

Sophy LAIBE<sup>1,2</sup>, Christine ARNOULET<sup>2</sup>, Marina LAFAGE-POCHITALOFF<sup>2</sup>, Patrick LÉTOQUART<sup>1</sup>,  
Anne MURATI<sup>2</sup>, Véronique GELSI-BOYER<sup>2</sup>, Hugues DE LAVALLADE<sup>2</sup>, Luc XERRI<sup>2</sup>, Danielle SAINTY<sup>2</sup>

# Association d'un lymphome folliculaire et d'un myélome multiple chez un même patient

## RÉSUMÉ

L'association de deux hémopathies lymphoïdes chez un même patient est une éventualité rare. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 65 ans porteuse, à la fois, d'un lymphome folliculaire et d'un myélome multiple. Le lymphome folliculaire est représenté par une localisation ganglionnaire et médullaire et le myélome à Ig G, par des tassements vertébraux et une infiltration plasmocytaire médullaire. De façon intéressante, les deux hémopathies expriment deux immunoglobulines de phénotype différent et l'origine clonale du lymphome de bas grade et du myélome multiple n'a malheureusement pas pu être affirmée, l'étude du réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines n'ayant pas été effectuée. Par ailleurs, une susceptibilité génétique aux hémopathies lymphoïdes peut être envisagée, le fils de la patiente ayant présenté un lymphome malin (type non précisé).

## MOTS-CLÉS

*Lymphome folliculaire, myélome multiple, lymphomes associés*

## Follicular lymphoma associated with multiple myeloma in the same patient

### SUMMARY

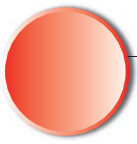
*The malignant lymphoma/multiple myeloma association, also called composite lymphoma, is a rare event. We report the case of a 65-year-old female with follicular lymphoma and multiple myeloma in simultaneous onset. Follicular lymphoma was characterized by lymph nodes and bone marrow localization and Ig G myeloma by osteolytic lesions and important plasma cells infiltration. In an interesting way, the two affections expressed a different immunoglobulin phenotype and we can't unfortunately demonstrate the clonally origin of these two malignancies. Indeed, the heavy chain immunoglobulin rearrangement was not performed. On the other hand, a probably genetic susceptibility to lymphoid malignancies was suggested, a malignant lymphoma in her son was diagnosed 20 years ago.*

### KEYWORDS

*Follicular lymphoma, multiple myeloma, discordant lymphoma, composite lymphoma*

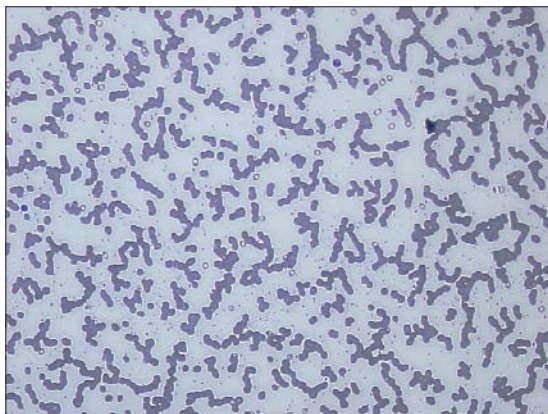
<sup>1</sup> Laboratoire d'Hématologie – Centre Hospitalier du Pays d'Aix – Aix-en-Provence – Tél. : 04 42 33 51 14 – Fax : 04 42 33 50 86 – E-Mail : slaibe@ch-aix.fr

<sup>2</sup> Laboratoire de Biopathologie – Institut Paoli Calmettes – Marseille – Tél. : 04 91 22 34 47 – Fax : 04 91 22 35 44 – E-Mail : saintyd@marseille.fnclcc.fr



## I – Présentation du cas

Mme F., 65 ans consulte pour altération de l'état général et douleurs dorsolombaires. A l'examen clinique, la patiente présente de multiples adénopathies cervicales et axillaires bilatérales. Le scanner thoraco-abdominal met en évidence de multiples adénopathies profondes et l'imagerie osseuse retrouve des tassements vertébraux en rapport avec des lésions lytiques vertébrales étagées. Mme F. n'a pas d'antécédents particuliers mais signale que son fils a été traité à l'âge de 14 ans pour un lymphome malin dont le type n'a pu être précisé. Le bilan biologique initial montre une discrète anémie normocytaire normochrome (106 g/L), une hyperprotidémie à 100 g/L et une VS (1<sup>ère</sup> heure) à 139 mm. Le frottis sanguin est sans particularités à l'exception d'importants signes indirects de dysglobulinémie (*Image 1*). L'électrophorèse des protéines et l'immunofixation des immunoglobulines (Ig) mettent en évidence une Ig monoclonale G Lambda à 31,6 g/L avec répression des autres types d'Ig. Devant ce tableau clinico-biologique, une ponction ganglionnaire et un myélogramme sont pratiqués.



