



Leucémie à plasmocytes secondaire : à propos d'un cas rare et revue de littérature

Secondary plasma cell leukemia: a rare case report and review of the literature

Bennani Kenza^{1, 2, &}, Lebbar Zina^{1,2}, Tlamçani Imane^{1, 2},
Amrani Hassani Moncef^{1, 2}

¹ Service d'hématologie, Laboratoire Central d'Analyses Médicales, CHU Hassan II, Fès, Maroc

² Faculté de médecine de pharmacie et de médecine dentaire de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

& **Auteur correspondant** Bennani Kenza, Service d'hématologie, Laboratoire Central d'Analyses Médicales, CHU Hassan II, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc. N° tél : +212644396665

RESUME :

La leucémie à plasmocytes est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale des plasmocytes dans le sang périphérique et la moelle osseuse. Elle est définie par une plasmocytose sanguine supérieure à $2 \times 10^9/L$ (2G/L) et /ou la présence de plus de 20 % de plasmocytes de la formule leucocytaire. Il en existe deux formes : la forme primitive ou de novo, se manifestant d'emblée sur un mode leucémique, et la forme secondaire correspondant à l'évolution d'un myélome multiple connu. Elle constitue une entité très agressive des néoplasmes plasmocytaires avec un pronostic péjoratif malgré les avancées thérapeutiques. Dans ce contexte, nous présentons un cas rare de leucémie à plasmocytes secondaire chez une patiente de 56ans, diagnostiquée au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès. La patiente était suivie pour un myélome multiple, pour lequel elle a été mise sous chimiothérapie selon le protocole Velcade + Thalidomide + Dexaméthasone. Six mois plus tard, la patiente s'est présentée pour un syndrome hémorragique fébrile. L'hémogramme a objectivé une hyperleucocytose à 39.4 G/L et une bicytopenie (Hémoglobine = 7.9 g/dl, Plaquettes = 58 G/L). Le frottis sanguin a montré la présence d'une plasmocytose sanguine de 36% évoquant une leucémie à plasmocyte secondaire. Au terme de cette observation, nous soulignons l'importance cruciale de la surveillance régulière par un examen cytologique minutieux du frottis sanguin chez tous les patients suivis pour un myélome multiple.

Mots clés : Leucémie à plasmocytes, myélome multiple, frottis sanguin, suivi régulier.

ABSTRACT :

Plasma cell leukemia is a hematological malignancy characterized by monoclonal proliferation of plasma cells in the peripheral blood and bone marrow. It is defined by a blood plasma count greater than $2 \times 10^9/L$ (2G/L) and/or the presence of more than 20% plasma cells in the white blood cell count. There are two forms: the primary or de novo form, which manifests itself immediately as leukemia, and the secondary form, which corresponds to the evolution of a known multiple myeloma. It is a highly aggressive form of plasma cell neoplasm, with a poor prognosis despite therapeutic advances. In this context, we present a rare case of secondary plasma cell leukemia in a 56-year-old female patient, diagnosed at the hematology laboratory of the Hassan II University Hospital in Fez. The patient was being followed for multiple myeloma, for which she was put on chemotherapy according to the Velcade + Thalidomide + Dexamethasone protocol. Six months later, the patient presented with a febrile hemorrhagic syndrome. The blood count showed hyperleukocytosis at 39.4 G/L and bicytopenia (Hemoglobin = 7.9 g/dl, Platelets = 58 G/L). Blood smear showed a 36% plasma cell count suggestive of secondary plasma cell leukemia. At the end of this observation, we underline the crucial importance of regular monitoring by careful cytological examination of the blood smear in all patients followed for multiple myeloma.

Keywords : Plasma cell leukemia, multiple myeloma, blood smear, regular follow-up.

Received 05 Aug., 2024; Revised 13 Aug., 2024; Accepted 15 Aug., 2024 © The author(s) 2024.
Published with open access at www.questjournals.org

