

Sophy Laibe^{1,2}, Christine Arnoulet², Marina Lafage-Pochitaloff², Danielle Sainty²

Forme pseudo-myélocytaire d'une leucémie aiguë myéloïde avec maturation et translocation (8;21)

RÉSUMÉ

Les leucémies aiguës sont définies par un nombre de blastes médullaires supérieur à 20 %. Nous rapportons le cas d'une leucémie aiguë myéloïde dont le diagnostic cytologique est particulièrement difficile par le degré de maturation inhabituel des blastes. En effet, le myélogramme met en évidence des éléments bloqués au stade de promyélocytes / myélocytes. Devant ce monomorphisme cellulaire, le diagnostic de LAM type M2 est posé bien qu'un syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif ainsi qu'une forme particulière de M3 à cellules régulières de type t(11;17) ne puissent être formellement exclus. Le caryotype réalisé confirme le diagnostic de leucémie aiguë myéloïde en montrant la t(8;21) sans anomalies surajoutées.

MOTS-CLÉS

Leucémie aiguë myéloïde, t(8;21), maturation

Promyelocytic/myelocytic blasts in a case of acute myeloid leukemia with maturation and (8;21) translocation

SUMMARY

Acute leukemias are defined by an up to 20 % blast count in bone marrow. We report an acute myeloid leukemia case with maturation of the blast cells. Indeed, bone marrow smears showed blocked cells in promyelocytic / myelocytic status. Diagnosis of acute myeloid leukemia M2 type is defined thanks to these monomorphous cells, nevertheless a M3 with (11;17) translocation acute myeloid leukemia type or a « myelodysplastic / myeloproliferative » syndrome can not strictly be eliminated. The karyotype confirms the diagnosis showing (8;21) translocation without other cytogenetic abnormalities.

KEYWORDS

Acute myeloid leukemia, t(8;21), maturation

I – Présentation du cas

M. G., 22 ans est admis aux urgences pour altération de l'état général associée à une fièvre. Le jeune homme présente des angines à répétition depuis quelques semaines ainsi qu'un amaigrissement de 6 kg. L'examen clinique met en évidence une discrète splénomégalie. Le bilan biologique montre l'existence d'un syndrome inflammatoire (CRP à 437 mg/L, fibrinogène à

7,61 g/L), d'une hyperleucocytose (25 G/L) avec « myélémie » constituée par des éléments de type myélocytaire particuliers par l'abondance des granulations azurophiles et la présence d'un petit nucléole (*figure 1*, page suivante), d'une légère thrombopénie (121 G/L) et d'une discrète anémie (120 g/L). Devant l'altération de l'état général du patient et l'aggravation de la thrombopénie (66 G/L), un myélogramme est pratiqué deux jours après son admission.

¹ Laboratoire d'Hématologie – Centre Hospitalier du Pays d'Aix – Aix-en-Provence – Tél. : 04.42.33.51.14 – Fax : 04.42.33.50.86 – Email : slaibe@ch-aix.fr

² Laboratoire de Biopathologie – Institut Paoli Calmettes – Marseille – Tél. : 04 91 22 34 47 – Fax : 04 91 22 35 44 – E-Mail : arnouletc@marseille.fnclcc.fr, lafagem@marseille.fnclcc.fr et saintyd@marseille.fnclcc.fr

