

Coexistence Simultanée D'une Leucémie Lymphoïde Chronique Et D'une Leucémie Myéloïde Chronique : Une Première Observation Au Togo

*Padaro Essohana,
Magnang Hèzouwè,
Layibo Yao,*

Hounogbé Agboka Sogbéli,

Service d'hématologie, CHU Campus de Lomé,
Faculté des Sciences de la Santé/ Université de Lomé (Togo)

Vovor Ahoefa,

Service d'hématologie, CHU Sylvanus Olympio,
Faculté des Sciences de la Santé /Université de Lomé (Togo)

Doi:10.19044/esj.2020.v16n6p426

[URL:http://dx.doi.org/10.19044/esj.2020.v16n6p426](http://dx.doi.org/10.19044/esj.2020.v16n6p426)

Resume

Introduction : La coexistence d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) et d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) est rare bien que décrite depuis quelques décennies. Elle n'a jamais été rapportée au Togo. **Objectif :** Les auteurs rapportent le premier cas LLC associée à une LMC au Togo. **Observation :** Madame ML, 60 ans a été référée de Dapaong le 19/09/19 pour hyperlymphocytose à $114.380/\text{mm}^3$. L'examen clinique avait retrouvé une splénomégalie, une hépatomégalie et des adénopathies multiples infracentimétriques. L'hémogramme a retrouvé une hyperleucocytose à $163.400/\text{mm}^3$ faite d'une hyperlymphocytose à $114.380/\text{mm}^3$ et d'une polynucléose neutrophile à $47.386/\text{mm}^3$, une anémie à 8,6g/dl et des plaquettes normales à $387.000/\text{mm}^3$. L'examen frottis avait montré des petits lymphocytes matures avec quelques ombres de Gümprécht et une myélémie polymorphe. Un immunophénotypage lymphocytaire réalisé en France a confirmé une LLC. Les autres bilans ont montré une augmentation de Bèta microglobuline et de la LDH. La patiente été mise sous chlorambucil. Après 21jours de traitement, on a noté une régression de splénomégalie, une disparition des adénopathies, une baisse de l'hyperleucocytose à $96.970/\text{mm}^3$, une baisse de lymphocytose à $12.170/\text{mm}^3$ mais paradoxalement une augmentation de polynucléaires neutrophiles à $72.170/\text{mm}^3$ avec toujours une myélémie polymorphe. Une LMC associée à la LLC a été confirmée un mois plus tard par la présence du transcrit de fusion bcr- abl faite en France. La

patiente fut mise sous imatinib. Trois mois après, on note une rémission clinique et hématologique avec des globules à 3700/mm³, des polynucléaires neutrophiles à 1600/mm³ et une lymphocytose normale à 1540/mm³. **Conclusion:** La LLC associée à une LMC devient une réalité au Togo et mérite d'y être encore rapportée. Au décours d'une bonne réponse au traitement d'une prolifération maligne, une augmentation d'une nouvelle lignée doit faire penser à une association à une autre hémopathie maligne.

Mots Cles : Leucémie Lymphoïde Chronique, Leucémie Myéloïde Chronique, Togo

Simultaneous Chronic Lymphocytic Leukemia and Chronic Myeloid Leukemia: A First Observation in Togo

*Padaro Essohana,
Magnang Hèzouwe,
Layibo Yao,*

Hounogbé Agboka Sogbeli,

Service d'hématologie, CHU Campus de Lomé,
Faculté des Sciences de la Santé/ Université de Lomé (Togo)

Vovor Ahoefa,

Service d'hématologie, CHU Sylvanus Olympio,
Faculté des Sciences de la Santé /Université de Lomé (Togo)

Abstract

Introduction : The coexistence of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and chronic myeloid leukemia (CML) is rare although described in recent decades. It has never been reported in Togo. **Objective:** The authors report the first case of CLL associated CML in Togo. **Observation:** Madame ML, 60 years old, was referred from Dapaong on 16th September 2019 for hyperlymphocytosis at 114.380/mm³. The clinical examination found splenomegaly, hepatomegaly and multiple infracentimetric lymphadenopathies. The hemogram found a leukocytosis at 163.400/mm³, an hyperlymphocytosis at 114,380/mm³ and a neutrophilic polynucleosis at 47.386/mm³, anemia at 8.6 /dl and normal platelets at 387.000/mm³. The smear examination had shown small mature lymphocytes with Gümprrecht

