

Survenue successive de 2 lymphomes de Burkitt génétiquement distincts : signification physiopathologique et conséquences cliniques

Successive occurrence of 2 genetically distinct Burkitt lymphomas: pathophysiological significance and clinical consequences

H. Vellemans*, D. Penther**, P. Etancelin**, E. Bohers***, H. Lanic*, J.M. Picquenot**, A. Wisniewska*, A. Zduniak*, P. Lenain*, F. Jardin*, ***

Nous rapportons le cas exceptionnel d'un patient âgé de 25 ans qui a développé, en moins de 2 ans, 2 lymphomes de Burkitt (LB). La cytogénétique et les techniques de biologie moléculaire ont montré que les 2 LB étaient issus de 2 clones distincts.

Observation

Monsieur D., âgé de 25 ans, VIH-négatif, consulte fin janvier 2015 pour l'exploration d'adénopathies et d'un syndrome cave supérieur. Une biopsie chirurgicale d'une adénopathie est effectuée. L'analyse anatomopathologique montre un ganglion, siège d'une prolifération tumorale lymphomateuse formée par des cellules d'allure blastique, avec un index mitotique élevé. L'immunohistochimie (IHC) est renseignée dans le **tableau**. La cytogénétique objective une translocation t(8;22)(q24;q11), en faveur d'une juxtaposition de *MYC* et d'*IGL* (**figure 1**). Le diagnostic de lymphome de Burkitt (LB) est retenu. Le bilan d'extension réalisé évoque un LB de stade IV, sans envahissement médullaire ni atteinte du système nerveux central (**figure 2A**). Le patient, traité selon le protocole LMBA02 avec intensification par autogreffe, est en rémission complète à l'issue du traitement. Il est alors suivi tous les 6 mois.

Deux ans après la fin du traitement, le patient est revu en urgence pour des douleurs dentaires, une paralysie faciale gauche périphérique et une insuffisance rénale aiguë. Le scanner montre des adénopathies abdominales, une néphromégalie bilatérale et une splénomégalie. Le PET-scan montre une évolutivité métabolique avec localisations multiples (**figure 2B**). La biopsie ostéomédullaire met en évidence un infiltrat lymphoïde monomorphe de cellules intermédiaires à noyaux nucléolés et cytoplasme peu abondant. L'IHC est rapportée dans le **tableau**. La cytogénétique montre, cette fois, une translocation t(8;14)(q24;q32) évoquant une juxtaposition de *MYC* et d'*IGH*. On conclut à un LB de stade IV avec envahissement médullaire.

Une étude des réarrangements VDJ du locus *IGH* codant la chaîne lourde des immunoglobulines (Ig) est réalisée afin de déterminer la structure des clones impliqués dans les 2 lymphomes. L'analyse montre 2 clones exprimant une famille VH différente, des taux différents de mutations somatiques et des régions CDR3 distinctes. L'analyse globale des réarrangements permet donc d'affirmer l'existence de 2 clones différents (**figure 3, p. 38**). L'analyse en Next-Generation Sequencing d'un panel ciblant 34 gènes impliqués dans l'oncogenèse des lymphomes B agressifs (1) montre que des mutations différentes sont retrouvées dans les 2 lymphomes (**figure 4, p. 38**). Le patient est traité par hyper-CVAD et mis en rémission complète. Un programme de consolidation par allogreffe géno-identique est instauré.

Mots-clés

Lymphome de Burkitt • Translocation de MYC • Réarrangement VDJ.

Burkitt lymphoma • MYC translocation • VDJ rearrangement.

Keywords

Légendes

Tableau. Immunohistochimie des 2 lymphomes de Burkitt.

Figure 1. Caryotype des 2 lymphomes de Burkitt.

