

# Leucémie aigue promyélocytaire atypique : A propos d'un cas clinique

## Acute Promyelocytic leukemia variant : a case report

Jouini.H <sup>(1)</sup>, Chouaieb.S <sup>(1)</sup>, Ba.A <sup>(1)</sup> , Becheur.M <sup>(1)</sup>, Toumi.N <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratoire d'Hématologie, Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis. 1006 Jabbary. Bab Saadoun

### RESUMÉ

La leucémie aigue promyélocytaire est une leucémie myéloblastique assez rare caractérisée par la prolifération de promyélocytes malins au niveau de la moelle avec envahissement secondaire du sang et d'autres organes hématopoïétiques. Cette entité a ses propres caractéristiques cliniques, biologiques et cytogénétiques. La majorité des patients se présente au diagnostic par des anomalies d'hémostase de degrés variables conduisant à une incidence accrue des complications thrombotiques et hémorragiques.

Nous rapportons un cas de LAM3v diagnostiqué chez un enfant âgé de 12 ans. L'hémogramme a montré une hyperleucocytose majeure, une anémie et une thrombopénie. Le frottis de sang et le frottis de moelle étaient envahis par des cellules blastiques avec noyaux en bissac. Le bilan d'hémostase était en faveur d'une CIVD et l'enfant est décédé le lendemain de son admission suite à une hémorragie cérébrale. Cette observation révèle la gravité de cette forme de leucémie dont la présentation atypique ne doit pas retarder le diagnostic.

### ABSTRACT

Acute Promyelocytic leukemia is rare myeloblastic leukemia characterized by the proliferation of malignant promyelocytes on bone marrow then in blood and other hematopoietic tissues. It has distinct cytogenetics, clinical features, and biologic characteristics. Most patients present variable degrees of haemostasis leading to an increased incidence of thrombotic and haemorrhagic complications.

We report a case of APL in a 12 year old boy. Blood count showed hyperleukocytosis, anemia and thrombopenia. Blood and bone marrow smears revealed many blastic cells with bilobed or reniform nucleus.

The child died with cerebral haemorrhage due to DIVD. This observation reveals the gravity of this leukemia and the importance of an early diagnosis even in case of atypical morphology.

**Mots clés :** leucémie promyélocytaire, atypique, CIVD,

**Key words :** acute promyelocytic leukemia, hypogranular variant, DIVC

### INTRODUCTION :

La leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est un sous-type des leucémies aigues myéloïdes (LAM) avec des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques distinctes. On distingue deux types morphologiques dans la LAP : la forme hypergranuleuse typique et la forme variante hypogranuleuse. Ces 2 formes sont associées à un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En effet, Les patients avec une LAP présentent des manifestations hémorragiques, souvent sévères mettant en jeu le pronostic vital.

Nous rapportons une observation illustrant une variante de la leucémie aigue promyélocytaire (LAM 3 v).

## OBSERVATION :

Il s'agit d'un enfant âgé de 12 ans, admis au service de pédiatrie ... de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza pour une fièvre prolongée et une asthénie Survenant après une baignade.

A l'examen clinique, l'enfant était cachectique, avait un purpura pétéchial, des ecchymoses au niveau du bras droit et des gingivorragies.

!!!altération rapide de l'état général !!!'une tachycardie et d'une polypnée. Il n'avait pas d'antécédents familiaux ni personnels.

La numération formule sanguine a révélé une hyperleucocytose à 194 390 /  $\mu$ l (VN : 6 000 - 15 000/ $\mu$ l), une anémie à 8.6g/dl (VN : 11 - 14 g/dl) et une thrombopénie à 43 000/ $\mu$ l (VN : 150 000- 400 000 / $\mu$ l). Le frottis sanguin a montré la présence de 100 % de blastes myéloïdes bilobés.

Le bilan biochimique était sans particularités excepté un taux de LDH élevé à 1138 UI/l.

Le bilan d'hémostase a montré un TP abaissé à 52%, un fibrinogène légèrement abaissé à 1.8 g/l, des taux de D-dimères et de PDF élevés respectivement à 40 $\mu$ g/ml et > 20 $\mu$ g/ml ainsi qu'un test à l'éthanol positif.

Le score de l'ISTH était à 6 confirmant le diagnostic de CIVD (tableau I).

