



HAL
open science

Lymphome de la zone marginale localisé à la dure-mère

Florent Marguet, Maxime Fontanilles, Elodie Bohers, Stéphane Derrey,
Olivier Langlois, Liana Veresezan, Stephane Lepretre, Jean-Christophe
Sabourin, Fabrice Jardin, Annie Laquerriere

► To cite this version:

Florent Marguet, Maxime Fontanilles, Elodie Bohers, Stéphane Derrey, Olivier Langlois, et al.. Lymphome de la zone marginale localisé à la dure-mère. *Annales de Pathologie*, 2020, 10.1016/j.annpat.2019.12.006 . hal-02468309

HAL Id: hal-02468309

<https://hal.science/hal-02468309>

Submitted on 3 Jun 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE LOCALISE A LA DURE-MERE :
ANALYSE MORPHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE CHEZ DEUX
PATIENTS**

**LOW-GRADE DURAL EXTRANODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA:
MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR CHARACTERISTICS IN TWO
PATIENTS**

AUTEURS

Florent MARGUET¹, Maxime FONTANILLES², Elodie BOHERS³, Stéphane DERREY⁴, Olivier LANGLOIS⁴, Liana VERESEZAN⁵, Stéphane LEPRÊTRE⁶, Jean Christophe SABOURIN¹, Fabrice JARDIN⁶, Annie LAQUERRIÈRE¹

¹ Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245, CHU de Rouen, Service d'Anatomie Pathologique, F 76 000 Rouen, France

² Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245, IRON group, Centre Henri Becquerel, Service d'Oncologie médicale, F 76000, Rouen, France

³ Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245, Centre Henri Becquerel, F 76 000 Rouen, France

⁴ Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1239, CHU de Rouen, Service de Neurochirurgie F 76 000 Rouen, France

⁵ Normandie Univ, UNIROUEN, Centre Henri Becquerel, Service d'Anatomie Pathologique, F 76 000 Rouen, France

⁶ Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245, Centre Henri Becquerel, service d'Hématologie F 76000, Rouen, France

Auteur correspondant:

Florent Marguet

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHR,

1 rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex France

E-mail: florent.marguet@chu-rouen.fr

Numéro de téléphone : +33 2 32 88 80 48

Fax : +33 2 32 88 86 46

Résumé

Le lymphome primitif de la zone marginale de localisation durale est un lymphome indolent de bas grade survenant préférentiellement chez des femmes immunocompétentes d'âge moyen et non associé à une étiologie infectieuse contrairement aux lymphomes de la zone marginale gastriques ou intestinaux. La localisation durale est rare, 105 cas ayant été rapportés dans la littérature à ce jour. Nous rapportons ici deux autres observations, celle d'une femme âgée de 72 ans et d'un homme de 36 ans, dont le lymphome fut révélé par des crises comitiales partielles et des céphalées. L'analyse morphologique retrouvait une prolifération de petits lymphocytes agencés en nappes ou en nodules CD20, CD79a et BCL2 positifs, CD5 et CD10 négatifs. L'analyse moléculaire réalisée à l'aide d'un panel de 34 gènes impliqués dans la lymphomagenèse a permis d'identifier chez la première patiente une délétion des gènes *SOCS1* et *TNFAIP3* impliqués dans la voie JAK/STAT et NFkB respectivement, pouvant expliquer le décès rapide malgré la radiothérapie complémentaire. Chez le second patient, aucune anomalie moléculaire n'a été détectée, et le patient est en vie et sans rechute sept ans après le diagnostic. Il n'y a pas actuellement de protocole de traitement standardisé, mais la plupart des patients bénéficient d'une chirurgie première, puis d'une radiothérapie et éventuellement d'une chimiothérapie adjuvante par méthotrexate seul ou en association avec le rituximab. Selon les données de la littérature, la survie globale à 5 ans est de 96,7%, suggérant un meilleur pronostic comparé aux autres localisations.

