

UNE LEUCEMIE A PLASMOCYTES REVELEE PAR UN PALUDISME

GRAVE : A PROPOS D'UN CAS

PLASMA CELL LEUKEMIA REVEALED BY SERIOUS MALARIA: A CASE REPORT

RAKOTOZAFINDRABE Rina^{(1)&}, RAKOTOVAO Luc⁽²⁾, RABENJANAHARY Tovo⁽³⁾, RAZAFIMAHEFA Soloniaina Hélio⁽³⁾, DODO Miary⁽⁴⁾, RAKOTONIRAINY Olivat Henitsoa⁽⁵⁾, RAKOTO ALSON Olivat⁽⁶⁾, RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana⁽⁷⁾

⁽¹⁾Ancien interne en Médecine interne, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

⁽²⁾Chef de Clinique en Biologie, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

⁽³⁾Chef de Clinique en Hépatogastroentérologie, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

⁽⁴⁾Interne en Médecine interne, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

⁽⁵⁾Chef de Clinique en Rhumatologie, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

⁽⁶⁾Professeur Agrégé d'Hématologie, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

⁽⁷⁾Professeur Agrégé d'Hépatogastroentérologie, *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR*

Reçu le 25 Février 2016

Accepté le 30 Juin 2016

RESUME

La leucémie à plasmocytes (PCL) est une variante rare et agressive de myélome, caractérisée par la présence de plasmocytes circulants dans le plasma. Elle est classée primitive (pPCL) quand elle apparaît de novo et sans signes de myélome multiple auparavant. Nous rapportons le cas d'un patient avec pPCL révélé par un paludisme grave à Madagascar. Les défis diagnostiques et thérapeutiques auxquels sont confrontés la maladie, dans un pays d'endémie palustre, sont discutés.

Un homme de 30 ans était hospitalisé pour une fièvre aiguë. Il avait un IPS à 4 et une splénomégalie stade 2. Il n'avait pas de foyer infectieux évident. Un test de diagnostic rapide du paludisme détectait une infection par *Plasmodium falciparum*. Le paludisme était considéré comme grave vu l'insuffisance rénale aiguë. La numération formule sanguine montrait une plasmocytose à $24,8 \times 10^9/L$. La vitesse de sédimentation était accélérée à 80mm à la première heure. Le lactate déshydrogénase était élevé à 320 UI/L. L'électrophorèse des protéines sériques et la calcémie corrigée étaient normales. Le myélogramme montrait une infiltration plasmocytaire à 80%. Le patient était traité et guéri du paludisme. Une chimiothérapie par melphalan - corticoïdes était entamée ; la transplantation allogénique ou le traitement à base de bortezomib ne sont pas disponibles à Madagascar. Malheureusement, le patient est mort précocement au cours du premier cycle de chimiothérapie.

A notre connaissance, il s'agit de la première description d'une leucémie à plasmocytes à Madagascar. Son mode de révélation par un paludisme peut exister en milieu tropical.

Mots clés : leucémie à plasmocytes - Madagascar - paludisme à *Plasmodium falciparum*

ABSTRACT

Plasma cell leukemia (PCL) is a rare and aggressive variant of myeloma, characterized by the presence of circulating plasma cells. PCL is classified as primary (pPCL) when it presents de novo in patients with no evidence of previous multiple myeloma. We report a case of a patient with pPCL revealed by severe malaria in Madagascar. Challenges facing the diagnosis and treatment of the disease in a malaria-endemic country are discussed.

A 30-year-old man was hospitalized for an acute fever. The patient had an IPS at 4 and a splenomegaly stage 2. He did not have any evident site of infection. A Malaria rapid diagnostic test detected *Plasmodium falciparum* infection. The patient was classified as having severe malaria since he presented acute renal failure. The blood cell count showed a plasmocytosis at $24.8 \times 10^9/L$. The erythrocyte sedimentation rate was accelerated to 80mm at the first hour. Lactate dehydrogenase level elevated to 320 UI/L. The serum protein electrophoresis and corrected serum calcium were normal. The myelogram showed a plasmocytosis infiltration to 80%. In this context, the patient was treated and cured of malaria. Following his recover, a chemotherapy using melphalan - corticoid was used; allogenic transplantation or bortezomib-based regimens were not available in Madagascar. Unfortunately, the patient died early during the first cycle of chemotherapy.

