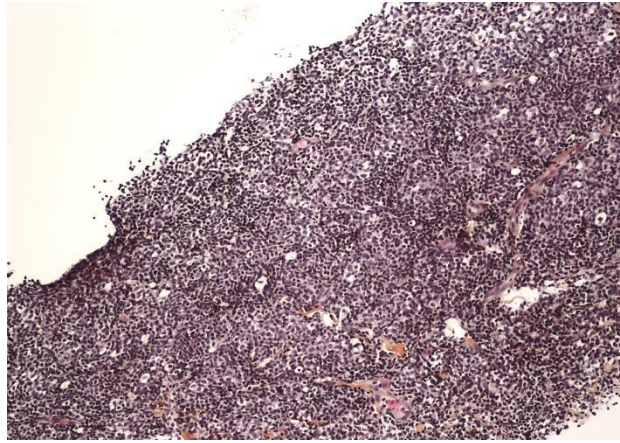
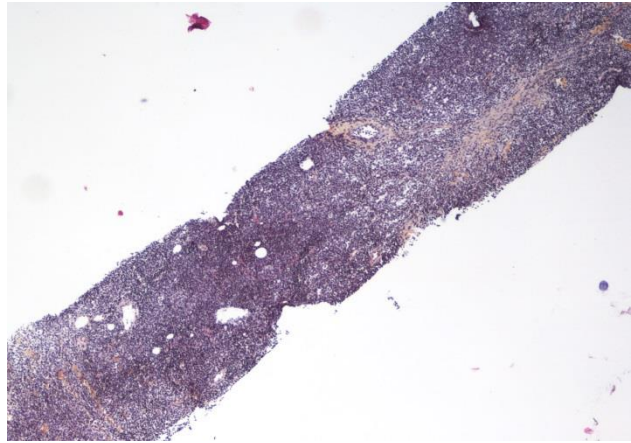


CD23

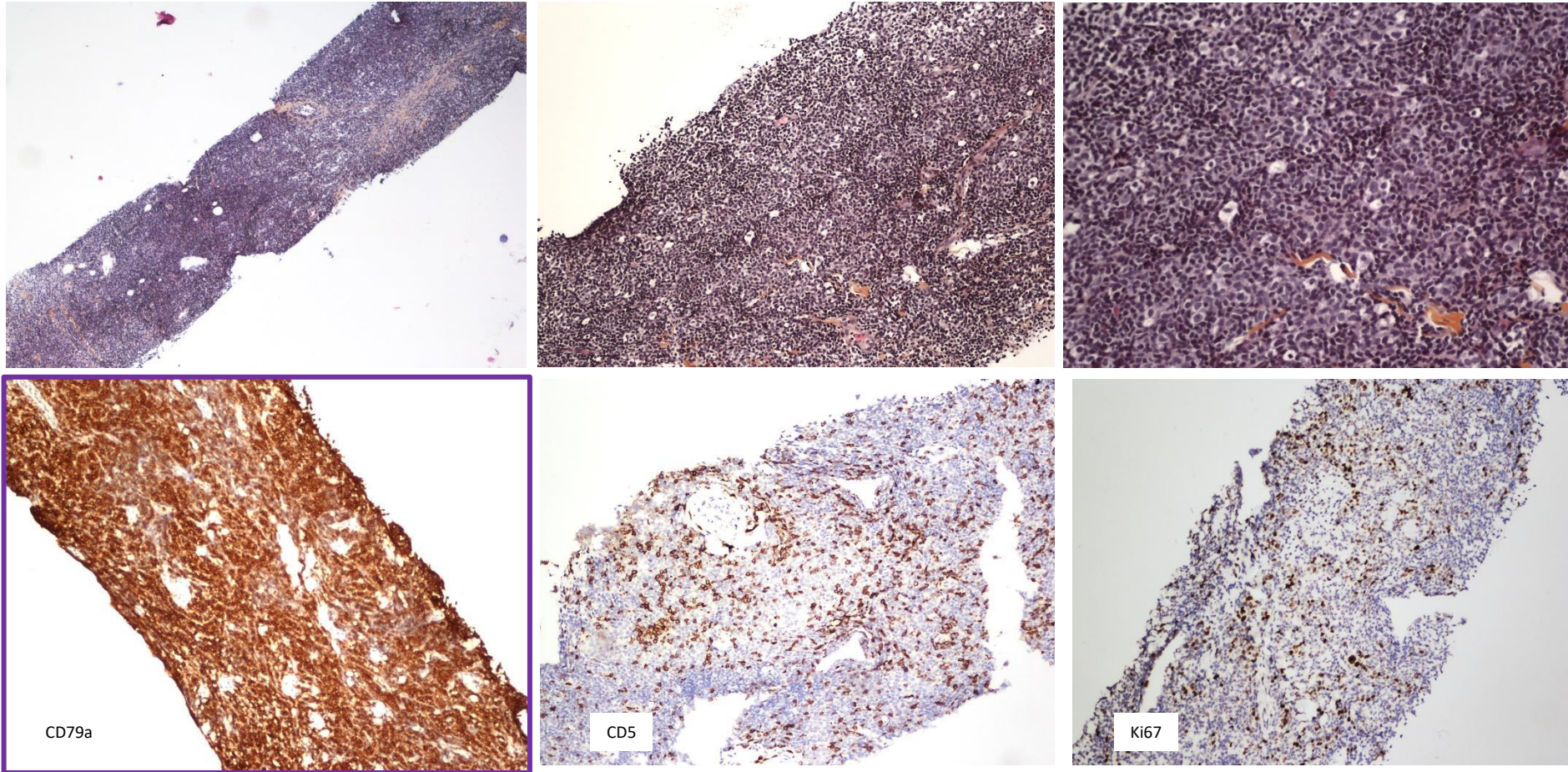


Cyclin D1

Lymphome folliculaire pièges diagnostiques



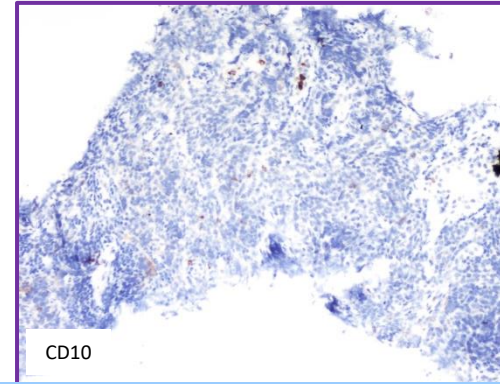
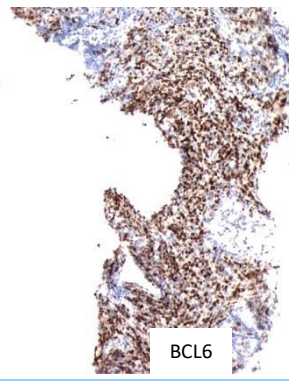
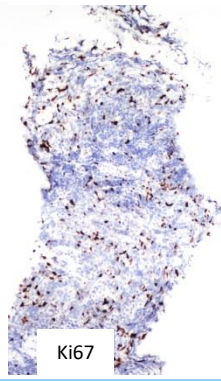
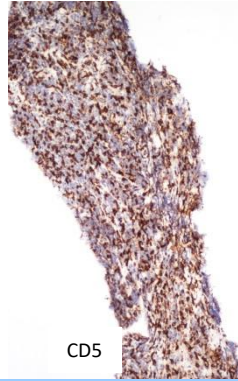
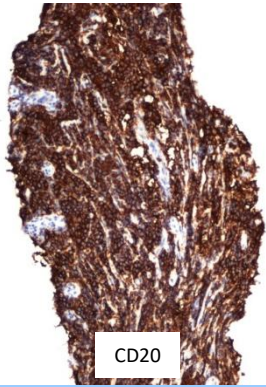
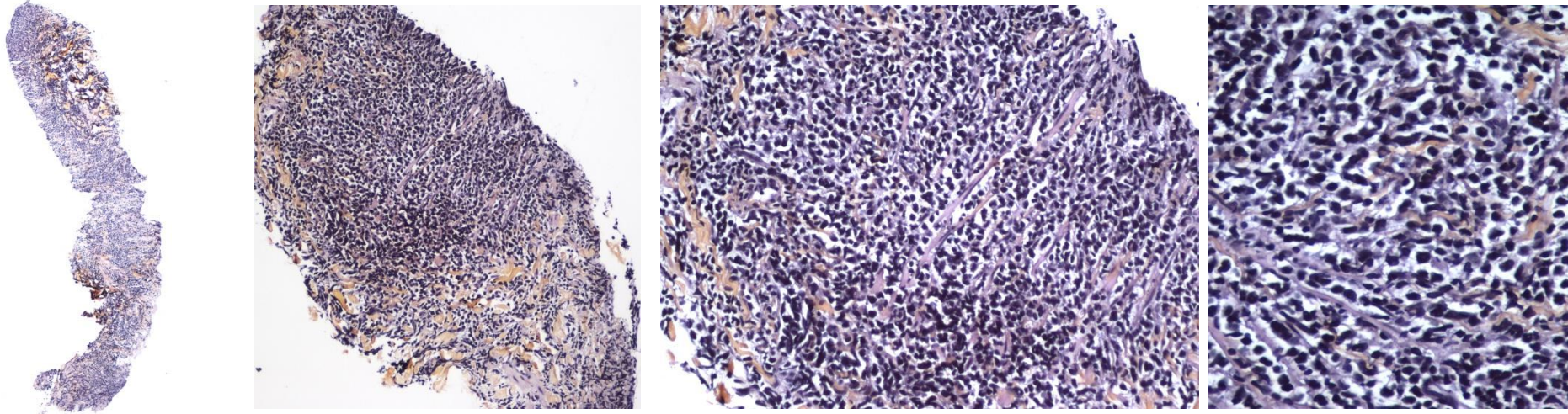
Lymphome folliculaire pièges diagnostiques



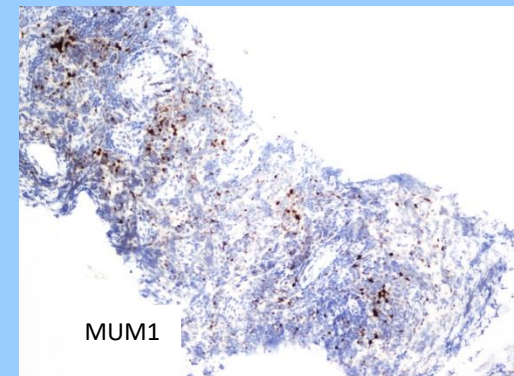
Suivi de lymphome B à petites cellules CD5 négatif :

Au total, l'aspect est concordant avec la récurrence du lymphome B à petites cellules CD5 négatif folliculaire connu sans argument pour une transformation dans la limite de ce prélèvement. A noter un hétérogénéité et expression faible du CD20 (traitement par rituximab?)

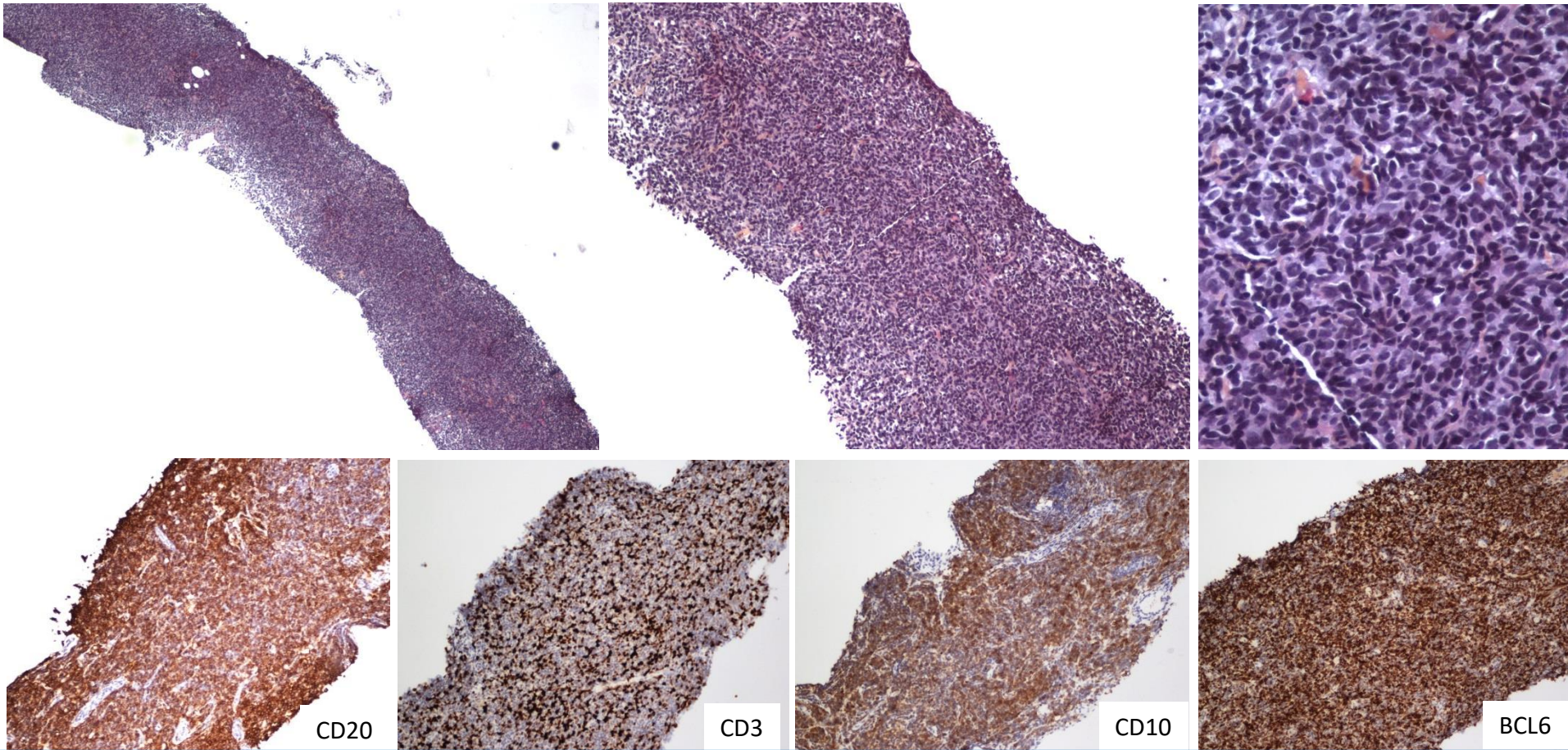
Lymphome folliculaire pièges diagnostiques



Négativité du CD10 rare mais existe...
Association de l'expression de MUM1 fréquente
Absence de t(14;18)
Présence d'amplification de BCL6
Patients âgés
Grade 3 (3A-3B)

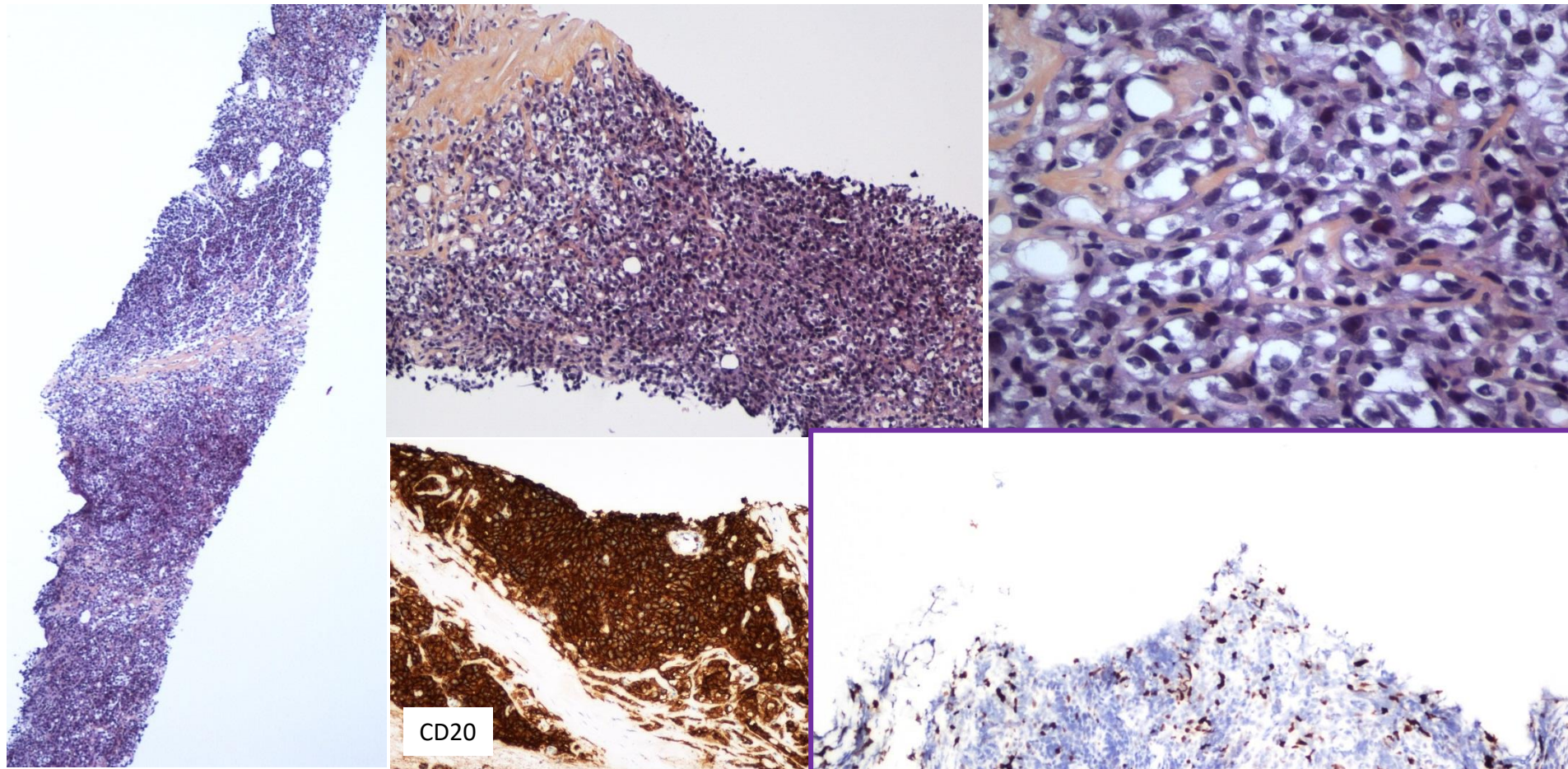


Pièges dans le diagnostic des L. folliculaires



- BCL2 positif
 - 85-90% grade 1-2
 - <50% des grade 3
- BCL2 négatif
 - mutations, modifications épitopes, reconnus par d'autres Ac clones différents (E17)
- Lecture BCL2 : nécessité de comparaison au lymphocytes T qui peuvent être très nombreux

Pièges dans le diagnostic des L. folliculaires



CD20

Transformation en LBDGC 25-35%

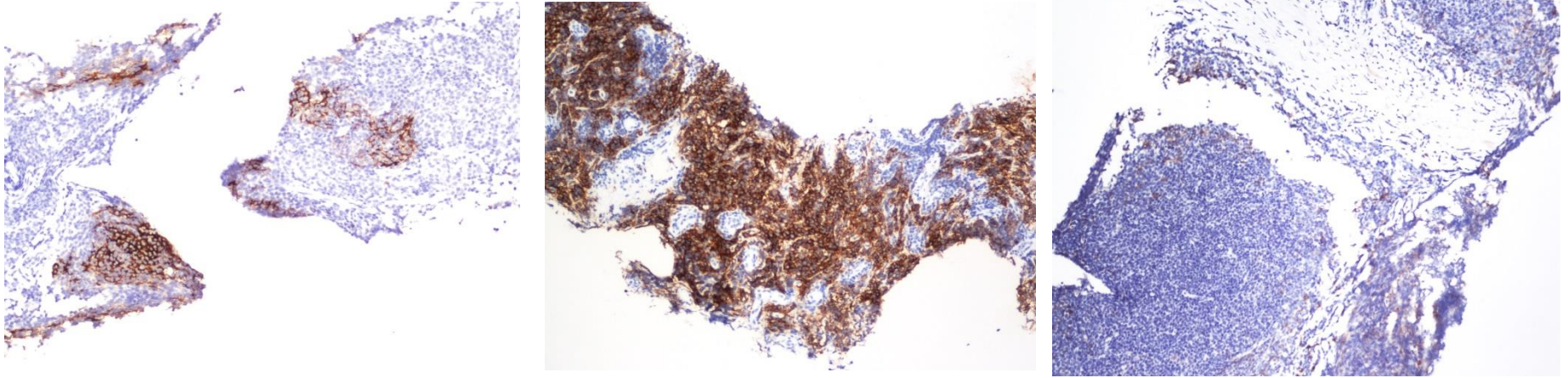
Transformation lymphome de haut grade double HIT (R-MYC- et R-BCL2)

Transformation en lymphome B lymphoblastique (R-MYC et R-BCL2) rare...

