

À propos d'un cas de leucémie plasmocytaire primitive à IgE

A primitive plasma cell leukemia with immunoglobulin (Ig) E

Meriem Rachidi¹
Gregory Lazarian¹
Rémi Letestu¹
Daniel Lusina¹
Cedric Desbene²
Valérie Vidal³
Virginie Eclache¹
Fanny Baran-Marszak¹
Florence Cymbalista¹
Carole Fleury¹

¹ Service d'hématologie biologique, CHU Avicenne, Bobigny, France

² Service de biochimie, CHU Avicenne, Bobigny, France

³ Service d'hématologie clinique, CHU Avicenne, Bobigny, France

Article reçu le 23 juillet 2019,
accepté le 12 août 2019

Le myélome multiple est une prolifération médullaire maligne de plasmocytes responsables de la sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale complète ou d'une chaîne légère libre kappa ou lambda. Le myélome à IgE est extrêmement rare (moins de 0,01 % des cas de myélome) [1]. Les manifestations cliniques ont peu de spécificités par rapport aux types plus usuels de myélome.

La leucémie à plasmocytes est une forme rare et grave du myélome multiple [2]. Elle représente 2 à 4 % des myélomes selon la classification OMS 2017 [3]. Elle est définie par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/L ou 20 % des leucocytes [4]. Il en existe deux variantes : la leucémie à plasmocytes primitive ou LPp (60 % des cas), survenant

Résumé. Nous rapportons ici un cas de leucémie plasmocytaire primitive à immunoglobulines (Ig) E. Le myélome à IgE est une variante exceptionnelle du myélome multiple, associée à un pronostic très péjoratif. Son diagnostic biologique nécessite la réalisation d'analyses spécifiques pour la mise en évidence d'une gammopathie à IgE. La leucémie à plasmocytes (LP) est également une forme très rare et grave du myélome multiple. Il en existe deux variantes : la LP primitive (LPp) survenant *de novo* et la LP secondaire (LPs), évolution d'un myélome préexistant. Le diagnostic de la LP est essentiellement biologique puisqu'elle est définie par l'existence d'une plasmocytose circulante supérieure à 2 G/L ou 20 % des leucocytes.

Mots clés : leucémie plasmocytaire primitive, myélome multiple, IgE, immunofixation

Abstract. We report here a case of primitive plasma cell leukemia with immunoglobulin (Ig) E. IgE myeloma is an exceptional variant of multiple myeloma, with a very poor prognosis. Its biological diagnosis requires specific analyzes in order to detect IgE gammopathy. Plasma cell leukemia (PCL) is also a very rare and very severe form of multiple myeloma. There are two variants: primitive PCL (pPCL) occurring *de novo* and secondary PCL (sPCL), evolution of a preexisting myeloma. Its diagnosis is essentially biological since it is defined by a blood plasmocytosis greater than 2 G/L or 20% of the leucocytes.

Key words: primitive plasma cell leukemia, multiple myeloma, immunoglobulin E, immunofixation

de novo chez des patients sans signe préalable de myélome et la leucémie à plasmocytes secondaire ou LPs (40 % des cas), évolution leucémique d'un myélome multiple connu en rechute et/ou réfractaire au traitement.

Nous rapportons ici un cas de leucémie plasmocytaire *de novo* à IgE.

L'observation

Il s'agit d'un patient âgé de 66 ans, admis pour découverte d'une insuffisance rénale et d'une hypercalcémie, associées à des douleurs osseuses lombaires et à une altération de l'état général. Le patient est suivi pour un diabète de type 2 et ne présente pas d'autre antécédent. L'examen clinique met en évidence une pâleur cutanéomuqueuse isolée sans autres signes associés notamment pas d'adénopathie, ni d'hépto-splénomégalie.

