



Un cas rare de leucémie à Plasmocytes Primitive

A rare case of Primitive Plasma Cell Leukemia

DIENG M¹, KANE BS¹, FALL S², SOW M, SALL FB³, DJIBA B¹, NDAO AC¹, DIAGNE N¹,
FAYE A¹, NDIAYE FS², TOURÉ AO³, POUYE A¹.

1. Service de Médecine Interne, Hôpital Aristide Le Dantec, Sénégal.
2. Service d' Hématologie Hôpital Dalal Jam, Sénégal.
3. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Aristide Le Dantec, Sénégal.

Résumé

Introduction : La leucémie à plasmocytes (LP) est un désordre lymphoprolifératif rare, caractérisé par la prolifération monoclonale de plasmocytes dans la moelle et le sang périphérique. Elle est définie par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/l ou un taux de plasmocytes supérieur à 20% des leucocytes. Elle peut être primitive (LPp) dans 70 % des cas survenant de novo chez des patients sans myélome multiple (MM), ou secondaire à cette même pathologie (LPs). Nous rapportons une observation de leucémie à plasmocytes primitifs révélant un myélome à chaînes légères.

Observation : Une patiente de 47 ans, a été hospitalisée au service de médecine interne pour l'exploration de douleurs osseuses diffuses inflammatoires et une paraparesie. Elle présentait : un syndrome de compression médullaire lente lombaire, une polyurie à 4,5 litres/24 heures compliqué de déshydratation, un syndrome anémique, une fièvre à 38° C. Et sur le plan biologique, il y'avait : une hyperleucocytose à 82910/mm³ avec 65% de plasmocytes dysmorphiques au frottis sanguin, associée à une anémie à 8,80 g/dl, normocytaire, normochrome, arégénérative et une thrombopénie à 86000 /mm³, une hypercalcémie à 4,13 mmol/l, et un syndrome inflammatoire biologique avec CRP à 36,6mg/l. L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins circulants a confirmé la prolifération plasmocytaire CD38+. Le reste du bilan biologique retrouvé était : une créatininémie à 7,93 mg/l, l'urée à 0,31 mmol/l et la protéinurie des 24 heures à 0,47g/24 heures et la β 2 microglobuline à 9,26 mg/l. Le médullogramme a confirmé la leucémie à plasmocytes en montrant une plasmocytose dysmorphique à 72%. Les radiographies ont montré de multiples géodes à l'emporte-pièce, des lésions ostéolytiques diffuses et une épидурite lombaire au niveau à l'IRM. L'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofluorescence des protéines urinaires ont permis de confirmer un myélome à chaînes légères de type LAMBDA avec hypogammaglobulinémie à 4,8 g/l. La patiente a été traitée par polychimiothérapie à base de COP + Alkérán. L'évolution a été marquée par un décès en raison de complications infectieuses.

Discussion : La leucémie à plasmocytes est une variante atypique rare, compliquant essentiellement un myélome multiple à chaînes légères. Elle doit être suspectée surtout lorsqu'il existe des anomalies cytologiques à type d'hyperleucocytose majeure ou de thrombopénie, inhabituelles au cours du myélome classique. L'évolution est habituellement de très mauvais pronostic, avec des médianes de survie de 12 à 14 mois pour la forme primitive et de 2 à 3 mois pour la forme secondaire.

Mots clés : Leucémie à plasmocytes, Myélome multiple.

Summary:

Background: Plasma cell leukemia (PL) is a rare lymphoproliferative disorder characterized by monoclonal proliferation of plasma cells in the bone marrow and peripheral blood. It is defined by a blood plasmocytosis greater than 2 G / l or a plasma cell count greater than 20% of the leucocytes. It can be primitive (PLp) in 70% of cases occurring de novo in patients without multiple myeloma (MM), or secondary (PLs). We report an observation of primary plasma cell leukemia revealing light chain myeloma.

