



**JOURNÉE des JEUNES NEUROLOGUES
et de la RECHERCHE CLINIQUE**



Organisée par



A propos d'un cas clinique exemplaire, apports des biomarqueurs du LCR en neuro-oncologie

Mehdi Touat

Service de Neurologie Mazarin, CHU Pitié-Salpêtrière

mehdi.touat@aphp.fr

J2N - 28 Janvier 2022



Aucun lien d'intérêt
en relation avec cette présentation

Cas clinique

Mme V. 61 ans

Pas d'antécédent notable

Mariée, 1 fils, assistante de direction à Mulhouse. Voyages récents Europe et US

Anamnèse :

- Début mars 2020 : syndrome grippal
- Mi-mars : douleurs puis faiblesse MI droit, instabilité marche d'apparition progressive

Examen clinique :

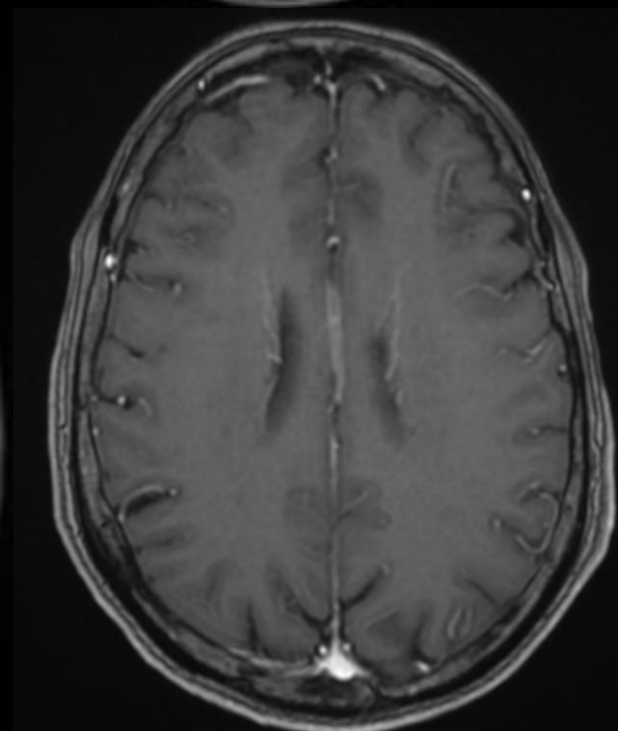
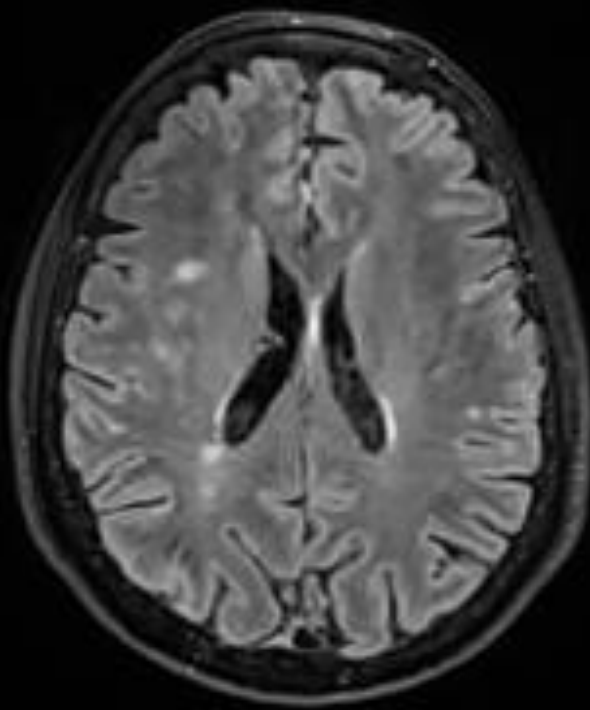
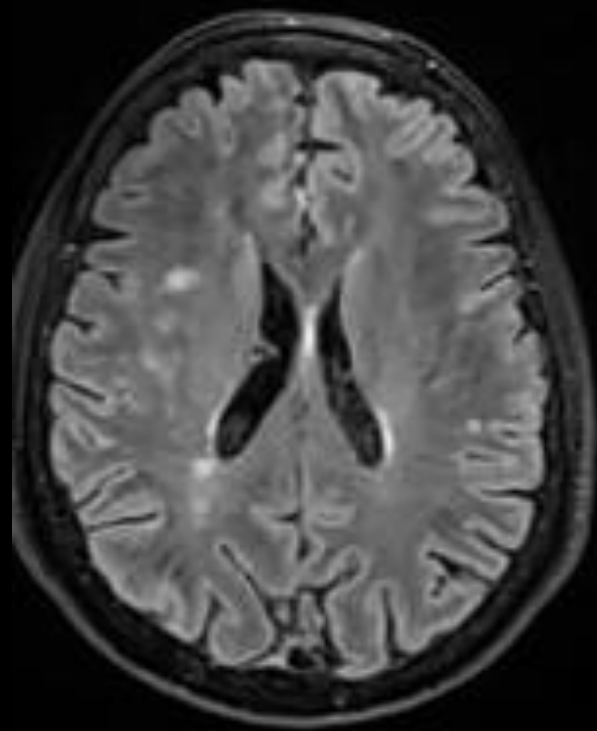
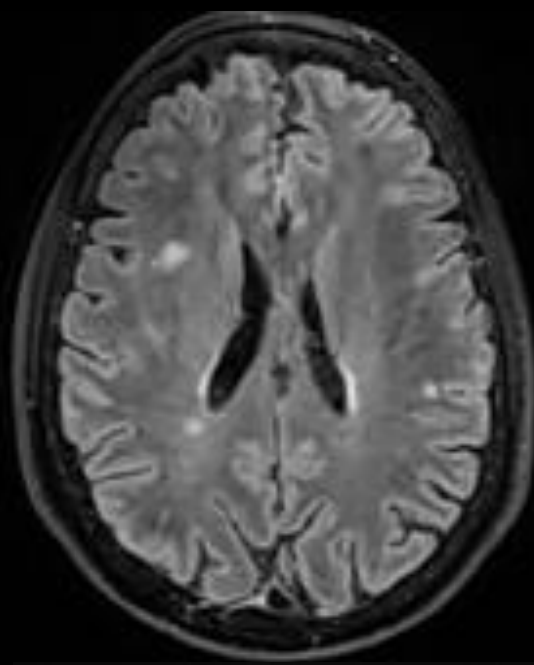
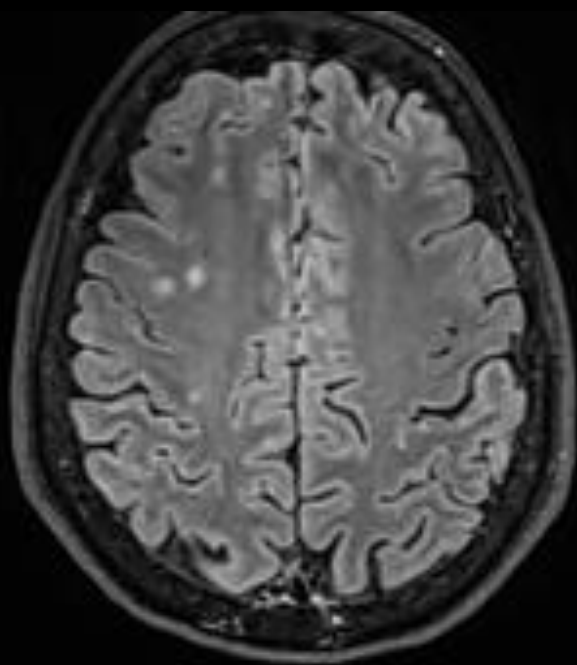
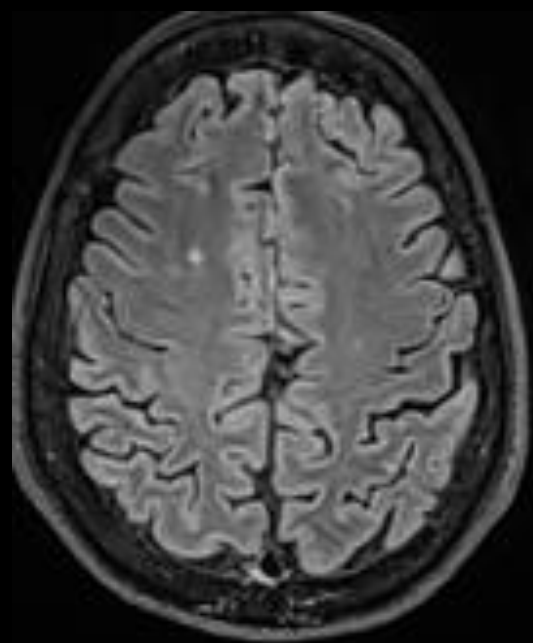
- Marche talonnante + fauchage
- Sd pyramidal des 4 membres, paraparésie et hypopallesthésie (D > G)
- Hypoesthésie des MI remontant jusque niveau T6
- Constipation, dysurie