I. INTRODUCTION

La leucémie à plasmocytes (LP) est un trouble lymphoprolifératif, initialement décrit par Gluzinski et Reichensteinen 1906 et caractérisé par une prolifération maligne des plasmocytes dans le sang périphérique et la moelle osseuse [1, 2, 3]. Bien qu'elle soit définie par un nombre de plasmocytes circulants clonaux supérieur à 2G/L et /ou un taux de plasmocytes supérieur à 20 % de la formule leucocytaire, des études récentes ont préconisé l'utilisation d'un seuil inférieur de cellules plasmocytaires circulantes pour définir la LP [3, 4]. En effet, les patients présentant une plasmocytose sanguine comprise entre 5 et 20% de la formule leucocytaire sont désormais éligibles pour les traitements et essais cliniques du « Myélome agressif » [5, 6]. La LP peut être primitive (60% des cas), survenant de novo chez des patients non suivis pour un myélome multiple (MM), ou secondaire (40% des cas), correspondant à la transformation leucémique d'un MM préexistant [2]. Il s'agit d'une entité rare, qui représente seulement 2% à 4% des tumeurs malignes plasmocytaires, caractérisée par son agressivité et son pronostic sombre [3]. Compte tenu de la rareté de cette affection, peu de cas ont été rapportés dans la littérature. A travers ce travail, nous présentons un cas de leucémie plasmocytaire chez une patiente suivie pour un myélome multiple, en mettant en évidence l'importance du frottis sanguin dans la surveillance et le suivi de tout myélome multiple (MM).

II. OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente âgée de 56 ans, sans antécédents pathologiques notables, ayant consulté aux urgences pour un syndrome anémique marqué essentiellement par une asthénie profonde et une dyspnée au moindre effort, et associé à des douleurs osseuses diffuses évoluant depuis 1 mois, dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

Lors de l'examen clinique à son admission, la patiente présentait une pâleur cutanéomuqueuse avec notation de douleurs situées au niveau des axes costaux et du rachis dorsolombaire lors de la palpation. Aucun syndrome tumoral, infectieux ou hémorragique n'a été objectivé.

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne a montré de multiples lésions ostéolytiques costales et dorsolombaires.

Sur le plan biologique, l'hémogramme a objectivé une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 6 g/dl, une thrombopénie à 89 G/L et un taux de leucocytes normal à 8.41 G/l. L'étude cytologique du frottis sanguin a révélé la présence de nombreux rouleaux d'hématies et absence de plasmocytes ou de blastes circulants. Le myélogramme a montré une moelle hypercellulaire infiltrée par 65% de plasmocytes majoritairement dystrophiques caractérisés par une binucléarité, un cytoplasme flammé ou des plasmoblastes (figure 1).

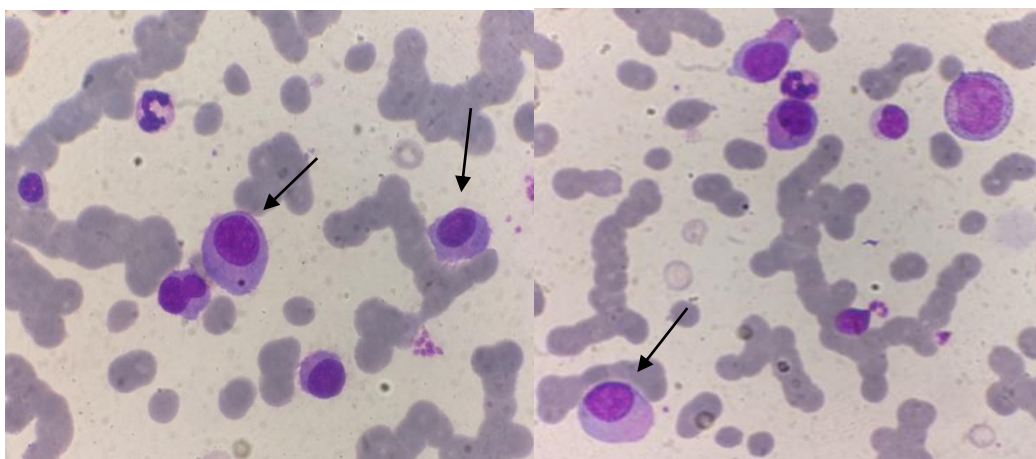


Figure 1 : Frottis médullaire montrant une moelle envahie par des plasmocytes dystrophiques, coloré au MGG et vu par l'objectif $\times 100$ du M.O. Laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès.

L'immunophénotypage n'a pas pu être réalisé. Le bilan biochimique a objectivé une hypercalcémie à 128mg/L et une insuffisance rénale avec créatinine à 49 mg/l et urée à 0.7g/l. L'électrophorèse des protéines sériques a révélé une hypogammaglobulinémie à 4,2 g/l, complétée par l'immunofixation ayant mis en évidence la présence d'une bande monoclonale de type Lambda (figure 2).