Case report: A 47 years old woman was admitted in the internal medicine department for the exploration of inflammatory diffuse bone pain and paraparesis. She presented: a lumbar spinal compression syndrome, a polyuria at 4.5 liters / 24 hours complicated with dehydration, anemic syndrome, and a fever at 38 C. The biological tests revealed: a leukocytosis at 82910 / mm³ with 65% of dysmorphic plasma cells in the blood smear, associated with a normocytic, normochromic, and aregenerative anemia at 8.80 g/dl. The other disorders noted were: thrombocytopenia at 86000 / mm³, hypercalcemia at 4.13 mmol / l, and a biological inflammatory syndrome with CRP at 36.6mg/l. Immunophenotyping of circulating blood lymphocytes confirmed CD38 + plasma cell proliferation. The rest of the biological assessment found: serum creatinine was at 7.93 mg/l, urea at 0.31 mmol/l and proteinuria 24 hours at 0.47g / 24 hours and β 2 microglobulin at 9.26 mg / l mg / l. The medullogram confirmed plasma cell leukemia by showing dysmorphic plasmocytosis up to 72%. X-rays showed multiple geodes, diffuse osteolytic lesions. The MRI detected a lumbar epiduritis. Electrophoresis of serum proteins and immunofluorescence of urinary proteins confirmed Lambda-type light chain myeloma with hypogammaglobulinemia at 4.8 g / l. The patient was treated with polychemotherapy based on COP + Alkérán. The evolution was marked by a death due to infectious complications.

Discussion: Plasma cell leukemia is a rare atypical variant, essentially complicating multiple myeloma with light chains. It must be suspected especially when there are cytological abnormalities such as major leukocytosis or thrombocytopenia, unusual in classical myeloma. The evolution is usually very poor prognosis, with median survival of 12 to 14 months for the primary form and 2 to 3 months for the secondary form.

Keys words: Plasma cell leukemia, Multiple myeloma.

Introduction

La leucémie à plasmocytes (LP) est un désordre lymphoprolifératif rare, caractérisé par la prolifération monoclonale de plasmocytes dans la moelle et le sang périphérique [1, 2]. Elle est définie par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/l ou un taux de plasmocytes supérieur à 20% des leucocytes. Elle peut être primitive (LPp) dans 70 % des cas survenant de novo chez des patients sans myélome multiple (MM) préexistant, diagnostiquée d'emblée à la phase leucémique, ou secondaire (LPs) correspondant à l'évolution terminale d'un MM [3]. La LP se caractérise par un tableau clinique agressif avec des localisations extra-médullaires fréquentes et des anomalies biologiques (anémie, thrombopénie, insuffisance rénale et hypercalcémie) plus sévères que dans le MM. Elle reste une maladie incurable malgré l'émergence de nouvelles thérapies couplées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui semblent des pistes prometteuses pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients [2].

Nous rapportons une observation de leucémie à plasmocytes révélant un myélome à chaînes légères.

Observation

Une patiente de 47 ans, sans antécédents pathologiques rapportés, a été hospitalisée au service de médecine interne pour l'exploration de douleurs osseuses diffuses inflammatoires et une paraparésie. A l'admission, la conscience était claire, les muqueuses pâles et les sclérotiques anictériques. Les constantes étaient les suivantes : la température était à 38 °C, la pression artérielle à 130/70 mmHg, la fréquence respiratoire à 19 cycles/minute et la fréquence cardiaque à 102 battements par minutes. L'examen clinique a objectivé un syndrome de compression médullaire lente lombaire, une polyurie à 4,5 litres/24 heures et un pli de déshydratation. Le reste de l'examen était normal.

(RAFMI)

Sur le plan biologique, l'hémogramme a montré : une hyperleucocytose à 82910/mm³ avec 65% de plasmocytes dysmorphiques au frottis sanguin, associée à une anémie avec un taux d'hémoglobine à 8,80 g/dl, normocytaire (VGM:86 fl), normochrome (CCMH : 33 g/dl), arégénérative et une thrombopénie à 86000 /mm³. L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins circulants a confirmé la prolifération plasmocytaire CD38+. Le reste du bilan biologique a retrouvé : une VS à 74 mm à la 1^{ère} heure, une CRP à 36,6mg/l, une hypercalcémie majeure à 4,13 mmol/l avec une protidémie à 63g/l et une albuminémie à 29g/l. La créatininémie était à 7,93 mg/l, l'urée à 0,31 mmol/l et la protéinurie des 24 heures à 0,47g/24 heures. L'ionogramme sanguin montrait une hypokaliémie à 2,7 mEq/l (normal entre 3,5-5 mEq/l). La PTH intacte était à 23ng/l (normal entre 13 à 64 ng/l) et la β 2 microglobuline à 9,26 mg/l (normal <2,5 mg/l). Le médullogramme a confirmé la leucémie à plasmocytes en montrant une plasmocytose dysmorphique à 72%. Les radiographies ont montré de multiples géodes à l'emporte-pièce, des lésions ostéolytiques diffuses et une épидурite lombaire au niveau à l'IRM. L'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofluorescence des protéines urinaires ont permis de confirmer un myélome à chaînes légères de type LAMBDA avec hypogammaglobulinémie à 4,8 g/l. Au total il s'agissait d'une leucémie à plasmocytes révélant un myélome à chaînes légères.