T2 STIR



T1+Gado



Bilan étiologique

- NFS, fonctions hépatique, rénale, bilan thyroïdien : normaux
- Auto-anticorps négatifs, **y compris anti-AQP4/MOG**
- Quantiféron, sérologies VIH, VHB, VHC, syphilis, Lyme : négatifs
- **PCR SARS-Cov2 positive (nasophar.)**

- PL :
 - **3 éléments, prot : 0,33 g/L**
 - Cultures négatives, PCR SARS-Cov2 négative
 - **Pas de BOC**

Prise en charge initiale

Hypothèse de myélite transverse aiguë

Corticothérapie (1 g/jour) pendant 5 jours

Prise en charge initiale

Hypothèse de myélite transverse aiguë

Corticothérapie (1 g/jour) pendant 5 jours

> Amélioration déficit moteur (90%), persistance troubles sensitifs

Prise en charge initiale

Hypothèse de myélite transverse aiguë

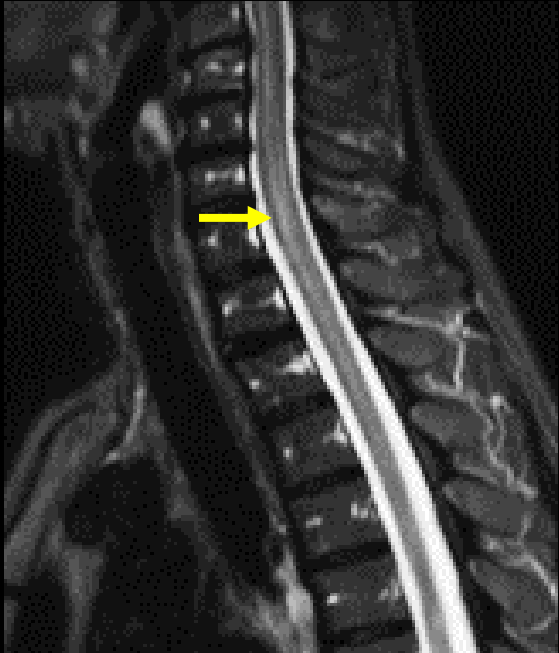
Corticothérapie (1 g/jour) pendant 5 jours

> Amélioration déficit moteur (90%), persistance troubles sensitifs

> **Nouvelle aggravation clinique début juin :**

- Hémiparésie droite, majoration ataxie proprioceptive
- Hypoesthésie avec niveau sensitif T2

Avril 2020
(Découverte)



Juin 2020
(+ 5 bolus)

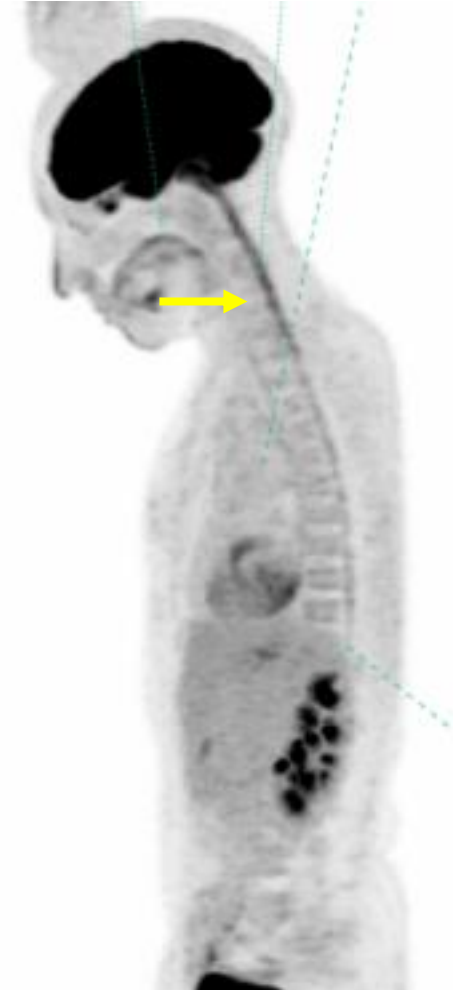


Bilan étiologique seconde intention

- Infectieux (Covid, parasitoses, virus herpès) : négatif
- Auto-ac (dont anti-neuronaux, contrôle AQP4/MOG) : négatif
- Bilan cuivre, zinc, B12, homocystéinémie : normaux
- PL standard : normale
- BGSA : normale

- TDM TAP : pas de lésion suspecte
- PET : hypermétabolisme médullaire cervical (aspécifique)

- Angio-IRM puis artériographie : pas de fistule



Prise en charge thérapeutique

Nouvelle cure de CTC dans l'hypothèse d'une myélite inflammatoire

Prise en charge thérapeutique

Nouvelle cure de CTC dans l'hypothèse d'une myélite inflammatoire

Arrêt prématuré à J3 devant résultat interleukines LCR :

- IL10 à 197 pg/mL

- IL6 à 5 ng/mL

Hypothèses

- Inflammatoire : DEVIC, ADEM ?

+ : Mode installation, contexte post-infectieux, imagerie compatible

- : Mais BOC et ac négatifs, pas de franche amélioration sous CTC, IL10

- Tumoral primitif : lymphome ?

+ : Amélioration partielle sous CTC, élévation IL10

- : Mais profil évolutif et imagerie atypiques

- Paranéoplasique ?

- Infectieux ?

- Vasculaire ?

- Métabolique ?

Peu d'arguments en faveur

Synthèse

Myélite étendue cervico-thoracique d'installation subaiguë

Large bilan étiologique peu contributif ; profil cytokinique LCR compatible avec un lymphome mais présentation clinico-radiologique très atypique

Amélioration partielle et transitoire sous bolus de corticoïdes

> Décision de surveillance rapprochée

Avril 2020
(Découverte)



Juin 2020
(+ 5 bolus)



Juillet 2020
(+ 3 bolus)