Association lymphome de Hodgkin classique (R-BCL2 et clone identique)

Sarcome histiocytaire/ à cellules folliculaires dendritiques (R-BCL2, et clone identique), perte d'expression des marqueurs B (précurseur commun)

Quid des marqueurs comme CD23 et MUM1 ?



L'association CD23+, CD10+, CD5- est un bon critère de L. Folliculaire son intensité est variable
Souligne la composante inter-folliculaire CD10+

MUM1 le plus souvent négatif

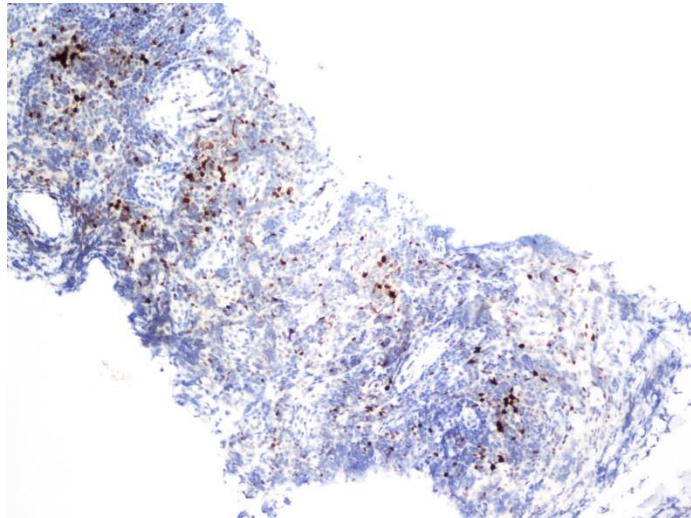
Mais ...

Positivité de MUM1+ dans les LF CD10-

Positivité de MUM1 dans les grade 3

Si MUM1 +++++, « grade 3 », vérifier R DUSP22 (IRF4)

« lymphome à grandes cellules avec réarrangement de IRF4 »



Indications Biologie Moléculaire

- **Cytogénétique**

t(14;18) 90% LF grade1-2

Anomalies 3q27 (BCL6) 5 à 15%

Anomalies 1p36 : forme diffuse, pédiatrique

→ FISH BCL2 si phénotype classique, mais difficulté à valider le diagnostic, (difficulté de lecture de BCL2 (population T réactionnelle floride), BCL2 négatif non rattrapé par autre clone), si doute avec L.marginal

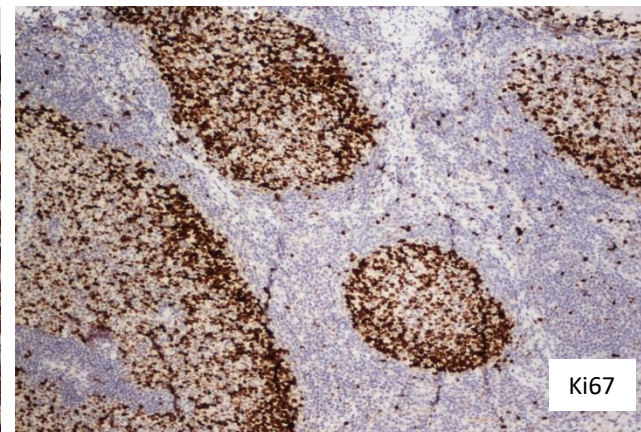
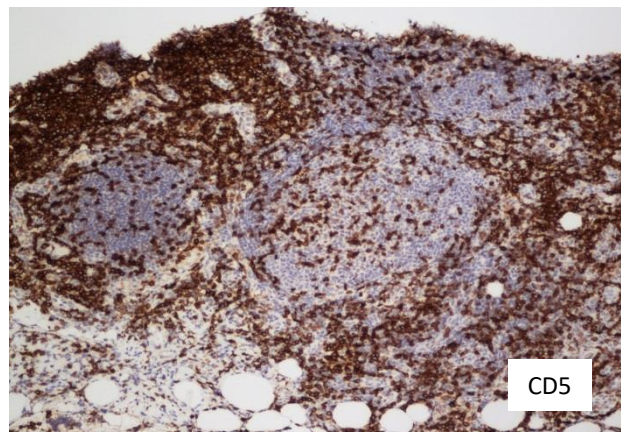
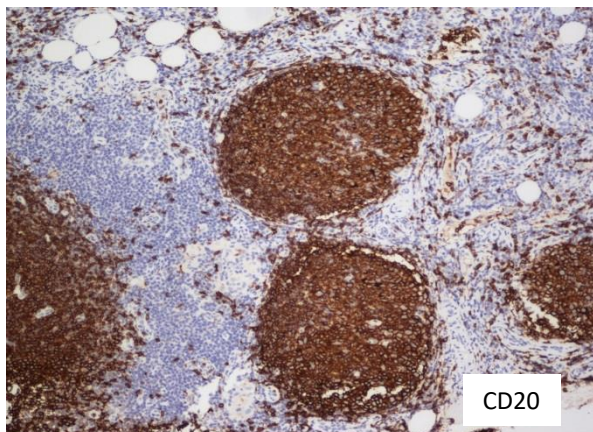
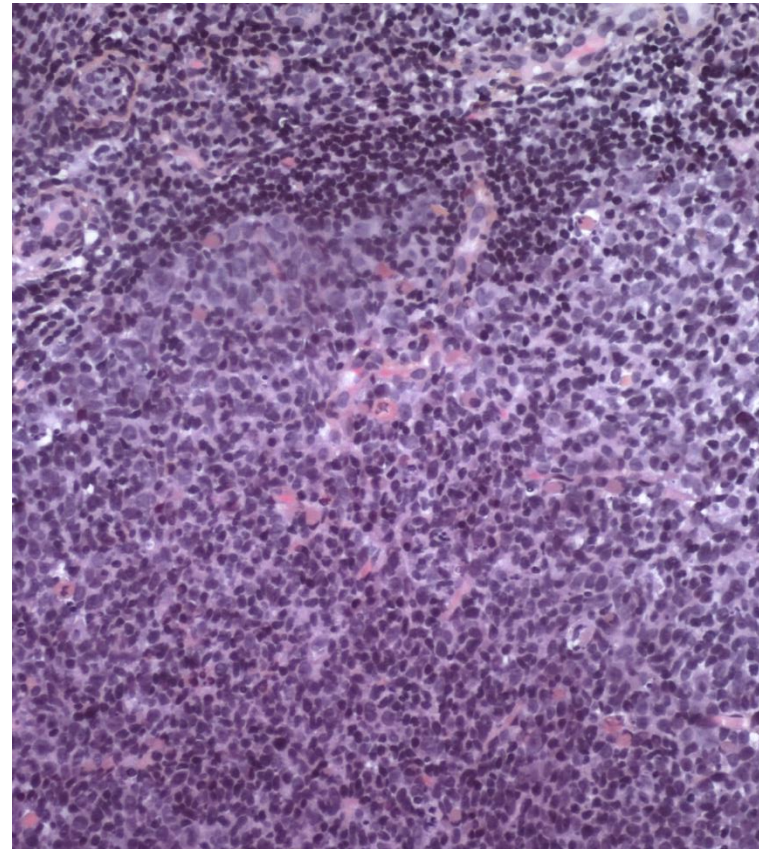
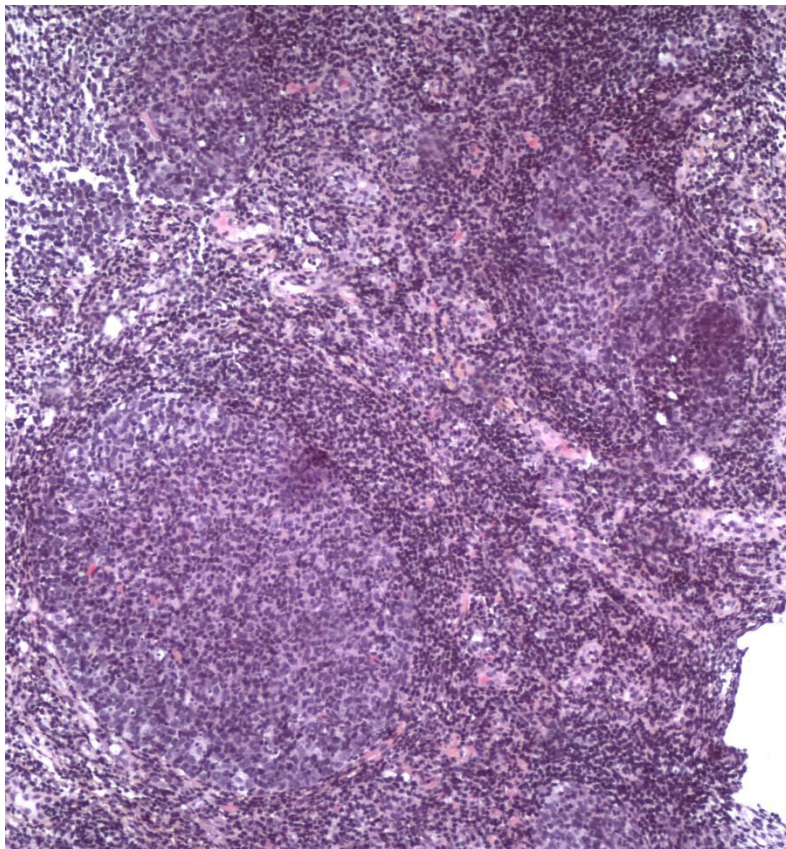
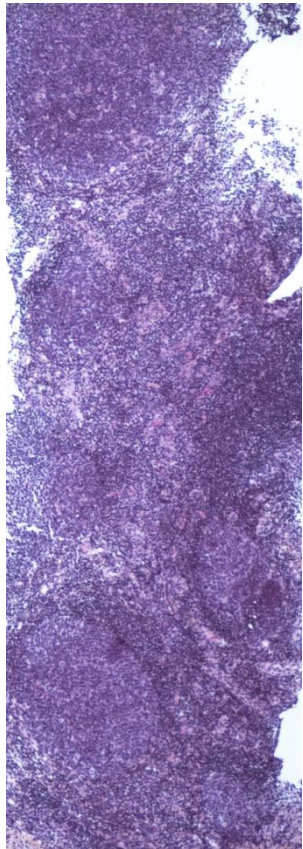
→ FISH BCL2 et BCL6 si phénotype anormale, en particulier CD10 négatif...

→ FISH 1p36: si les deux précédentes négatives (reste à évaluer)

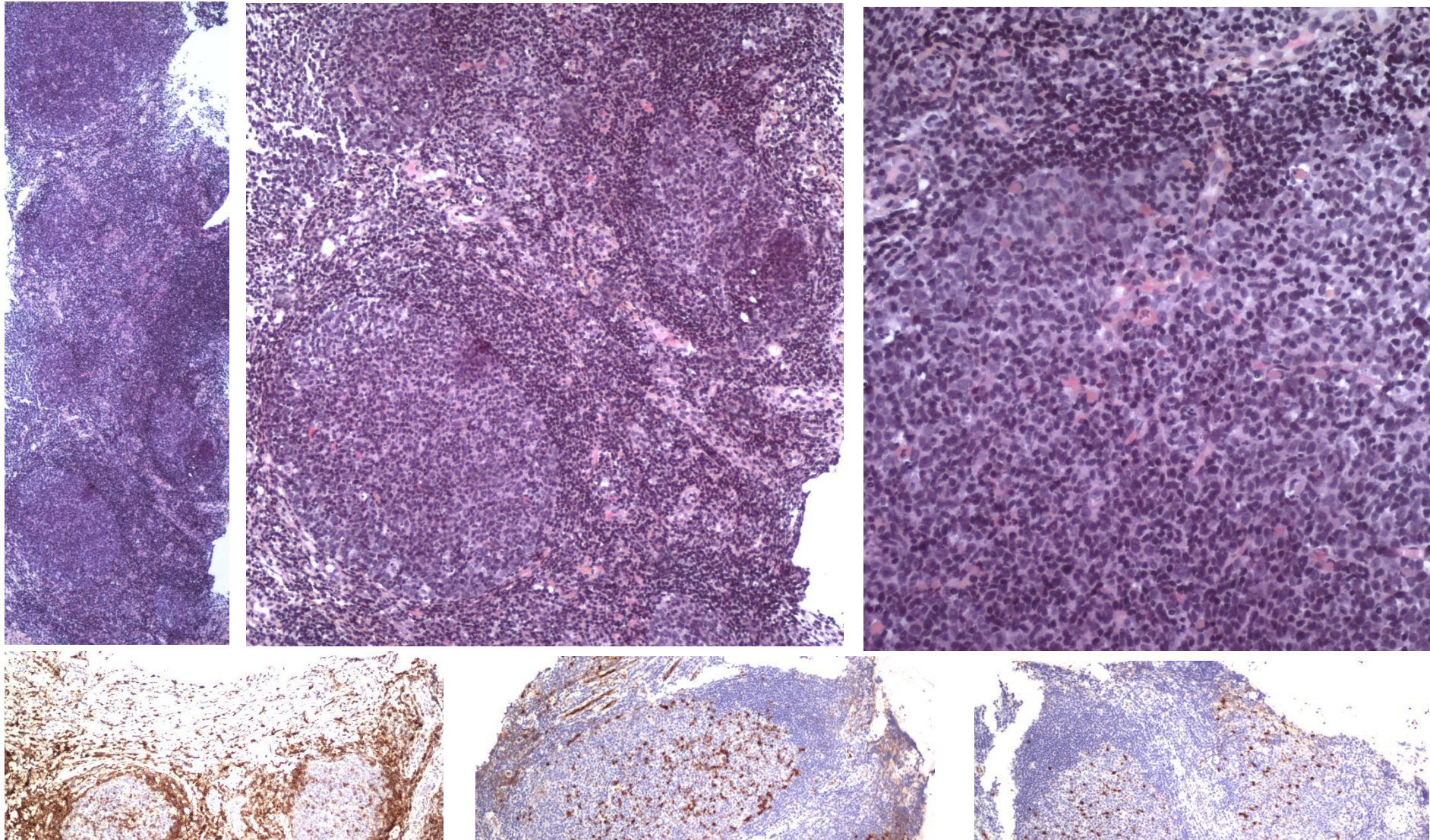
- **Clonalité B lymphocytaire :**

- si doute bénin/malin
- sa positivité peut renforcer la demande d'un nouveau prélèvement, ne pas forcément valider un lymphome sur un clone et certainement pas son typage
- si lecture BCL2 difficile, FISH non interprétables