Correspondance : C. Fleury
<carole.fleury@aphp.fr>

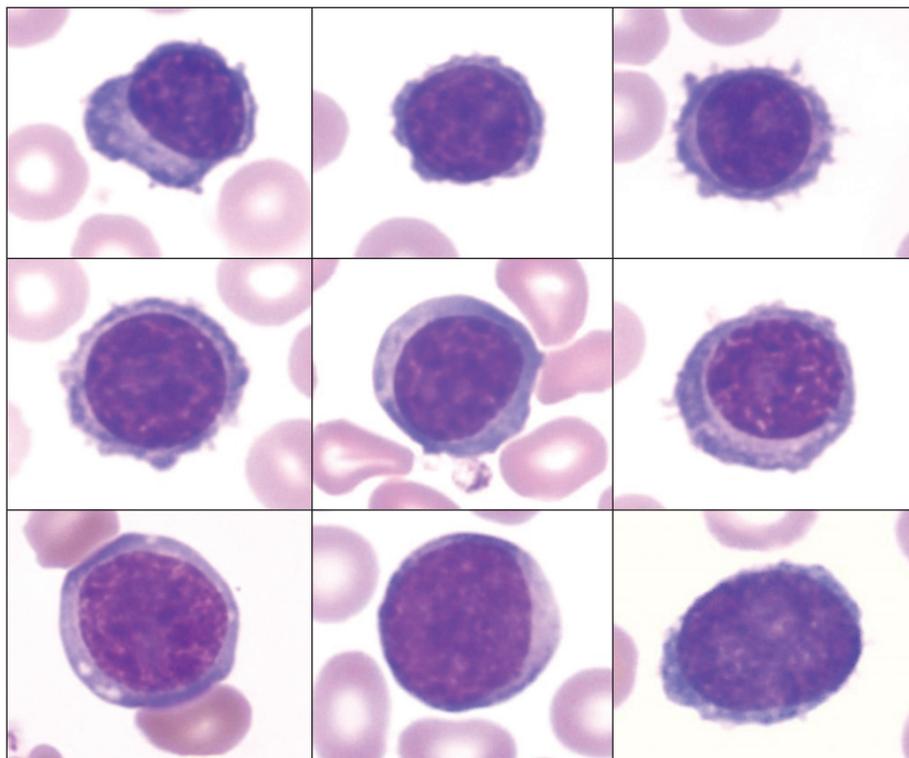


Figure 1. Aspect des plasmocytes circulants. Aspect dystrophique : haut rapport nucléo-cytoplasmique, noyau en position centrale, chromatine parfois intermédiaire et nucléole.

L'hémogramme montre une anémie à 8 g/dL, normocytaire normochrome arégénérative, des plaquettes à 190 G/L et une hyperleucocytose à 14,1 G/L. La lecture du frottis sanguin montre la présence de 22 % de plasmocytes nettement dysmorphiques : petite taille, rapport nucléocytoplasmique élevé, noyau souvent en position centrale, chromatine parfois intermédiaire, et nucléolés (*figure 1*).

L'immunophénotypage sanguin confirme la présence d'un contingent de plasmocytes pathologiques évalué à 27 % des leucocytes. Ces cellules sont CD138+ CD38+ d'intensité diminuée, les CD45 et CD19 sont négatifs, le CD20 n'est pas exprimé, enfin on retrouve une monotypie kappa sur les marquages intracellulaires. Le diagnostic évoqué est celui de leucémie à plasmocytes (*figure 2*).

La protidémie est à la limite supérieure de la normale (80 g/L). L'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose montre la présence d'un pic monoclonal migrant au niveau des gammaglobulines quantifié à 25 g/L (*figure 3*). En présence de ce pic, un immunotypage est réalisé en utilisant des anti-sérums anti-immunoglobulines IgG, IgA, IgM et anti-chaînes légères lambda et kappa. Celui-ci révèle une soustraction du pic monoclonal uniquement en présence d'antisérum anti-chaînes légères kappa. L'immunofixation des protéines sériques sur gel d'agarose avec des antisérums anti-immunoglobulines IgG, IgA, IgM et chaînes

légères lambda et kappa, retrouve une bande étroite unique au niveau des chaînes légères kappa. Une deuxième immunofixation utilisant des antisérums anti IgD et IgE est alors réalisée, permettant d'objectiver une gammopathie monoclonale à IgE (*figure 3*).