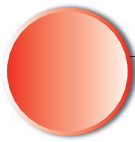


Figure 1

Sang, « myélocémie »,
grossissement x 200, May
Grunwald Giemsa

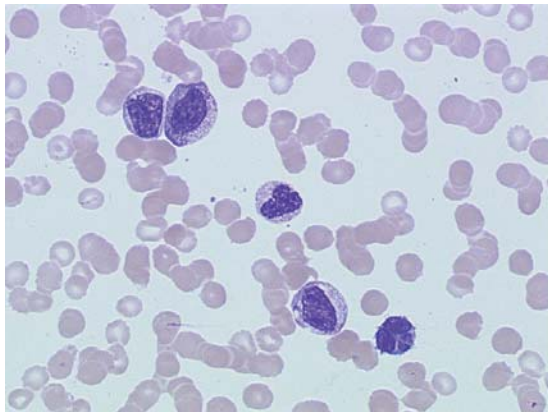
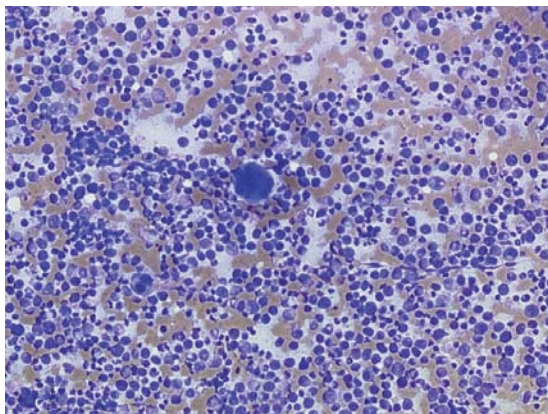


Figure 2

Moelle, hypercellularité
granuleuse avec
un mégacaryocyte
dysplasique,
grossissement x 100, May
Grunwald Giemsa



loïde type M2 est retenu, les promyélocytes / myélocytes étant considérés comme des blastes en raison de leur blocage au même niveau de maturation et la présence de nucléole ainsi que la persistance de la basophilie cytoplasmique. Cependant, les diagnostics de LAM type M3 avec translocation (11; 17) ou de syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif ne peuvent être formellement écartés.

III – Résultats et diagnostics différentiels

Le caryotype confirme le diagnostic de LAM type M2 avec la mise en évidence de la t(8;21) sans anomalies surajoutées (figure 5).

Devant les anomalies de l'hémogramme et l'aspect du myélogramme, d'autres diagnostics auraient pu être envisagés :

- **Syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif**
En effet, il existe une prolifération de la lignée granuleuse associée à une dysplasie de la lignée mégacaryocytaire et le nombre de myéloblastes/blastes ne dépasse pas les 5 % *stricto sensu*. Cependant, ce type de syndrome est rare dans la tranche d'âge de