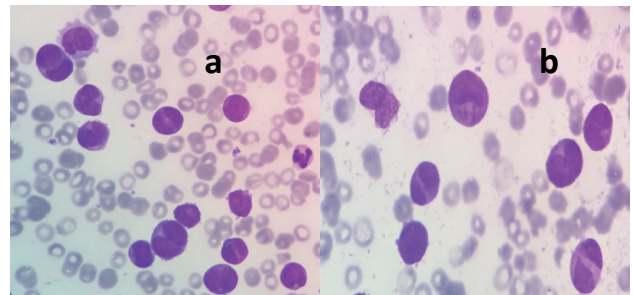
**Tableau I :** Calcul du score du CIVD

	LAIT A	LAIT B	LAIT C	LAIT D	LAIT E	PRE-A	PRE-B	PRE-C	PRE-D
<b>Energie Kcal</b>	66	67	67	64	66	80	81	80	74,4
<b>Protéine g</b>	1,3	1,35	1,24	1,4	1,4	2,6	2,3	2,32	1,93
Caséine g	0,5	0,5		0,56		1,1	0,8		
Protéine soluble g	0,8	0,8		0,8		1,6	1,5		
<b>Glucides g</b>	7,3	7,3	7,46	6,8	7,3	8,4	8,7	8,57	7,66
Dont sucres g	7,3	-		-		6,2			
Lactose g	7,0	7,3		6,8		5,6	4,4		
Maltodextrine g		0		-	7,3		4,3		
<b>Lipides g</b>	3,4	3,4	3,57	3,5	3,5	3,9	4,1	4,17	4,09
Acide linoléique mg	446	570	530		600	676	611		550
Acide $\alpha$ linoléique mg	82	47	64		100	56	49		74
ARA g	0,011	0,03		0,07		0,019	0,024		
DHA g	0,010	0,03		0,07		0,015	0,016		
<b>Minéraux mg</b>									
Sodium g	0,017	0,02	0,017	0,019	0,019	0,07	0,034	0,043	0,024
Potassium mg	68	73	68	67	67	80	94	97	105,6
Chlorure mg	42	45	47	38	38	85	52	69	55,7
Calcium mg	57	66	43	45	45	100	105	122	78,2
Phosphore mg	32	36	24	28	28	56	58	72	46,1
Magnésium mg	5,1	5,7	5,7	5,1	5,1	8	7,5	8	6,67
Fer mg	0,53	0,7	0,67	0,7	0,7	1,6	1,1	1,7	1,3
Zinc mg	0,52	0,5	0,7	0,6	0,6	1,1	0,6	1	0,88
Cuivre mg	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,08	0,07	0,12	0,08
Manganèse mg	0,0077	0,0013	0,015	0,0077	0,0077	0,01	0,0013	0,01	0,007
Fluor mg	$\leq 0,003$	0,0037	0,003		0,006	-	0,0044		
Sélénium $\mu$ g	1,7	1,4	1,4	0,9	0,9	4,5	2	1,8	1,5
Iode $\mu$ g	12	13,5	13	9	9	25	20	27	11,17
<b>Vitamines</b>									
A $\mu$ g RE	54	61	68	64	64	36,1	98	220	34,2
D $\mu$ g	1,2	1	0,93	1,1	1,1	3	1,7	3,1	5,21
E mg $\alpha$ -TE	1,1	2	1,4	1	1	3,5	2,4	3,2	2,68
K $\mu$ g	4,4	5,4	5,5	4,5	4,5	6	7,2	6,4	8,2
C mg	9,2	9,5	11	13	13	17	24,6	20	11,17
Thiamine(B1) mg	0,051	0,068	0,075	0,058	0,058	0,14	0,08	0,14	0,16
Riboflavine (B2) mg	0,121	0,081	0,14	0,102	0,102	0,2	0,127	0,2	0,111
Niacine (B3) mg	0,43	0,5	0,59	0,5	0,5	2,4	0,9	2,4	1,45
B6 mg	0,038	0,054	0,052	0,058	0,058	0,12	0,09	0,12	0,074
B9 $\mu$ g	13	9,5	9,5	10	10	35	44,5	48	18,6
B12 $\mu$ g	0,21	0,14	0,024	0,2	0,2	0,24	0,24		0,29
Biotine (B8) $\mu$ g	1,4	2,2	1,5	1,9	1,9	3,5	2,4	4	6,67
B5 mg	0,343	0,4				0,882	0,5	0,97	
<b>Autres</b>									
Carnitine mg	1,6	2,3	1	1,3		1,8	2,7	1,6	4
Choline mg	12	13,5	12	7,7	7,7	17	15,9	12	
Inositol mg	3,9	6,1	10	5,1	5,1	24	7,2	8,9	4,47
Taurine mg	5,3	4,5	5,1	3,8	3,8	5,5	5,1	6,4	4,99

Un scanner cérébral sans injection a été demandé dans l'immédiat. Il a montré de multiples foyers œdémateux hémorragiques intracérébraux avec effet de masse sur les structures médianes.