Présence de follicules : CD5 négatif

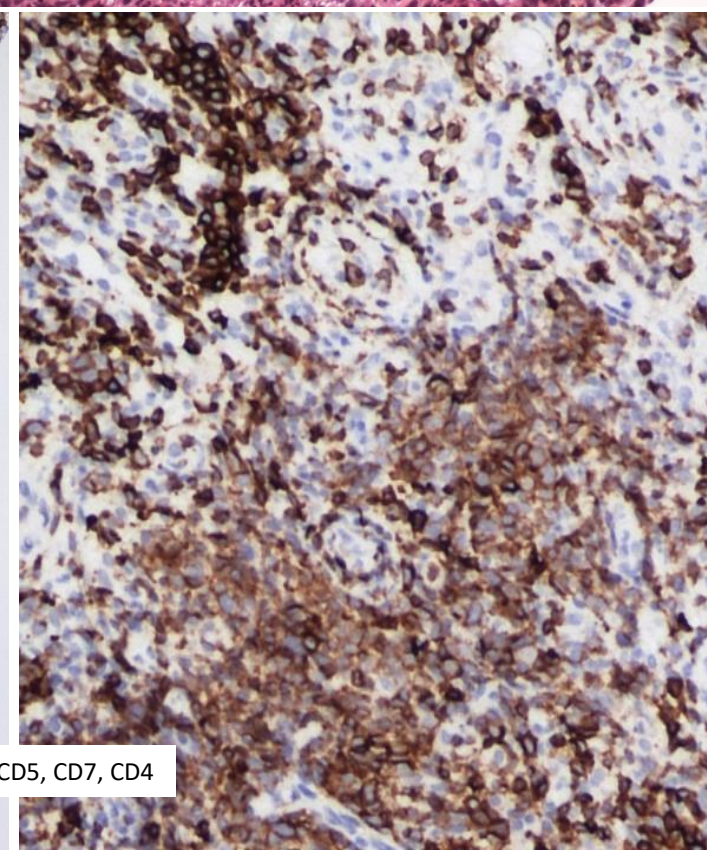
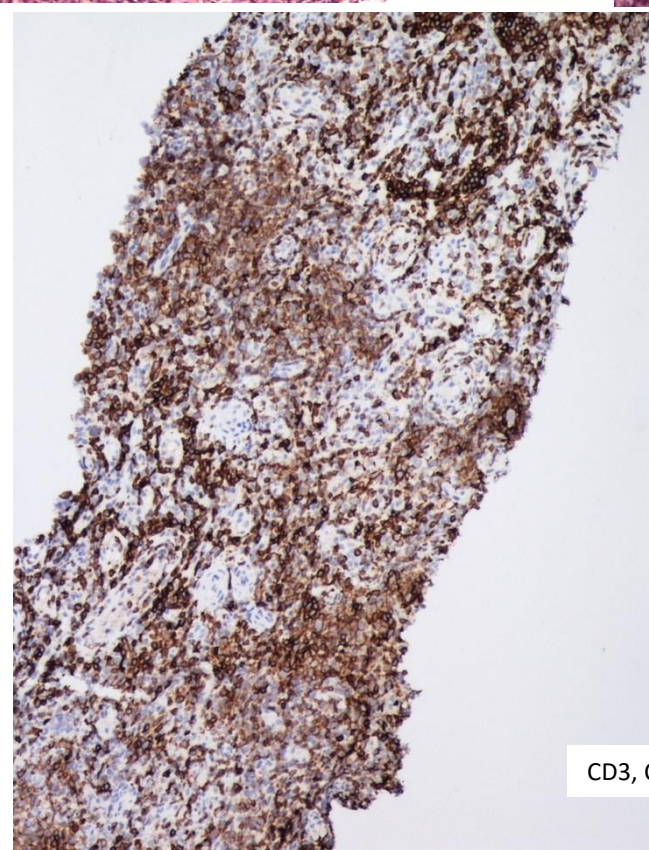
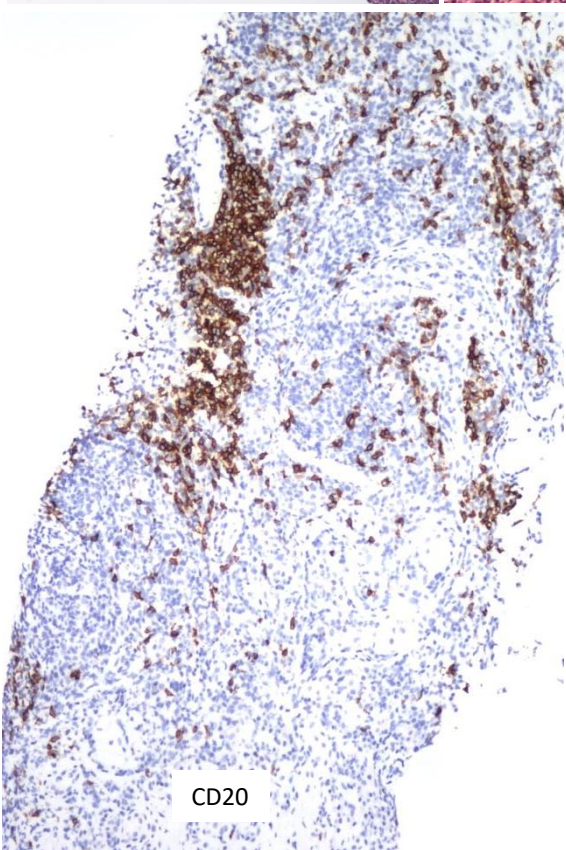
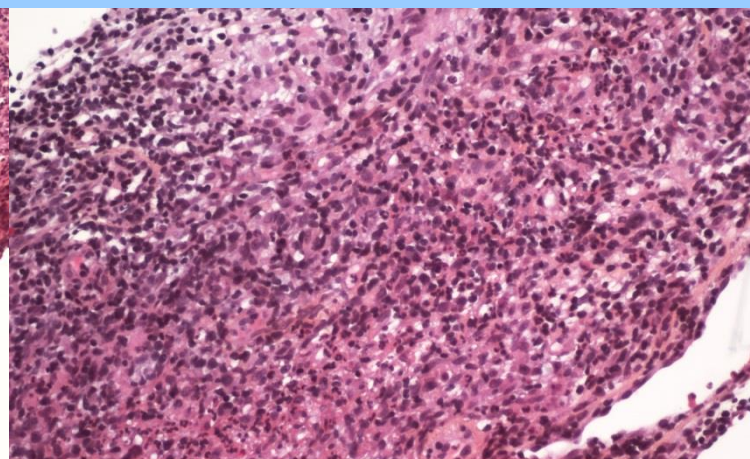
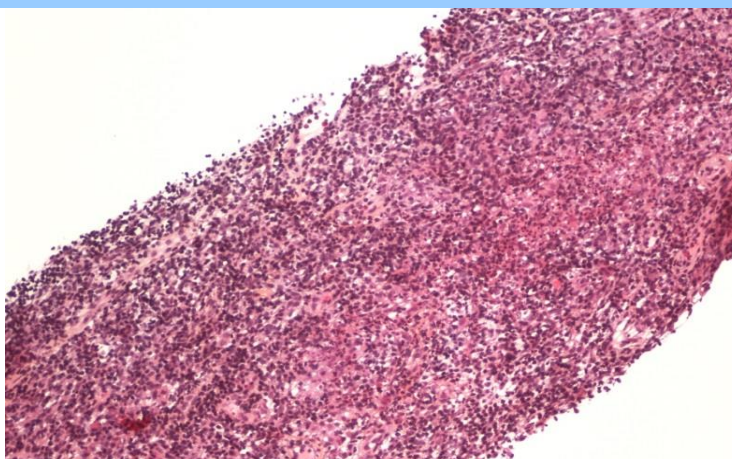
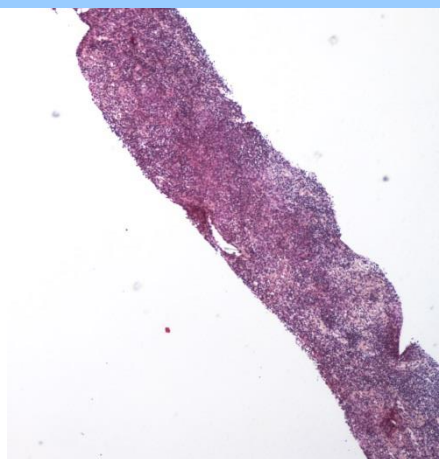


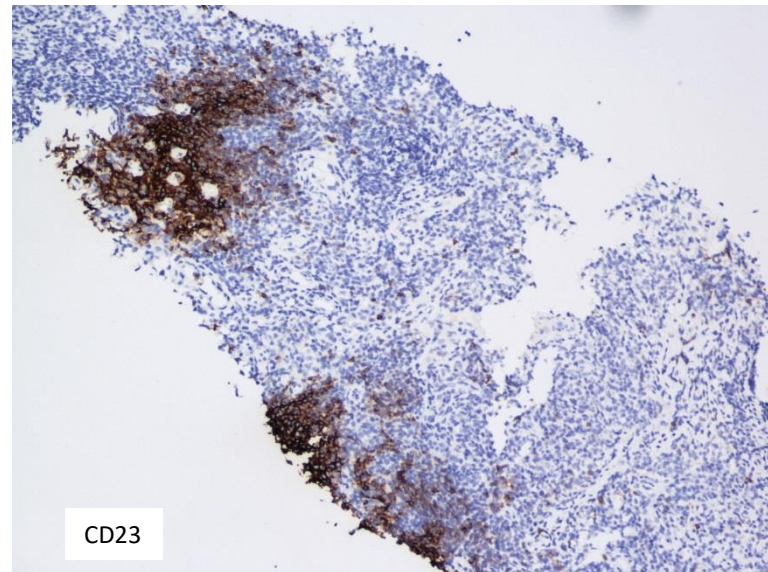
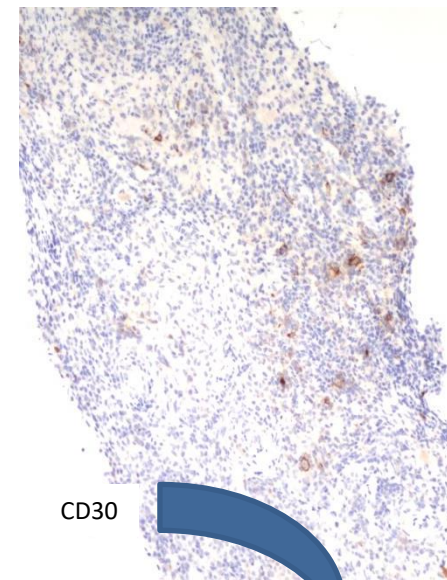
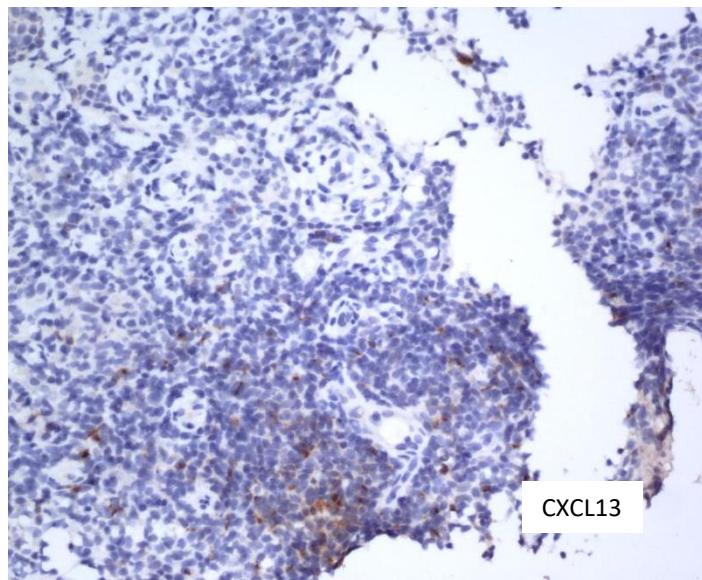
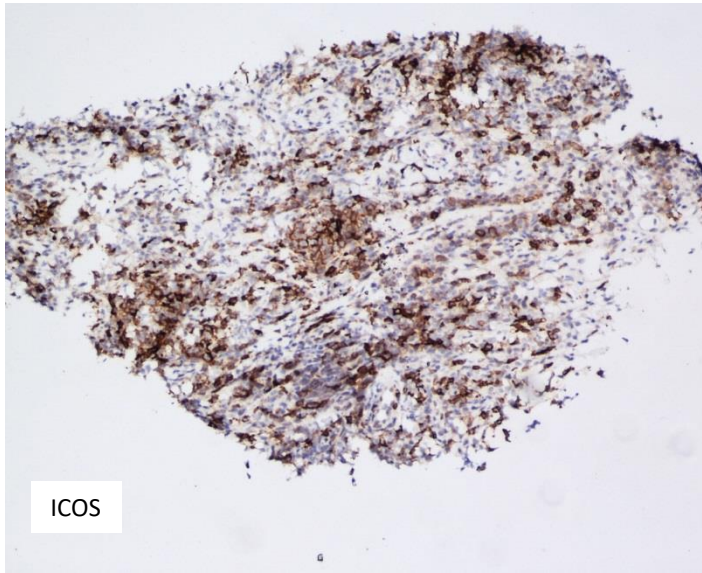
Présence de follicules : CD5 négatif



il s'agit de micro-fragments de tissu ganglionnaire lymphoïde d'allure réactionnelle polymorphe, sans arguments pour une localisation lymphomateuse. *En cas d'évolutivité notamment péjorative, d'autres prélèvements ciblés (biopsie-exérèse) peuvent se discuter.*

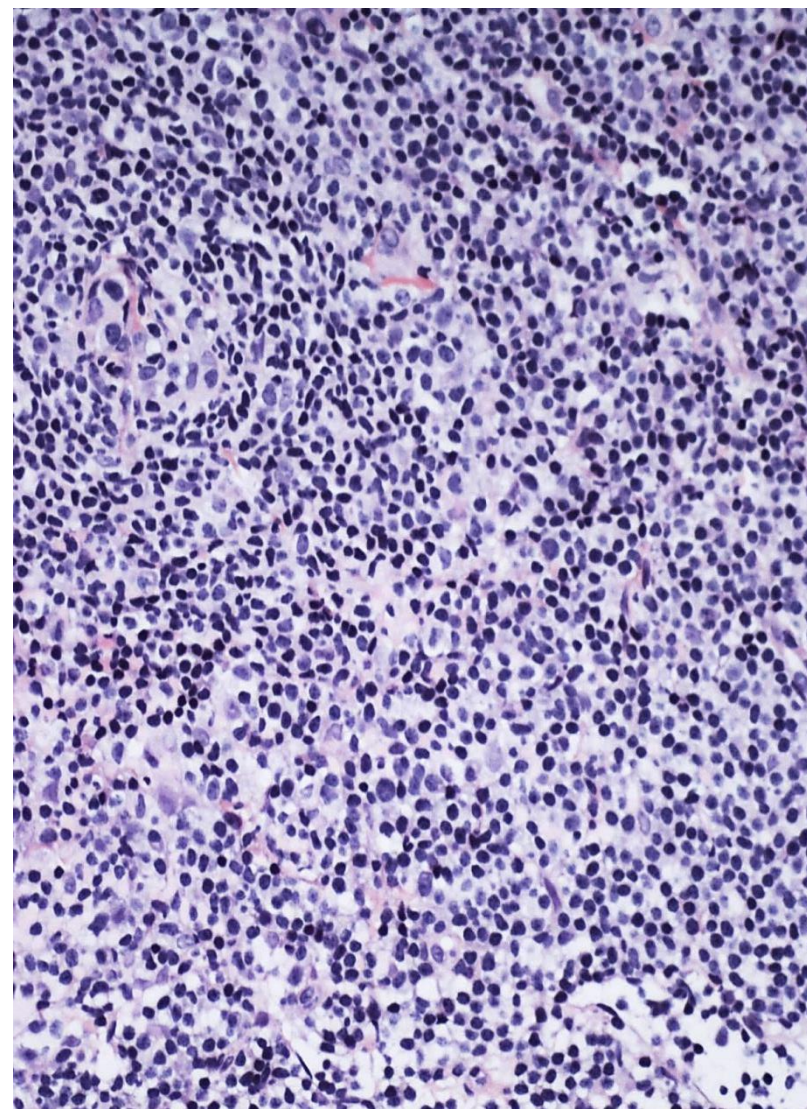
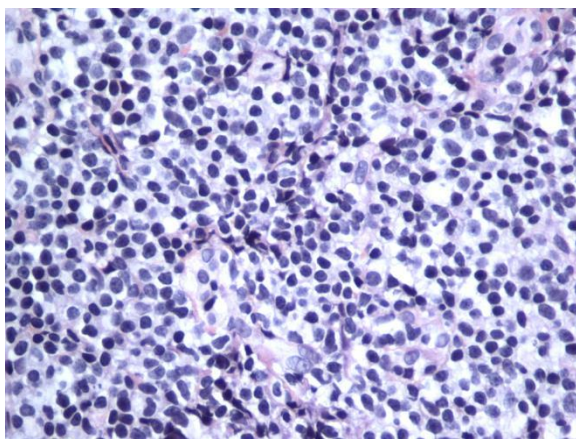
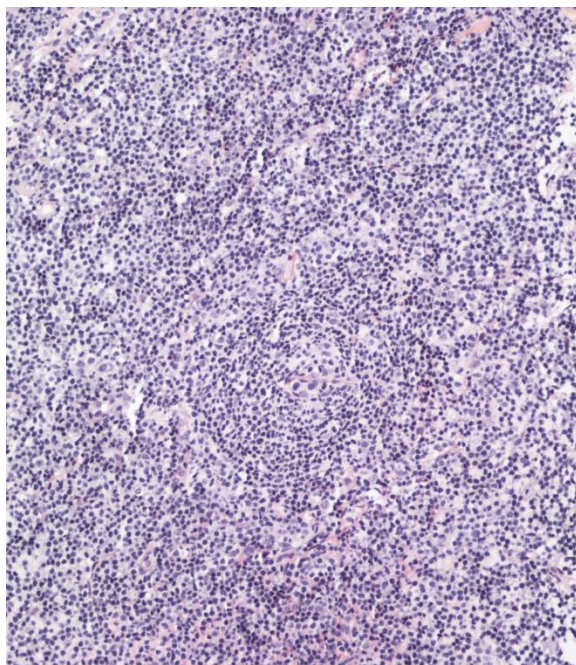
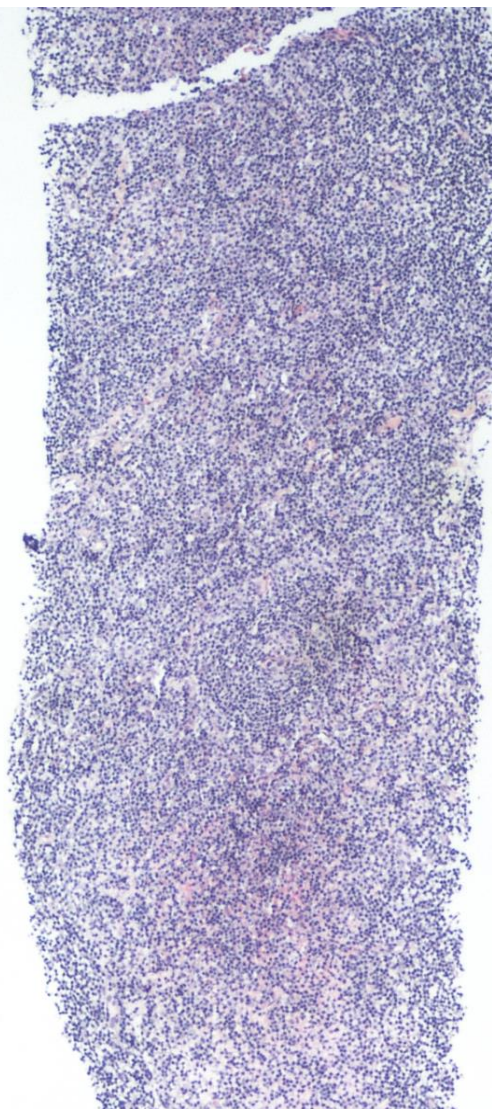
4 mois plus tard... Polyadénopathie sus et sous diaphragmatique, CRP 30, absence d'AEG, hypergammaglobulinémie, nodules cutanés





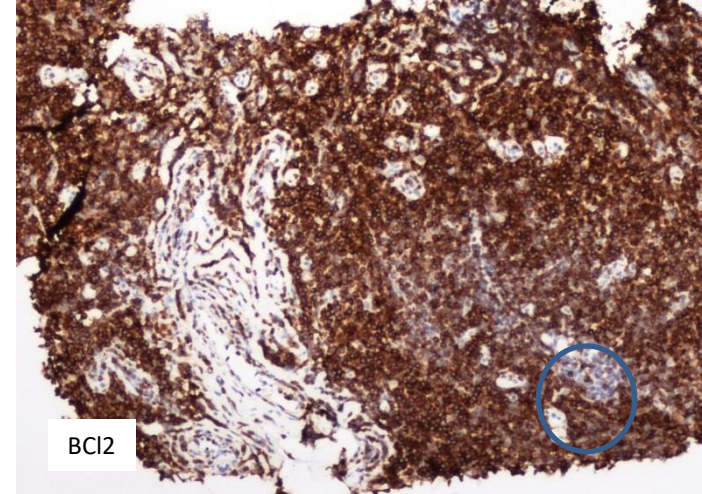
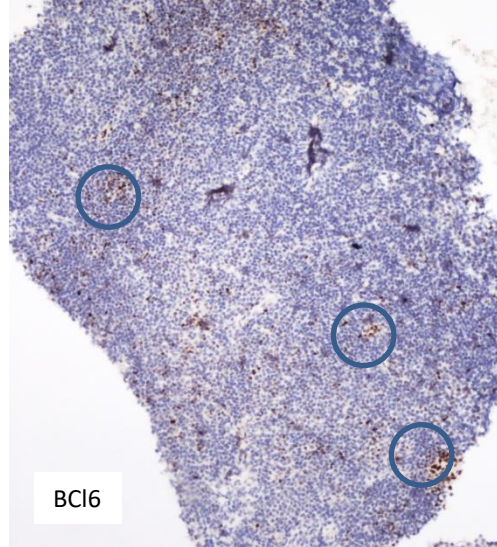
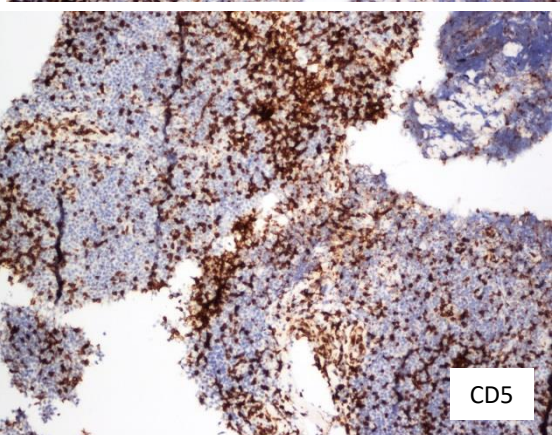
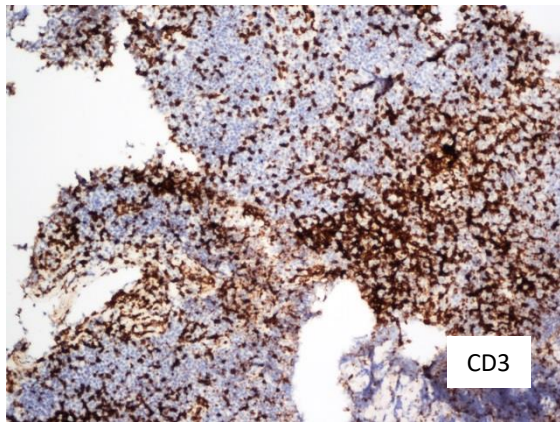
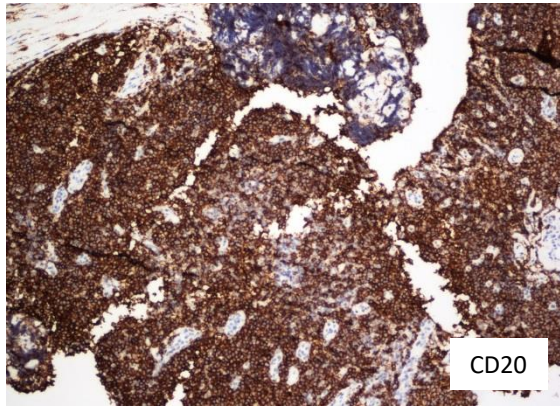
PAX5 positif,
EBERs et LMP négatif
CD15 négatif
Colorations spéciales négatives
Clone T (TCRG)
Profil B polyclonal Biomed 2
TLAI? LHC? NGS ...
Nouvelle biopsie Chirurgicale requise !

