



Leucémie prolymphocytaire de phénotype B de mauvais pronostic

B cell prolymphocytic leukemia with poor prognosis

حالة معقدة لسرطان السليفي اللمفاوي نوع باء

S. Rabhi, M. Amrani, Z. Khammar, H. Khibri, L. Lamchacht, M. Ouazzani, R. Berrady, W. Bono.

المخلص : مقدمة : سرطان الدم من نوع هو مرض نادر السليفي اللمفاوي تطورة سيء مقارنة مع سرطان الدم الليمفاوي المزمن. **المريض :** تعوض هنا لحالة مريض عمره 75 سنة مصاب بداء السكري للطحال وارتفاع ضغط الدم ، مع تضخم هياكل الطحال مع زيادة عدد الكريات البيضاء تتجاوز 100000 / أغلبها سليفة ليمفاوية مع غزو للنخاع العظمي. وأظهرت الدراسات النمطية الظهريّة المناعية لنوع Smig أقوى وأقوى ، CD5، CD23، CD79b + FMC7 + ، جزءا CD19 + CD20 + CD22 . وقد تطور المرض بسرعة على الرغم من العلاج الأولي عبر ثماني دورات من (سيكلوفوسفاميد، فينكريستين، وبريدنيزون). ومرحلة الهدأة كانت تلاها جزئية وقصيرة تلاها، ظهور تضخم بالطحال، والزيادة الجديدة في معدل في الكريات البيضاء مع نقص الصفائح وفقر الدم الشديد وكان المريض قد تلقى دورتين من منفتودارابين. وحدثت الوفاة بعد ثمانية عشر شهرا من المتابعة نظرا لحدوث حالة من الصدمة الإنتانية ومتلازمة الأتجلال الورمي. **مناقشة :** هذا المرض نادر حدوثه ، وهو ما يمثل 2% من كل سرطان الدم الليمفاوي المزمن ويمثلا النمط الظاهري باء 80% منه وهو يصيب في كثير من الأحيان المرض الذين يتجاوز عمرهم 70 عاما مع غلبة واضحة الذكور. ويمثل متوسط البقاء 65 شهرا والتي سجلت في سلسلة من 35 ملاحظة تبعا ل Shvidel .

استنتاج : وهناك نتائج واعدة مع علاجات جديدة. ولقد استخدمت مضادات الأجسام المضادة CD 20 بنجاح للنوع الثاني من سرطان الدم السليفي اللمفاوي نوع باء بعد حدوث إنتكاس. ولقد استعمل الطعم الإسيوي والطعم الذاتي للمرض الذين يعانون من موانع إستخدام العلاجات الثقيلة.

الكلمات الأساسية : سرطان الدم السليفي اللمفاوي نوع باء، تطور، عوامل قلبية، مضاهئ البورين.

Résumé : Introduction : C'est une pathologie rare de plus mauvais pronostic comparativement à la leucémie lymphoïde chronique.

Observation : Mr M. âgé de 75 ans, diabétique et hypertendu, qui présentait une énorme splénomégalie, une hyperleucocytose qui dépassant 100000/mm³ à prédominance prolymphocytaire, envahissant la moelle osseuse. L'immunophénotypage lymphocytaire avait montré CD19+, CD20+, CD22+, CD5 partiel, CD23-, FMC7 fort et CD79b+ fort, SmIg + en faveur d'une leucémie prolymphocytaire de type B. L'évolution était rapidement défavorable malgré une première lignée thérapeutique de huit cycles de COP (Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone). La rémission était partielle et courte, suivie de la réapparition de la splénomégalie, la réascension du taux des prolymphocytes associé à une thrombopénie et une anémie profondes. Le patient avait reçu deux cures de Fludarabine. Le décès est survenu après dix huit mois de suivi dans un état de choc septique et un syndrome de lyse tumorale.