Figure 2. A. PET-scan du 26 février 2015 : atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique majeure avec masse médiastinale et coulée ganglionnaire sus-claviculaire droite, associées à une atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique au niveau de formations ganglionnaires intra-mésentériques, hypermétabolisme de la glande surrénale gauche et hétérogénéité de la fixation osseuse. **B.** PET-scan du 20 septembre 2017 : mise en évidence de localisations multiples avec formations ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques : foie, rate, estomac, glandes surrénales, reins et squelette, avec doute quant à une atteinte pulmonaire.

* Département d'hématologie clinique, centre Henri-Becquerel, Rouen.

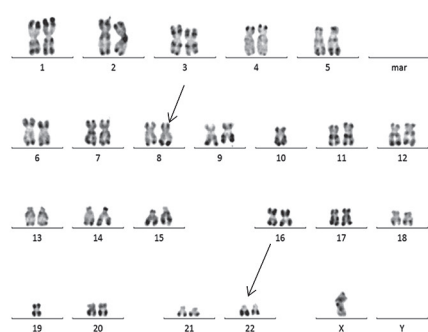
** Département de biopathologie intégrée du cancer, centre Henri-Becquerel, Rouen.

*** Unité Inserm U1245, centre Henri-Becquerel, Rouen.

Tableau.

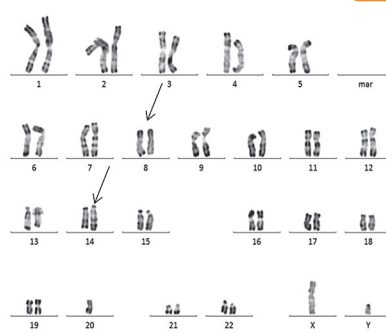
Marqueurs	LB1 (2015)	LB2 (2017)
	Ganglion	Moelle osseuse
CD20	+	+
CD3	–	–
CD5	–	–
Bcl2	–	–
Bcl6	+	+
CD10	–	+
Mum1	–	NA
Ki67	98 %	NA
C-Myc	90 %	> 90 %
TdT	–	–
EBER	+	+

LB1



t(8;22)(q24;q11)

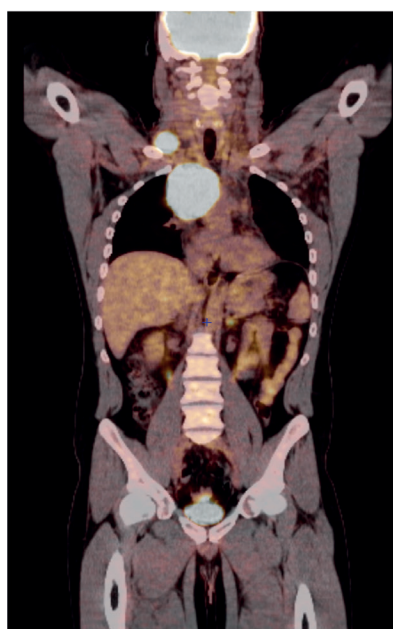
LB2



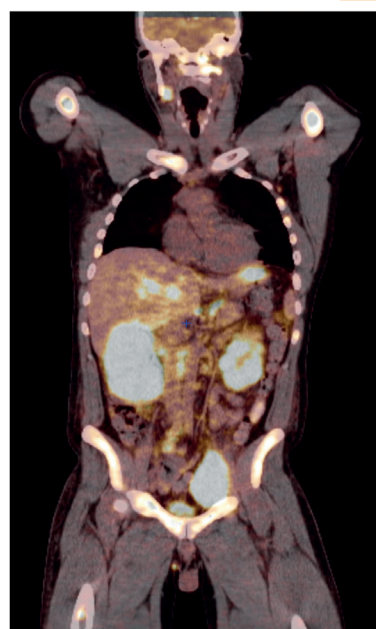
t(8;14)(q24;q32)

1

A. LB1



B. LB2



2

Discussion

Le LB représente 3 % des diagnostics de lymphome. Très agressif, avec un temps de doublement cellulaire de 24 à 36 heures, il reste néanmoins curable. Le LB sporadique est rare : moins de 1 % des lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte aux États-Unis et en Europe. Il est plus commun chez les individus jeunes, avec un pic d'incidence à 30 ans à l'âge adulte. L'EBV est détecté dans 20 à 30 % des cas (2).