Présence de follicules : CD5 négatif

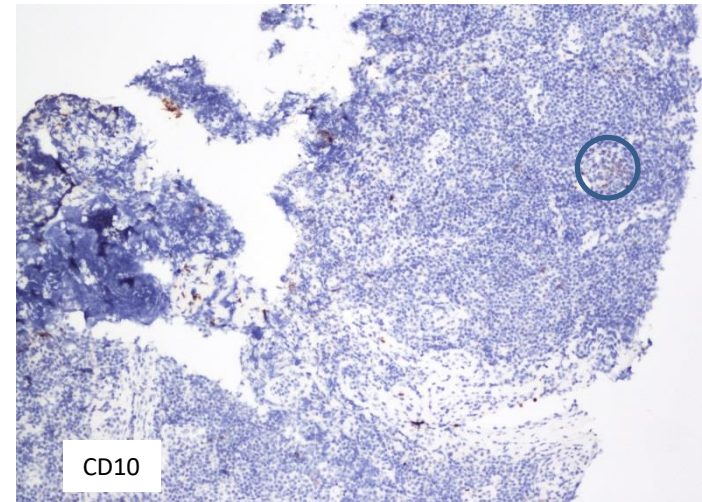
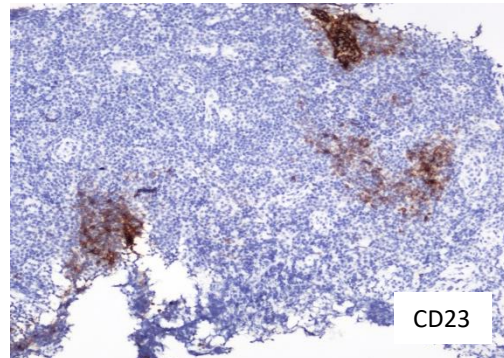


Présence de follicules CD5 négatif

Diagnostic de lymphome B petites cellules CD5- confirmé
(pas de clonalité nécessaire)

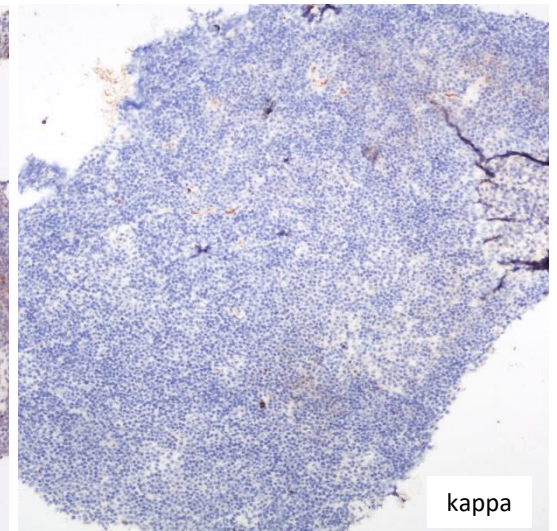
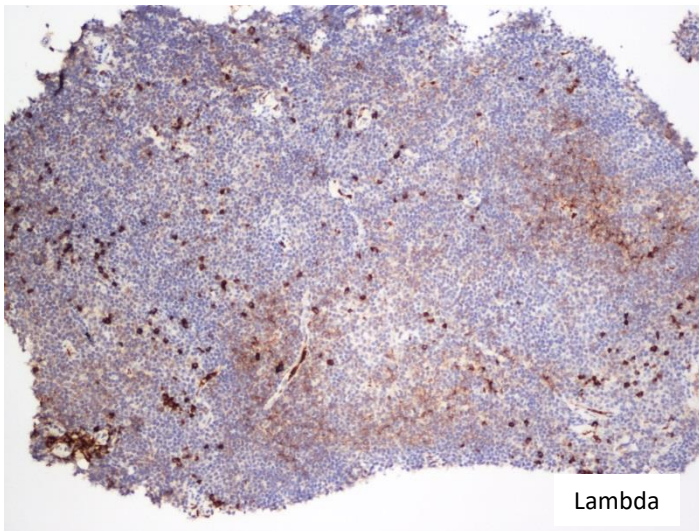
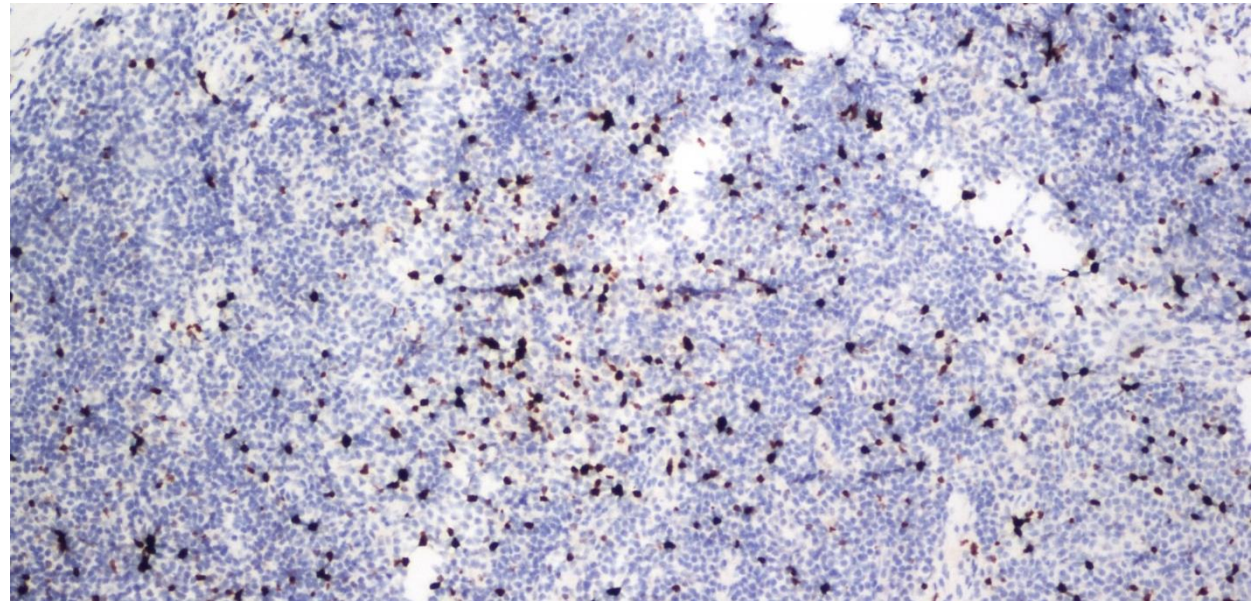
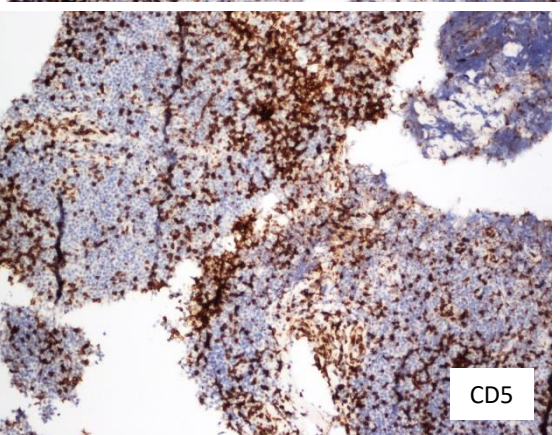
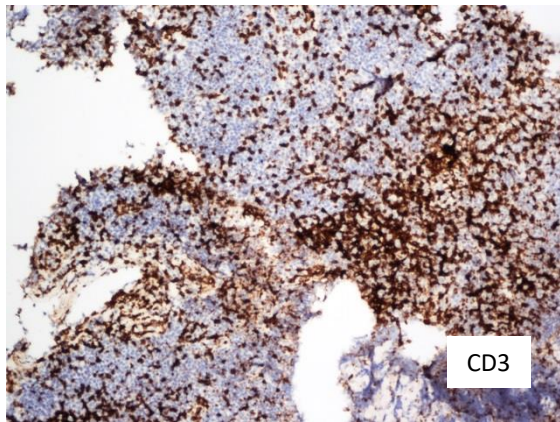
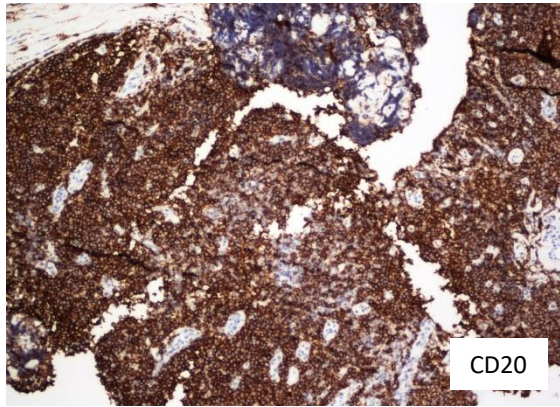


Marqueurs CG négatifs
Follicules résiduels BCL2-
Positivité BCL2 lymphome

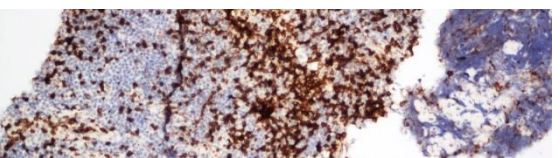
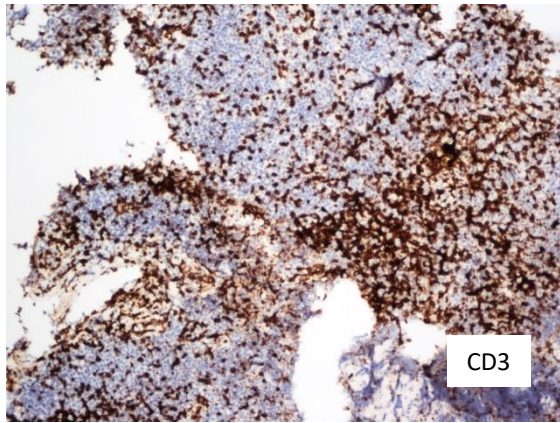
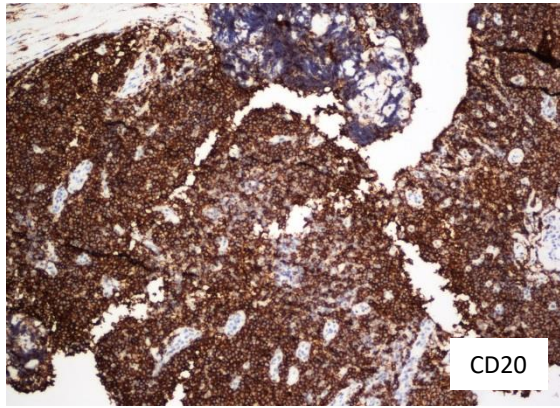


Présence de follicules CD5 négatif

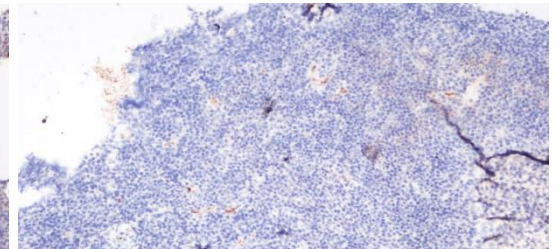
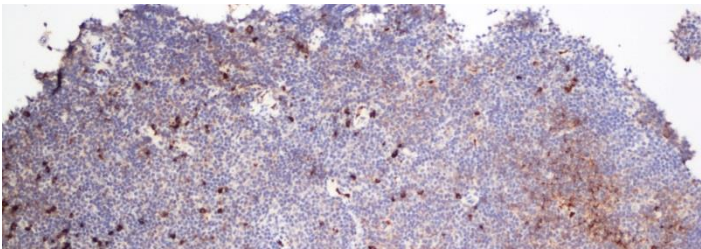
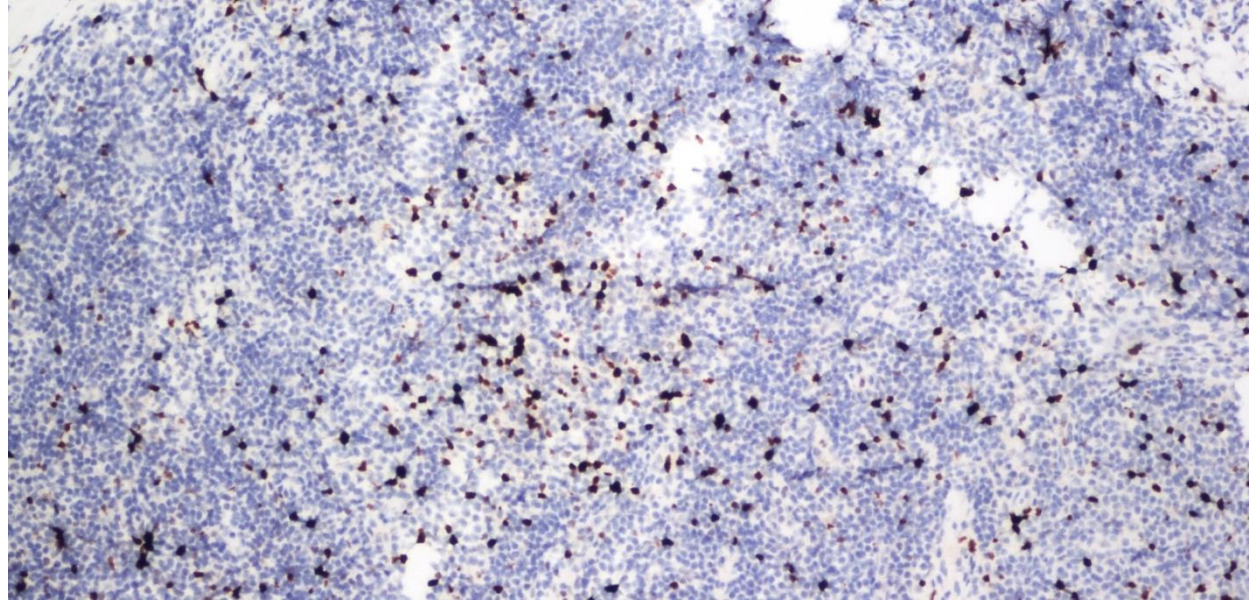
Ki67 <5%, monotypie lambda
Lymphome de la zone marginale



Présence de follicules CD5 négatif



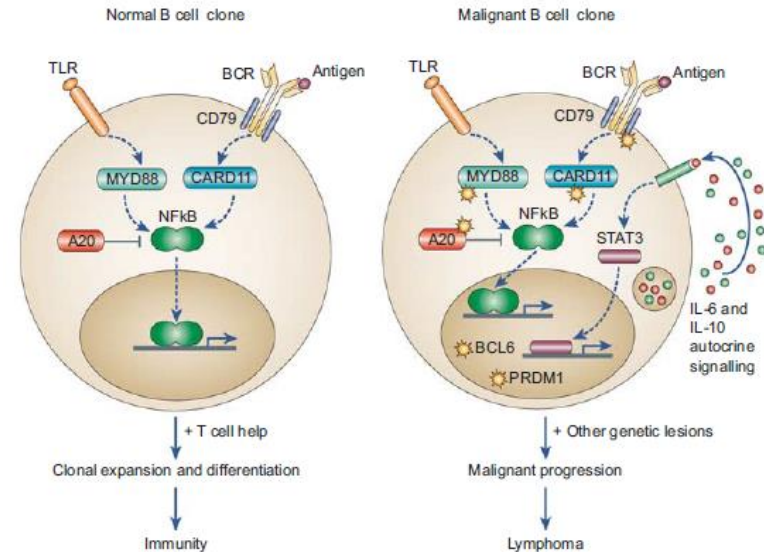
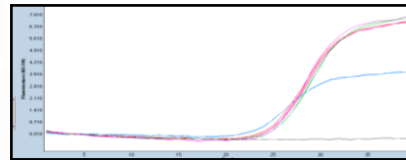
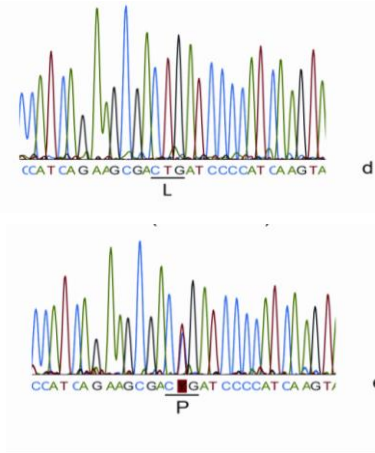
Ki67 <5%, monotypie lambda
Lymphome B de la zone marginale



L'aspect morphologique et phénotypique est en faveur d'un lymphome B de la zone marginale. Du fait de la présence d'une monotypie lambda, existe-t-il un pic monoclonal ? Une recherche de MYD88/L265P est en cours afin d'éliminer formellement un lymphome lympho-plasmocytaire. Complémentaire: absence de mutation de MYD88 L265p, lymphome de la zone marginale confirmé.