Discussion : Cette hémopathie représente 2% de l'ensemble des leucémies lymphoïdes chroniques dont 80% sont de phénotype B. Elle atteint fréquemment le sujet de 70 ans avec une nette prédominance masculine. Le pronostic plus sévère que celui de la leucémie lymphoïde chronique. L'anémie <11g/dl et l'hyperlymphocytose>100000/mm³ sont des facteurs de mauvais pronostic. La médiane de survie est de 65 mois rapportée par Shvidel et al. dans une série de 35 observations.

Conclusion : Des résultats prometteurs sont rapportés grâce aux nouveaux traitements. L'anticorps anti-CD20 a été utilisé avec succès en deuxième intention la leucémie prolymphocytaire de type B après rechute. L'allogreffe ou l'autogreffe est indiqué, mais il s'agit le plus souvent de sujets âgés, ayant des contres indications à ce traitement lourd.

Mots clés : Leucémie prolymphocytaire B, agents alkylants, analogues des purines.

Abstract : Introduction : B cell prolymphocytic leukemia is a rare disease with poor prognosis compared with chronic lymphocytic leukemia.

Case report : Patient aged 75 years old, diabetic and hypertensive, with a massive splenomegaly associated with leukocytosis exceeding 100000/mm³ predominantly prolymphocytic, invading the bone marrow. Immunophenotyping showed CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD5 part, CD23+ CD79b + FMC7 stronger and stronger, Smg + in vafour for a type B-cell prolymphocytic leukemia.

The evolution was rapidly unfavorable despite an first line treatment of eight cycles of COP (cyclophosphamide, vincristine and prednisone). Partial remission was short, followed by the reappearance of the splanomegaly, new increase in the of Prolymphocyte tate with thrombocytopenia and profound anemia. The patient had received two courses of Fludarabine. Dath occurred after eighteen months of follow up due to a state of septic shock and tumor lysis syndrome.

Discussion : This malignancy accounts for 2% of all chronic lymphocytic leukemia with 80% phenotype B. It frequently affects patients of 70 years old with a clear male predominance. The prognosis is more severe than that of chronic lymphocytic leukemia. Anemia <11g/dl and lymphocytosis > 100000/mm³ are the factors of poor prognosis. The median survival was 65 months reported by Shvidel et al. in a series of 35 observations.

Conclusion : Promising results are reported with new treatments. The antibody anti-CD20 has been used successfully for the second type of B-cell prolymphocytic leukemia after relapse. The allograft or autograft are indicated, but it is mostly used in patients, who have contraindications to a heavy treatment.

Keywords : B cell prolymphocytic leukemia, prognosis, alkylating agents, purine analogues.

Tiré à part : S.Rabhi : Service de Médecine interne CHU Hassan II Fès - Maroc.

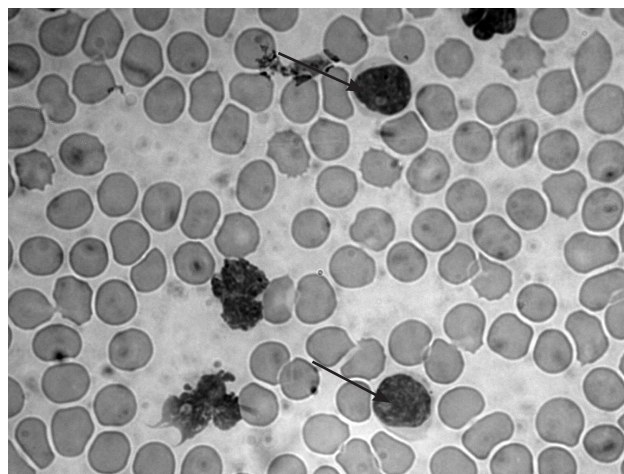
Introduction

La leucémie prolymphocytaire est une hémopathie lymphoïde chronique rare, caractérisée par une évolution clinique agressive. Décrite initialement comme une variante de la leucémie lymphoïde chronique, puis individualisée secondairement comme une entité distincte, ayant ses particularités cliniques, morphologiques, phénotypiques et cytogénétiques. Deux sous types sont connus actuellement B et T. Le traitement est basé actuellement sur les analogues des purines et les anticorps monoclonaux, avec des résultats prometteurs [2]. Nous rapportons l'observation d'un patient qui était suivi pour une leucémie prolymphocytaire de type B de novo, illustrant les particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de ce sous type d'hémopathie, avec une revue de la littérature.