C5



T4

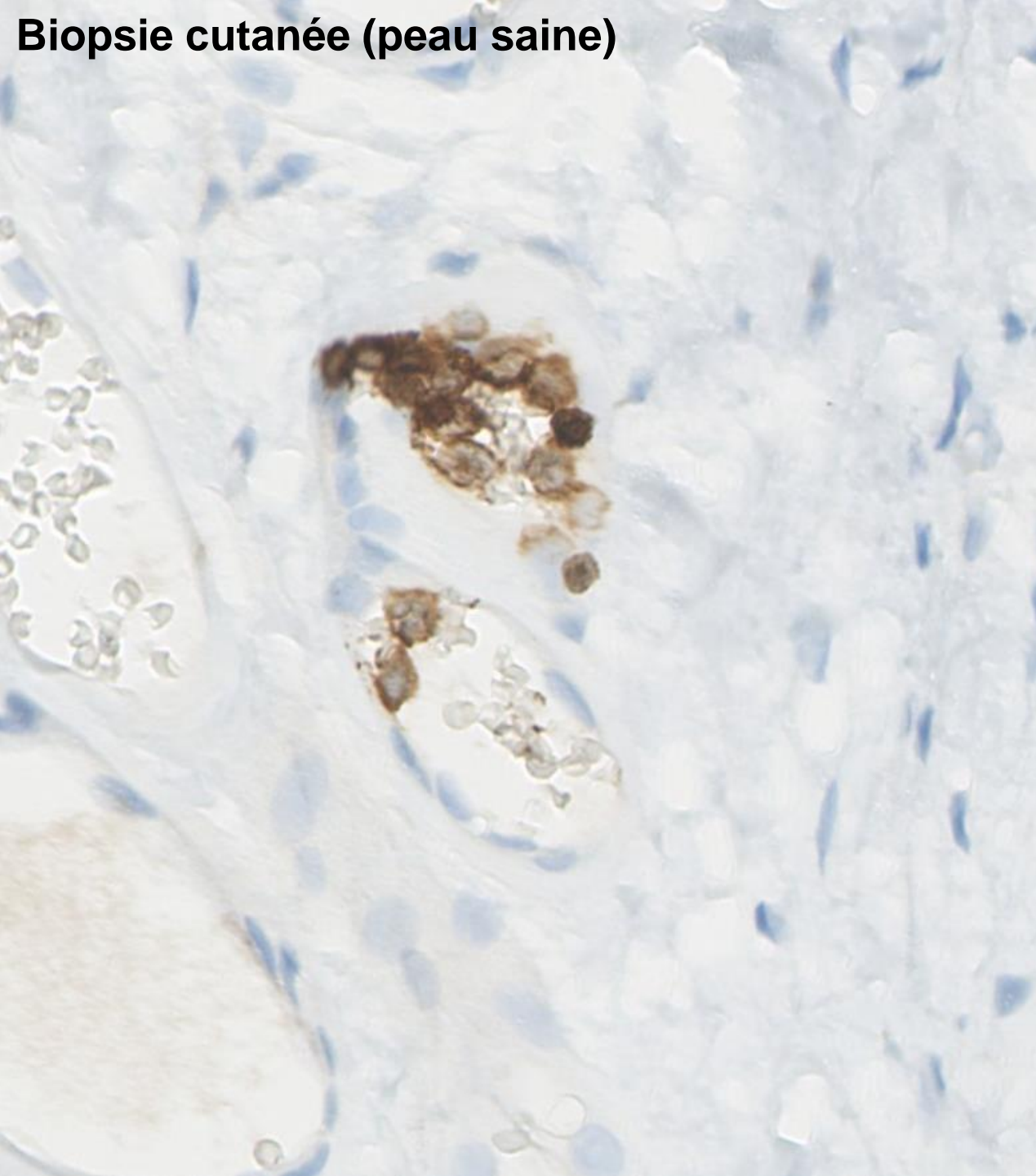
C5



C7



?



Au total, diagnostic de lymphome endovasculaire avec atteintes médullaire et cutanée

- **Traitement par R-CHOP en alternance avec MTX (6 cures)**
- Nette amélioration clinique et radiologique à partir du 2^e cycle
- Contrôle PL en fin de traitement : IL10 normalisée
- Dernier contrôle IRM en octobre 2021 : rémission complète