shadows and polymorphic myeloma. A lymphocyte immunophenotyping performed in France confirmed CLL. The other assessments showed an increase of beta 2 microglobulin and LDH. The patient was put on chlorambucil. After 21 days of treatment, there was a regression of splenomegaly, a disappearance of lymphadenopathy, a drop in hyperleukocytosis to $96.970/\text{mm}^3$, a drop in lymphocytosis to $12.170/\text{mm}^3$ but paradoxically an increase in neutrophils to $72.170/\text{mm}^3$ with always polymorphic myeloma. A CML associated with CLL was confirmed one month later by the presence of the bcr-abl fusion transcript made in France. The patient was put on imatinib. Three months later, there is a clinical and haematological remission leukocytosis at $3700/\text{mm}^3$, polymorphonuclear neutrophils at $1600/\text{mm}^3$ and normal lymphocytosis at $1540/\text{mm}^3$. **Conclusion:** CLL associated with CML is becoming a reality in Togo and deserves to be reported there again. After a good response to the treatment of a malignant proliferation, an increase in a new line should suggest an association with another malignant hemopathy.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, Togo

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne chronique caractérisée par la prolifération clonale médullaire et l'accumulation dans le sang, les ganglions et la rate des cellules lymphocytaires (B dans 95%) exprimant le déterminant antigénique CD5 (Hallek M, 2015). La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la prolifération des cellules de la lignée granuleuse, le plus souvent dû à une anomalie chromosomique, le chromosome Philadelphie (Ph1) qui engendre un gène hybride bcr-abl, responsable d'une protéine à forte activité tyrosine kinase (Druker et al, 2001). La coexistence d'une double prolifération maligne, myéloïde et lymphoïde est rare bien que décrite depuis quelques décennies (Marzoia R et al, 1987 ; Doumouchel P et al, 1983 ; Monoharan A et al, 1981) et depuis quelques années plusieurs publications décrivent la LLC associée à la LMC (Khadega A et al, 2018 ; Takayo T et al, 2013 ; Rahman K et al 2013 ; Ellen Maher Vet al, 1997 ; Vilpo JA et al 1980). Cette coexistence qu'elle soit spontanée ou non, simultanée ou séquentielle, évoque davantage une atteinte de la cellule souche hématopoïétique, se démasquant au niveau de deux lignées filles, qu'une banale coïncidence. A notre connaissance, cette association est très rare en Afrique et au Togo aucun cas n'a été rapporté jusqu'à ce jour. Nous rapportons le premier cas de LLC diagnostiqué simultanément avec une LMC au CHU Campus de Lomé.

Observation

Madame M. L, 60 ans, huit gestités antérieures, sept enfants vivants a été référée de Dapaong (localité située à 650km au nord de Lomé) le 16 septembre 2019 pour hyperlymphocytose à $114.380/\text{mm}^3$. Le début remonterait à 2 mois plus tôt par des douleurs abdominales, des sueurs nocturnes le tout dans un contexte fébrile. Une consultation a été faite au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Dapaong où des traitements de nature ignorée furent institués sans succès. Dans le bilan réalisé au cours de cette consultation, un hémogramme a retrouvé cette hyperlymphocytose qui a motivé son transfert en hématologie clinique.

L'examen clinique avait retrouvé un état général relativement bon (ECOG=1), une splénomégalie type IV de Hackett avec une hépatomégalie à deux travers de doigts et des adénopathies multiples dans les aires axillaires et inguinales dont les plus grosses mesuraient 1,5cm. L'hémogramme contrôle a retrouvé une hyperleucocytose à $163.400/\text{mm}^3$ faite d'une hyperlymphocytose à $114.380/\text{mm}^3$ et d'une polynucléose neutrophile à $47.386/\text{mm}^3$, une anémie à 8,6g/dl normocytaire normochrome arégénérative (réticulocytes à $21.000/\text{mm}^3$) et des plaquettes normales à $387.000/\text{mm}^3$. L'examen du frottis sanguin avait montré d'une part la présence des petits lymphocytes matures avec quelques ombres de Gümprécht et d'autre part une myélémie polymorphe avec présence d'un excès de polynucléaires éosinophiles et basophiles. Une LLC a été fortement suspectée en priorité et confirmée 14 jours plus tard par un immunophénotypage lymphocytaire réalisé au laboratoire CERBA en France et qui retrouva un score de Matutes à 5/5. Il s'agissait donc d'une LLC au stade C de Binet. Les autres bilans ont montré une augmentation de Bêta microglobuline à 10,10mg/l (réalisée à CERBA), une augmentation de la LDH à 851UI/l, l'échographie abdominale a retrouvé une splénomégalie normoéchogène et une hypertrophie du lobe droit du foie. Le bilan rénal et hépatique était sans anomalie. Les sérologies du VIH, des hépatites B et C étaient négatives. Les autres facteurs biologiques (taux sérique de CD23 soluble, la thymidine kinase et les nouveaux indicateurs pronostiques notamment les facteurs sériques, l'état mutationnel des gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes immunoglobulines (IgVH), les anomalies cytogénétiques (mutation p53 et délétion 17p), l'expression membranaire de CD38 et l'expression intracellulaire de la protéine 70 associées au zêta (ZAP-70) n'ont pu être réalisés en raison du plateau technique est des moyens financiers. La patiente été mise d'emblée sous chlorambucil à raison de quatre gélules de 2mg par jour. Après 21 jours de traitement, on a noté une régression de splénomégalie à type III, une disparition des adénopathies. L'hémogramme monte toujours une baisse de leucocytose à $96.970/\text{mm}^3$, une baisse de lymphocytose à $12.170/\text{mm}^3$ et une augmentation de polynucléaires neutrophiles à $72.170/\text{mm}^3$ avec toujours une myélémie polymorphe et