Observation

Mr M. âgé de 75 ans, hypertendu sous bithérapie (Candesartan, Hydrochlorothiazid), antiagrégant plaquettaire, suivi également pour diabète depuis 8 ans. Il a été hospitalisé dans notre formation pour le bilan étiologique de polyadénopathies cervicales et axillaires de 10 et 15 mm respectivement, fermes, mobiles et sans réaction inflammatoire en regard, qui évoluaient dans un contexte d'amaigrissement important mais non chiffré, associées à des sueurs nocturnes. L'examen clinique a retrouvé par ailleurs, une splénomégalie à 4 travers de doigts. La numération et formule sanguines avait révélé une hyperleucocytose à 258000/mm³ dont 15% de lymphocyte normaux (38700/mm³), 77% de prolymphocytes (198660/mm³) et 7% des polynucléaires neutrophiles. Le taux de plaquettes était à 301000/mm³ et l'hémoglobine à 12g/dl. La vitesse de sédimentation était accélérée à 120 mm la première heure. La cytométrie en flux a mis en évidence une population lymphoïde B monotypique, CD19+, CD20+, CD22+, CD5 partiel, CD23-, FMC7+ fort et CD79b+ fort, SmIg +. Le score de Matutes était à 1, ne plaiderait pas en faveur d'une leucémie lymphoïde chronique. Le myélogramme avait montré une moelle riche, infiltrée par 45% de cellules de taille plus grande que les lymphocytes, à noyau ovalaire et à chromatine mottée, nucléolé à cytoplasme basophile en faveur d'une leucémie prolymphocytaire (figure 1).

Figure 1 : Ryélogramme



Prolymphocytes de taille moyenne, Noyaux ronds ou ovales avec un seul nucléole central.

Par ailleurs, il existait une hypoplasie sévère de la lignée érythroblastique et relative de la lignée granuleuse. La biopsie ostéomédullaire avait montré une infiltration importante par des cellules de morphologie similaire à celles retrouvées dans l'étude du myélogramme, avec absence de myélofibrose. L'électrophorèse des protéines sanguines était normale. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien, avait révélé des adénopathies centimétriques au niveau des hiles hépatiques et spléniques et confirmait la présence d'une énorme splénomégalie. Par ailleurs, les fonctions rénales et hépatiques étaient normales. Les sérologies virales, VIH, hépatites virales B et C étaient négatives, ainsi que le VDRL-TPHA. Le diagnostic de leucémie prolymphocytaire B était retenu, et le patient était mis sous des cures mensuelles du protocole COP: Cyclophosphamie 600mg/m², Vincristine 1,2mg/m² et Prednisone 60mg/m². Après la deuxième cure, le patient avait présenté un accident vasculaire cérébral ischémique pariétal gauche, secondaire à un pic hypertensif (200/120mmHg) et à l'hyperviscosité sanguine avec un taux de globules blancs concomitant >100000/mm³. Il avait gardé une monoparésie brachiale droite séquellaire et une aphasie de Broca. Le bilan de réévaluation réalisé après la 6ème cure de COP, avait montré la diminution du taux de globules blancs à 70000/mm³, et la disparition des adénopathies superficielles et profondes, mais avec persistance de la splénomégalie. Nous avons noté un échappement thérapeutique après la 8ème cure, devant l'apparition d'une hépatomégalie, une anémie

à 6g/dl, normocytaire normochrome arégénérative, une thrombopénie à 50000/mm³, la réaugmentation du taux de globules blancs > 100000/mm³. Le patient était mis alors sous Fludarabine per os en monothérapie 40 mg/m² en 5 jours toutes les 4 semaines. L'évolution a été marquée par l'installation d'une insuffisance rénale, et d'un syndrome de lyse tumorale après le deuxième cycle. Le malade est décédé dans état de choc septique à E.Coli en réanimation. La durée globale de suivi était de 18 mois.