**Juillet 2020
(avant chimio)**



**Septembre 2020
(Après 2 MTX-RCHOP)**

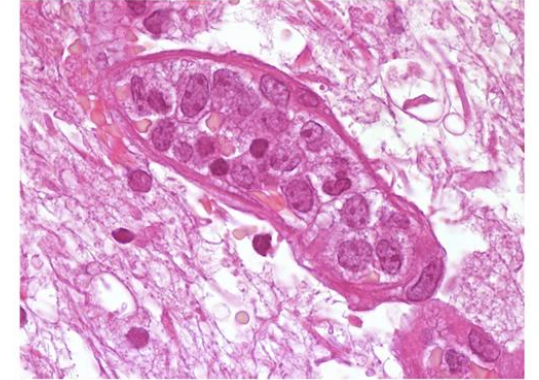


**Juin 2021
(Contrôle à 6 mois)**



Lymphome endovasculaire

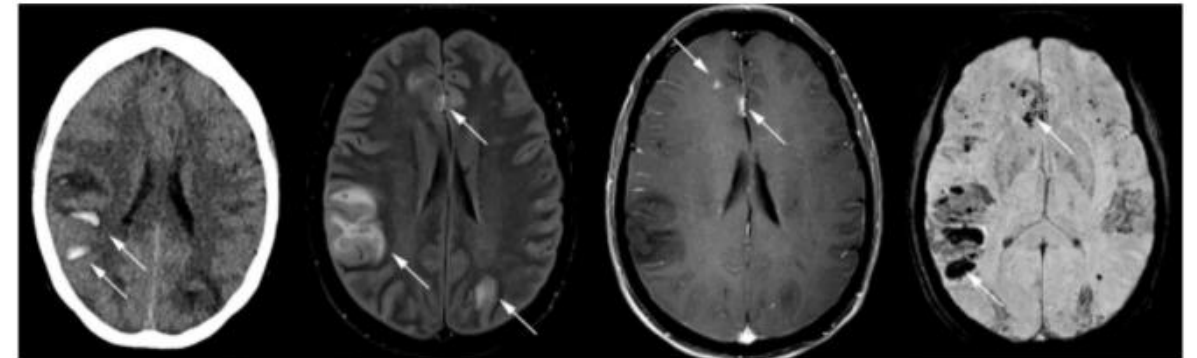
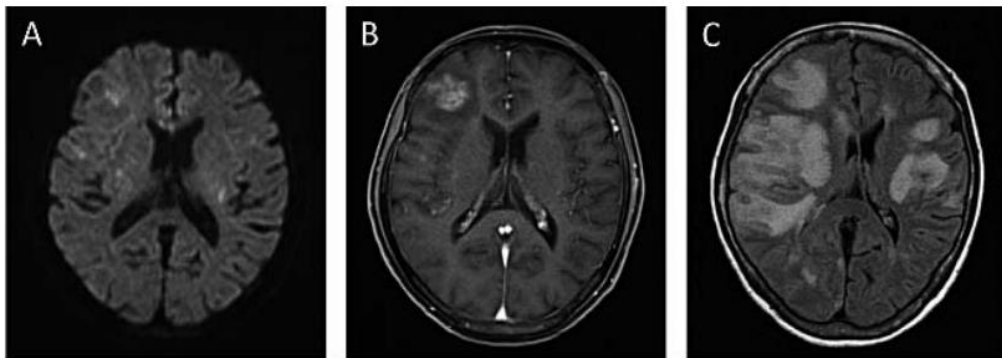
Lymphome endovasculaire



- Entité rare, âge médian 70 ans (34-90), prédominance féminine (2/1)
- Lymphome B haut grade avec prolifération tumorale intravasculaire (défaut migration tissulaire)
- Présentation clinique polymorphe, diagnostic difficile :
 - Atteinte multisystémique : fièvre, AEG, signes B, défaillances organes
 - Atteinte cutanée isolée (+/- autres tissus comme le SNC)
- Pronostic sombre (survie moyenne 5 mois)
- Traitement par R-CHOP (+/- Methotrexate haute dose si atteinte SNC)

Lymphome endovasculaire et atteinte neurologique

- Atteinte cérébrale plus fréquente, le plus souvent AIC multiples :
 - Lésions multiples, bilatérales et asymétriques hyperT2
 - Restriction de diffusion ++, rehaussements et remaniements hémorragiques possibles
 - Caractère fluctuant des lésions possible



Atteinte neurologique : attention aux pièges !

Surgical Neurology International

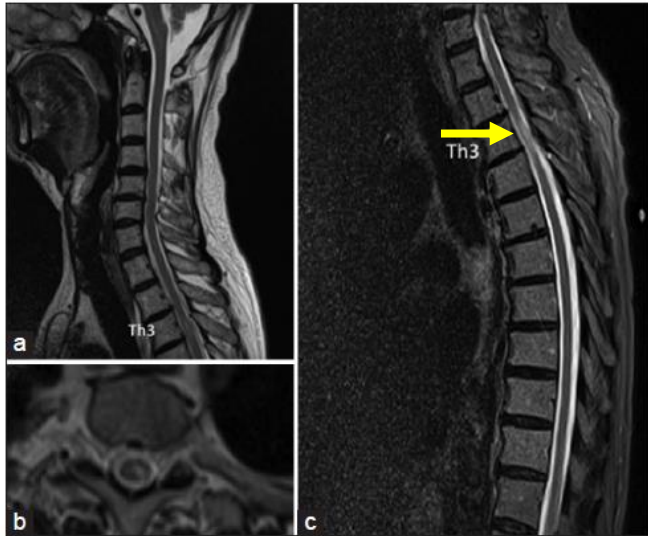
SNI: Unique Case Observations, a supplement to Surgical Neurology International

OPEN ACCESS

Editor:
S. A. Enam, MD
Aga Khan University, Karachi,
Sindh, Pakistan
For entire Editorial Board visit:
<http://www.surgicalneurologyint.com>

A case of intravascular lymphoma presenting as myelopathy diagnosed with a skin biopsy