Abstract

Primary low-grade dural marginal zone lymphoma is an indolent low grade lymphoma occurring especially among middle-aged immunocompetent women, and is not associated to an infectious process, contrary to gastric or intestinal marginal zone lymphomas. Dural location is rare since only 105 cases have been reported so far. We report herein on two additional cases, a 72-year-old woman and a 36-year-old man whose lymphoma was revealed by partial seizures and headaches. Morphological analysis of surgical specimens displayed a tumoral proliferation made of small lymphocytes arranged in sheets or in nodules with CD20, CD79a and BCL2-immunopositivity, but CD5 and CD10 negativity. Molecular analysis using a panel of 34 genes involved in lymphomagenesis disclosed a deletion of *SOCS1* and *TNFAIP3*

genes, implicated in the JAK/STAT and NFκB pathways respectively in the first patient that could explain unfavourable prognosis despite complementary radiotherapy. No anomaly was identified in the second patient who is alive with no recurrence or progression seven years after the diagnosis. Currently, there are no standardized treatment schedules, but the vast majority of patients are treated by surgery, then radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy using methotrexate alone or in combination with rituximab. Literature review indicates that five-year survival has been estimated at 96.7%, suggesting a better prognosis compared to other locations.

Mots-clés

Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale, méninge, biologie moléculaire, gènes *TNFAIP3* et *SOCS1*

Key words

Low-grade extranodal marginal zone lymphoma, meninges, molecular biology, *TNFAIP3* and *SOCS1* genes

Abréviations

CNV : copy number variation (variation du nombre de copies)

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDH : lactate déshydrogénase

LZM : Lymphome de la Zone Marginale

MALT: mucosa associated lymphoid tissue

TEP-FDG : tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose

Introduction

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) comportent 3 sous-types : ganglionnaire, extra-ganglionnaire associé aux muqueuses (“*mucosa-associated lymphoid tissue*”, ou MALT) et splénique. Le sous-type MALT représente 5% des lymphomes non hodgkiniens. Sa principale localisation est l’estomac (70%), plus rarement le poumon (14%), les annexes oculaires (12%), la thyroïde (4%) et l’intestin grêle (1%) [1]. Il est excessivement rare au niveau de la dure-mère, seulement 105 cas ayant été rapportés dans la littérature à ce jour [2]. Nous rapportons deux autres cas de localisation durale avec leurs caractéristiques moléculaires en utilisant un panel de 34 gènes impliqués dans la lymphomagénèse.

Observation n°1

Une femme de 74 ans présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, fut hospitalisée plusieurs fois en Neurologie pour des crises d’épilepsie partielle avec déficit transitoire sensitivomoteur brachio-facial droit. Malgré un bilan clinico-biologique normal, le scanner cérébral objectivait des lacunes dans les noyaux gris centraux faisant suspecter une étiologie vasculaire, renforcée par l’existence d’un bloc auriculaire et d’un athérome carotidien sans sténose objectivée sur l’écho-doppler. Le doppler transcrânien était normal. Un diagnostic d’accident vasculaire cérébral de l’artère cérébrale moyenne gauche fut retenu. Trois mois plus tard, elle fut ré-hospitalisée en raison d’un déficit transitoire récurrent brachio-facial droit avec dysarthrie. L’IRM cérébrale montrait de nombreuses séquelles intraparenchymateuses bilatérales de nature vasculaire et post-traumatique attribuées à des chutes répétées à domicile, dans la région fronto-orbitaire droite ainsi qu’un hématome fronto-pariétal sous-dural gauche avec hémorragie méningée (**Figure 1A**). L’imagerie réalisée à un mois et à 6 mois était stable. Huit mois plus tard, elle était ré-hospitalisée pour persistance des symptômes neurologiques. L’examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) montrait une hyper-protéinorachie, une absence de cellules hormis quelques rares hématies. L’IRM révélait une pachyméningite avec rehaussement multiloculaire, des anomalies de la substance blanche et une infiltration sous-cutanée fronto-pariétale gauches posant l’indication d’une biopsie neurochirurgicale à ciel ouvert (**Figure 1B**). Une tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG) complémentaire montrait un hypermétabolisme pathologique de la lésion fronto-

pariétale gauche (SUVmax à 6.5) avec extension à l'os pariétal gauche sans lésion extra-cérébrale. Une ponction lombaire fut réalisée. L'immunophénotypage révélait une augmentation modérée des lymphocytes B matures avec monoclonalité et la biologie moléculaire a confirmé la présence d'un réarrangement mono-allélique du locus IGH, suggérant une dissémination lepto-méningée. Il n'y avait pas de pic IgM plasmatique. La concentration plasmatique de lactate déshydrogénase (LDH) était de 498 UI/L (N 240 -480) et la β -2 microglobuline de 2,2 (N 0.8 – 2.2). La sérologie VIH était négative. Malgré un traitement par radiothérapie (30Gy), la patiente décéda cinq mois après le diagnostic initial.