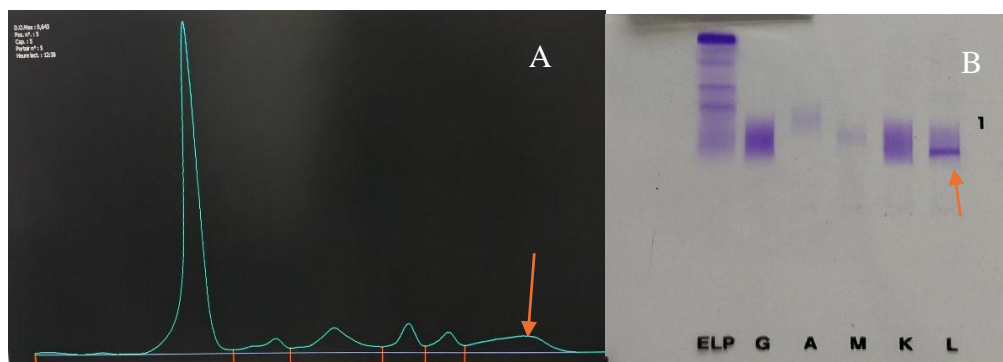


Figure 2 : A : Profil électrophorétique montrant une hypogammaglobulinémie
B : Présence d'une bande monoclonale de type lambda à l'immunofixation

Le dosage des chaînes légères urinaires (Protéines de Bence Jones) était de 25mg/l. Le diagnostic du MM symptomatique à chaînes légères Lambda a été retenu en se basant sur les critères diagnostiques de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Sur le plan thérapeutique, la patiente a bénéficié de 4 cures de chimiothérapie selon le protocole VTD (Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone). Elle a également reçu un traitement de soutien comprenant une hyperhydratation, un support transfusionnel, une corticothérapie et des diurétiques. Six mois plus tard, l'évolution a été marquée par l'apparition d'un syndrome hémorragique fait de purpura et de gingivorragies évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38.7°C. L'hémogramme a révélé une hyperleucocytose à 39.4 G/L, une anémie normochrome normocytaire régénérative avec un taux d'hémoglobine à 7.9g/dl et une thrombopénie à 58G/L. L'examen du frottis sanguin a montré la présence de 24 % des plasmocytes circulants, soit une plasmocytose sanguine estimée à 9.5 G/L en faveur d'une LP secondaire (figure 3).

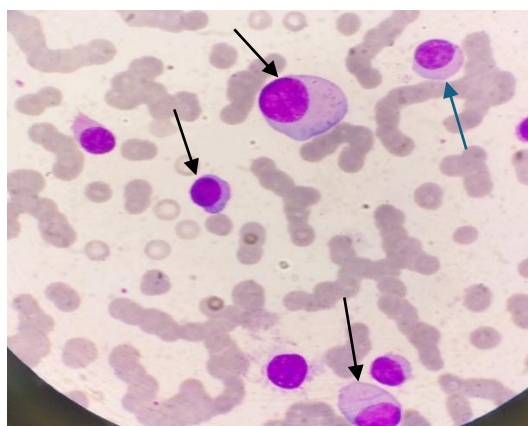


Figure 3 : Frottis sanguin montrant la présence de plasmocytes circulants, coloré au MGG et vu par l'objectif $\times 100$ du M.O. Laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès.

Le myélogramme de contrôle a objectivé une infiltration plasmocytaire estimée à 71% principalement composée de plasmocytes d'allure plasmoblastique, confirmant le diagnostic de leucémie plasmocytaire secondaire. La patiente a reçu une cure de chimiothérapie à base de Cyclophosphamide-Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone et de thalidomide. Deux semaines après, la patiente est décédée en raison d'une complication infectieuse.

III. DISCUSSION

La leucémie à plasmocytes est une prolifération d'origine clonale de cellules plasmocytaires souvent sécrétrices, qui peut être primaire, survenant de novo, ou secondaire à une transformation leucémique d'un MM préexistant. Toutefois, dans les rares séries de LP rapportées dans la littérature, les LP primaires sont plus fréquentes que les LP secondaires (60% contre 40%). Cependant, avec une augmentation du taux de survie des patients atteints de myélome, la leucémie à plasmocytes secondaire (LP-s) devient plus fréquente [2].