Masatoshi Yunoki, Kenta Suzuki, Atsuhito Uneda, Kimihiro Yoshino

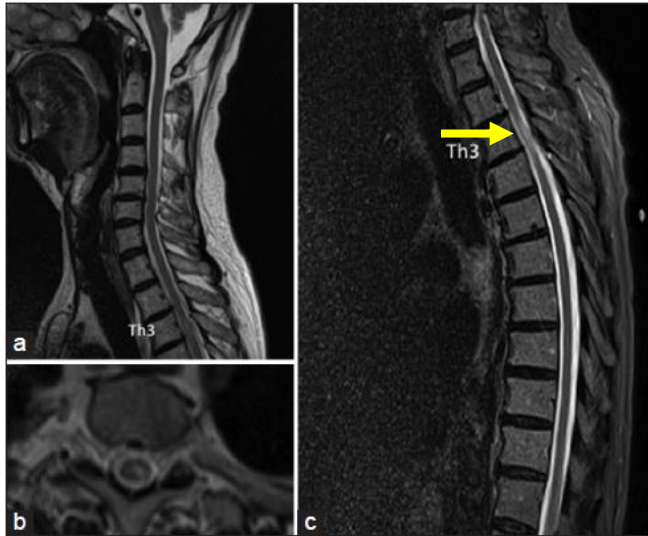


**Patient 68 ans, myélite transverse
PL normale > bolus CTC**

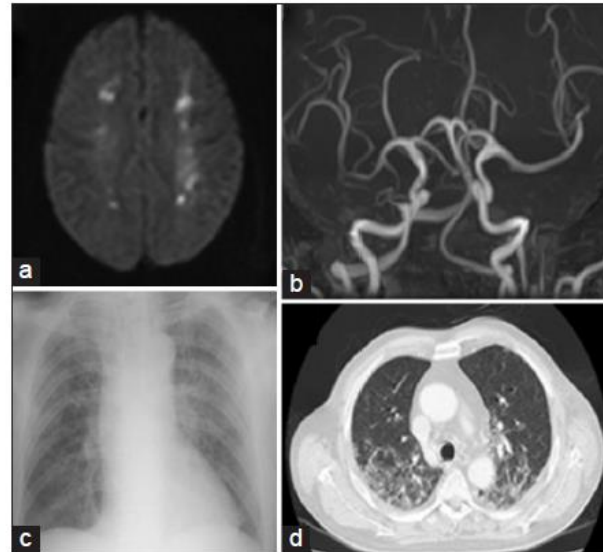
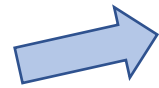
Atteinte neurologique : attention aux pièges !

A case of intravascular lymphoma presenting as myelopathy diagnosed with a skin biopsy

Masatoshi Yunoki, Kenta Suzuki, Atsuhito Uneda, Kimihiro Yoshino



Patient 68 ans, myélite transverse
PL normale > bolus CTC

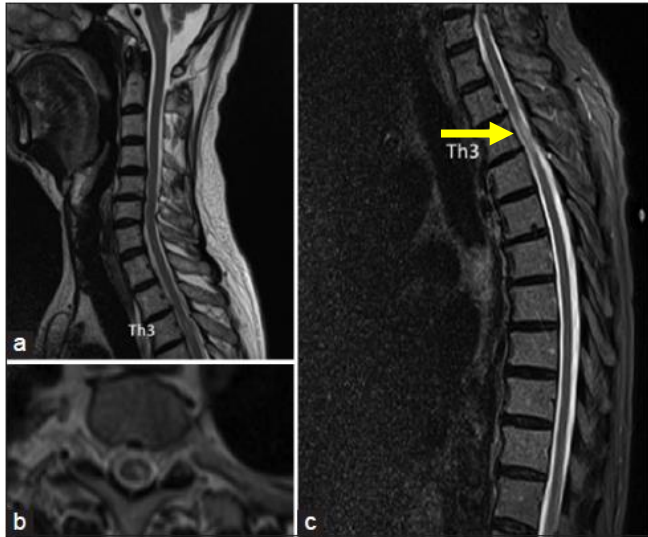


Après 1 mois : AIC multiples, opacités pulmonaires

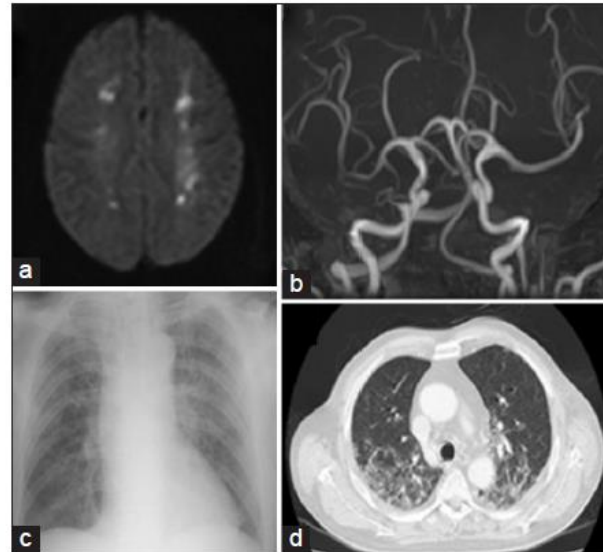
Atteinte neurologique : attention aux pièges !

A case of intravascular lymphoma presenting as myelopathy diagnosed with a skin biopsy

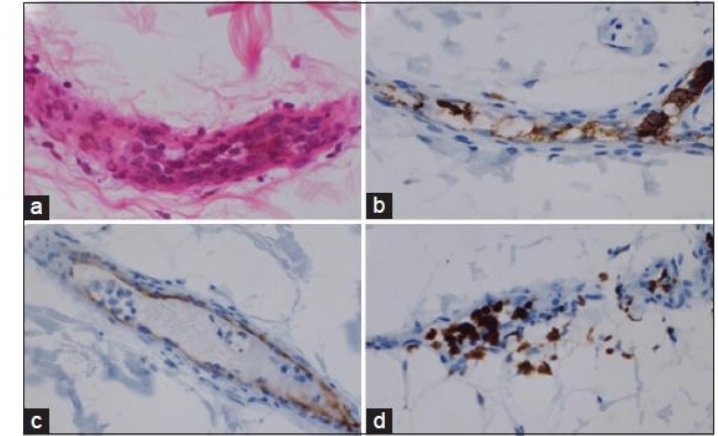
Masatoshi Yunoki, Kenta Suzuki, Atsuhito Uneda, Kimihiro Yoshino



Patient 68 ans, myélite transverse
PL normale > bolus CTC



Après 1 mois : AIC multiples, opacités pulmonaires



Biopsie cutanée en peau saine : LIV

Atteinte neurologique : attention aux pièges !