**Image 1**  
Sang, signes indirects de dysglobulinémie, grossissement x 100, May Grunwald Giemsa.

## II - Observations et diagnostic

La ponction ganglionnaire est très riche (*Image 2*). Elle comporte une population prédominante de petites cellules lymphoïdes matures à noyau clivé (*Image 3*) et un contingent minoritaire de cellules de plus grande taille à noyau irrégulier (*Image 4*). Cette cytologie est caractéristique d'un lymphome malin non hodgkinien (LNH) de bas grade de malignité de type folliculaire à petites cellules prédominantes.

Le myélogramme met en évidence une hypercellularité constituée principalement par des plasmocytes (plasmocytose à 50 %) (*Images 5 et 6*) permettant de poser le diagnostic de

myélome. De plus, il existe une infiltration lymphomateuse globalement modérée de l'ordre de 15% constituée par le même type cellulaire que celui observé sur la ponction ganglionnaire (*Image 7*). L'immunophénotype lymphocytaire pratiqué sur le prélèvement médullaire confirme l'existence de la double pathologie en mettant en évidence un contingent lymphoïde B monoclonal mature mu kappa CD10+ (*Figure 1*) et une population plasmocytaire CD138+, CD45-, CD56+, CD27+ et CD28+ avec expression inhabituelle par les plasmocytes tumoraux de CD19+ et CD20+ (*Figure 2*) (FACSCanto, Becton-Dickinson).

Au total, le diagnostic de LNH folliculaire et de myélome IgG stade III osseux est retenu.

## III – Résultats complémentaires et thérapeutique

L'étude de la ploïdie des plasmocytes réalisée par cytométrie en flux met en évidence des plasmocytes diploïdes. La recherche en FISH, sur cellules triées CD138+, de la délétion du bras long du chromosome 13 (del(13q)) et de la trisomie 9 et 15 se révèlent être négatives ; l'absence de trisomie est habituellement corrélée à l'absence de contingent hyperdiploïde.

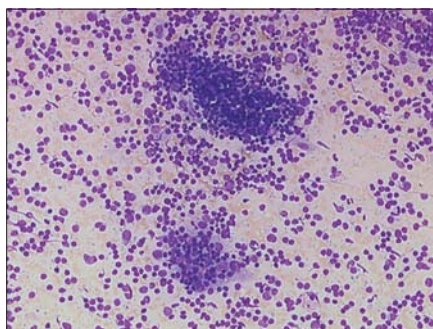
Un traitement par R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) et Thalidomide est instauré, complété par une radiothérapie localisée à visée antalgique au niveau du rachis. Actuellement, après 4 cures de ce protocole, la malade est en réponse partielle à la fois de son myélome et de son LNH avec régression de l'infiltration plasmocytaire à 26 % et du syndrome tumoral ganglionnaire estimé à 85 %.

## IV- Discussion

Le LNH folliculaire à petites cellules est un lymphome de bas grade. Son évolution classiquement lente est caractérisée par des poussées évolutives suivies de rémissions de plus en plus brèves. Avant l'institution des nouveaux traitements à base de Rituximab, un anticorps chimérique murin humanisé dirigé contre l'antigène CD 20, la survie médiane était de 9 à 10 ans. Actuellement, le recul est insuffisant pour évaluer l'effet bénéfique à long terme de l'utilisation de cet anticorps. Le risque de transformation vers un lymphome de haut grade est élevé variant de 5 à 10 % par année d'évolution. C'est un lymphome fréquent, représentant environ 22 à 35 % des cas de LNH selon les pays (1), qui atteint l'adulte d'âge mûr avec un sex-ratio proche de 1. La présentation clinique habituelle se fait sous forme de polyadénopathies superficielles et profondes. L'atteinte médullaire, fréquente et