Le patient a été traité par polychimiothérapie à base de COP + Alkérán (J1 oncovin 1mg/m². J1 à J4 : Endoxan 100mg/m², Alkérán 5mg/m² et Prednisone 60 mg/m²), Hyperhydratation intraveineuse adaptée à la diurèse et correction troubles électrolytiques, Risédronate 70 mg/semaine, Calcitonine 100 UI/j en s/c, Transfusion sanguine. L'évolution a été marquée par un décès en raison de complications infectieuses.

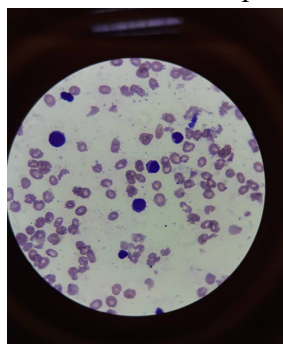


Figure 1 : Plasmocyte au niveau du sang périphérique (Grossissement 100×).



(RAFMI)

Discussion

La LP représente entre 2 et 4 % des patients atteints d'une maladie des cellules plasmatiques [4-7]. La LPp est une forme rare de leucémie qui survient d'emblée au diagnostic à la différence de la LPs qui correspond à l'évolution défavorable (dans 2 à 4 % des cas) d'un MM avancé. Au sein des LP, 60-70 % sont des LPp et 30-40 % sont des LPs [8], des données plus récentes suggèrent une augmentation de la proportion de LPs autour de 50 % [7].

Le soubassement physiopathologique est sensiblement le même. Dans le MM, les cellules tumorales sont principalement localisées dans la moelle osseuse et elles dépendent en partie du microenvironnement pour leur développement, leur survie et leur protection contre l'apoptose induite par les thérapeutiques. Les cellules plasmatiques de la leucémie à plasmocyte s'accumulent également dans la moelle osseuse mais possèdent une capacité accrue de migration dans la circulation sanguine périphérique, ce qui explique les manifestations extra-médullaires de la maladie. Cette dissémination sanguine est la résultante, d'une part, d'une modification des molécules de surface et des récepteurs de cytokines mais également d'une inhibition de l'apoptose et d'un échappement vis-à-vis du système de surveillance immunitaire. La perte d'expression d'un certain nombre de molécules d'adhésion semble impliquée dans la physiopathologie des LP, qu'elles soient primitives ou secondaires. Par exemple, la t(14 ; 16) entraînerait l'augmentation de synthèse de la métalloprotéase MMP-9, responsable d'une destruction de la matrice extracellulaire [9].

La LPp touche en majorité les hommes avec un ratio H/F d'environ 3/2. L'âge médian au diagnostic de la LPp varie de 49,5 à 65 ans selon les séries [4, 5, 7, 10-11]. Une étude épidémiologique de 291 patients diagnostiqués entre 1973 et 2004 retrouve cependant une moyenne d'âge de 67 ans [6]. Cette moyenne d'âge est plus élevée que l'âge au diagnostic de MM ou de LPs.

Du fait des faibles incidences et prévalence de la LP, ce que l'on sait de cette pathologie repose principalement sur des cas rapportés dans la littérature et des études rétrospectives concernant une petite cohorte de patients. Le tableau clinique de la LP est plus agressif que celui du MM. Les patients peuvent avoir une infiltration plasmocytaire extra-médullaire responsable d'un syndrome tumoral pouvant

associer hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies périphériques, envahissement neuroméningé, atteinte pulmonaire ou autres localisations tissulaires, généralement dans une proportion plus élevée que dans le MM. En revanche les lésions osseuses sont moins décrites dans la LPp que dans le MM ou la LPs [7]. On retrouve plus fréquemment une insuffisance rénale et une hypercalcémie dans la LPp que dans le MM, et très souvent dans la LPs. Cela peut en partie s'expliquer par une proportion plus élevée de maladies à chaînes légères [7, 13]. Une insuffisance médullaire avec un syndrome anémique et une thrombopénie est la règle du fait d'une plasmocytose médullaire plus élevée que dans le MM.