Le microenvironnement médullaire joue un rôle crucial dans la pathogenèse du MM, influençant la prolifération, la migration et la survie des cellules myélomateuses (CM). La perturbation de ce microenvironnement complexe pourrait conduire à l'évolution du MM vers une leucémie plasmocytaire [7]. La

migration des plasmocytes dans la circulation sanguine est modulée par plusieurs molécules d'adhérence. Ainsi, l'absence de CD56, une molécule d'adhésion des cellules neuronales, sur les CM est associée à la migration accrue de ces cellules dans la circulation sanguine et à leur interaction réduite avec les cellules stromales médullaires. La régulation négative de CD106 et CD29, couplée à une diminution de l'expression de HLA-1 et CD40, affecte la prolifération et la survie des CM dans la LP. L'expression élevée de CD54 sur les CM favorise la migration extra-médullaire et la dissémination tumorale. D'autres éléments interviennent dans le développement de la LP telles qu'une forte expression de VLA-4, une faible expression des récepteurs de chimiokines (CCR1, CCR2 et CXCR4) et l'exposition au thalidomide et ses dérivés. Les cytokines sont également impliquées dans la LP, notamment l'interleukine-6 (IL-6)[8]. Le CD28, marqueur de l'évolution leucémique du MM, a été détecté dans 92% des cas de LP-s et dans seulement 33% des LP primaires. L'expression accrue de CD27 dans la LP est fortement liée à l'activation de la voie anti-apoptotique impliquant le facteur nucléaire kB (NF-kB), essentiel pour la survie des plasmocytes malins [3].

Sur le plan épidémiologique, Il s'agit d'une pathologie rare, qui représente 0,3 % des leucémies avec une incidence de 2% à 4% chez les patients atteints de MM [8]. Elle survient généralement entre 49.9 ans et 65 ans, environ 10 ans plus tôt que le MM, avec un sexe sex-ratio H/F de 1,5 [3]. Les données disponibles sur cette entité, bien que restreintes, suggèrent que la LP présente une prévalence plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens [3].

Sur le plan clinique, la LP se caractérise par un tableau clinique plus agressif que celui du MM. Les principaux signes cliniques révélateurs sont les signes d'insuffisance médullaire (syndrome hémorragique, anémique et infectieux), ainsi que les symptômes liés à l'hypercalcémie. Les atteintes extra-médullaires par infiltration plasmocytaire, telles que l'hépto-splénomégalie et les adénopathies, sont retrouvées plus fréquemment dans les LP de novo et dans moins 20% des cas de LP-s. Par ailleurs, les manifestations osseuses sont plus évoluées dans le MM par rapport à la LP [3, 8, 9].

Le diagnostic de la LP est essentiellement biologique, repose sur les données de l'hémogramme et du frottis sanguin coloré au MGG, objectivant une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/l ou un taux de plasmocytes supérieur à 20% des leucocytes [3, 4, 9]. Cependant, l'International Myeloma Working Group (IMWG), en 2021, a établi un nouveau critère de définition à l'hémogramme en incluant des seuils plus bas, notamment un taux de plasmocytes >5% de la formule leucocytaire et/ou une plasmocytose sanguine de 0.5 G/L [3, 4].

A l'hémogramme, l'anémie et la thrombopénie sont fréquemment présentes dans la LP. L'anémie, retrouvée dans 90% des cas, est le plus souvent normochrome normocytaire ou macrocytaire arégénérative. Par ailleurs, le taux de leucocytes est variable, mais une hyperleucocytose est souvent observée en raison de l'infiltration plasmocytaire[3]. L'examen cytologique minutieux du frottis sanguin constitue un outil incontournable et une étape cruciale pour poser le diagnostic d'une LP.

Le myélogramme de contrôle trouve généralement une infiltration massive par des plasmocytes le plus souvent dystrophiques avec une proportion importante des formes jeunes (plasmoblastes) expliquant la grande incidence de l'anémie et de la thrombopénie [3, 8]. Cette infiltration est plus significative dans la LP de novo que dans la LP-s [3]. Dans la LP, les cellules plasmocytaires malignes peuvent sécréter soit une immunoglobuline monoclonale complète ou uniquement des chaînes légères libres. Selon l'étude menée par Tiedmann *et al.*, la présence d'une chaîne légère libre seule a été détectée dans 41% des cas de LP de novo et 31% des cas de LPs[10].

Dans certaines situations, où l'identification des plasmocytes est délicate sur le frottis sanguin, le recours à l'immunophénotypage est indispensable pour établir un diagnostic précis. A la cytométrie en flux, bien que LP et MM partagent certains marqueurs immunophénotypiques plasmocytaires, tels que CD 38, CD 138, ils diffèrent significativement dans l'expression d'autres marqueurs. En effet, la LP est susceptible de surexprimer CD 20 avec une perte d'expression du CD 56, CD 71 et CD 117 par rapport au myélome [2, 3]. Dans les deux formes de LP (primaires et secondaire), l'expression immunophénotypique est similaire, à l'exception de CD 28 qui est fortement exprimé dans les LP-s. Le CD28 constitue un facteur de mauvais pronostic, responsable de la prolifération des plasmocytes, à la progression de la maladie et à la résistance à la chimiothérapie [2, 8].