présence d'un excès de polynucléaires éosinophiles et basophiles, la persistance de l'anémie à 9, 3g/dl normocytaire normochrome et une hyperplaquettose à 533.000/mm³. Une LMC associée à la LLC a été suspecté et une recherche du transcrite de fusion bcr- abl faite toujours à CERBA un mois plus tard (en raison des difficultés financières) a montré la présence du transcrite de fusion (majeur bcr) M-bcr-abl de type b2-a2 à un taux de 290% confirmant ainsi la LMC. La patiente fut mise sous imatinib (Glivec^R grâce au programme de Max Foundation) 400mg par jour. Par ailleurs la dose de chlorambucil a été réduite à une gélule par jour puis arrêté provisoirement après 6 semaines en raison d'une lymphocytose normale à 4220/mm³. Au dernier contrôle du 26 Décembre 2019 (soit 100 jours plus tard) on note une rémission clinique puisque il n'existe plus de splénomégalie, ni d'hépatomégalie et les aires ganglionnaires sont libres. L'hémogramme met en évidence une rémission hématologique car les globules sont à 3700/mm³, les polynucléaires neutrophiles à 1600/mm³ et une lymphocytose normale à 1540/mm³.

Discussion

Le diagnostic des hémopathies malignes, à la fois myéloïdes et lymphoïdes chez un même patient, qu'il soit simultané ou séquentiel, est rare, avec une incidence globale inférieure à 1% (Hauck G et al 2013). La majorité des cas (66%) ont des présentations séquentielles alors que seulement 34% sont présents simultanément (Fujiwara SI et al, 2018). Dans la littérature, seuls 32 cas de coexistence de LLC et LMC chez le même patient ont été rapportés jusqu'à ce jour (Khadega A et al, 2018). Dans notre étude, le diagnostic de la LLC et de la LMC a été simultané. L'association LLC et LMC a été évoquée devant la cytologie sanguine. La LLC a été confirmée en premier en raison de la prédominance lymphocytaire de départ et ce n'est que devant la baisse des lymphocytes sous chlorambucil associée à l'augmentation des éléments granuleux et la persistance de la myélémie de départ que la LMC a été évoquée et confirmée. Cette coexistence simultanée a été déjà rapportée par d'autres auteurs (Takayo T et al, 2013 ; Rahman K et al 2013 ; Ellen Maher Vet al, 1997).

Contrairement à cette présentation concomitante des deux affections, la présentation classique est la survenue de la LMC longtemps après un traitement d'une LLC. Khadega A. et al (2018) ont rapporté le cas d'un patient sous surveillance pendant 3 ans après le diagnostic de la LLC. Un mois après la fin du traitement pour la LLC, une LMC a été diagnostiqué. Ils ont évoqué d'abord la possibilité que cette LMC puisse déjà exister et ne puisse être détectée qu'après la rémission de la LLC (Khadega A et al, 2018). Cependant, il était possible que la LMC soit survenue à la suite de l'évolution clonale après au traitement à la fludarabine. Cependant, cette théorie était

moins probable étant donné le très court intervalle entre l'administration de l'analogue de purine et la survenue de la LMC. Chez notre patiente, la présentation lymphoïde était prédominante au départ et pourrait correspondre à une phase d'emblée accélérée ou acutisée d'une LMC. En effet au cours de la LMC, les proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires à leurs différents stades de différenciation surviennent généralement au cours de la phase accélérée ou acutisée et représentent 15% des LMC nouvellement diagnostiquées (Amy G. Starr et al, 2018). Cette situation a été écartée par la confirmation de la LLC.