Le diagnostic de LP repose sur une plasmocytose sanguine supérieure à 2×10^9 /L et un taux de plasmocytes circulant supérieur à 20 %. Cette définition établie en 1974 par Noel et Kyle n'a jamais été évaluée de façon prospective et un travail récent du groupe international de travail sur le MM (IMWG) l'estime trop restrictive. Ainsi un seul des deux critères serait suffisant pour établir le diagnostic de leucémie à plasmocytes [14]. La définition actuelle, même lorsqu'un seul des deux critères est requis, sous-estime probablement la réelle fréquence de cette pathologie. Le diagnostic repose dans un premier temps sur la cytologie et il est important qu'un biologiste expérimenté examine le frottis sanguin afin de ne pas méconnaître la présence de plasmocytes. Associée au tableau clinique, elle est le signe d'une maladie agressive et hautement proliférative. Dans ce contexte l'IMWG propose d'évaluer si des valeurs plus basses telles qu'une plasmocytose sanguine > 5 % et/ou un taux de plasmocytes circulants $\geq 0,5 \times 10^9$ /L ont le même impact pronostic que les critères historiques. La plasmocytose sanguine de la LP se distingue d'une plasmocytose réactionnelle à un événement infectieux ou immunologique par son caractère monoclonal.

Dans ce contexte la cytométrie de flux a toute sa place pour démontrer la clonalité des cellules plasmatiques et exclure les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment lymphome lymphoplasmocytaire. D'autant plus que le profil d'expression des cellules plasmatiques CD38+ CD138+ est anormal dans la LP de type CD19+ CD56-. À l'exception du marqueur plasmocytaire qu'est le CD138 (également



(RAFMI)

exprimé dans les LPp, les LPs et le MM), on retrouve de nombreuses différences dans le phénotype d'expression en cytométrie de flux des cellules des LPp et LPs comparativement à celles du MM. On observe une diminution d'expression du CD38 (marqueur plasmocytaire) entre le MGUS, le MM et la LPs, suggérant ainsi une dédifférenciation dans le phénotype des plasmocytes [15]. L'antigène CD56 (aussi appelée NCAM [*neural cell adhesion molecule*]) est important pour l'adhésion des plasmocytes au stroma médullaire. On observe la perte d'expression de cet antigène sur les cellules des LP primitives et secondaires, ce qui peut expliquer leur migration dans la circulation périphérique [5, 16, 17].

Les anomalies cytogénétiques décrites dans la LPp sont assez hétérogènes, reposant sur de petites études rétrospectives. Plus de 80 % présentent une hypoploïdie ou diploïdie [5], ce qui est un facteur de mauvais pronostic.

Le pronostic de la LP est sombre. Selon les études la survie des patients atteints de LP ne dépasse pas quelques mois. La survie à cinq ans est inférieure à 10 % dans toutes les séries [7, 11-12]. Il n'existe pas de score pronostique spécifique de la LP. Les facteurs pronostics défavorables de la LP sont pour la plupart communs à ceux du MM mais leur prévalence est plus élevée dans la LP. Ils incluent un taux d'albumine bas, un taux de B2 microglobuline et/ou de LDH élevé, l'hypercalcémie, un âge avancé, un *performans status* bas et un nombre élevé de cellules en phase S [18]. Une résistance de la maladie au traitement initial est également un facteur de très mauvais pronostic. La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques de la LP est basée sur de petites études rétrospectives, la présence d'une hypoploïdie, un caryotype complexe, une del(13q), del(17p), del(1q) sont associés à une diminution de la survie dans une étude italienne [12]. Tiedemann *et al.* décrivent une survie plus courte en cas de translocation impliquant le chromosome 14q32 dans les LPp et LPs, une translocation impliquant l'oncogène Myc est un facteur de mauvais pronostic dans la LPp [7].