Observation n°2

Un homme de 36 ans sans antécédents particuliers fut hospitalisé en raison de la découverte d'une lésion méningée ethmoïdo-frontale paramédiane dont le diamètre antéropostérieur était de 1,6 cm, révélée par des céphalées frontales augmentées par l'effort avec engourdissement de la face du côté droit. Six mois plus tard, l'IRM objectivait une augmentation de taille de la lésion et un épaississement méningé (**Figures 1C et 1D**). L'exérèse chirurgicale de la lésion fut macroscopiquement complète. Il n'y avait pas d'hypermétabolisme pathologique sur la TEP-FDG postopératoire. L'examen cytologique du myélogramme, de la biopsie ostéo-médullaire et du LCR était normal. Il n'y avait pas de monoclonalité B ni de réarrangement VDJ, mais seulement un pic plasmatique IgG lambda à 0.1 g/l. Le taux sanguin de LDH était de 338 UI/L et la β -2 microglobuline de 1,3. La sérologie VIH était négative. Le patient fut traité par radiothérapie première (30Gy). Devant la persistance de céphalées à l'issue de la radiothérapie le patient fut traité par quatre cures de méthotrexate à haute dose. Le patient est actuellement en rémission 7 ans après le diagnostic.

Données anatomo-pathologiques et moléculaires

Constatations morphologiques

Les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques étaient identiques dans les deux cas. La prolifération tumorale était constituée par un infiltrat lymphoïde relativement dense disposé en nappes ou en nodules (**Figure 2A**). Les éléments cellulaires étaient non cohésifs, de petite taille au noyau discrètement atypique à

chromatine dense et au cytoplasme peu abondant avec un angiotropisme focal (**Figure 2B**). La dure-mère hypervascularisée était massivement envahie. En immunohistochimie, la plupart des cellules présentait un immunophénotype B CD20+, CD79a et BCL2+, et CD3, CD5, CD4, CD8, CD138, ALK1 négatifs (**Figure 2C**). L'index de prolifération KI67 était évalué à 10% (**Figure 2D**). Les données clinico-radiologiques, morphologiques, immunohistochimiques étaient en faveur d'un lymphome de la zone marginale de localisation durale primitive.

Données moléculaires

Un caryotype et/ou une array CGH n'ont pu être réalisés chez nos 2 patients. En revanche, un séquençage haut débit de l'ADN tumoral a été réalisé en ciblant 34 gènes impliqués dans la lymphomagénèse incluant la voie de signalisation NFκB (gènes *MYD88*, *CARD11*, *TNFAIP3*, *PIM1*, *IRF4* et *PRDM1*), la voie du récepteur cellulaire B (gènes *ITPKB*, *CD79A*, *CD79B*, *ID3*, *TCF3* et *FOXO1*), le cycle cellulaire et l'apoptose (gènes *TP53*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *BCL2*, *MFHAS1*, *MYC*, *GNA13* et *XPO1*), la régulation épigénétique (gènes *MLL2*, *EZH2*, *CREBBP*, *EP300* et *MEF2B*), la voie des MAP kinases (gène *BRAF*), la voie JAK/STAT (gènes *STAT6* et *SOCS1*) et la voie NOTCH (gènes *NOTCH 1* et *NOTCH 2*) [3]. Le pourcentage de cellules tumorales était supérieur à 50% dans les deux cas. Dans le premier cas, des variations du nombre de copie (CNV) étaient détectées au niveau de deux gènes consistant en une délétion homozygote du gène *TNFAIP3* impliqué dans la voie NFκB et une délétion hétérozygote du gène *SOCS1* impliqué dans la régulation négative de la voie JAK/STAT2. Il n'y avait pas de variations nucléotidiques dans les 34 gènes. Dans le second cas, aucune variation nucléotidique ou CNV n'a été détectée.