Mutation MYD88 L265p : lymphomes lympho-plasmocytaires

Jeelall Immunol Cell Biol 2011

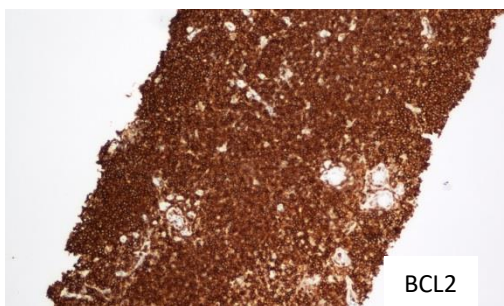
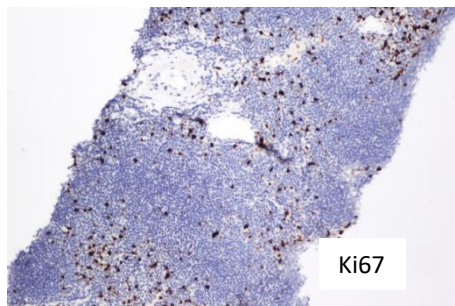
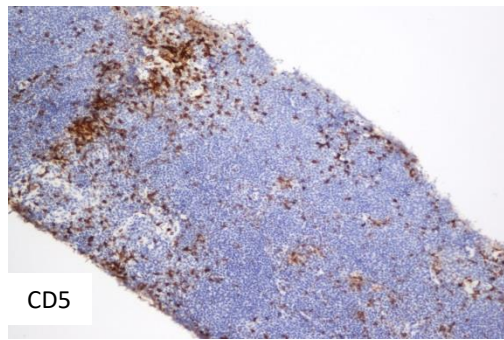
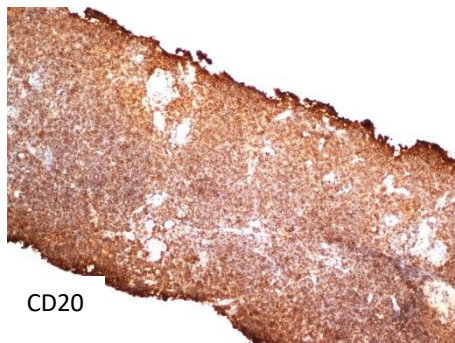
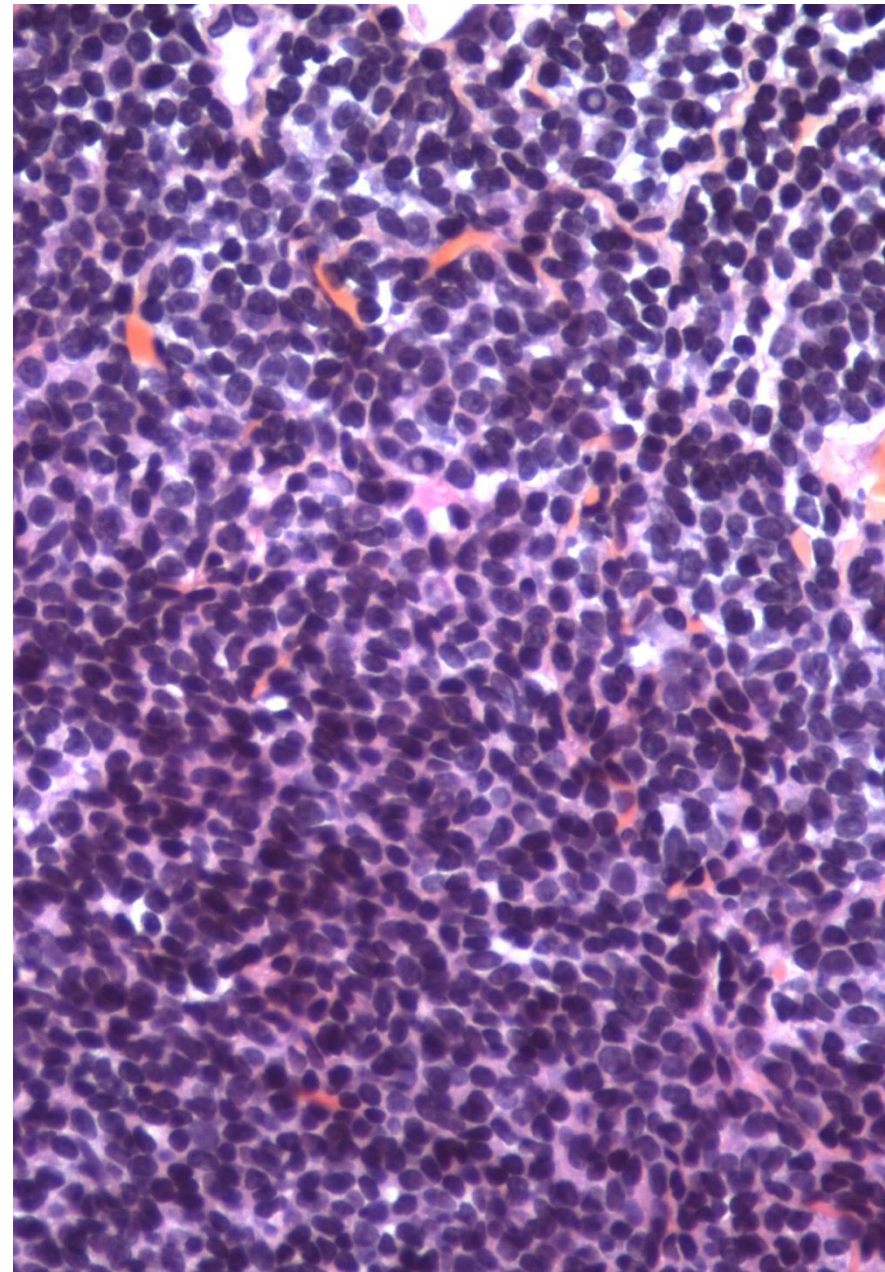
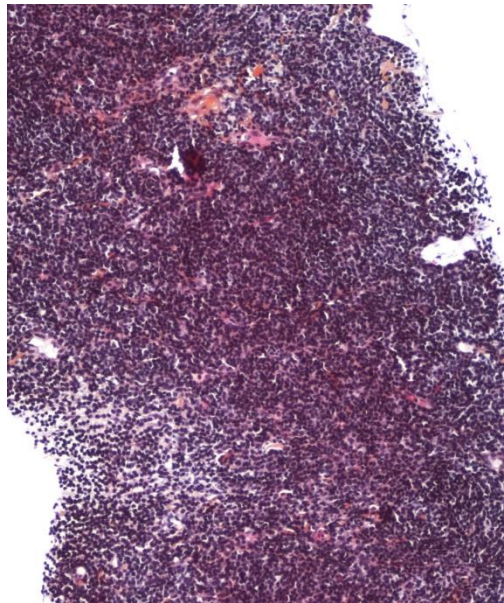


90% des lymphomes lympho-plasmocytaires (IgM)
 50% MGUS IgM
 0% myélome
 0% non-IgM MGUS
 <5% lymphomes de la zone marginale

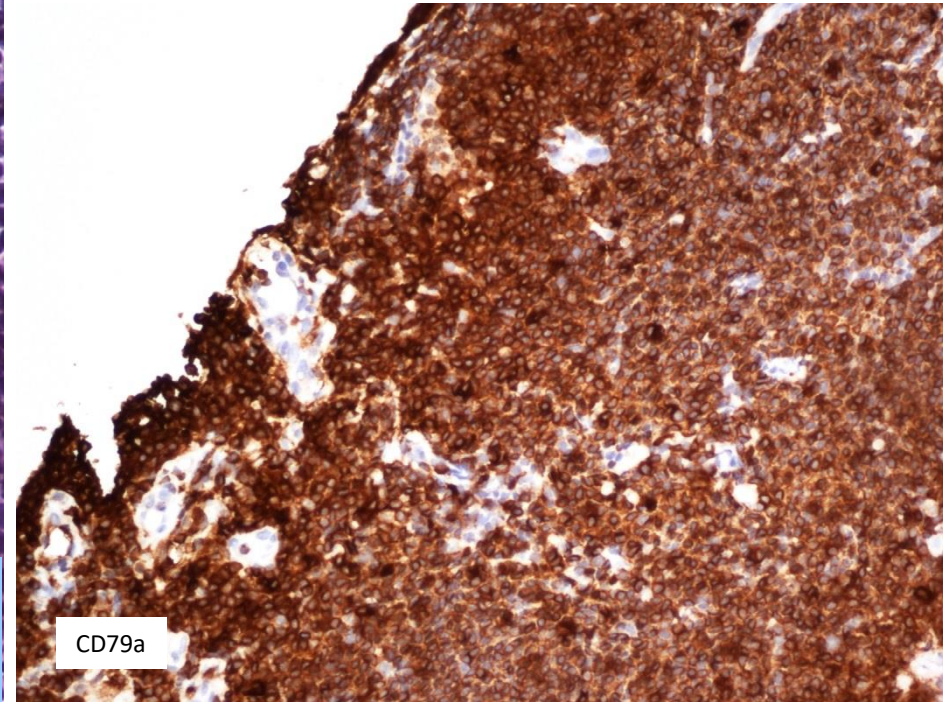
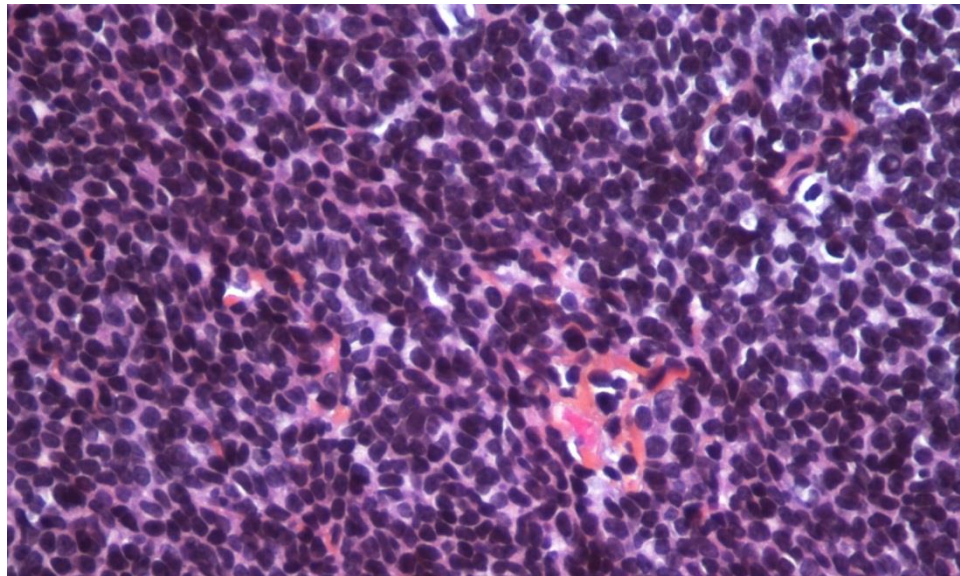
- Complexe avec IRAK1 et IRAK4
- Cascade de phosphorylation
- Activation NF-kappaB – STAT3
- Survie des cellules

Mais aussi LBDGC NON GC (activé) extra-ganglionnaire (SNC, peau, testicule...)

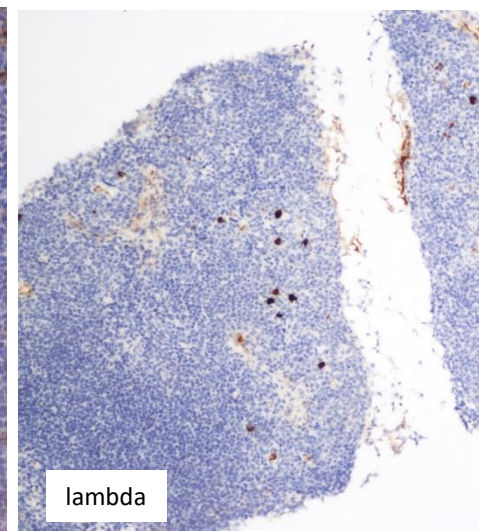
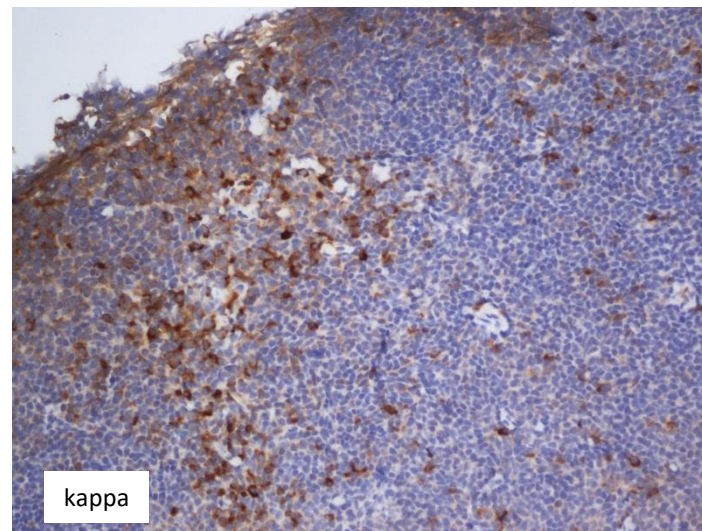
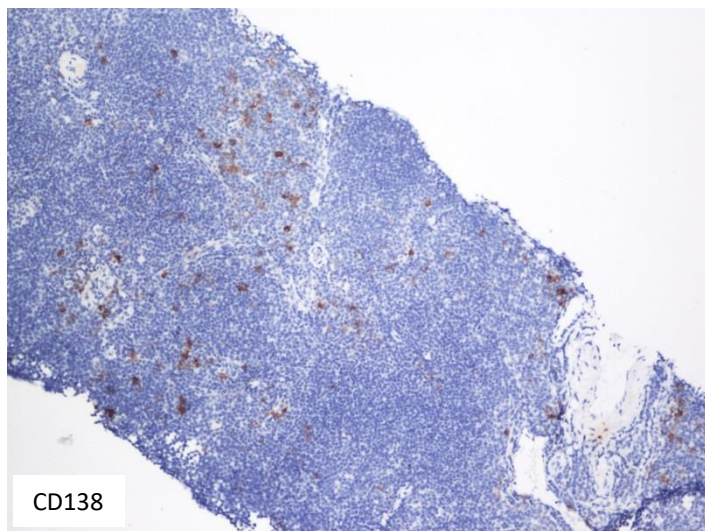
Présence d'une différenciation plasmocytaire CD5 négatif



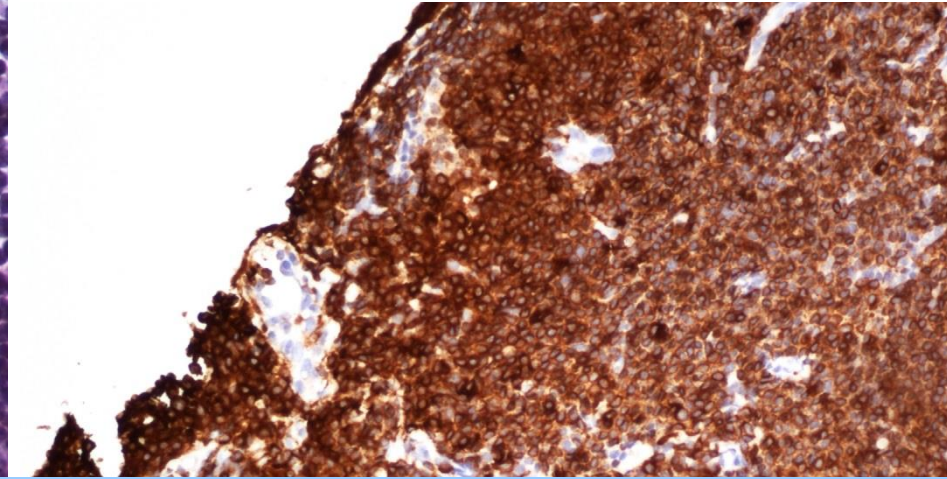
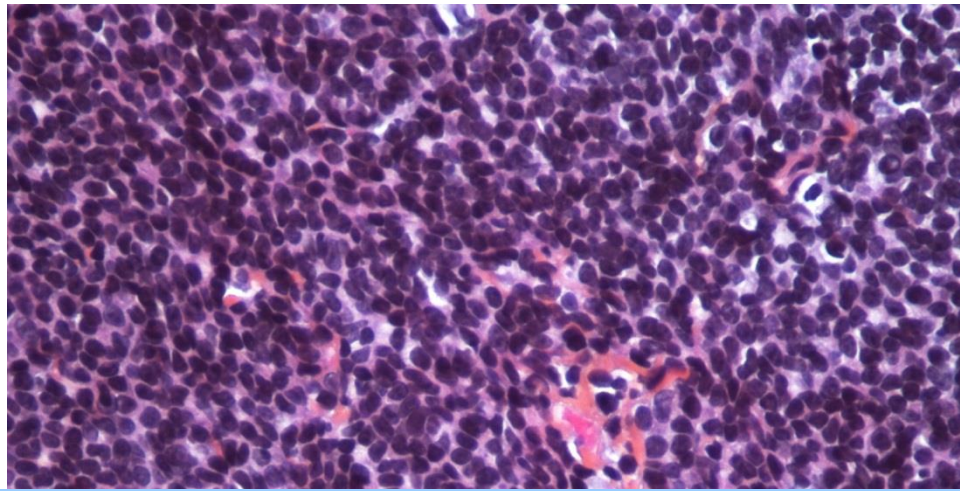
Présence d'une différenciation plasmocytaire CD5 négatif



Pic monoclonal?
Mutation MYD88 L265p ?