Discussion

La leucémie prolymphocytaire est caractérisée par l'association d'une splénomégalie et d'une prolymphocytose circulante dépassant 55%, faite de lymphocytes B ou T, de taille moyenne avec noyau éminent [3]. Elle a été décrite initialement par Catovsky et al et Galton et al. [4, 5] comme une variante de la leucémie lymphoïde chronique. Les phénotypes B et T ont des manifestations cliniques et morphologiques en commun mais se sont deux entités distinctes sur le plan biologique et pathologique [6]. L'Organisation Mondiale de la Santé a permis d'établir des critères diagnostiques de ces deux entités [7].

La leucémie prolymphocytaire B est une maladie rare, représentant 2% de l'ensemble des leucémies lymphoïdes chroniques dont 80% sont de type B [2]. Elle est plus fréquente chez le sujet âgé avec une médiane d'âge de 70 ans [1] et une nette prédominance masculine.

Nous avons rapporté l'observation d'un patient âgé de 75 ans chez qui le diagnostic de leucémie prolymphocytaire B de novo a été posé devant la présence d'une splénomégalie, des adénopathies superficielles et profondes de petites tailles et une hyperleucocytose importante dont 77% de prolymphocytes circulants avec envahissement médullaire. La leucémie prolymphocytaire de type B est caractérisée par une énorme splénomégalie, l'absence d'adénopathies ou dont la taille est petite contrairement à la leucémie lymphoïde chronique et au phénotype T. La présence d'une hyperleucocytose dépassant 100000/mm³, dont plus de 55% de prolymphocytes est évocatrice. Il s'agit de lymphocytes de taille moyenne, à noyau éminent arrondi ou ovalaire, avec une chromatine condensée. Le cytoplasme est modérément

basophile contenant quelques granulations asurophiles. L'étude de la moelle osseuse montre une infiltration médullaire massive avec la persistance d'une hématopoïèse variable, comme c'est le cas de notre patient. Celle-ci est responsable de l'anémie et la thrombopénie, qui sont observées dans 50% des cas [1, 6, 8]. L'immunophénotypage lymphocytaire réalisé chez notre patient a montré CD19+, CD5 partiel, CD23-, FMC7+ fort et CD79b+ fort. Le score de Matutes été à 1. Ce profil est similaire à celui rapporté dans la littérature [9, 10]. Les prolymphocytes de type B expriment fortement les antigènes pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79b et FMC7), ainsi que l'immunoglobuline de surface. Le CD5 peut être présent chez une minorité de patients, mais le CD23 est constamment négatif. Le score de Matutes est habituellement entre 0 et 1, rarement à 2 [8]. L'expression de la cycline D1 par les cellules tumorales représente une variante du lymphome du manteau [11]. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le lymphome du manteau avec splénomégalie, le lymphome splénique de la zone marginale et la leucémie lymphoïde chronique avec excès de prolymphocytes [1].

Le pronostic plus sévère que celui de la leucémie lymphoïde chronique. Shvidel et al. [9] ont rapportés une série de 35 cas dont la médiane de survie était de 65 mois. L'anémie <11g/dl et l'hyperlymphocytose>100000/mm³ sont des facteurs de mauvais pronostic. Notre patient a présenté une rémission partielle sous première ligne de chimiothérapie, puis une rechute rapide caractérisée par l'apparition d'une anémie profonde, une thrombopénie et une hyperleucocytose. Actuellement, d'autres facteurs pronostics sont utilisés [9, 10].