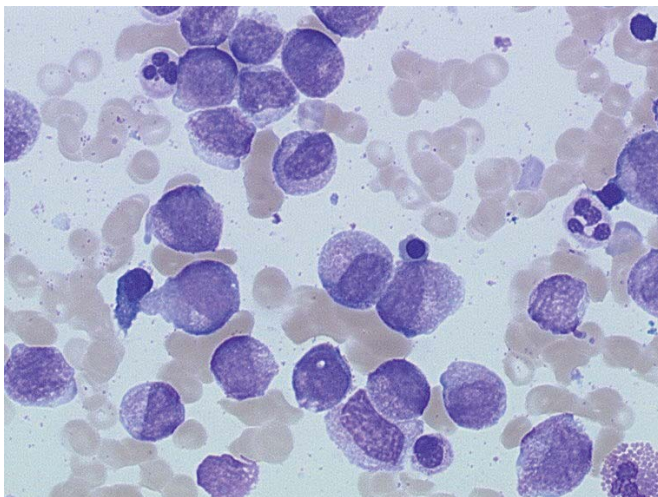


Figure 3

Moelle, promyélocytes /
myélocytes, grossissement
x 400, May Grunwald
Giemsa

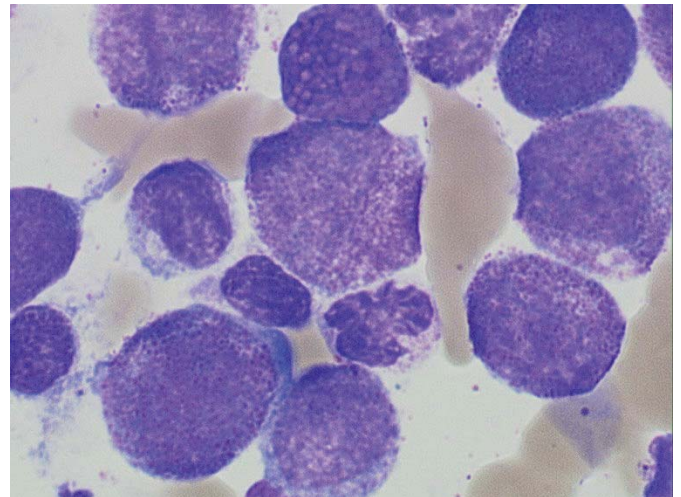


Figure 4

Moelle, promyélocytes / myélocytes, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa

II - Observations et hypothèses

Le myélogramme met en évidence une hypercellularité granuleuse (figure 2) constituée par des éléments bloqués aux stades de promyélocytes / myélocytes (figures 3 et 4). En outre, il existe une dysmégacaryocytopièze essentiellement représentée par des éléments à noyau hypersegmenté (figure 2). Le phénotypage confirme cette maturation granuleuse avec expression des CD16 et CD24 (FACSCanto, Becton-Dickinson).

Devant le monomorphisme cellulaire sanguin et médullaire, le diagnostic de leucémie aiguë myé-

notre patient et l'aggravation rapide de la thrombopénie n'est pas, non plus, habituelle dans ce type de pathologie. De plus, le blocage de la maturation granuleuse en promyélocytes / myélocytes n'est traditionnellement pas retrouvé dans ces formes frontières de syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs.

- **Leucémie aiguë myéloïde type M3 à cellules régulières avec t(11;17)** (figure 6)

Les LAM3 à t(11;17) sont des formes particulières de LAM3 caractérisées par des blastes promyélocytaires à noyau régulier dépourvus de corps ou de fagots d'Auer et cliniquement par une insensibilité

Forme pseudo-myélocytaire d'une leucémie aiguë myéloïde avec maturation et translocation (8;21)

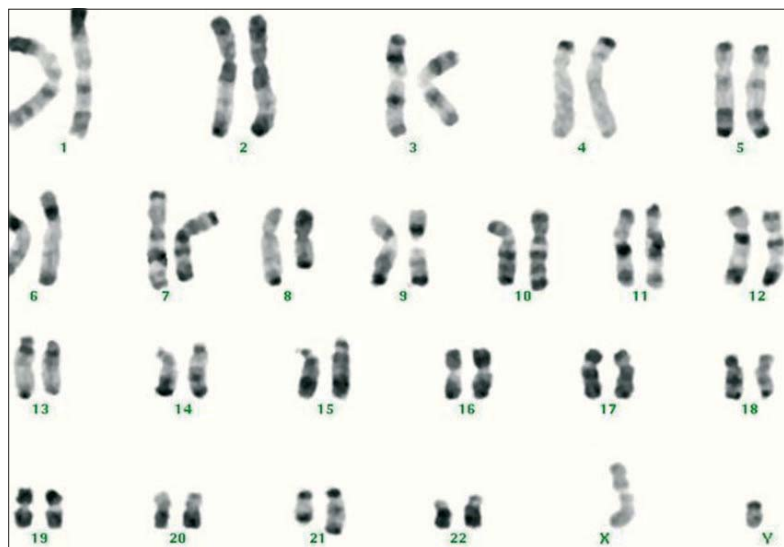


Figure 5

Caryotype, 46, XY, t(8;21) (q22;q22)

totale au traitement par l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA). Ces formes de LAM3, exceptionnellement observées, sont de diagnostic très difficile et apparaissent moins « granuleuses ».

• **Blocage de la maturation granuleuse dû à une cause toxique (médicaments...)**

Un blocage de la maturation granuleuse au niveau médullaire est effectivement observé chez notre patient. En revanche, l'existence d'une hyperleucocytose périphérique comportant des cellules bloquées au même stade que dans la moelle et d'une dysplasie des mégacaryocytes contredisent cette hypothèse.