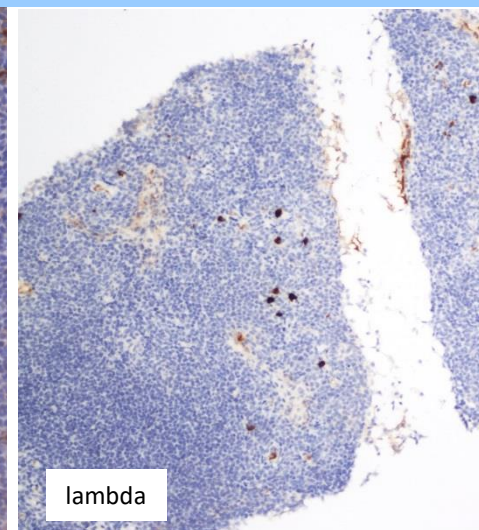
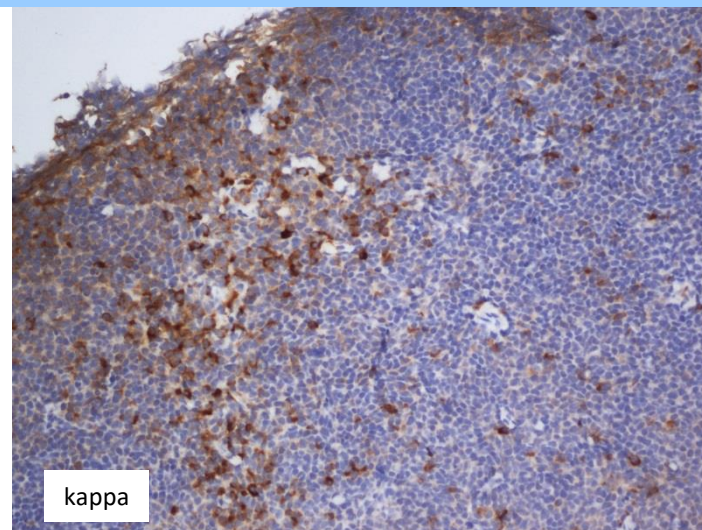
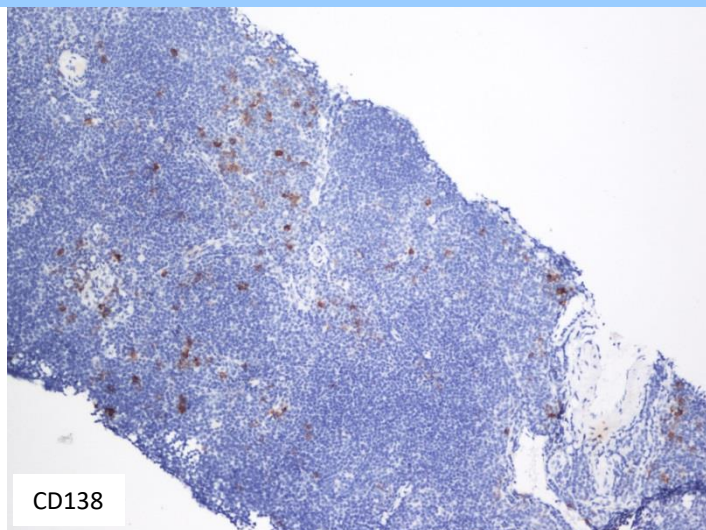
Présence d'une différenciation plasmocytaire CD5 négatif



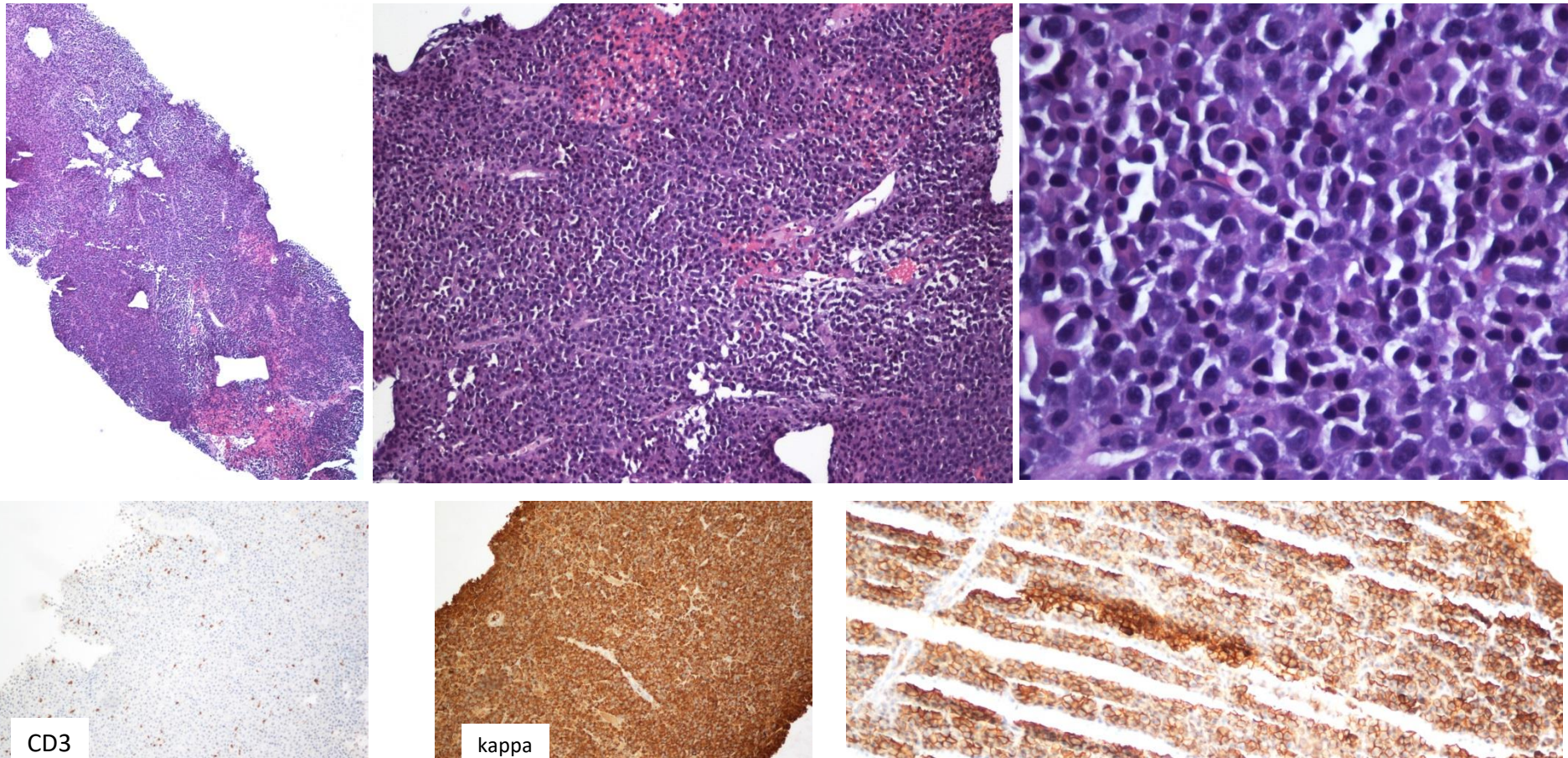
Résultat : présence de la mutation de MYD88 L265p

Biologie: présence d'un pic monoclonal IgM

Diagnostic : lymphome B Lympho-plasmocytaire qui dans ce contexte de pic à IgM et de mutation de MYD88 L265p peut s'intégrer dans le cadre d'une maladie de Waldenström



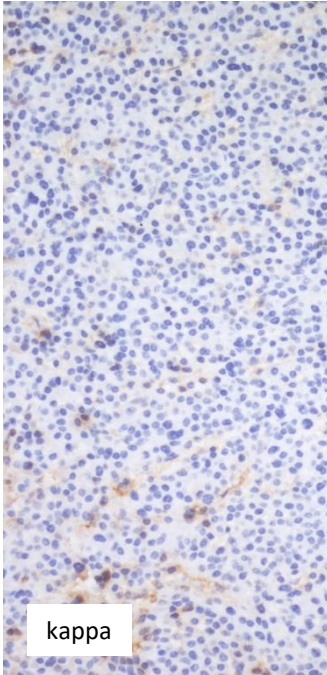
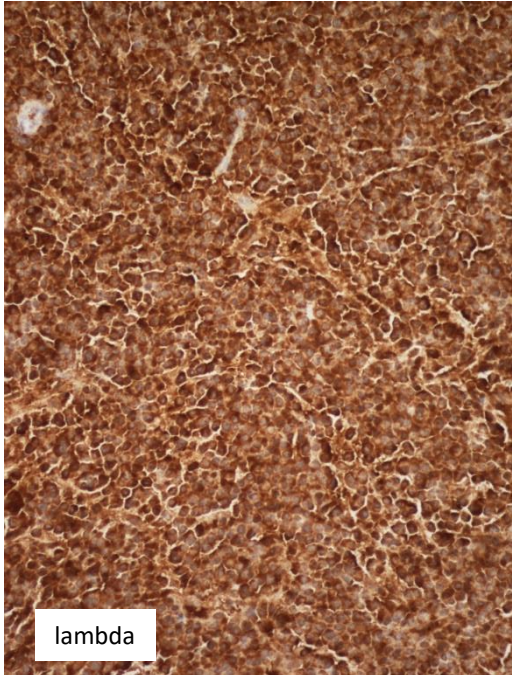
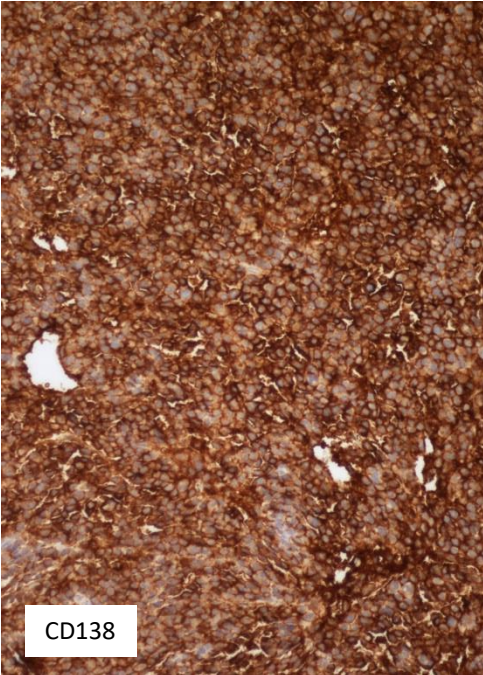
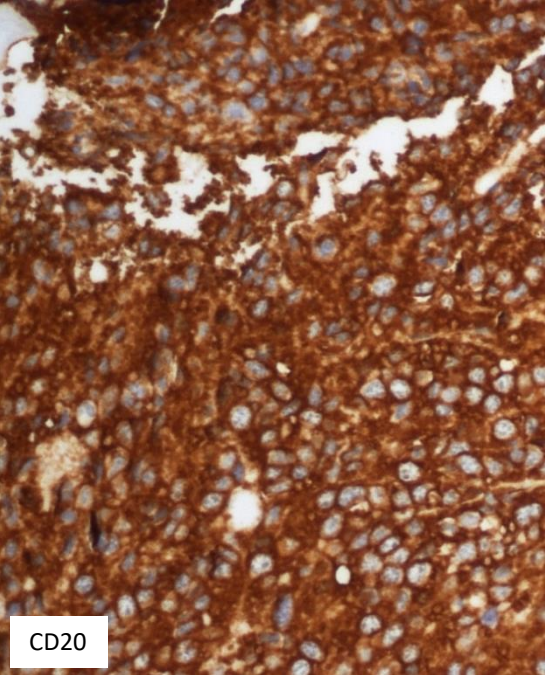
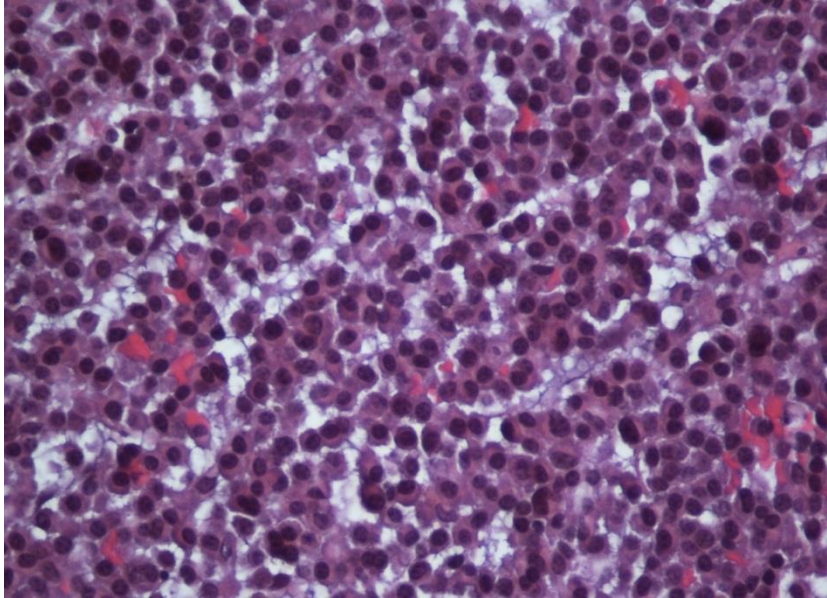
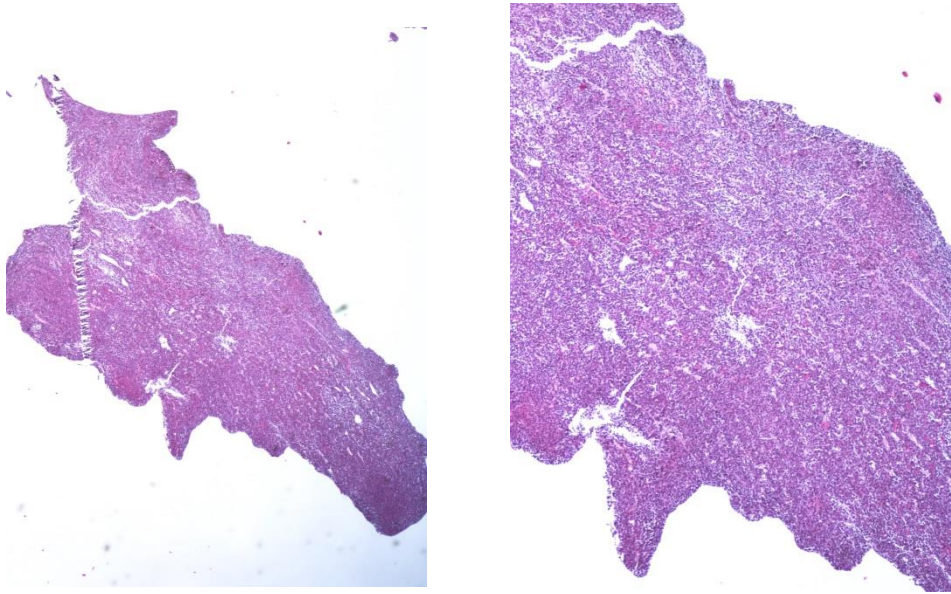
Présence d'une différenciation plasmocytaire CD5 négatif



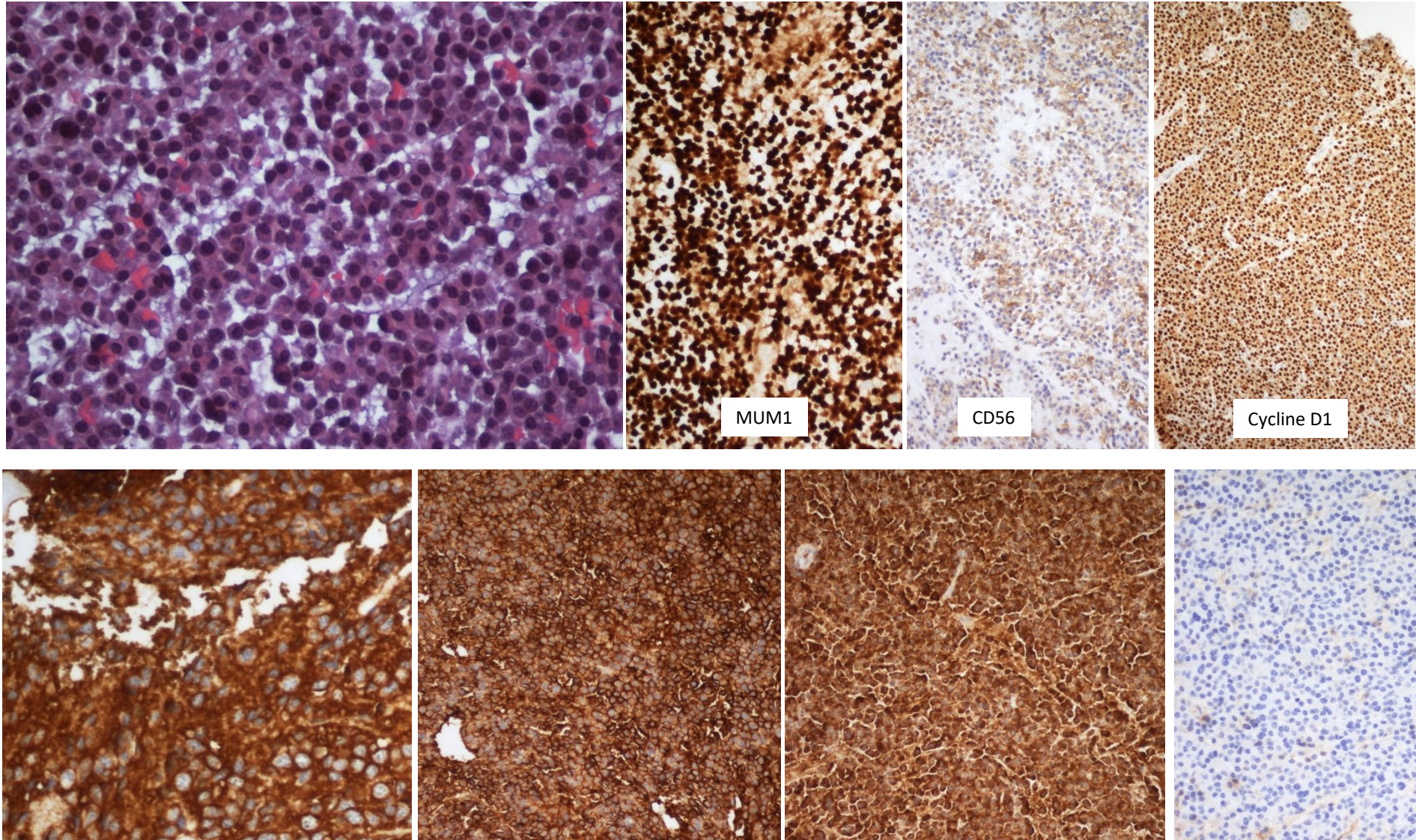
Prolifération plasmocytaire monotypique kappa à type de plasmocytome (extra-osseux ou osseux). Afin de ne pas méconnaître la localisation d'un myélome une confrontation aux données cliniques, biologiques et radiologiques est nécessaire

Attention en fonction du site (extra-ganglionnaire, extra-osseux) et de la clinique quelques cas de lymphome de la zone marginale à différenciation plasmocytaire marquée peuvent être discutés.

Présence d'une différenciation plasmocytaire CD5 négatif



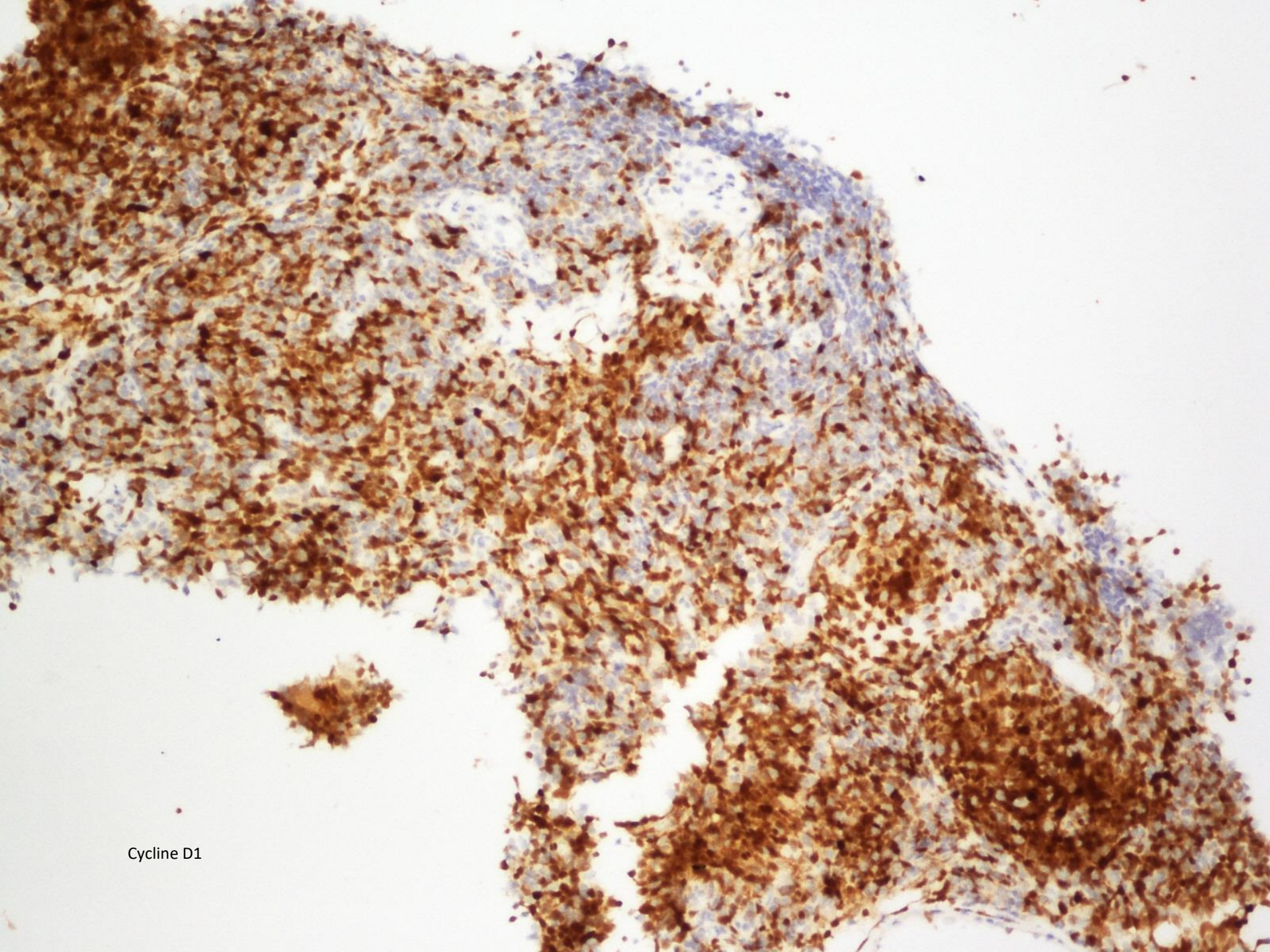
Présence d'une différenciation plasmocytaire CD5 négatif



Prolifération plasmocytaire monotypique lambda, cycline D1 positive. L'expression de la cycline D1 est secondaire soit à t(11;14) soit à une hyperdiploïdie (non décrite à ce jour dans les plasmocytomes extra-osseux).