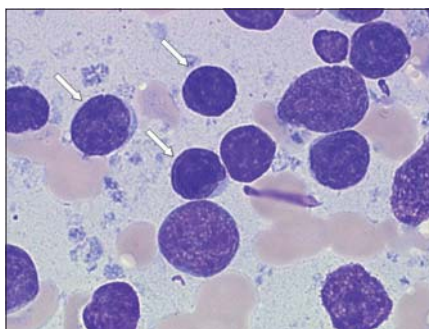


## Association d'un lymphome folliculaire et d'un myélome multiple chez un même patient



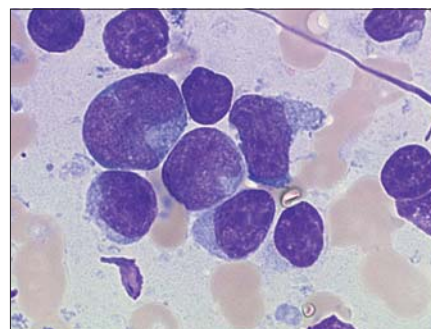
**Image 2**

Ponction ganglionnaire, hypercellularité, relatif monomorphisme, grossissement x 100, May Grunwald Giemsa.



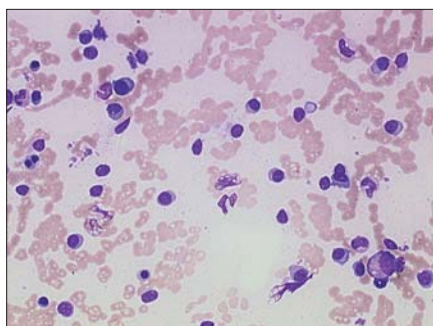
**Image 3**

Ponction ganglionnaire, centrocytes : petites cellules lymphoïdes clivées d'aspect mature, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa.



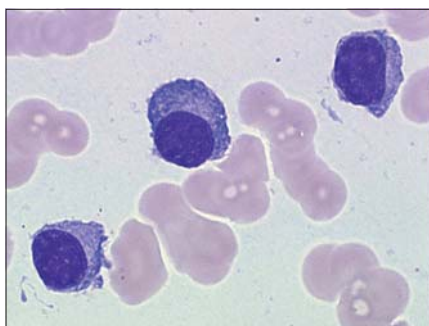
**Image 4**

Ponction ganglionnaire, centroblastes : grandes cellules lymphoïdes à noyau basophile et irrégulier, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa.



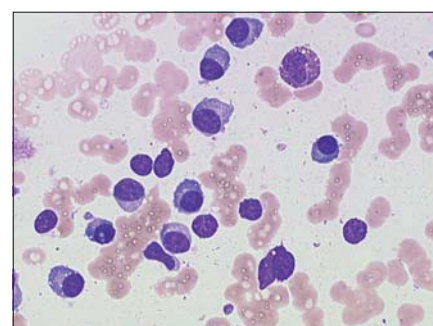
**Image 5**

Moelle, plasmocytose médullaire à environ 50%, grossissement x 200, May Grunwald Giemsa.



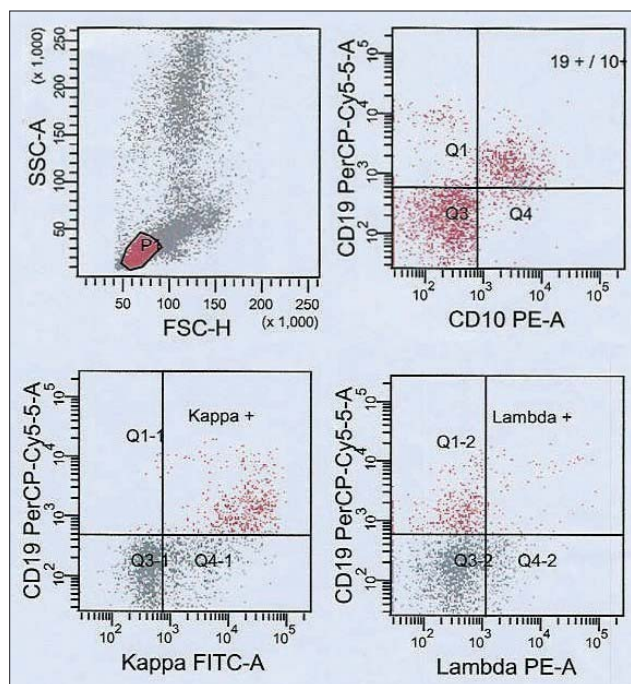
**Image 6**

Moelle, plasmocytes : aspect lymphoplasmocyttaire pour l'un d'entre eux, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa.