Il existe une répression de synthèse des autres classes d'immunoglobulines (dosages pondéraux des IgA, IgG, IgM respectivement à 0,23, 3,3 et 0,06 g/L). Le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa est élevé à 1 302 mg/L avec un ratio kappa/lambda à 1 302. L'analyse biochimique des urines révèle une protéinurie à 0,21 g/L, composée d'un tiers de chaînes légères monoclonales kappa (protéinurie de Bence Jones).

Le bilan biochimique objective une insuffisance rénale aiguë (créatinine à 279 $\mu\text{mol/L}$ avec une valeur basale à 70 $\mu\text{mol/L}$) et une hypercalcémie maligne à 4,31 mmol/L (calcémie corrigée à 4,48) avec un retentissement neurologique (confusion, ralentissement psychomoteur) et cardiaque (raccourcissement du QTc à 350 ms et bloc auriculo-ventriculaire type 1) nécessitant la prise en charge du patient en soins intensifs.

L'exploration radiologique par IRM du rachis entier retrouve une infiltration myélomateuse diffuse de l'ensemble du rachis avec fracture du corps vertébral L3. L'étude du liquide céphalorachidien ne montre pas

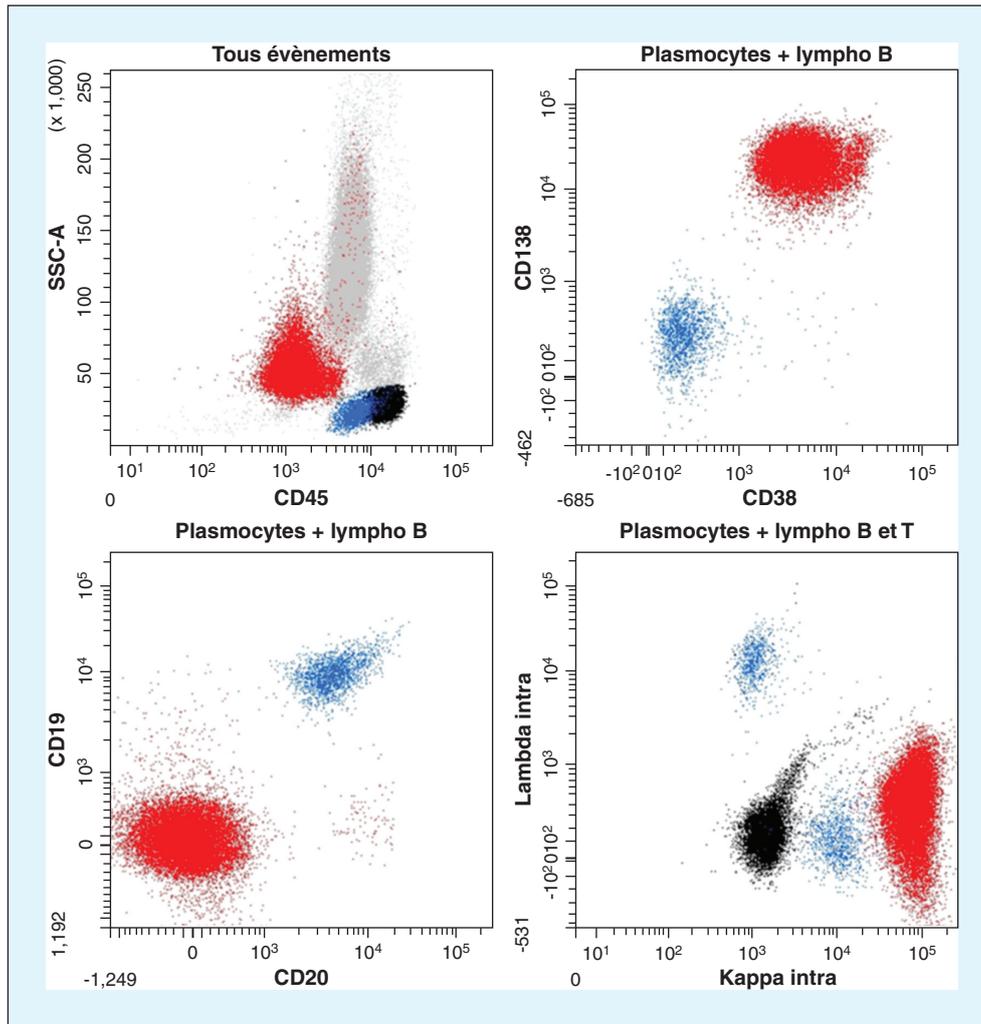


Figure 2. Immunophénotypage des plasmocytes sanguins. Plasmocytes en rouge ; lymphocytes B en bleu ; lymphocytes T en noir.

d'infiltration myélomateuse. On note une élévation de la β 2-microglobuline à 10 mg/L, une hypoalbuminémie à 33 g/L, et des LDH normales (431 U/L, valeurs normales : 240-480 U/L).

Le myélogramme, largement hémodilué, montre une plasmocytose à 33 % faite de plasmocytes dystrophiques d'aspect semblable aux plasmocytes circulants. L'analyse cytogénétique des plasmocytes n'est pas disponible.

Au total, le diagnostic retenu est celui d'une leucémie à plasmocytes à IgE kappa *de novo*.

Le patient est classé selon le score ISS (*International staging system*) en stade III (β 2-microglobuline > 5,5 mg/L). Un traitement par bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone est démarré au premier cycle compte tenu de l'insuffisance rénale, poursuivi par bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone, et suivi d'une intensification par melphalan et d'une autogreffe.