La coexistence d'une LMC et d'une LLC est à rapprocher des autres combinaisons, spontanées, de syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs généralement de type B :

- l'une des plus récentes est la coexistence d'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et l'un lymphome nodulaire de la zone marginale (Paolo K. Soriano et al, 2018) ;
- la LMC associée à une maladie de Hodgkin (Ritch PS et al, 1983), un myélome multiple (Doumouchel P et al, 1983) ;
- une maladie de Vaquez associée à un LNH, un myélome multiple (Heinle EW et al, 1996), une LLC (Monoharan A et al, 1981) ;
- une splénomégalie myéloïde associée à une maladie de Waldenström (Broussier J et al, 1976), à un LNH (Epstein JR et al, 1985).

Leur signification mérite d'être discutée, même si aucune conclusion formelle ne peut être retenue. Une coexistence fortuite paraît hautement improbable en raison de la rareté relative de chacune des deux pathologies (Monoharan A et al, 1981). Les oncogènes cellulaires localisés sur les segments chromosomiques engagés dans la transformation t (9 ; 22) (q34 ; q11) peuvent être impliqués. Ainsi l'expression de l'oncogène c-abl situé en position q34 sur le chromosome 9, se trouve amplifiée par la translocation ; il a été isolé d'un rétrovirus, le virus d'Abelson, inducteur de lymphocytes pré-B chez le souris (Marzoia R et al, 1987).

Le traitement de l'affection première pourrait jouer un rôle facilitant, par le biais de l'immunodépression induite. On connaît la fréquence des hémopathies lymphoïdes chroniques et des cancers chez les sujets atteints de déficits immunitaires congénitaux ou acquis (surtout depuis la survenue de la pandémie du VIH), iatrogènes ou secondaires à un syndrome lymphoprolifératif (Epstein JR et al, 1985). Certes à chaque fois que la LMC a précédé la prolifération lymphoïde (ou lui a succédé), on retrouvait une irradiation et/ou un traitement par alkylants dont le rôle mutagène et oncogène n'est plus à discuter ; en déduire que la LLC trouve son origine dans le traitement de la LMC (ou l'inverse), n'expliquerait pas le petit nombre de cas décrits, les délais de survenue parfois très courts (de quelques mois seulement)

mais, surtout, les observations où le diagnostic est simultané (Doumouchel P et al, 1983 ; Monoharan A et al, 1981) comme chez pour notre patiente. C'est pourquoi l'hypothèse d'une maladie de la cellule souche hématopoïétique, extériorisée à deux niveaux et sur deux lignées filles, paraît comme la plus séduisante. Cette hypothèse est plus conforme aux conceptions actuelles qui font de la LMC une maladie clonale d'une cellule totipotente , précurseur commun des lignées lymphoïdes et myéloïdes (Martoia R et al, 1987) comme viennent l'appuyer la présence du Ph1 dans les lymphocytes B matures et dans les transformations aiguës sur un mode lymphoblastique. Depuis quelques années, les études cytogénétiques et moléculaires sur les oncogènes cellulaires ont permis d'établir des liens de parenté entre les processus prolifératifs apparemment distincts. En effet, les mutations génétiques des oncogènes tels que ceux de la famille du RAS ou des gènes suppresseurs de tumeurs, tels que p53, ont été retrouvés chez les patients atteints de LMC et de LLC (Hirsch-Ginberg Cet al, 1990 ; Nakatsuka S et al, 2002) et théoriquement prédisposés à plusieurs tumeurs malignes.

Les onco-hématologistes et cytologistes doivent être conscients de la possibilité de tumeurs malignes hématologiques concomitantes. Une adénopathie ou une lymphocytose chez un patient atteint de LMC peut représenter une transformation blastique, mais une hémopathie lymphoïde distincte peut également être possible. Lorsque cela est suspecté à l'examen clinique, il est indispensable d'effectuer une évaluation plus poussée en utilisant de nouvelles techniques notamment l'immunohistochimie, la cytométrie de flux, la PCR qui permettent un diagnostic concluant et précis. Comme le traitement de chacune des hémopathies malignes diffère souvent, cette distinction est importante pour permettre aux cliniciens de mieux poser de bonnes indications thérapeutiques.

Conclusion

L'association LLC- LMC mérite encore d'être rapportée au Togo et en Afrique sud saharienne, non par esprit de collection, mais par intérêt dogmatique et doctrinal. Une banale coïncidence est à écarter, en raison de quelques descriptions de syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs associés. La LMC a valeur d'exemplarité car elle apporte des arguments solides pour une maladie clonale originelle. Des études ultérieures pour évaluer la pathogenèse de la double existence des proliférations malignes, myéloïdes et lymphoïdes, sont nécessaires pour mieux comprendre et gérer les patients.