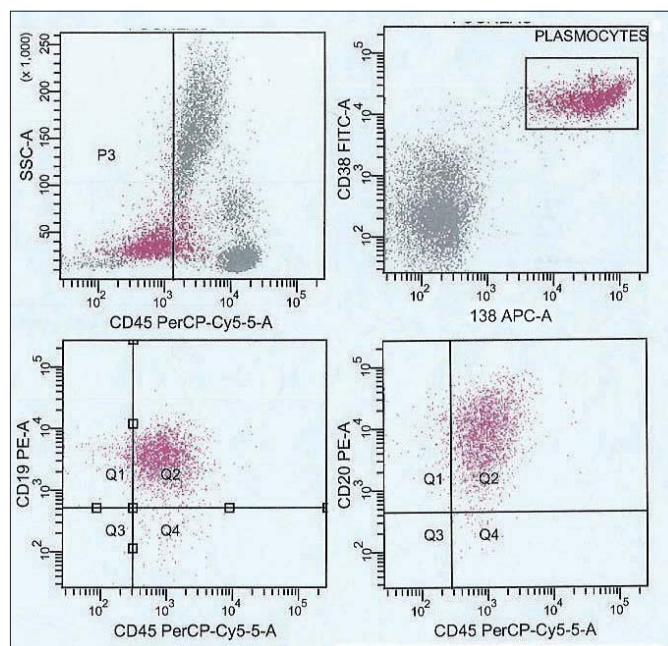
**Image 7**

Moelle, plasmocytes et centrocyte, grossissement x 400, May Grunwald Giemsa.



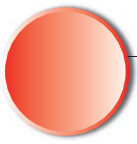
**Figure 1**

Population lymphoïde B monoclonale Kappa, CD10+ correspondant au lymphome folliculaire.



**Figure 2**

Plasmocytes (CD38+, CD138+) avec expression particulière de CD19 et CD20.



même quasi constante, n'intervient pas dans les facteurs pronostiques, bien que cette question soit actuellement débattue. L'envahissement sanguin est relativement rare puisqu'il n'est présent que dans 10% des cas (2). L'index de pronostic international : le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), fondé à la fois sur l'âge, le stade Ann Arbor, l'hémoglobine pondérale et les LDH permet de distinguer trois groupes évolutifs (à haut, moyen et bas risque) dont la survie s'avère statistiquement différente (3). Les cellules de ce LNH dérivent des centres germinatifs présents dans les follicules ganglionnaires. Cytologiquement, le LNH folliculaire se caractérise par la présence de deux types de cellules lymphoïdes B : les centrocytes, petites cellules matures à rapport nucléo-cytoplasmique très élevé et noyau clivé (*Image 2*) et les centroblastes : grandes cellules avec cytoplasme bien visible basophile et noyau parfois irrégulier (*Image 3*). Leur proportion relative permet de reconnaître 3 groupes : le groupe à petites cellules prédominantes, le groupe mixte à petites et grandes cellules et, très rarement, le groupe exclusivement constitué de grandes cellules. Histologiquement, la prolifération tumorale réalise une architecture nodulaire avec des cellules lymphoïdes ayant les mêmes caractéristiques morphologiques qu'en cytologie. L'immunohistochimie révèle habituellement une intense positivité pour la protéine bcl2 de ces nodules, permettant ainsi d'éliminer une hyperplasie folliculaire réactionnelle bénigne (malgré l'existence de rares cas d'authentiques LNH folliculaires bcl2 négatifs). L'immunophénotype des cellules tumorales sur coupes ou sur suspension cellulaire met en évidence la nature monoclonale Kappa ou Lambda de la population lymphoïde B. La chaîne lourde de l'immunoglobuline de surface est le plus souvent une Ig M (2) (comme dans le cas présenté dans cet article) et le profil est caractérisé, dans 80 % des cas, en plus des marqueurs B habituels CD19 et CD20, par la positivité du CD10 et la négativité du CD43.