A case of intravascular lymphoma presenting as myelopathy diagnosed with a skin biopsy

Masatoshi Yunoki, Kenta Suzuki, Atsuhito Uneda, Kimihiro Yoshino

Table 1: Reported cases of intravascular lymphoma presenting as myelopathy

Author	Age/sex	Level of spinal lesion	Subsequent encephalopathy	Interval	Treatment	Diagnosis	Histology	Survival after onset
Dolman <i>et al.</i> 1979	79/F	?	-	-	-	Autopsy	Neoplastic angioendotheliosis	3 Mo
Ojeda <i>et al.</i> 1983	76/M	?	-	-	-	Autopsy	Neoplastic angioendotheliosis	1 Mo
Dubas <i>et al.</i> 1990	78/F	?	-	-	-	Autopsy	Neoplastic angioendotheliosis	
Hamada <i>et al.</i> 1991	72/M	T5	+	10 Mo	-	Autopsy	Neoplastic angioendotheliosis	12 Mo
	79/M	C4/5	+	12 Mo	-	Autopsy	-	14 Mo
Takahashi <i>et al.</i> 1993	54/F	Th12-L2	+	After spinal biopsy	-	Spinal biopsy	Large B cell	14 Mo
Levin <i>et al.</i> 1996	67/M	Th2	-	-	CHOP	Muscle, peripheral nerve biopsy	Large B cell	Alive more than 2 years
Saito <i>et al.</i> 1998	63/M	CM	-	-	CHOP	Muscle biopsy	Large B cell	Alive more than 10 Mo
Somiya <i>et al.</i> 1998	84/F	L1-L5	+	3 Mo		Autopsy	Large B cell	4 Mo
Nakahara <i>et al.</i> 1999	63/M	CM	-	-	CHOP	biopsy	Large B cell	Alive
Vandenhede <i>et al.</i> 2002	54/M	No	+	1 week	-	Autopsy	Large B cell	2 Mo
	73/M	No	+	9 Mo	-	Autopsy	Large B cell	11 Mo
Savard <i>et al.</i> 2008	61/F	CM	+	18 Mo	-	Autopsy	Large B cell	18 Mo
Nakao <i>et al.</i> 2008	62/F	CM, upper Th	+		Steroid pulse	Autopsy (bone marrow)	Large B cell	16 Mo
Yang <i>et al.</i> 2008	70/M	No	+	No	-	Autopsy	Large B cell	3 Mo
Kumar <i>et al.</i> 2011	82/F	Th	-	?	Steroid pulse	Autopsy	Large B cell	14 Mo
Shirai <i>et al.</i> 2012	45/M	Th	-	-	Steroid pulse	Kidney biopsy	Large B cell	
De Fino <i>et al.</i> 2012	76/F	No	?	-	-	Autopsy	Large B cell	2 Mo

Apports des biomarqueurs circulants en neuro-oncologie

IL10 dans le LCR dans les lymphomes cérébraux

- **Dans le diagnostic initial :**

The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients

Ludovic Nguyen-Them ^{a,1}, Myrto Costopoulos ^{b,c,1},
Marie-Laure Tanguy ^d, Caroline Houillier ^a, Sylvain Choquet ^e,
Hind Benanni ^f, Rwaïda Elias-Shamieh ^g, Marine Armand ^b,
Geraldine Faivre ^a, Sylvie Glaisner ^g, Sandra Malak ^g, Jacques Vargaftig ^g,
Khê Hoang-Xuan ^{a,h}, Guido Ahle ⁱ, Valérie Touitou ^j, Nathalie Cassoux ^k,
Frédéric Davi ^b, Hélène Merle-Béral ^b, Magali Le Garff-Tavernier ^b,
Carole Soussain ^{g,l,*} on behalf of the French LOC Network for CNS
Lymphoma

PL au diagnostic:

76 PCNSL

41 contrôles



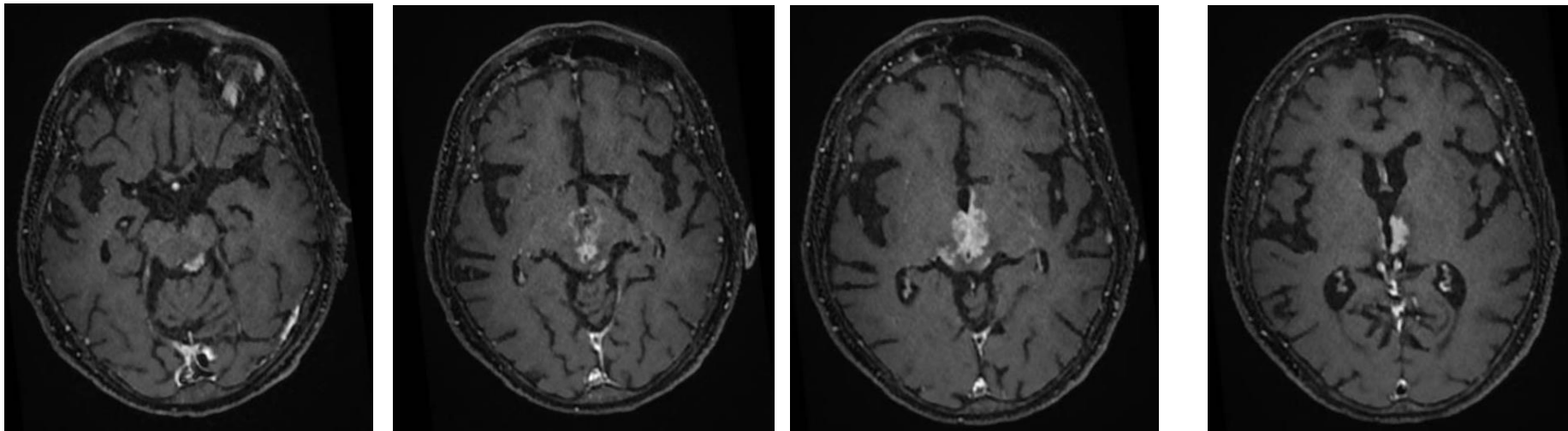
Cut-off IL10 à 4 pg/ml

Sensibilité: 88.6%

Spécificité: 88.9%

Mme C. 83 ans

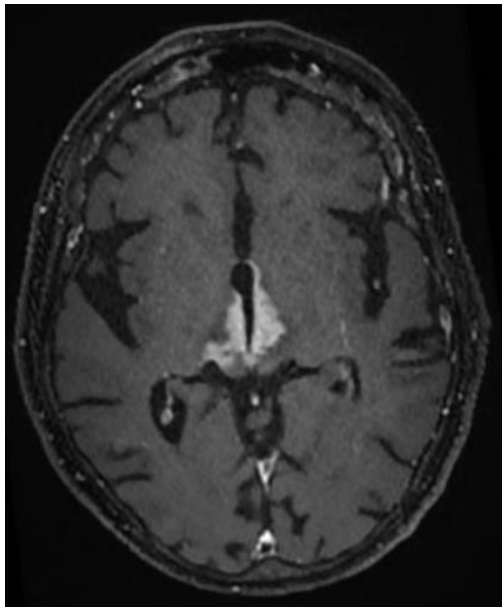
- Automne 2015: tbs cognitifs et tbs de l'équilibre majeurs
IK 30-40%



- Récusée à 2 reprises pour une biopsie cérébrale

- Bilan d'extension nég, OPH nég
- PL: 12 éléments, prot 0.94 g/l. Cyto et immunophénotypage nég.
IL10 32 pg/ml, IL6 8 pg/ml

Novembre 2015

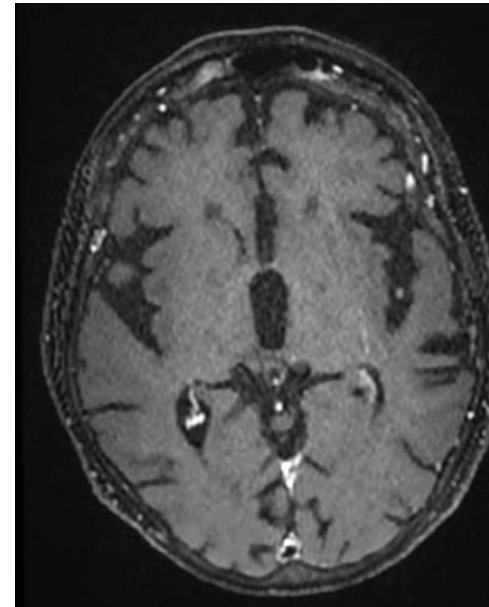


IL10 32 pg/ml

Chimio R-MPVA



Mars 2016



IL10 indétectable

Retour à domicile et maintien RC jusqu'à début 2018

IL10 dans le LCR dans les lymphomes cérébraux

- **Au total, élévation de l'IL10 dans le diagnostic initial :**
 - Ne remplace pas le diagnostic histologique
 - Participe au faisceau d'arguments en faveur du diagnostic de lymphome cérébral dans certaines situations difficiles (lésions profondes non biopsiables, doute diagnostique...)
 - Faux positifs exceptionnels dans notre expérience
- **Applications émergentes :** suivi réponse au traitement et prédiction du risque de rechute
- **Biomarqueurs LCR additionnels en développement :** détection de drivers (mutation MYD88), néoptérine

Conclusions

- Emergence de nouveaux biomarqueurs dans le LCR utiles pour le diagnostic différentiel entre tumeur du SNC et autres affections :
- Ne remplacent pas le diagnostic histologique mais participent au faisceau d'argument
- Techniques accessibles en clinique dans les centres de références, déploiement progressif
- Application en développement :
 - IL10, néoptérine, mutation MYD88 : diagnostic et suivi des lymphomes cérébraux
 - Panels moléculaires (ADN, méthylome) : diagnostic et caractérisation gliomes