To our knowledge, this is the first case reporting a PCL in Madagascar. This mode of revelation by malaria should be considered in tropical areas.

Keywords: Madagascar - plasma cell leukemia - *Plasmodium falciparum* malaria

INTRODUCTION

La leucémie à plasmocytes primaire (ou primitive) est une affection rare qui survient de novo en l'absence de myélome. Elle représente moins de 5% des maladies plasmocytaires malignes. C'est la forme la plus agressive des affections plasmocytaires. Elle se définit par la présence de plus de 20 % de plasmocytes ou d'un nombre de plasmocytes circulants supérieur à $2 \times 10^9/l$ (1). La leucémie à plasmocytes peut être révélée par une infection. En effet, plusieurs cas d'association à une infection virale ont été déjà rapportés (2). A notre connaissance, la leucémie à plasmocytes n'a pas encore été décrite à Madagascar et son mode de révélation par une infection parasitaire n'a fait l'objet d'aucune parution dans la littérature. Aussi, nos objectifs sont de rapporter ici un cas malgache de leucémie à plasmocytes révélée par un paludisme grave et discuter les difficultés diagnostique et thérapeutique dans un pays d'endémie palustre.

OBSERVATION

Un homme de 30 ans était hospitalisé en juillet 2014 pour une hyperthermie évoluant depuis deux semaines, associée à une épistaxis et une hémorragie sous conjonctivale dans un contexte d'altération de l'état général. A l'interrogatoire, le patient revenait d'un voyage dans une zone d'endémie palustre, sur la côte Est de Madagascar effectué un mois plus tôt, en juin 2014. Ce patient n'avait pas d'antécédents de maladie chronique, en particulier pas de myélome et n'avait jamais été hospitalisé. A l'examen physique, le patient était fébrile à 39°C, l'état de conscience était normal, la nuque était souple. Les conjonctives étaient pâles. Il n'y avait ni ictère, ni signes d'hémorragie cutanée. La palpation de l'abdomen révélait une splénomégalie stade 2 de Hackett. Le volume de l'abdomen était normal, sans circulation veineuse collatérale, la flèche hépatique était mesurée à 10cm. Le reste de l'examen clinique était normal sans point d'appel infectieux. Aux examens paracliniques, le test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme (RDT *Pf/Pan*) était positif au

Plasmodium falciparum, l'hémogramme montrait une anémie à 6,5 g/dl, un volume globulaire moyen à 86 fl, un hémocrite à 35%, une thrombopénie à 73 G/L et une plasmocytose sanguine à $24,8 \times 10^9/L$ (figure 1), associée à une hyperleucocytose à $31 \times 10^9/L$.

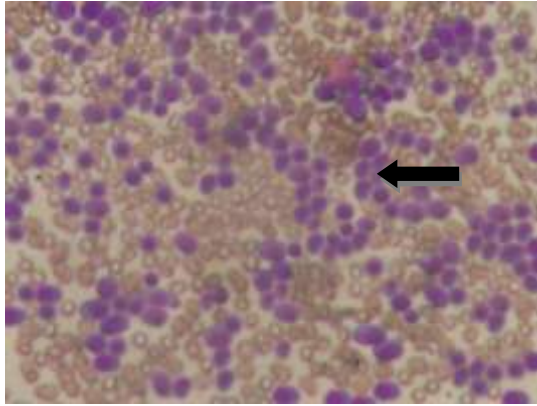


Figure 1 : Frottis sanguin : présence de plasmocytes (objectif 100-MGG)

L'hémoculture sur milieu aérobie et anaérobie était négative après 72 h. La bandelette urinaire était négative. La créatininémie était à 1083 $\mu\text{mol/l}$ (Normale : 45 à 84 $\mu\text{mol/L}$), l'urémie était à 20 mmol/l (Normale : 2,5 à 7 mmol/L). La Vitesse de sédimentation des hématies (VSH) était accélérée à 80 mm à la première heure. La calcémie corrigée était à 2,6 mmol/L (Normale : 2,10 à 2,6 mmol/L). Le dosage du lactate déshydrogénase (LDH) était élevé à 320 UI/L (Normal : inférieur à 240 UI/L). L'électrophorèse des protéines sériques était normale. La recherche de protéinurie était négative. L'électrophorèse des protéines urinaires n'était pas faite. Les sérologies de l'hépatite C, de l'hépatite B et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) étaient négatives. Le myélogramme montrait une infiltration plasmocytaire à 80% (figure 2).