Au niveau cytogénétique, la translocation t(14;18) (q32;q21), présente dans 80 à 90 % des cas, implique le gène bcl2 et la chaîne lourde des Ig (Ig H) aboutissant à la surproduction d'un ARNm et donc d'une protéine chimérique bcl2/IgH capable d'inhiber l'apoptose de la même manière que bcl2(4) mais de façon nettement plus importante étant ainsi responsable de la prolifération continue des cellules lymphoïdes folliculaires.

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est défini classiquement par une plasmocytose médullaire supérieure à 30 % (voire supérieure à 10 %, en association avec d'autres facteurs clinico-biologiques). Le MM se présente dans la majorité des cas sous forme sécrétante avec présence d'une immunoglobuline monoclonale complète de type Ig G ou Ig A (exceptionnellement D) ou d'une immunoglobuline incomplète avec sécrétion unique de chaîne légère Kappa ou Lambda. Le MM est une affection fréquente puisqu'il représente 13 %

des hémopathies lymphoïdes chez les Caucasiens. C'est une pathologie du sujet âgé à prédominance masculine, la médiane d'âge étant de 72 ans voire de 65 ans dans les séries hospitalières récentes (5). Dans sa forme symptomatique, le MM se manifeste par des douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique, une altération de l'état général, des infections à répétition et une insuffisance rénale de mécanisme multiple. L'évolution, variable d'un patient à l'autre, avec environ 10 % des patients qui décèdent précocement et d'autres qui survivent plus de 10 ans, a nécessité la recherche de facteurs pronostiques pertinents. La classification de Durie-Salmon permet, outre l'atteinte osseuse, de prendre en compte certains facteurs biologiques de mauvais pronostic comme l'anémie et l'hypercalcémie. De la même manière, l'Internationale Staging System (ISS) permet de définir trois stades en fonction des concentrations d'albumine et de  $\beta$ 2microglobuline (une valeur élevée de  $\beta$ 2microglobuline étant de mauvais pronostic). Actuellement, des anomalies cytogénétiques comme la del(13q), l'hypodiploïdie et la t(4;14) se sont aussi révélées être des facteurs de mauvais pronostic alors que d'autres facteurs comme l'hyperploïdie et la t(11;14) sont associés à une survie plus longue (5-7). Le profil phénotypique des plasmocytes malins (le plus souvent CD56+) est un élément encore non retenu dans l'évaluation du pronostic mais a permis d'établir des corrélations cytologiques et phénotypiques comme l'aspect lymphoplasmocytaire de la prolifération et la positivité du CD19 et/ou CD20. L'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments tels que le thalidomide pour son activité antiangiogénique et le bortézomib comme inhibiteur du protéasome permet d'augmenter le taux de réponse au traitement et ainsi la survie des patients (8-9).

L'existence simultanée de deux hémopathies lymphoïdes chez un même patient est rarement observée. Dans la majorité des cas, les deux hémopathies semblent dériver du même clone malin même si les Ig sont phénotypiquement différentes au niveau des chaînes légères et/ou lourdes (10-12). En effet, l'étude du réarrangement des gènes des Ig H (chaînes lourdes) par PCR ou Southern blot permet de conclure à l'origine clonale de deux pathologies en montrant un réarrangement identique dans les différentes populations cellulaires. En revanche, il existe aussi des cas où l'origine commune et clonale ne peut être prouvée. Ces cas semblent correspondre à la survenue réelle de deux cancers différents en plusieurs sites distincts (13-14). Dans le cas de notre patiente, l'origine clonale du LNH folliculaire et du MM n'a pu être prouvée, l'étude du réarrangement des gènes des Ig H n'ayant pas été effectuée. Cette étude aurait été d'autant plus nécessaire que le LNH folliculaire exprime une Ig M Kappa et le MM une Ig G Lambda.

Il est exceptionnel de diagnostiquer à la fois un LNH folliculaire et un MM chez un même patient puisqu'il n'existe, à notre connaissance, qu'un seul



## Association d'un lymphome folliculaire et d'un myélome multiple chez un même patient

cas rapporté dans la littérature par Yakushijin (14). Des études ont permis de démontrer l'existence d'un risque accru de développer un lymphome hodgkinien (15) ou une pathologie lymphoïde B (16) dans les familles où plusieurs LNH sont survenus. L'influence de facteurs environnementaux et/ou génétiques peut être évoquée dans le cas de notre patiente puisque son fils a présenté un lymphome dont il nous a été impossible de documenter le type. Dans cette optique, une surveillance rapprochée des membres directs de la famille de Mme F. s'appuyant sur la recherche d'une hémopathie lymphoïde paraît justifiée. De façon intéressante,