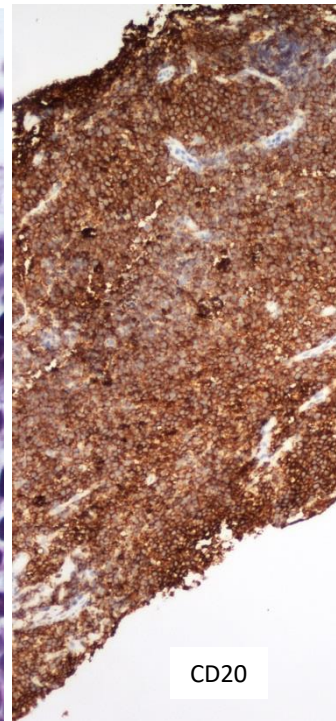
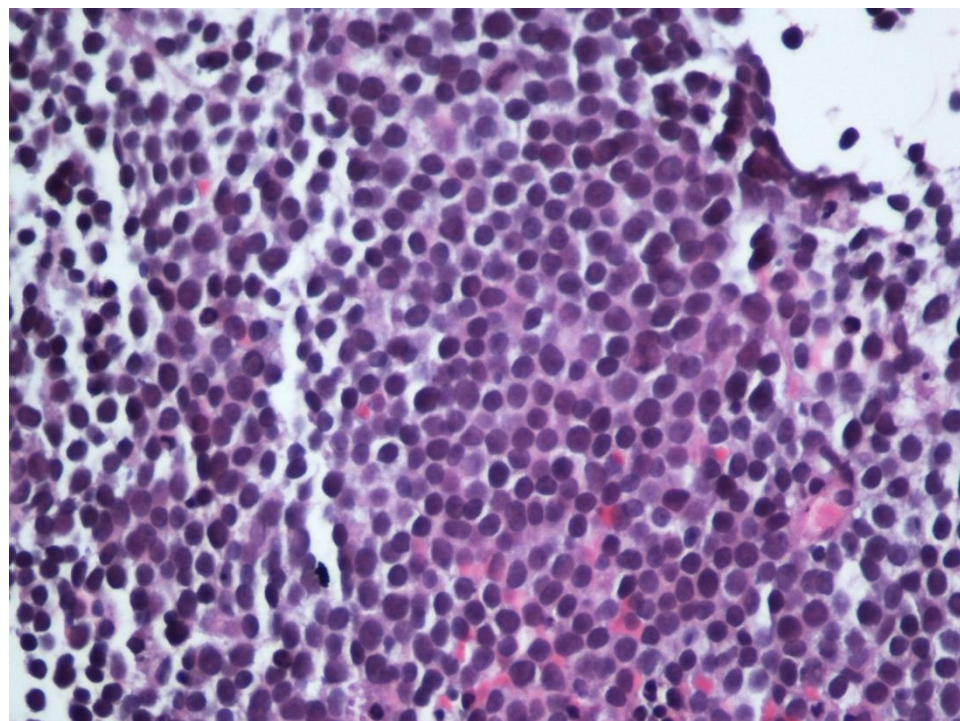
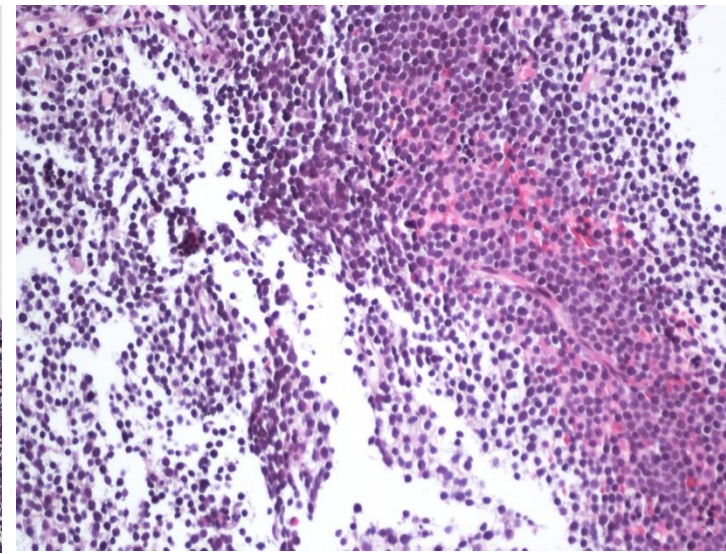
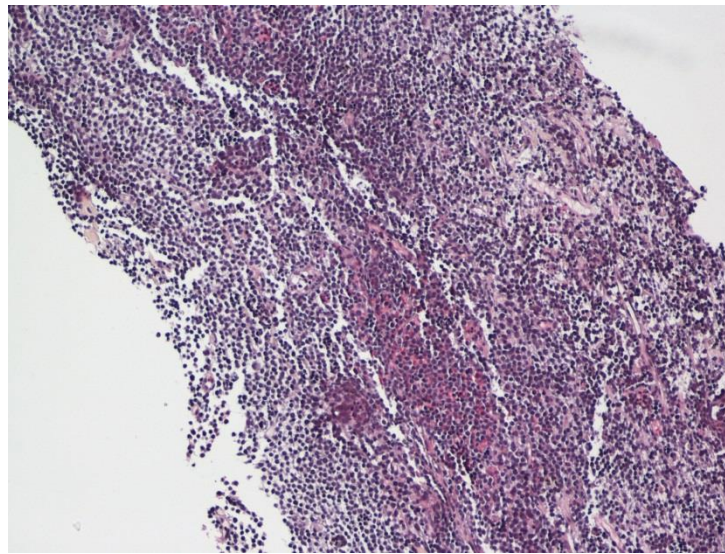
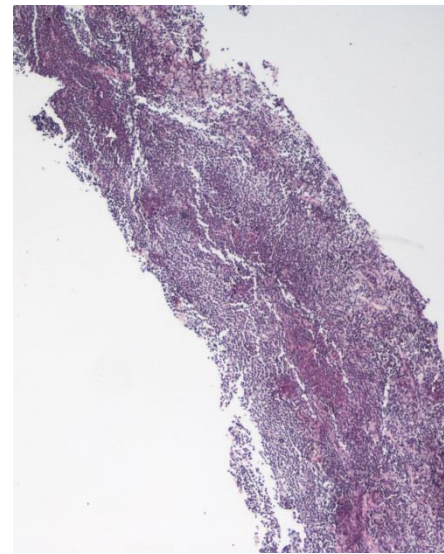
Spectre des proliférations à différenciation plasmocytaire

	Myélome	Plasmocytome osseux	Plasmocytome extra-osseux
CD20	10-20%	10-20%	Si positif et pic IgM L. Lympho-plasmocytaire ... Intérêt mutation MYD88 L265p IgA ou IgG difficile...
CD56	75-80%	75-80%	Moins fréquent, plus faible
CD117	20-35%	20-35%	?
Cycline D1	t(11;14) 16% Hyperdiploïdie	t(11;14) 16% Hyperdiploïdie	CyclineD1 négative Absence de t(11;14)

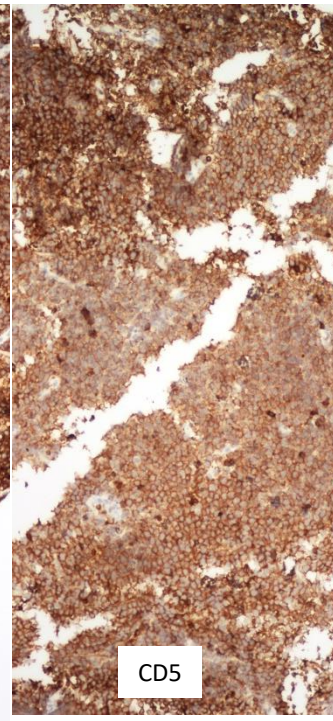


Cyclin D1

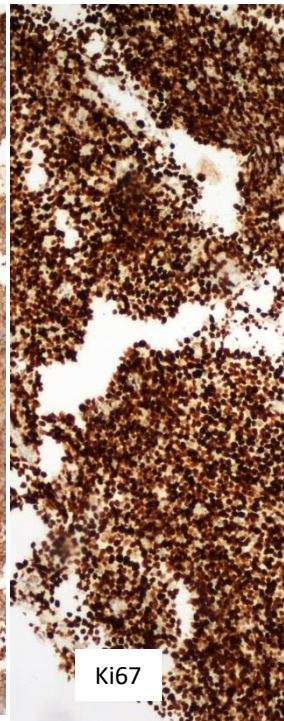
Diffus (absence de follicules) CD5 positif



CD20

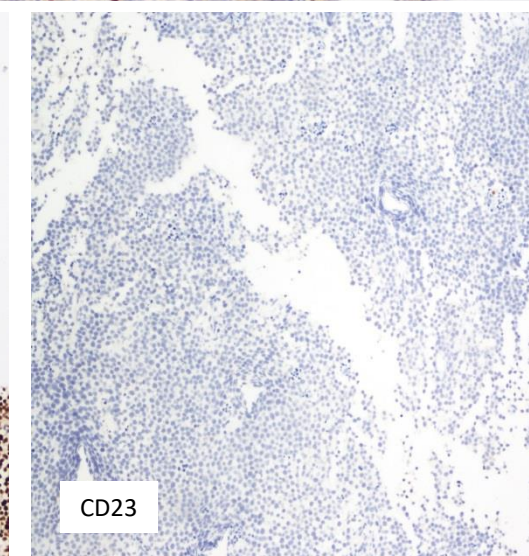
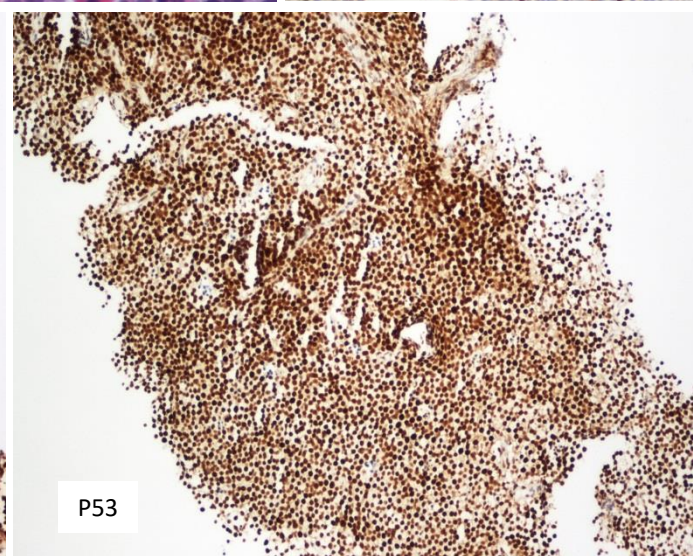
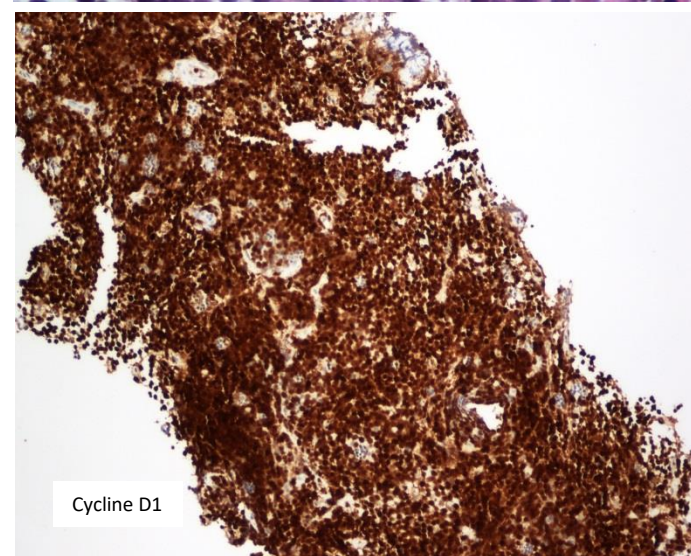
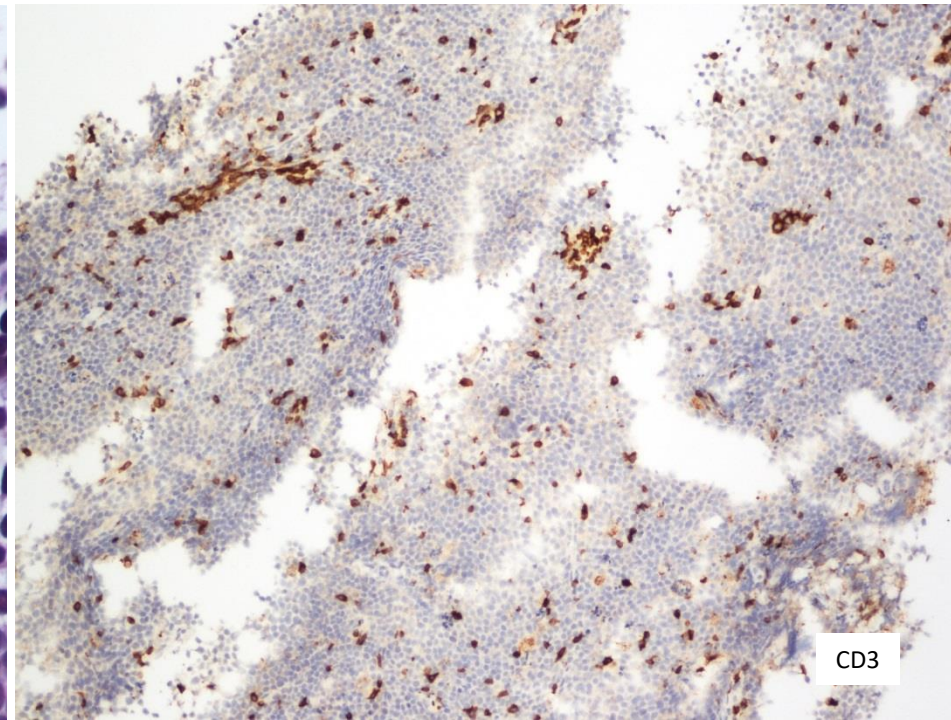
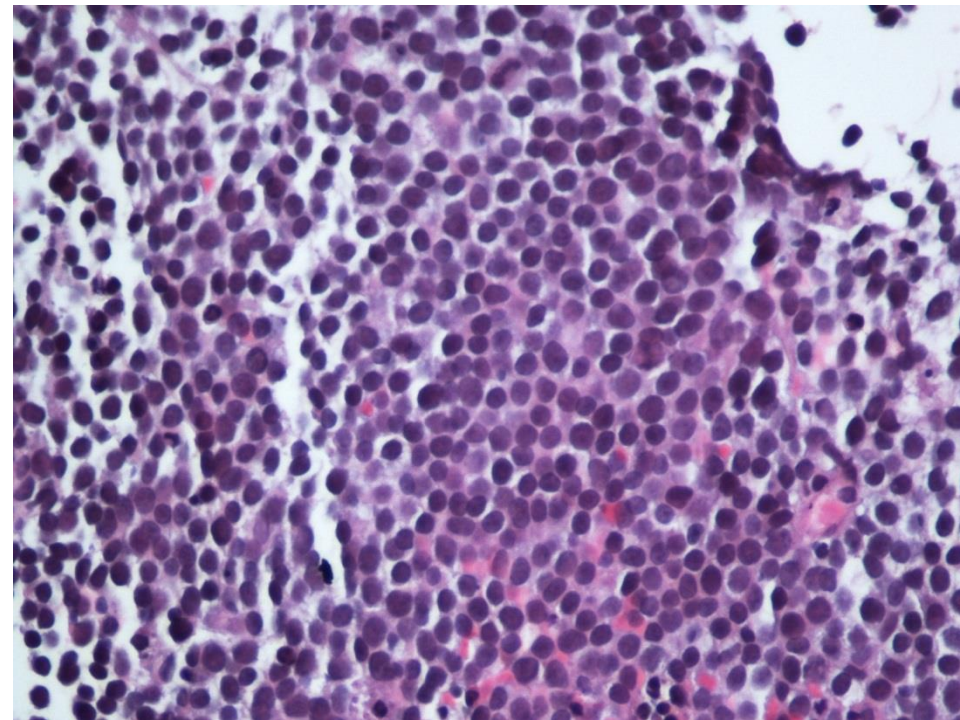