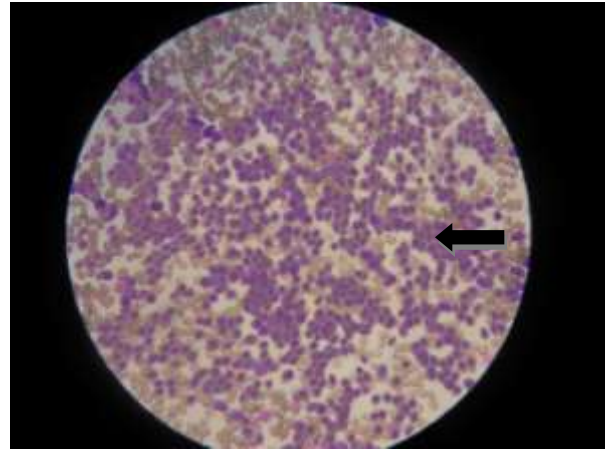


Figure 2 : Frottis médullaire : présence de plasmocytes (objectif 100-MGG)

Au total, le patient présentait d'une part une infection palustre grave à *Plasmodium falciparum* avec un critère de gravité (insuffisance rénale aigue), d'autre part une leucémie à plasmocytes primitive. Le patient a reçu de la quinine, en intraveineuse à la dose de 16 mg/kg en bolus pendant 4 heures puis de 8 mg/kg toutes les huit heures pour une durée de 7 jours. Par ailleurs le patient a bénéficié d'une transfusion sanguine, d'un traitement antalgique et d'une réhydratation. Le patient a pu garder une alimentation orale. L'apyrexie a été obtenue en 72 heures et le traitement anti-palustre a pu être administré de façon complète sans complications. Faute de moyens, le recours à une auto/allogreffe de cellules souches ou à un traitement par bortézomib n'a pas été possible. Le patient a donc reçu une chimiothérapie par melphalan 10 mg/j et méthylprednisolone 60 mg/j pendant quatre jours, débutée dix jours après la guérison du paludisme. Deux jours après le premier cycle, le patient est décédé d'une défaillance multiviscérale sur un choc hémorragique d'origine digestive.

DISCUSSION

La leucémie à plasmocytes primitive est une entité rare. Nous décrivons le premier cas de leucémie à plasmocytes primitive diagnostiquée à Madagascar. Son mode de révélation par un paludisme grave fait également l'originalité de notre observation.

La leucémie à plasmocytes primitive survient en dehors de tout contexte de myélome. L'âge moyen au diagnostic varie de cinquante à soixante ans selon les séries (3), contrairement à notre patient qui était âgé de trente ans. Le sexe masculin est le plus touché. Le tableau clinique est parfois grave, ce qui rend le pronostic sombre dès le diagnostic de la maladie, puisque les complications sont souvent son mode de révélation (4). Chez notre patient, les critères de gravité retenus étaient une thrombopénie, une anémie profonde, un taux de LDH élevé et une altération de l'état général. Ces signes sont fréquemment rencontrés dans les leucémies à plasmocytes primitives (5). L'insuffisance rénale aiguë était à la fois un critère de gravité du paludisme.

La leucémie à plasmocytes peut être révélée par les infections, notamment chez les sujets jeunes infectés par le VIH (2). Un cas atypique d'une leucémie à plasmocytes associée à une infection à l'herpès simplex virus 8 (HSV8) a été décrit par une équipe parisienne en 2004 mais son rôle direct dans le développement de la maladie n'a pas été établi (6). D'autres infections virales ont également été citées comme le virus de l'hépatite C (VHC) et l'Epstein-Barr virus (EBV). Pourtant, à notre connaissance la révélation de la leucémie à plasmocytes primitive par

des maladies parasitaires n'a pas encore été rapportée.