Le point de vue du clinicien

Chez notre patient, la LPp *de novo* est découverte à un stade avancé avec une insuffisance rénale aiguë et une hypercalcémie maligne nécessitant son hospitalisation en réanimation. L'exploration biologique retrouve alors une gammopathie à IgE.

Le myélome à IgE est une maladie extrêmement rare, décrite pour la première fois en 1967 et représentant moins de 0,01 % des cas de myélome multiple [1]. Il survient à un âge médian de 55-60 ans, avec une nette prépondérance masculine. Les manifestations cliniques ont peu de spécificités par rapport aux types plus usuels de myélome, en dehors de la constatation assez fréquente, mais non constante, de formes leucémiques primitives ou secondaires. Le pronostic est très péjoratif avec une survie moyenne de 33 mois [5].

La leucémie à plasmocytes primitive ou *de novo* est également une maladie très rare. Son incidence en Europe est d'environ 0,04 cas pour 100 000 habitants par an, survenant à un âge plus jeune que le myélome avec une moyenne d'âge de 52-65 ans [2, 4, 6]. Les deux entités de leucémie à plasmocytes présentent un tableau clinique agressif avec de fréquentes localisations extra-médullaires (jusqu'à 20 % des cas) [6], au premier rang desquelles des atteintes hépatiques et spléniques (52 et 40 % des cas), les adénopathies étant plus rares. Un envahissement viscéral peut être observé au diagnostic (notamment pleuro-pulmonaire, neuro-méningé, testiculaire). Ici, le patient ne présentait pas de syndrome tumoral ni d'atteinte viscérale. Les lésions ostéolytiques sont moins fréquentes que dans le myélome multiple (dans 81 % des myélomes, contre 35 % des LPp et 53 % des LPs) [7]. Le pronostic de la LPp est très péjoratif avec une médiane de survie globale inférieure à 12 mois [4].