CD5

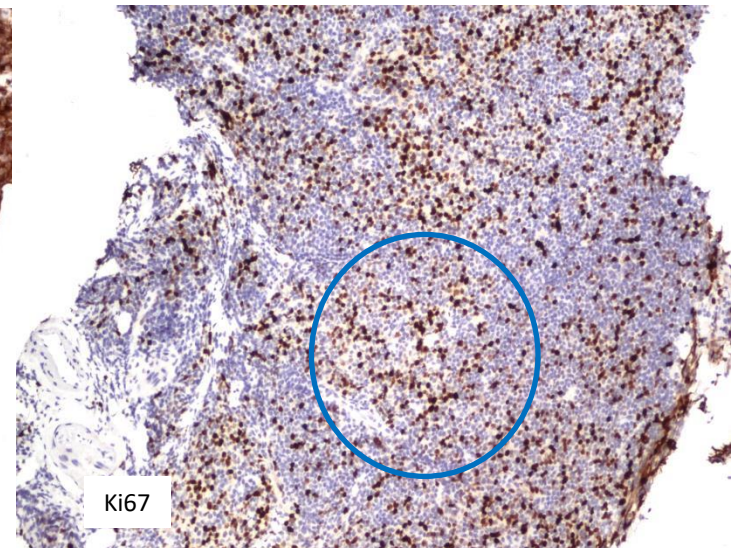
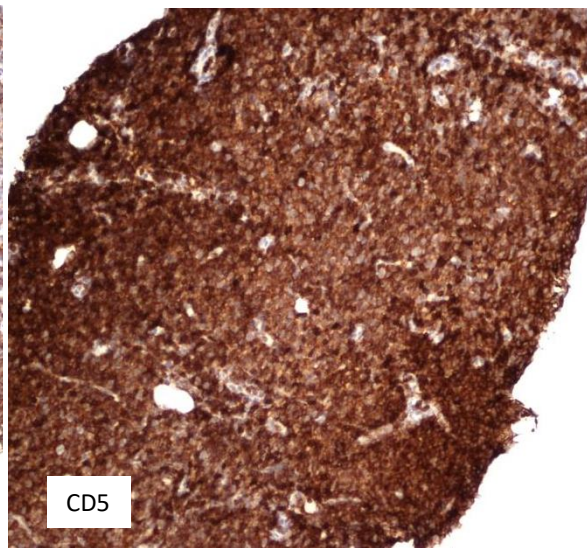
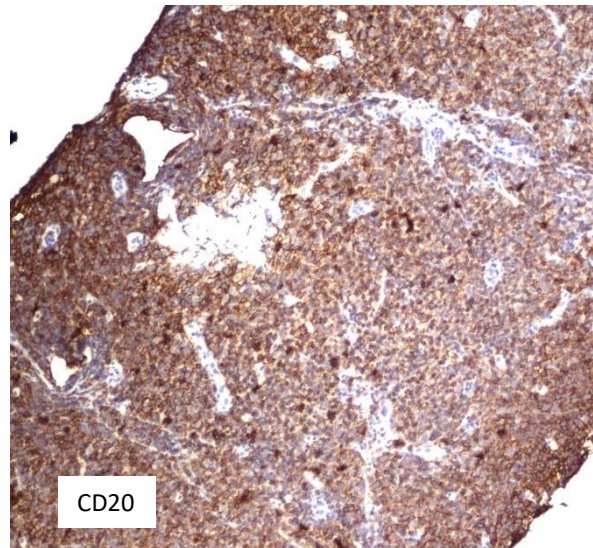
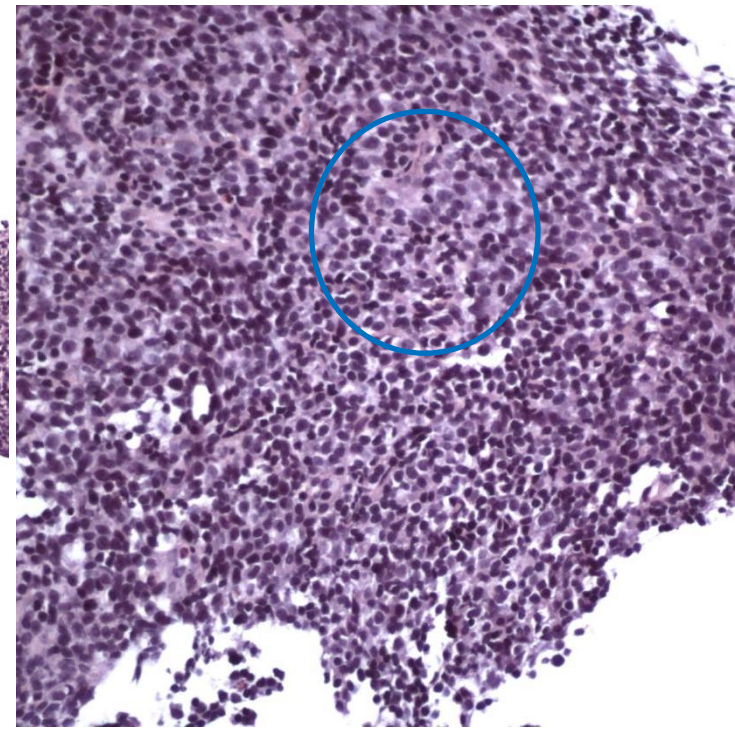
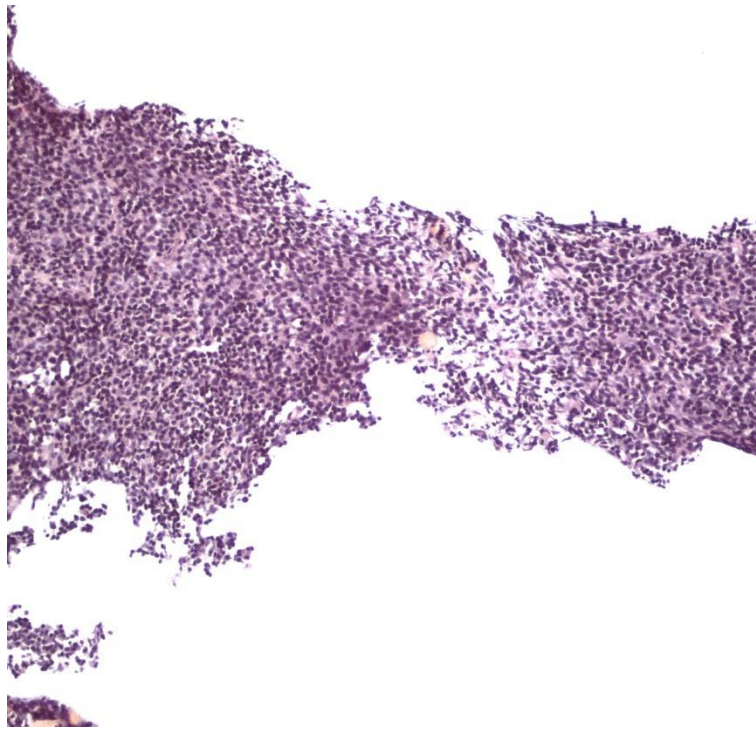
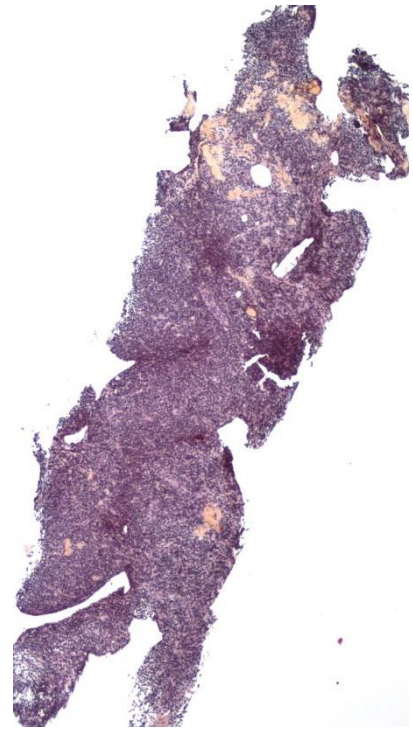


Ki67

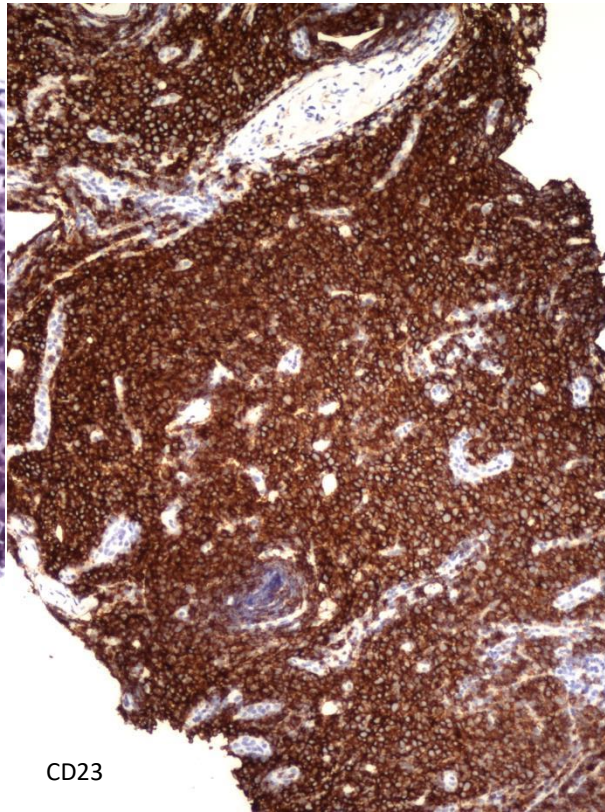
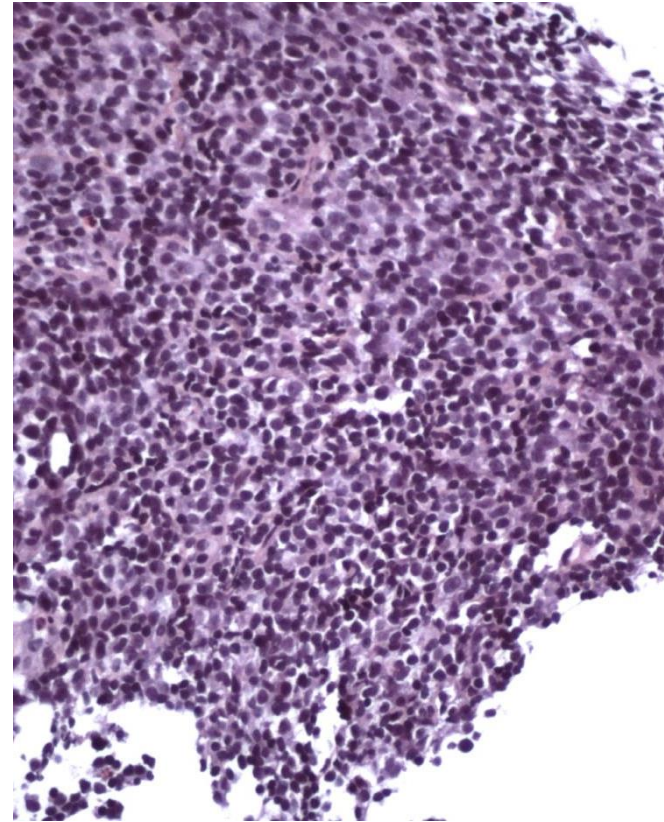
Diffus (absence de follicules) CD5 positif



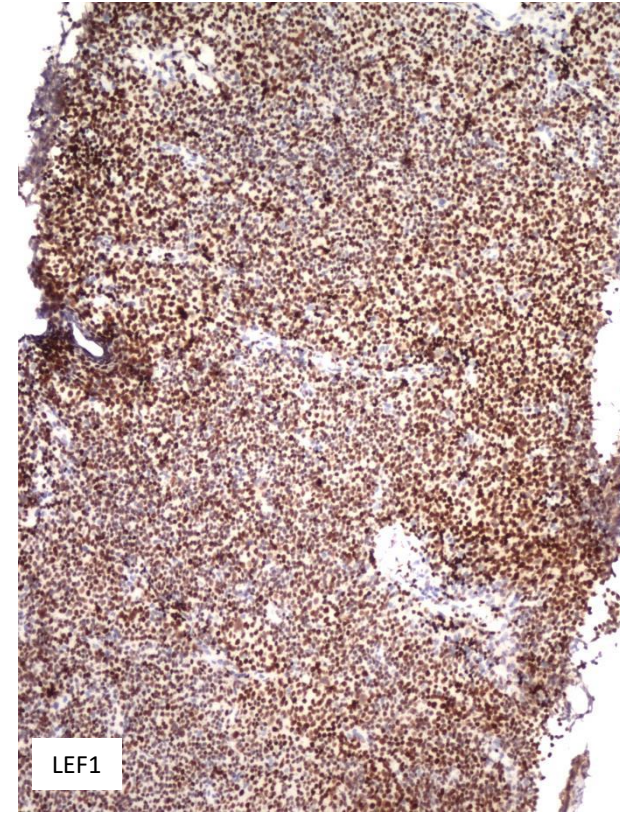
Diffus (absence de follicules) CD5 positif



Diffus (absence de follicules) CD5 positif

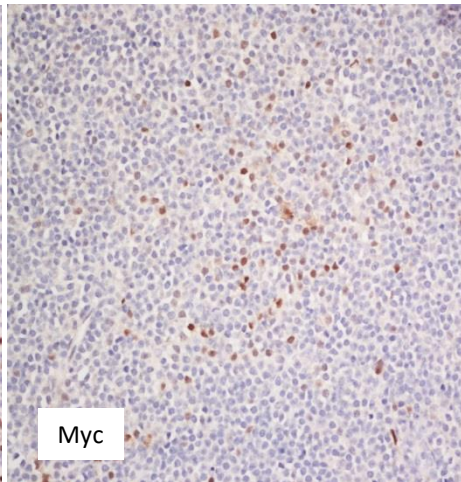
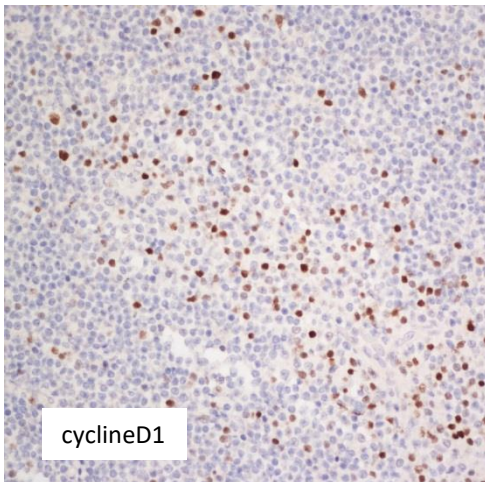
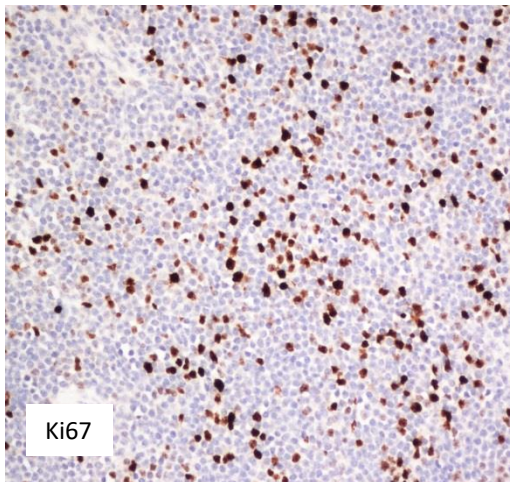
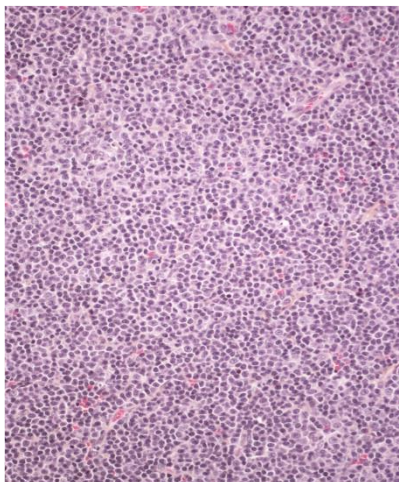


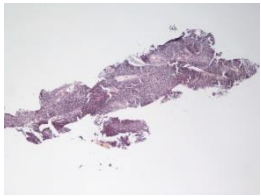
CD23



LEF1

	L. Lymphocytaire	L. Zone marginale CD5+
Follicules	résiduels	colonisés
Cellules activées	regroupées nids prolifératifs	éparses
CD23	+	- parfois faiblement +
LEF1	+	-
Myc	+ nids prolifératifs	-
CyclineD1	+ nids prolifératifs	-

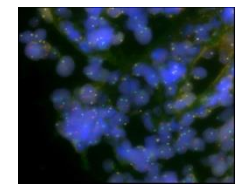




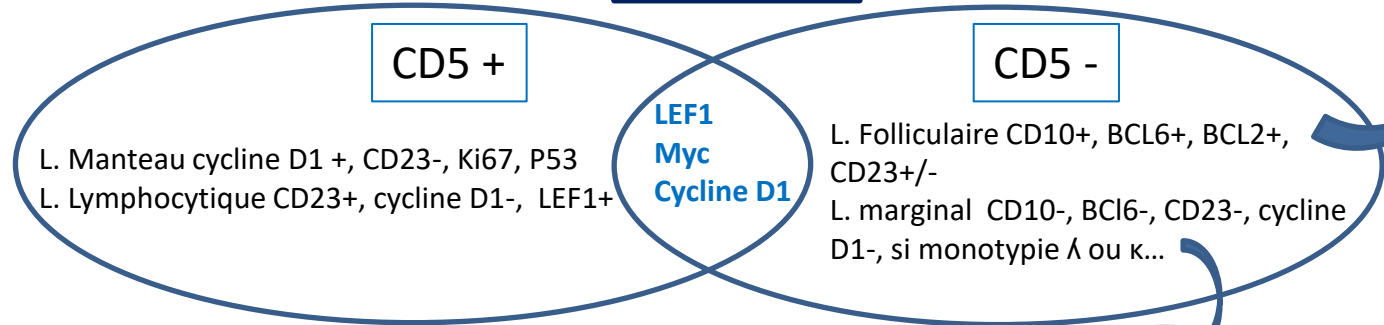
Lymphome petites cellules CD20+

Si CD20-, pensez rituximab → CD79a

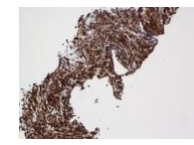
Fish BCL2, BCL6, 1p36
Anomalies phénotypiques
DD marginal



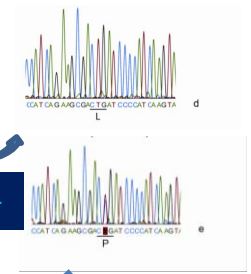
- follicules? + colonisés? tumoraux?



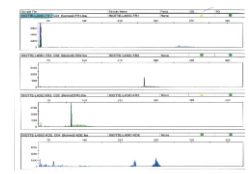
Autres clones BCL2 (E17)



MYD88 L265p

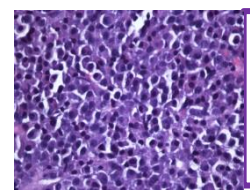
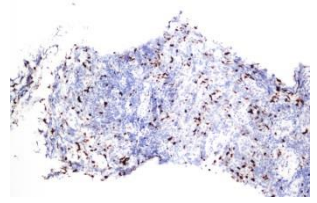


Doute sur un lymphome
Clonalité B
Renforce l'idée d'un nouveau prélèvement

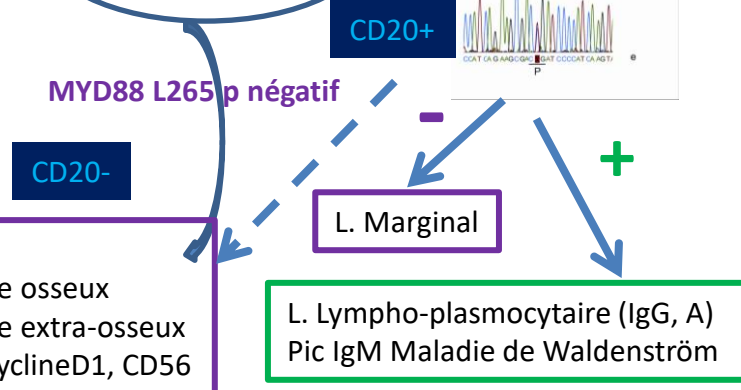


Différenciation plasmocytaire

Vérification du Ki67 : éviter de sur-grader une lésion si +++ (100%) pensez manteau blastoïde, LALB



Myélome
Plasmocytome osseux
Plasmocytome extra-osseux
CD138, κ, λ, cyclineD1, CD56



Réactionnel

Confrontation clinique biologique scintigraphique avant confirmation diagnostique (rôle RCP)

Surveillance, si mauvaise évolution biopsie chirurgicale

Points Importants à Retenir

- Le micro-prélèvement et diagnostic de lymphome B à petites cellules souvent rentable mais...
- Uniquement si phénotype et morphologie concordante
- Uniquement si concordance clinique, biologique +/- scintigraphique (rôle de la RCP)
- Connaître pour chaque type de lymphomes les pièges, les déjouer si possible et renforcer alors la validation par des techniques moléculaires comme la FISH, ...
- Ne jamais sur-grader un lymphome B à petites cellules sur micro-prélèvement
- Un micro-prélèvement réactionnel non spécifique ne doit pas être pris pour argent comptant et doit faire discuter d'autres biopsies (si possible CHIRURGICALE)
- A la moindre discordance, un autre prélèvement devra être discuté