Discussion

Dans une revue récente de la littérature, Bustoros et coll. ont colligé 104 lymphomes de la zone marginale (LZM) de localisation durale, dont un seul était associé à une leucémie lymphoïde chronique systémique [2]. Ces auteurs notaient une prédominance féminine (ratio 3/1). L'âge moyen au diagnostic était de 51 ans (28-78 ans). La symptomatologie révélatrice était variable : céphalées (45%), crises comitiales (30%), perte d'acuité visuelle (25%), vertiges (10%), démarche ataxique

(10%), dysarthrie (8%), hypoacousie (5%). Cent un patients étaient immunocompétents et 4 souffraient d'une affection dysimmunitaire.

En imagerie, le LZM de localisation durale est souvent confondu avec un méningiome en raison de sa large implantation sur la dure-mère. En dépit d'une localisation anatomique variable, le LZM se situe le plus souvent au niveau de la convexité, de la scissure inter-hémisphérique ou dans le sinus caverneux.

Le LZM est un lymphome de bas-grade développé aux dépens des lymphocytes B de la zone marginale des follicules lymphoïdes. Malgré l'absence de tissu lymphoïde associé aux muqueuses dans le système nerveux central, les cellules méningées qui constituent l'arachnoïde et se concentrent dans les villosités adjacentes aux sinus veineux de la dure-mère pourraient se comporter comme les cellules épithéliales des revêtements muqueux [4, 5]. Le LZM présente un aspect polymorphe, associant petits lymphocytes et cellules de différenciation plasmocytaire et exprime les marqueurs pan-B (CD19, CD20 et CD79a). Le CD10 (marqueur des lymphocytes B issus du centre germinatif) est négatif, ainsi que le CD5. L'index de prolifération KI67 est inférieur à 30%. Cet immunophénotype permet de distinguer le LZM des autres lymphomes de bas grade, tels que la leucémie lymphoïde chronique CD23+ et qui co-exprime CD5/CD20, le lymphome du manteau cycline D1+ et CD23- et qui co-exprime CD5/CD20, enfin le lymphome folliculaire qui est CD10+ et BCL6+. Le LZM s'apparente également à la macroglobulinémie de Waldenström affectant principalement la moelle osseuse et présentant une mutation du gène *MYD88* détectée dans 90% des cas alors que cette mutation est très rarement observée dans les LZM.

Le LZM extra-ganglionnaire gastrique, intestinal ou pulmonaire possède une translocation pathognomonique non retrouvée dans les LZM ganglionnaires et spléniques t(11;18)(q21;q21) dans laquelle le gène *MALT1* est fusionné avec le gène *API2* situé sur le chromosome 18. Une autre translocation peut être observée dans 15 à 20% des cas : t(14;18)(q32;q21) dans laquelle le gène *MALT1* se lie au promoteur de la chaîne lourde d'immunoglobuline situé sur le chromosome 14. Ces deux translocations entraînent une surexpression de BCL10 qui active la voie NFκB responsable de la croissance et de la survie des cellules B. Il convient de souligner que des mutations récurrentes de *NOTCH2*, principal régulateur de la différenciation des cellules B de la zone marginale sont présentes dans plus de 20% des LZM spléniques, alors que ce gène n'était pas muté chez nos deux patients [6].

Chez notre première patiente, une délétion du gène *TNFAIP3* impliqué dans la voie NFkB était retrouvée, pouvant au moins partiellement expliquer l'évolution défavorable. Il n'y a pas de schéma thérapeutique établi en cas de localisation durale, probablement en raison du faible nombre de cas comparativement aux autres sites extra-ganglionnaires. Selon Bustoros et coll., les patients bénéficiant d'une chirurgie première et d'une radiothérapie adjuvante (70% des cas) ont une augmentation significative de leur survie globale. En cas de recours à une chimiothérapie adjuvante, le méthotrexate est la drogue la plus utilisée, seule ou en association avec d'autres molécules, en particulier le rituximab. La survie globale et la survie sans progression à 5 ans en cas de LZM durale est de 96,7% et 81,2% respectivement, suggérant un meilleur pronostic comparé aux LZM dans les autres tissus [2].