Chang et al. ont aussi démontré un lien entre l'existence de MM familiaux et un risque trois fois plus important de développer un LNH folliculaire (15) ; de même, Altieri et al. ont trouvé un risque plus important de développer un myélome dans les familles à LNH (17). Ces études suggèrent l'existence de facteurs communs intervenant dans la pathogénie de ces hémopathies. Dans le cas de notre patiente, une susceptibilité génétique à la survenue d'hémopathies lymphoïdes pourrait expliquer, au moins en partie, la découverte simultanée et exceptionnelle d'un LNH folliculaire et d'un MM.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) DOYEN C, DELOS M, MICHAUX L, BOSLY A. Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie*, 2004, 83-105, 2004.
- (2) FELMAN P. Présentation hématologique des lymphomes à cellules B matures (ganglionnaires et extra-ganglionnaires). *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006, 379, 61-72.
- (3) SOLAL-CELIGNY P, ROY P, COLOMBAT P, WHITE J, ARMITAGE JO, ARRANZ-SAEZ R *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, 2004, 104(5), 1258-1265.
- (4) LOPEZ-GUILLERMO A, CABANILLAS F, MCDONNELL TI, MCLAUGHLIN P, SMITH T, PUGH W *et al.* Correlation of bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood*, 1999, 93(9), 3081-3087.
- (5) FACON T, YAKOUB-AGHA I, LELEU X. Myélome multiple. *EMC-Hématologie* 2003, 13-014-E-10, 1-15.
- (6) CHANG H, QI XY, SAMIEE S, YI QL, CHEN C, TRUDEL S *et al.* Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(9), 793-796.
- (7) KROGER N, SCHILLING G, EINSELE H, LIEBISCH P, SHIMONI A, NAGLER A *et al.* Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation. *Blood*, 2004; 103(11), 4056-4061.
- (8) LUDWIG H. Advances in biology and treatment of multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2005, 16 Suppl 2, ii106-ii112.
- (9) TOSI P, GAMBERI B, GIULIANI N. Biology and treatment of multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(1 Suppl 1), 81-86.
- (10) AIELLO A, DU MQ, DISS TC, PENG HZ, PEZZELLA F, PAPINI D *et al.* Simultaneous phenotypically distinct but clonally identical mucosa-associated lymphoid tissue and follicular lymphoma in a patient with Sjogren's syndrome. *Blood*, 1999, 94(7), 2247-2251.
- (11) SAITO H, OKA K, NAKAMURA N, NAGAYAMA R, HAKOZAKI H, MORI N. A common clonal origin of nodal marginal zone B-cell lymphoma and plasma cell myeloma demonstrating different immunophenotypes: a case report of composite lymphoma. *Diagn. Mol. Pathol.*, 2004, 13(2), 75-80.
- (12) TSANG P, PAN L, CESARMAN E, TEPLER J, KNOWLES DM. A distinctive composite lymphoma consisting of clonally related mantle cell lymphoma and follicle center cell lymphoma. *Hum. Pathol.*, 1999, 30(8), 988-992.
- (13) FEND F, QUINTANILLA-MARTINEZ L, KUMAR S, BEATY MW, BLUM L, SORBARA L *et al.* Composite low grade B-cell lymphomas with two immunophenotypically distinct cell populations are true biclonal lymphomas. A molecular analysis using laser capture microdissection. *Am. J. Pathol.*, 1999, 154(6), 1857-1866.
- (14) YAKUSHIJIN Y, SAKAI I, TAKADA K, YASUKAWA M, FUJITA S. Double B-cell malignancies with simultaneous onset. *Rinsho Ketsueki*, 2004, 45(3), 218-222.
- (15) CHANG ET, SMEDBY KE, HJALGRIM H, PORWIT-MACDONALD A, ROOS G, GLIMELIUS B *et al.* Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J. Natl Cancer Inst.*, 2005, 97(19), 1466-1474.
- (16) ALTIERI A, BERMEJO JL, HEMMINKI K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*, 2005, 106(2), 668-672.
- (17) ALTIERI A, CHEN B, BERMEJO JL, CASTRO F, HEMMINKI K. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42(11), 1661-1670.