Dans le myélome, l'évaluation du pronostic est basée sur le calcul du score ISS (2005) permettant une stratification du risque à partir de deux paramètres au diagnostic : le taux de la β 2-microglobuline (β 2m) reflétant la masse tumorale et le taux sérique d'albumine (*tableau 1*). Le score ISS révisé (2018) intègre quant à lui, la valeur des LDH, et 2 anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic, la del(17p) et la t(4;14) (*tableau 2*) [8].

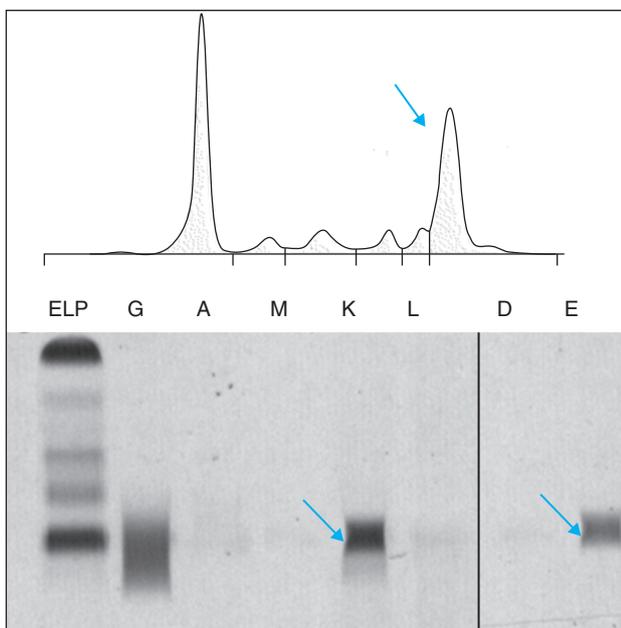


Figure 3. Mise en évidence d'une gammopathie monoclonale IgE kappa. Électrophorèse des protéines sériques (en haut) et immunofixation (en bas). Bandes étroites avec les anti-sérums anti-chaînes lourdes epsilon (E) et anti-chaînes légères kappa (K) (flèches bleues).

Tableau 1. Classification pronostique ISS (*International staging system*) (2005).

Stades	Critères	Survie globale médiane
Stade I	β 2m < 3,5 mg/L et albumine sérique \geq 35 g/L	62 mois
Stade III	β 2m \geq 5,5 mg/L	29 mois
Stade II	ni I, ni III	44 mois

Tableau 2. Index pronostique international révisé 2018.

Stades	Critères
Stade I	β 2m, albumine, LDH normaux, pas de del17p, pas de t(4;14)
Stade III	β 2m \geq 5,5 mg/L et : - soit LDH élevés - soit del17p et/ou t(4;14)
Stade II	ni I, ni III

Comme pour le myélome, le traitement est basé sur la polychimiothérapie comportant des inhibiteurs de protéasome (bortézomib, carfilzomib) et/ou des agents immunomodulateurs (lénalidomide, thalidomide, pomalidomide), suivie d'une ou plusieurs autogreffes [9]. Le traitement du myélome a bénéficié récemment de nombreuses avancées thérapeutiques, avec l'arrivée de nouvelles molécules ciblées, telles que le daratumumab, premier anticorps monoclonal anti-CD38 ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des patients atteints de myélome en rechute. Cependant il existe peu de données sur l'efficacité de ces nouveaux médicaments dans la LPp, la littérature étant souvent basée sur des rapports de cas ou de petites séries rétrospectives [10].

Le point de vue du biologiste

Les gammopathies à IgE sont exceptionnelles et la recherche spécifique des IgE ne fait habituellement pas partie de l'immunofixation (IF) ou immunotypage (IT) de première intention, lors de l'exploration d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. L'isotype IgE doit être évoqué devant tout pic monoclonal sur l'électrophorèse, avec un marquage isolé par les anti-sérums anti-chaînes légères kappa ou lambda, sans marquage avec les anti-sérums IgG, IgM et IgA, à l'IF et/ou IT. Dans ce cas de figure, il est nécessaire de réaliser en complément un marquage par des anti-sérums anti IgD et IgE.