Un myélogramme a été réalisé en urgence et a montré 100 % de cellules blastiques dont plus de 50 % ont un noyau en bissac. Quelques corps d'auer en fagot ont été observés et la réaction de myéloperoxydase était fortement positive (figure 1).

Tous ces arguments étaient en faveur d'une leucémie aigue promyélocytaire variante (LAM 3 variante).



**Figure 1 :** myélogramme X100 :

a. Promyélocyte en bissac

b. corps d'auer en fagot

Un immunophénotypage à partir d'un prélèvement de moelle osseuse a été réalisé et a démontré une population blastique évaluée à 75 % : CD 45 faible, SS fort, CD 38 +, CD 33 +, CD 13 +, CD 64 +, avec une faible expression du CD 34 et CD 117. Ce profil immunophénotypique est concordant avec une leucémie aigue promyélocytaire (LAM3). (Figure 2)

Nombre de cellules mononucléées : 220.000/mm <sup>3</sup>			
Proportion de cellules CD45 <sup>dim</sup> au sein de la population leucocytaire : 75%			
Marqueurs T	Marqueurs B	Marqueurs myéloïdes	Autres
CD1a:	CD10: 5%	CD11c:	cMPO :
CD2 : 4%	CD19: 3%	CD13 : 32%	HLA-DR: 14%
CD3 : 7%	CD20: 3%	CD14 :	CD34: 43%
CD4 : 8%	CD22:	CD15 : 4%	CD117: 60%
CD5:	CD19+CD10+:	CD33 : 98%	CD38: 72%
CD7: 7%		CD36:11%	CD56 : 7%
CD8: 5%	cCD22:	CD64:73%	TdT :
TCR $\alpha\beta$ :	cCD79a:	CD65: 5%	CD58 : 4%
cCD3:	C $\mu$ :		
<b>Conclusion :</b>			
Population blastique évaluée à 75% CD45 faible SS fort avec faible expression du CD34 et du CD117, CD38+CD33+CD13+CD38+CD64+.			
➔ Profil immunophénotypique concordant avec une leucémie aigue promyélocytaire (LAM3)			

**Figure 2 :** Profil immunophénotypique

Une chimiothérapie palliative à base d'aracytine 200 mg/m<sup>2</sup>/J en IV lente a été instaurée immédiatement. Un traitement symptomatique par transfusion de 10 culots plaquettaires et d'un plasma frais congelé (PFC) y a été associé.

Le patient est décédé le lendemain de son admission suite à une hémorragie cérébrale.

## DISCUSSION :

La leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est une forme particulière de leucémie aigue myéloïde (LAM) aussi bien sur le plan clinique, biologique que moléculaire [1].

La LAP représente approximativement 10% des LAM de l'adulte et 5% des LAM chez l'enfant, elle est peu fréquente chez les enfants âgés de moins de deux ans [2].

Les aspects morphologiques de la LAP sont hétérogènes. En effet, il existe deux types cytologiques La forme classique, se présente généralement sous forme leucopénique et se caractérise par la présence de promyélocytes anormaux avec un cytoplasme hypergranuleux contenant des corps d'Auer en fagots.. Le noyau est de taille variable et de forme irrégulière, réniforme ou bilobé. Le rapport nucléo-cytoplasmique est généralement élevé. La réaction de la MPO est fortement positive. Dans la forme variante de la LAP (LAM 3 var) qui est plus rare (1 à 2 % des LAM et 20% des LAP), il existe une hyperleucocytose faite de promyélocytes hypogranuleux à noyau bilobé, en bissac ou en ailes de papillons. La réaction de la MPO est aussi fortement positive malgré l'hypogranularité du fait de la taille submicroscopique des granulations azurophiles [1,3,4,5].

La LAP présente des caractéristiques qui la distinguent des autres types de LAM. : la translocation chromosomique (15 ; 17).qui aboutit à la formation du transcrite PML/RARa., la fréquence significativement élevée des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et la sensibilité à l'ATRA [4].

L'association de LAP avec CIVD est bien connue et les troubles de l'hémostase sont retrouvés dans 77.6% des cas de LAP [4].