Le cas de ce patient est donc original, notamment en milieu tropical. L'infection à *Plasmodium falciparum* à l'origine d'un paludisme grave a été confirmée après un TDR positif. Le frottis sanguin réalisé à la 48^{ème} heure ne montrait plus de trophozoïte, ce qui a pu s'expliquer par la prise de quinine à l'admission (7). En dehors de la fièvre, les autres signes pouvaient être rattachés à la fois au paludisme et à la leucémie, avec un risque d'errance diagnostique. La présence d'une plasmocytose sanguine supérieure à $2 \times 10^9/L$ pour un taux de leucocytes $> 10 \times 10^9/L$ (ou $> 20\%$ si taux de leucocytes $< 10 \times 10^9/L$) posait le diagnostic selon les critères diagnostiques de Noel et Kyle (8). Mais en raison de l'absence de cytométrie de flux dans notre bilan, nous n'avons pas pu identifier la clonalité des plasmocytes, exclure d'autres syndromes lymphoprolifératifs et écarter les plasmocytoses réactionnelles. Il est à noter que dans ces situations, la plasmocytose sanguine est généralement inférieure à 20%. Ceci illustre encore une fois les difficultés diagnostiques dans un pays à ressources limitées.

Classée en deux entités, primitive et secondaire, les signes cliniques d'une leucémie à plasmocytes sont variables mais la splénomégalie est fréquente. L'index pronostique dépend de plusieurs critères biologiques : la β_2 microglobuline, le LDH, la calcémie et la fonction rénale (9).

Le traitement actuel de la leucémie à plasmocytes primitive peut améliorer le pronostic de la maladie sans modifier son caractère agressif. Une chimiothérapie à base de bortezomib suivie ou non de greffe de moëlle (autologue ou hétérologue) constitue

le traitement actuel de la leucémie à plasmocytes primitive avec une médiane de survie variant de 6,8 à 12,6 mois (10). L'ancien traitement à base de Melphalan associé aux corticoïdes donne des résultats disparates et la médiane de survie reste inférieure à 12 mois dans toutes les séries (10). Chez notre patient le traitement du paludisme grave a permis une amélioration transitoire de son état mais l'absence d'accès à une chimiothérapie précoce et efficace ont pu expliquer l'issue fatale.

A notre connaissance, il s'agit du premier cas décrit de leucémie à plasmocytes primitive à Madagascar, révélée par un paludisme grave, infection parasitaire fréquente en milieu tropical. La gravité liée à cette leucémie à plasmocytes primitive interroge les moyens thérapeutiques qui, à ce jour, restent malheureusement insuffisants.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

RR, RT, RL, DM, et ROH ont participé à la rédaction préliminaire de l'article.

RSH, RAA et RRM ont fait la révision critique de l'article.

Tous les auteurs ont participé à la prise en charge du patient, approuvent la version finale à publier et assurent l'exactitude des données fournies dans le travail.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de cet article déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêt.

REMERCIEMENTS

Nous adressons nos vifs remerciements à l'UPFR d'hématologie Ampefiloha, l'USFR hépatogastroentérologie et Rhumatologie Befelatanana, d'avoir contribué à la réalisation de cet article.

REFERENCES

1. Mary B, Drake, Simona I, Anja VB, Curly M, Jane F et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010;95:804-9.
2. Liron P, Bruce B, Bruce JD. HIV-associated plasma cell neoplasia. *HIV. AIDS. Rev*. 2004;3:47-50.
3. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ et al. Primary Plasma Cell Leukemia: Clinical, Immunophenotypic, DNA Ploidy and Cytogenetic Characteristics. *Blood*. 1999;93:1032-7.
4. 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;20:1-8.
5. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med*. 1991;115:931-5.
6. Gessain A. Plasma-cell leukemia and human herpes virus 8 infection. *Leukemia*. 2004; 18:1903-25.
7. Diallo AH, Guiguemde TR, Ki-Zerbo G. Aspects cliniques et parasitologiques des paludismes grave de l'adulte en milieu urbain de Bobo-Dioulasso

(Burkina Faso). Bull. Soc. Pathol. Exot. 2003;96:99-100.

8. Ryotaro O, Masaaki H, Hideaki Y, Takahisa N, Takeshi T, Shinya F et al. Therapeutic effect of bortezomib for primary plasma cell leukemia followed by auto/allo stem cell transplantation. Int. Med. Case. Rep. J. 2012;5:39-42.

9. Jimenez-Zepeda VH, Domingez-Martinez VJ. Plasma cell leukemia: a highly

aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis. Int J Hematol 2009;89:259-68.

10. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2013;27:780-91.