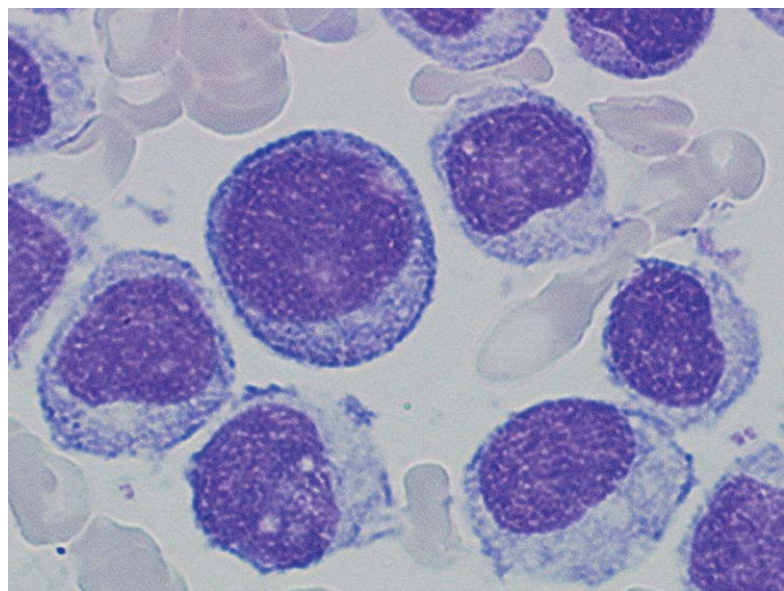


Figure 6

Moelle, blastes promyélocytaires : LAM3 à t(11;17), grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa

IV- Discussion

La t(8;21) se retrouve dans les LAM avec maturation (type M2 du FAB). Elle correspond à la fusion des gènes AML1-ETO. Ces LAM surviennent préférentiellement chez l'adulte jeune et sont associées à un bon pronostic. Elles sont habituellement caractérisées cytologiquement par la présence de corps d'Auer longs et fins dans des blastes au rapport nucléo-cytoplasmique bas (1) (figure 7). Certaines LAM2 se présentent sous forme de chlorome et peuvent s'accompagner d'une faible blastose médullaire. Le diagnostic est alors particulièrement difficile. Pour notre cas, il ne semble pas exister de localisation extra-médullaire. En effet, bien que M. G. présente une splénomégalie, celle-ci ne semble pas présenter un caractère tumoral de par son caractère hétérogène. Malgré l'absence de documentation bactériologique, la splénomégalie paraît plutôt de nature infectieuse sur la base de la présentation clinique avec fièvre, multiples épisodes infectieux antérieurs et l'aspect scannographique révélant l'existence de multiples abcès spléniques.

L'originalité de ce cas réside donc dans l'hypercellularité, le blocage de maturation des blastes en cellules promyélocytaires / pseudo-myélocytaires et l'absence de corps d'Auer au niveau du myélogramme.

In vitro, l'ajout de facteurs de croissance tels que le G-CSF, ou de cytokines inflammatoires telles

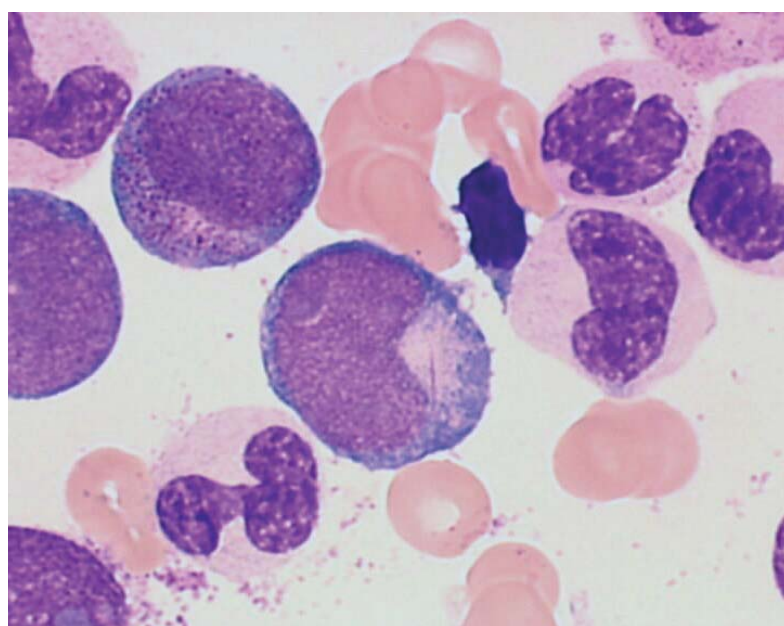
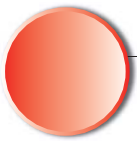