Sur le plan cytogénétique, la majorité des LP ont un caryotype complexe, pseudo-diploïdie ou hypodiploïdie intégrant des anomalies structurales ou numériques[3]. La LP-s est caractérisée par l'accumulation, en plusieurs étapes, de modifications génétiques chez un patient atteint d'un myélome avancé en rechute ou réfractaire, alors que la pPCL présente ces modifications de novo [11]. Une incidence plus élevée de t (11; 14) (q13; q32) et d'autres aberrations chromosomiques, notamment del (17p13), del (1p21), t (14; 12) et t (4;14), ont également été signalés [12].

En raison de la rareté de la LP-s, il n'y a pas de consensus quant à son traitement. La chimiothérapie combinée d'induction, en particulier avec des inhibiteurs du protéasome et des médicaments immunomodulateurs, suivie d'une greffe de cellules souches de consolidation, est actuellement le traitement

recommandé [2, 3]. Le bortézomib, inhibiteur du protéasome, est actuellement la molécule la plus prometteuse, elle a montré son efficacité dans la LP. Malgré les avancées thérapeutiques, la LP reste une hémopathie maligne incurable avec un taux de survie ne dépassant pas quelques mois, soit 1.3 mois pour la LPs [3]. Cela est dû essentiellement à l'agressivité de la maladie, aux graves complications favorisant la mort précoce et à l'absence de traitement efficace pour parvenir à des réponses durables.

IV. CONCLUSION

La leucémie à plasmocytes secondaire est un événement terminal rare mais très agressif du MM réfractaire/en rechute, dont l'évolution est fulminante et le pronostic demeure très péjoratif. Elle représente un combat majeur, mais des avancées prometteuses dans le domaine de la recherche offrent l'espoir d'un avenir meilleur pour les patients. Le frottis sanguin reste un outil précieux pour le suivi des patients atteints de MM et le diagnostic précoce des LP-s. Ceci est essentiel pour instaurer un traitement rapide et améliorer le pronostic. L'amélioration de la survie à long terme fait appel à l'intensification thérapeutique avec support de cellules souches autologue ou allogénique chez les sujets éligibles.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cet article.

REFERENCES

- [1]. Gluzinski, A., Reichenstein, M., et al. Myélome et leucémie lymphatique plasmocellulaire. *Wiener klinische Wochenschrift* 1906 ; 19 : 336-339.
- [2]. Bounani F, Amrani Idrissi S, Tarmidi M, et al. Leucémie à plasmocytes secondaire. À propos d'un cas. *J Maroc Sci Med* 2023 ; 23(3) : 67-69.
- [3]. Aissa W, Bouatay A, Gouta M, et al. Leucémie à plasmocytes : à propos de 5 observations cliniques. *Ann Afr Med* 2019 ; 12(3) : e3367-e3376
- [4]. Rojas EA, Gutiérrez NC et al. Génomique de la leucémie à plasmocytes. *Cancers*. 2022 Jun;14(6):1594
- [5]. Chaulagain CP, Diacovo MJ, Van A, et al. Management of Primary Plasma Cell Leukemia Remains Challenging Even in the Era of Novel Agents. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2021 Feb 26;14
- [6]. De Larrea CF, Kyle R, Rosinol L et al. Leucémie primitive à plasmocytes : définition consensuelle du groupe de travail international sur le myélome en fonction du pourcentage de plasmocytes du sang périphérique. *J Cancer Sang*. 2021;11(12):192
- [7]. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Leucémie à plasmocytes : déclaration de consensus sur les exigences diagnostiques, les critères de réponse et les recommandations thérapeutiques par le Groupe de travail international sur le myélome. *Leucémie*. 2013;2.
- [8]. Eddou H, Mahtat el M, Zahid H, et al. La leucémie à plasmocytes : à propos de trois cas et revue de la littérature. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013 Nov-Dec;71(6):698.
- [9]. Miloudi M, Messaoudi N. Leucémie à plasmocytes primitive : à propos de 03 cas. *Pan Afr Med J*. 2016 Jun 28;24
- [10]. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Aberrations génétiques et survie dans la leucémie à plasmocytes. *Leucémie*. 2008;22(5):1044-105
- [11]. Swaminathan N, Varadi G. Leucémie à plasmocytes secondaires : rapport de cas. *Cureus*. 2020 Jun 19;12(6).
- [12]. García-Sanz R, Orfão A, González M et al. Leucémie primaire à plasmocytes : caractéristiques cliniques, immunophénotypiques, ploïdie de l'ADN et cytogénétiques. *Sang*. 1999;93:1032-1037