Dans la LP, les cytopénies (anémie et thrombopénie) ainsi que l'insuffisance rénale et l'hypercalcémie sont souvent plus sévères que dans le myélome multiple [7]. Le diagnostic de la LP est biologique, il repose tout d'abord sur

les données de l'hémogramme et le frottis sanguin coloré au May Grünwald Giemsa qui montre une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/L ou un taux de plasmocytes circulants supérieur à 20 % des leucocytes. Les plasmocytes ont parfois un aspect pseudo-lymphocytaire les rendant plus difficilement identifiables au frottis sanguin et le recours à l'immunophénotypage dans ces formes ambiguës est alors indispensable au diagnostic. L'immunophénotypage des plasmocytes de LP se distingue du myélome multiple par une expression plus fréquente du CD20 et moins fréquente du CD56 (négatif dans 80 % des LP). Le CD28, marqueur d'évolutivité tumorale dans le myélome, est plus fréquemment exprimé dans les LPs (92 % des LPs et 33 % des LPp) [4, 11]. Un certain nombre de molécules d'adhésion seraient impliquées dans le processus de leucémisation, parmi lesquelles le CD56 qui joue un rôle important dans l'ancrage des plasmocytes au stroma médullaire. L'absence d'expression du CD56 dans la LP pourrait favoriser la circulation des plasmocytes et leur migration vers des sites extramédullaires [11].

Le myélogramme ou la biopsie ostéomédullaire montre souvent une infiltration diffuse plasmocytaire variant de 50 à 100 % [4]. Le caryotype des LP présenterait plus fréquemment des anomalies de haut risque (t(4 ;16), t(4 ;14) et del(17p)) par rapport aux myélomes multiples [12, 13].

Conclusion

La leucémie à plasmocytes et le myélome à IgE sont deux affections très rares et de pronostic très péjoratif. Dans les deux cas, le diagnostic biologique est au premier plan : l'identification d'une plasmocytose circulante > 20 % permet d'évoquer la leucémie à plasmocytes tandis que la mise en évidence d'une gammopathie IgE nécessite une vigilance particulière devant certains profils d'immunofixation ou immunotypage.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Pandey S, Kyle RA. Unusual myelomas : a review of IgD and IgE variants. *Oncol Williston Park N* 2013 ; 27 : 798-803.
2. 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.
3. Swerdlow S, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber D, Hasserjian R, Harris NL, et al. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. IARC : Lyon, 2017.
4. Mina R, D'Agostino M, Cerrato C, Gay F, Palumbo A. Plasma cell leukemia : update on biology and therapy. *Leuk Lymphoma* 2017 ; 58 : 1538-47.
5. Morris C, Drake M, Apperley J, Iacobelli S, van Biezen A, Björkstrand B, et al. Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas. *Haematologica* 2010 ; 95 : 2126-33.
6. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008 ; 22 : 1044-52.
7. García-Sanz R, Orfão A, González M, Tabernero MD, Bladé J, Moro MJ, et al. Primary plasma cell leukemia : clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999 ; 93 : 1032-7.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma : a report from International myeloma working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2863-9.
9. van de Donk NW, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012 ; 120 : 2376-89.
10. Musto P. Progress in the treatment of primary plasma cell leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016 ; 34 : 2082-4.
11. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, Hajek R, et al. Plasma cell leukemia : consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International myeloma working group. *Leukemia* 2013 ; 27 : 780-91.
12. Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L, Leleu X, Marit G, Jardel H, et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia : the IFM experience. *Leukemia* 2012 ; 26 : 158-9.
13. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet-Bauchu E, Terré C, Lafage-Pochitaloff M, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia : a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe francophone du myélome and the Groupe français de cytogénétique hématologique. *Blood* 2001 ; 97 : 822-5.