Figure 7

Moelle, blaste avec corps d'Auer long et fin : LAM2 à t(8;21), grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa



que TNF α à des cultures de blastes permet leur différenciation (2, 3). Chez ce patient, le syndrome infectieux, suggéré par les micro abcès spléniques, a probablement entraîné une sécrétion accrue de facteurs de croissance et de cytokines inflammatoires. Par analogie avec les études *in vitro*, la sécrétion massive de cytokines a vraisemblablement provoqué la différenciation des blastes en pseudo-myélocytes et promyélocytes au niveau médullaire. Néanmoins, cette maturation des blastes est incomplète et ne permet pas d'obtenir des cellules totalement matures. De façon similaire à l'utilisation de l'ATRA dans la LAM3 à t(15;17), cette propriété de différenciation des blastes (même partielle) pourrait être utilisée en thérapeutique dans certaines LAM avec ébauche de maturation telles que les M2 ou M4 comme le suggèrent certaines équipes (4, 5).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) NAKAMURA H., KURIYAMA K., SADAMORI N. et al. Morphological subtyping of acute myeloid leukemia with maturation (AML-M2): homogeneous pink-colored cytoplasm of mature neutrophils is most characteristic of AML-M2 with t(8;21). *Leukemia*. 1997, 11, 651-655.
- (2) DA SILVA N., MEYER-MONARD S., MENOT M.L. et al. Functional G-CSF pathways in t(8;21) leukemic cells allow for differentiation induction and degradation of AML1-ETO. *Hematol. J.* 2000, 1, 316-328.
- (3) SECCHIERO P., MILANI D., GONELLI A. et al. Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and

V – Evolution

L'évolution clinique est marquée par la survenue d'une myo-péricardite à J7 de l'induction révélée par une intense douleur thoracique avec trouble de la repolarisation et élévation des enzymes cardiaques. Cet épisode a nécessité une hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques et a lentement (25 jours) régressé par la suite. Sur le plan infectieux, le patient s'est amélioré sous antibiothérapie à large spectre associée à un antifongique (en l'absence de documentation bactériologique) et les abcès spléniques ont disparu. Au niveau hématologique, le patient a bénéficié d'une autogreffe ; il est actuellement en rémission complète cytologique et moléculaire avec un recul de plusieurs mois.

NOTE

Cet article constitue l'adaptation du poster de la discipline Hématologie primé lors du XXXIV^{ème} Colloque national des biologistes des hôpitaux. (2005, Perpignan)

TNF-alpha promote the NF-kappaB-dependent maturation of normal and leukemic myeloid cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2003, 74, 223-232.

(4) DA SILVA N., MEYER-MONARD S., MENOT M.L. et al. G-CSF activates STAT pathways in Kasumi-1 myeloid leukemic cells with the t(8;21) translocation: basis for potential therapeutic efficacy. *Cytokines Cell. Mol. Ther.*, 1997, 3, 75-80.

(5) GRAF M., HECHT K., REIF S. et al. Expression and prognostic value of hemopoietic cytokine receptors in acute myeloid leukemia (AML): implications for future therapeutical strategies. *Eur. J. Haematol.* 2004, 72, 89-106.