Notre patient a été mis sous agents alkylants, suivi d'une réponse partielle mais non durable. Dans la série de Shvidel [9] 17 patients traités par Cyclophosphamide, Vincristine et Prédnisone, ont eus une rémission partielle avec une durée de réponse moyenne de 32 mois. Les analogues des purines: Fludarabine, Cladribine et la pentostatine, ont une structure chimique similaire, ayant une action cytotoxique et inhibitrice de l'ADN. Des séries de faible nombre sont rapportées utilisant ces molécules dans ce type d'hémopathie maligne. Kantarjian et al. [12] ont rapportés 16 patients, dont 12 étaient mis sous Fludarabine 30mg/m² en cures discontinues mensuelles de

5 jours chacune. La rémission complète était obtenue chez 3 patients, partielle chez trois autres. Parmi ces répondeurs, 5 étaient résistants à une première ligne de traitement. Le taux de réponse globale était à 35%. Par ailleurs, la réponse était mauvaise chez les patients ayant une anémie ou une thrombopénie. Les effets secondaires rapportés sont la fièvre, la myélo suppression et le syndrome de lyse tumorale, plus fréquent chez les patients ayant eu une réponse rapide au traitement [13]. Ces résultats sont similaires à ceux de notre observation. L'anticorps anti-CD20 a été utilisé avec succès en deuxième intention après rechute, à la dose de 375 mg/m², une fois par semaine pendant 4 semaines avec des résultats prometteurs [2]. L'allogreffe ou l'autogreffe est

indiqué, mais il s'agit le plus souvent de sujets âgés, ayant des contres indications à ce traitement lourd [14]. D'autres traitements à visée palliative sont proposés, comme la splénectomie et l'irradiation splénique [2].

Conclusion

La leucémie prolymphocytaire est un syndrome lymphoprolifératif chronique rare, caractérisé par une évolution clinique agressive, dont la survie est estimée en mois. La Fludarabine a permis une bonne réponse clinique dans la leucémie prolymphocytaire de phénotype B. Le Rituximab a montré des résultats prometteurs.

Références

1. Krishnan B, Matutes E, Claire D. Prolymphocytic Leukemias. *Semin Oncol* 2006; 33: 257-263.
2. Robak T, Robak P. Current treatment options in prolymphocytic leukemia. *Med Sci Monit* 2007; 13: RA69-80.
3. Matutes E, Brito-Babapulle V, Dearden C et al. Prolymphocytosis leukemia of B- and T-cell types Biology and therapy In *Chronic Lymphoid Leukemias*. Cheson ED ed. New York Basel, Marcell Dekker, Inc 2001; 525-541.
4. Catovsky D, Galetto J, Okos A et al. Prolymphocytic leukemia of B and T cell type. *Lancet* 1973; 2: 232-234.
5. Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E et al. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1974 ; 27 : 7-23.
6. Absi A, Hsi E, Kalaycio M. Prolymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2005 ; 6 : 197-208.
7. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. Lyon : IARC Press, 2008.
8. Dungarwalla M, Matutes E. Claire D. Prolymphocytic leukaemia of B- and T-cell subtype: a state-of-the-art paper. *European Journal of Haematology* 2008 80 : 469-476.
9. Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L, et al.: B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors, and evidence for a group with an indolent course. *Leuk Lymphoma* 1999, 33 : 169-179.
10. Hercher C, Robain M, Davi F, et al.: A multicentric study of 41 cases of B-prolymphocytic leukemia: two evolutive forms. *Leuk Lymphoma* 2001. 42 : 981-987
11. Ruchlemer R, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V et al. B-prolymphocytic leukaemia with t(11;14) revisited: a splenomegalic form of mantle cell lymphoma evolving with leukaemia. *Br J Haematol* 2004 ; 125 : 330-336.
12. Kantarjian HM, Childs C, O'Brien S et al: Efficacy of fludarabine, a new adenine nucleoside analogue, in patients with prolymphocytic leukemia and the prolymphocytoid variant of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1991; 90 : 223-228.
13. Cannon LM, Spilove L, Rhodes R et al. Acute tumor lysis syndrome complicating fludarabine treatment of prolymphocytic leukemia. *Conn Med* 1993; 57 : 651-654.
14. Shvidel L, Shtalrid M, Klepfish A, et al. : Successful autologous stem cell transplantation in aggressive prolymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2000, 63 : 230-231.