References:

1. Hallek M (2015). Chronic lymphocytic leukemia: Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*; 90(5):446–60.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*; 344: 1031-7
3. Martoia R, Lamy T, Delmaire P, Algayres J-P, Rougier Y, Laurens A (1987). Survenue d'un lymphome non hodgkinien au cours d'une leucémie myéloïde chronique. *Rev Méd Interne* ; 8 : 471-474
4. Doumouchel P, Casassus Ph, Giacomini T, Lortholary P (1983). Coexistence d'un myélome et d'une leucémie myéloïde chronique. *Sem Hôp (Paris)* ; 59 : 2191 – 3
5. Monoharan A, Catovsky D, Clein P (1981). Simultaneous or spontaneous occurrence of lympho and myeloproliferativ disorders : a report of four cases. *Br J Haemat*; 48: 111-6.
6. Khadega AA, Hinna R, Maha A, Nasser A, Mohammed B, Saeed A et al (2018). Coexistence of chronic myeloid leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with antecedent chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* ; 12:64 <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1612-4>
7. Takayo N, Naoto T, Yoshihiro K, Shinsuke N, Yoshinori S, Hideaki O et al (2013). Dasatinib-responsive Chronic Lymphocytic Leukemia in a Patient Treated for Coexisting Chronic Myeloid Leukemia. *Intern Med* ; 52: 2567-2571. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0392
8. Rahman K, George S, Mangal S, Mehta A (2013). Simultaneous occurrence of chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia: Report of an unusual case. *Indian J Pathol Microbiol*; 56:453-6
9. Ellen MV, Lisa G, Philip LT, Janice EW, Louis S, Bruce AW et al (1993). Simultaneous Chronic Lymphocytic Leukemia and Chronic Myelogenous Leukemia. Evidence of a Separate Stem Cell Origin. *Cancer* ; 71(6) : 1993 – 1997.
10. Vilpo JA, Klemi P, Lassilia O, De la Chapelle A(1980). Concomitant presentation of two chronic leukemias : evidence for independant clonal evolution. *Am J Hematol*; 8 :205 11
11. Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K (2013). “Simultaneous and sequential concurrent myeloproliferative and

- lymphoproliferative neoplasms,” *Acta Haematologica*; 129 (3) : 187–196.
12. Fujiwara SI, Shirato Y, Ikeda T (2018). Successful treatment of follicular lymphoma with second-generation tyrosine kinase inhibitors administered for coexisting chronic myeloid leukemia,” *International Journal of Hematology*; 107(6) :712–715.
 13. Amy GS , Sushma RJ, Joeffrey JC, Bhaskar VK, Chaitra SU (2018). Concurrent Diagnosis of Chronic Myeloid Leukemia and Follicular Lymphoma: An Unreported Presentation. *Hindawi. Case Reports in Hematology*. Article ID 7493601, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2018/7493601>
 14. Paolo KS, Taylor S, Junaid B, Sherjeel S (2018). A Case of Synchronous Bone Marrow Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) and Nodal Marginal Zone Lymphoma (NMZL). *American Journal of Case Reports*; 19: 1135-1139.
 15. Ritch PS, Anderson T, Hanson GA (1983). Chronic Granulocytic Leukemia following radiation therapy for Hodgkin’s disease. *Cancer*; 52 : 462- 4
 16. Heinle EW, Sarasti HO, Garcia D, Kenny JJ, Werterman MP (1996). Polycythemia vera associated with lymphomatous disease and myeloma. *Arch Intern Med* ; 118 : 351-55
 17. Broussier J, Dao C, Zittoun R (1976). Macroglobulinémie de Waldenström avec splénomégalie myéloïde. *Ann Med Interne* ; 127 : 483-90.
 18. Epstein JR, Joshua DE, Kronenberg H (1985). idiopathic myelofibrosis complicated by lymphoma. Report of two cases. *Acta Haematol*; 73 : 40 – 4.
 19. Hirsch-Ginsberg C, Le Maistre AC, Kantarjian H(1990). RAS mutations are rare events in Philadelphia chromosomenegative/ bcr gene rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia, but are prevalent in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* ; 76 : 1214 -19
 20. Nakatsuka S, Hongyo T, Syaifudin M, Nomura T, Shingu N, Aozasa K (2002). Mutations of p53, c-kit, K-ras, and beta-catenin gene in non-Hodgkin’s lymphoma of adrenal gland. *Japanese Journal of Cancer Research*; 93(3): 267–274.