En conclusion, le LZM de localisation durale, le plus fréquent des lymphomes de bas grade du système nerveux central, survient préférentiellement chez des femmes immunocompétentes d'âge moyen et non associé à une étiologie infectieuse comme dans les LZM gastriques, intestinaux et cutanés. Il possède des caractéristiques immunohistochimiques et cytogénétiques qui permettent en principe de le distinguer aisément des autres lymphomes de bas grade. Son pronostic après traitement est favorable, avec une survie globale à 5 ans supérieure à 95%.

Déclaration des liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

- [1] Isaacson P. G., Du M.-Q. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(8):644–653.
- [2] Bustoros M, Liechty B, Zagzag D, Liu C, Shepherd T, Gruber D, Raphael B, Placantonakis DG. A rare case of composite dural extranodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Front Neurol* (2018) 9 :267.
- [3] Dubois S, Viailly PJ, Mareschal S, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, Maingonnat C, Jais JP, Peyrouze P, Figeac M, Molina TJ, Desmots F, Fest T, Haioun C, Lamy T, Copie-Bergman C, Brière J, Petrella T, Canioni D, Fabiani B, Coiffier B, Delarue R, Peyrade F, Bosly A, André M, Ketterer N, Salles G, Tilly H, Leroy K, Jardin F. Next-

Generation Sequencing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res.* (2016) 22(12):2919-28.

[4] Itoh T, Shimizu M, Kitami K, Kamata K, Mitsumori K, Fujita M, et al. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type in the CNS. *Neuropathology* (2001) 21:174–80.

[5] Kumar S, Kumar D, Kaldjian EP, Bauserman S, Raffeld M, Jaffe ES. Primary low-grade B-cell lymphoma of the dura: a mucosa associated lymphoid tissue-type lymphoma. *Am J Surg Pathol* (1997) 21:81–7.

[6] Rossi D, Ciardullo C, Gaidano G. Genetic aberrations of signaling pathways in lymphomagenesis: revelations from next generation sequencing studies. *Semin Cancer Biol.* (2013) 23(6):422-30.

Légende des figures

Figure 1. Données de l'IRM cérébrale sur séquences pondérées en T2 FLAIR (A) et T1 après injection de gadolinium (B, C et D). **A** multiples hypersignaux séquellaires de la substance blanche et du cortex (petites flèches blanches) et hypersignaux diffus des espaces sous-arachnoïdiens fronto-pariétaux gauche évocateurs d'une hémorragie sous arachnoïdienne (grande flèche blanche) chez la première patiente; **B** puis apparition d'une pachyméningite avec rehaussement multiloculaire, anomalies de la substance blanche et infiltration sous-cutanée fronto-pariétale (flèche); **C** et **D** lésion méningée ethmoïdo-frontale paramédiane chez le second patient avec épaissement méningé ayant fait suspecter initialement un méningiome.

Figure 2. Données histologiques et immunohistochimiques. **A** infiltrat lymphoïde relativement dense disposé en nappes et parfois en nodules (hémalun-éosine, x 5); **B** composé de cellules non cohésives de petite taille au noyau discrètement atypique à chromatine dense et au cytoplasme peu abondant (hémalun-éosine, x 20); **C** présentant un immunophénotype B (CD20, x 20); **D** et un index de prolifération inférieur à 20% (KI67, x 10).

Figure captions

Figure 1. MRI data on T2 FLAIR (A) and T1 weighted images after gadolinium injection (B, C and D). **A** multiple old cortical and white matter hypersignals (small

white arrows) and left fronto-parietal subarachnoid diffuse hypersignals suggestive of subarachnoid hemorrhage (large white arrow) in the first patient; **B** and subsequent pachymeningitis with multilocular enhancement, white matter anomalies and subcutaneous infiltration (arrow); **C** and **D** circumscribed ethmoido-frontal paramedian dural lesion with meningeal thickening for which a meningioma was initially suspected.

Figure 2. Morphological and immunohistochemical hallmarks of LZM. **A** dense lymphocytic proliferation forming sheets or nodules (HE, x 5); **B** composed of non-cohesive small-sized tumoral cells possessing a hyperchromatic and somewhat atypical nucleus with scant cytoplasm (HE, x 20); **C** having a B immunophenotype (CD20, x 20); **D** with a proliferative index lower than 20% (KI67, x 10).