Notre observation est exceptionnelle, car le patient développe, dans un intervalle très court, 2 LB génétiquement distincts, comme le démontrent l'analyse des translocations impliquant *MYC*, les réarrangements des gènes d'Ig et le pattern de mutations somatiques associées.

D'un point de vue physiopathologique, cette observation suggère que le virus d'Epstein-Barr (EBV) est à l'origine de 2 clones B distincts dans lesquels une activité aberrante de l'enzyme AID a conduit à 2 translocations distinctes impliquant *MYC*. De manière intéressante, une mutation du gène *ID3* est détectée dans les 2 cas, ce qui suggère que cette mutation joue un rôle déterminant dans la séquence des événements génétiques à l'origine du LB (figure 4). Les mutations d'*ID3* sont décrites dans 34 à 68 % des LB. Souvent inactivatrices, elles favorisent la transition G1/S, l'expression du facteur de transcription E2A et, en conséquence, l'expression des gènes d'Ig (3). Une analyse des exomes est en cours pour identifier des anomalies constitutionnelles des gènes impliqués dans les mécanismes de recombinaison/réparation de l'ADN ou de réponse à l'EBV.

D'un point de vue clinique, la distinction entre rechute clonalement identique ou seconde maladie génétiquement distincte est cruciale. En effet, les rechutes de LB sont, dans la quasi-totalité des cas, rapidement fatales. À l'opposé, ce second LB génétiquement distinct suggère une sensibilité aux molécules identique à celle du premier LB et la possibilité d'avoir une approche curative.

À notre connaissance, 3 cas de LB, VIH-négatifs, issus de clones distincts, diagnostiqués plusieurs années après le premier LB ont été décrits. Lister et al. ont rapporté un cas de rechute après 15 ans, Nguyen et al. ont rapporté un cas de rechute après 7 ans et Kojima et al. ont rapporté un cas de rechute après 9 ans. Les patients ont été maintenus en rémission à long terme après des traitements similaires aux traitements de première ligne (4). Dans ces 3 observations, le réarrangement VDJ était différent, mais la translocation était identique ou non explorée et les mutations n'étaient pas décrites.

Conclusion

Nous avons rapporté 2 LB successifs génétiquement distincts. Les analyses cytogénétiques et moléculaires montrent sans ambiguïté 2 histoires clonales mettant en jeu toutefois la succession d'étapes oncogéniques identiques : infection d'une cellule B par l'EBV, translocation de *MYC* avec un partenaire de la famille des Ig et anomalies génétiques secondaires impliquant *ID3*. Compte tenu du délai de survenue très court entre les 2 LB et du fait que le patient reste porteur d'un contingent de lymphocytes B EBV+, l'allogreffe de moelle osseuse constitue probablement la meilleure option thérapeutique pour limiter le risque de récurrence. ■

Légendes

Figure 3. Étude des réarrangements VDJ du locus *IGH* par PCR puis séquençage de Sanger (5).

Figure 4. Mécanisme physiopathologique proposé en 3 étapes : infection/immortalisation des cellules B par l'EBV (2). Activation d'AID menant aux réarrangements VDJ et aux translocations de *MYC* (3). Mutations du gène *ID3* différentes retrouvées dans les 2 lymphomes de Burkitt (LB1/LB2) [4].

Références

1. Dubois S, Viailly PJ, Mareschal S et al. 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.
2. Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2014;124(19):2913-20.
3. Love C, Sun Z, Jima D et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet* 2012;44(12):1321-5.
4. Kojima M, Nakamura N, Yabe M et al. A case of clonally distinct relapse of Burkitt lymphoma 9 years after complete remission. *Int J Hematol* 2015;101(5):520-4.
5. Van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003;17(12):2257-317.

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