La prise en charge thérapeutique des LP reste pour l'heure très peu satisfaisante. La LP est habituellement de très mauvais pronostic avec des médianes de survie de l'ordre de 12 à 14 mois pour les LP primaires et de deux à trois mois pour les LP secondaires. Selon les quelques séries étudiées, le traitement par

chimiothérapie de type melphalan-prednisone semble peu efficace (taux de réponse de 20 à 30 %) que les traitements par polychimiothérapie (VAD) (taux de réponse de 40 à 60 %). Des traitements de consolidation par autogreffe, allogreffe classique ou, plus récemment, par allogreffes à conditionnement atténué, sont proposés dans la littérature aux patients répondeurs [19, 20]. L'usage immunomodulateurs tels que thalidomide, lénalidomide, et le bortézomib a révolutionné le paysage du traitement du MM et considérablement amélioré la survie de ces patients. Des données rétrospectives et prospectives semblent suggérer une amélioration de la survie pour les patients atteints de LPp mais les données de la littérature sont contradictoires [21].

Conclusion

La leucémie à plasmocytes est une variante atypique rare, compliquant essentiellement un myélome multiple à chaînes légères. Elle doit être suspectée surtout lorsqu'il existe des anomalies cytologiques à type d'hyperleucocytose majeure ou de thrombopénie, inhabituelles au cours du myélome classique. L'évolution est habituellement de très mauvais pronostic, avec des médianes de survie de 12 à 14 mois pour la forme primitive et de 2 à 3 mois pour la forme secondaire.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, Venditti A, Visani G, Petrucci MT, *et al.* Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011; 22 (7):1628-1635
2. Eddou H, Mahtat E, Zahid H, El Maaroufi H, Jennane S, Messaoudi N *et al.* La leucémie à plasmocytes: à propos de trois cas et revue de la littérature. *Ann Biol Clin* 2013; 71 (6): 698-702
3. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, *et al.* Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014; 124: 907-12



4. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994 ; 88 : 754-9
5. García-Sanz R, Orfão A, González M, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999 ; 93 : 1032-7
6. Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D. Primary plasma cell leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer* 2009 ; 115 : 5734-9
7. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, *et al.* Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008 ; 22 : 1044-52
8. Bladé J, Kyle R A. Non secretory myeloma, immunoglobulin Dmyeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13 : 1259-72
9. Edvardsen K, Chen W, Rucklidge G, Walsh FS, Obrink B, Bock E. Transmembrane neural cell-adhesion molecule (NCAM), but not glycosylphosphatidylinositol-anchored NCAM, down-regulates secretion of matrix metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 ; 90 : 11463-7
10. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83: 1062-8
11. Colovic M, Jankovic G, Suvajdzic N, Milic N, Dordevic V, Jan-kovic S. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008 ; 25 : 154-60
12. Peijing Q, Yan X, Yafei W, *et al.* A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009 ; 121 : 47-51
13. Usmani SZ, Nair B, Qu P, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. *Leukemia* [Inter- net] 2012 ; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508408> [cité 1^{er} août 2012]
14. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, *et al.* Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Mye- loma Working Group. *Leukemia* 2012; 27: 780-91
15. Pérez-Andrés M, Almeida J, Martín-Ayuso M, *et al.* Clo- nal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show dif- ferent expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005 ; 19 : 449-55
16. Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jegou G, *et al.* The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998; 12: 1977-82
17. Kraj M, Kopec´-Szlezak J, Poglód R, Kruk B. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2011; 35: 169-76
18. Vande Donk NWCJ, LokhorstHM, AndersonKC, RichardsonPG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* [Internet] 2012 ; Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837533> [cité 30 juil. 2012]
19. Rodriguez C, Pont JC, Gouin-Thibault I, Andrieu AG, Molina T, Le Tourneau A *et al.* La leucémie à plasmocytes. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63(5) : 535-9.
20. Azais I, Brault R, Debais F. Nouvelles thérapies du myélome. *Rev Rhum* 2010 ; 77 : 21-7
21. Mina R, D'Agostino M, Cerrato C, Gay F, Palumbo A. Plasma cell leukemia: update on biology and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jul; 58(7): 1538-1547. doi: 10.1080/10428194.2016.1250263. Epub 2016 Nov 6. Plasma cel