Les manifestations hémorragiques sont fréquemment observées au moment du diagnostic de LAM3. Le saignement est la complication la plus redoutable et aussi la principale cause de décès au moment de la phase d'induction de la LAP. Ces hémorragies peuvent être sévères, avec une localisation fréquente au niveau intracrânien et pulmonaire. Des thromboses micro-vasculaires peuvent être observées .Elles s'intègrent dans un tableau de CIVD et se manifestent par des nécroses cutanées ou une défaillance multiviscérale [6].

En effet, les cellules leucémiques promyélocytaïres sont dotées d'un potentiel procoagulant très élevé, elles expriment à leur surface le facteur tissulaire (FT), qui de part sa forte affinité pour le facteur VIIa, déclenche de façon rapide la génération de thrombine.

De plus, les cellules leucémiques sont, par elles-mêmes pro-fibrinolytiques car elles expriment l'annexine II.II s'agit d'un récepteur membranaire doté d'une forte affinité pour le plasminogène et pour son activateur tissulaire le tPa.

Enfin, l'activité du TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) est réduite chez les patients at-

teints de LAM3, ce qui contribue à l'excès de fibrinolyse [6].

Notre patient illustre parfaitement cette complication grave. En effet, il a présenté initialement un syndrome hémorragique modéré marqué par un purpura pétéchial, des ecchymoses étendues (10 cm) et des gingivorragies.

La leucémie a été suspectée chez ce patient devant la fièvre prolongée. La NFS a montré une hyperleucocytose importante et la lecture du myélogramme a révélé des blastes hypogranuleux, à noyau en bissac associé à un bilan d'hémostase évoquant une CIVD. Le diagnostic de LAP a été retenu pour ce patient qui est décédé suite à une hémorragie cérébrale dans les 24 heures qui ont suivi son admission.

Hueso et al rapportent que l'hyperleucocytose avec un taux de globules blancs >10 Gica/l , un taux élevé de blastes circulants (>30G/l) sont identifiées parmi les facteurs aggravant le risque hémorragique dans la LAP [4].

Dans notre observation, le mécanisme physiopathologique à l'origine du tableau hémorragique est probablement mixte .Il est lié à la CIVD et à l'hyperleucocytose majeure, provoquant un phénomène de leucostase responsable d'hémorragies multiples par rupture de petits vaisseaux.

L'immunophénotypage leucocytaire en cytométrie de flux a mis en évidence des blastes exprimant les marqueurs myéloïdes CD 13 et CD 33 ainsi les marqueurs CD 38, CD 64 avec faible expression de CD 34 et CD 117 .Ces deux derniers sont habituellement négatifs ou faiblement positifs dans les formes typiques de LAM 3.Ce même profil a été retrouvé par l'équipe de Roussel M lors du diagnostic d'une leucémie aigue promyélocytaire variante [3].

La translocation (15 ; 17) (q25 ; q22) observée dans les LAP donne naissance à un transcrite qui est codé par un gène de fusion entre le gène du « retinoicacidreceptor q » (RAR q) localisé sur le chromosome 17 et le « nuclearregulatory factor gene q » (PML) localisé sur le chromosome 15. Trois points de cassure sur le gène PML ont été identifiés .Le bcr1, qui est présent dans 60 % des formes typique de LAP, bcr2 et bcr 3 qui seront associées aux formes variantes. Ce transcrite PML-RARq est la cible de l'ATRA.

Dans les LAP hyperleucocytaire, l'ATRA et la chimiothérapie sont débutés de façon concomitante afin d'éviter le syndrome de différenciation majoré par l'hyperleucocytose et l'ATRA [4]. Le facteur VII recombinant est actuellement à l'étude dans les accidents hémorragiques chez les patients présentant une LAM 3 [7].

Notre patient est décédé le lendemain de son hospitalisation .Il n'a pas pu être transféré à un service spécialisé et il n'a reçu que de l'aracytine.

## CONCLUSION :

Une CIVD associée à une pancytopenie sans signe de sepsis doit faire évoquer une LAP ou LAM3. Cette dernière présente des aspects morphologiques caractéristiques qui ne doivent pas faire oublier l'existence de formes variantes. Devant la suspicion d'une LAM 3, un diagnostic rapide est nécessaire afin d'instaurer une prise en charge spécifique et efficace. Il s'agit d'une véritable urgence médicale qui impose l'instauration d'un traitement immédiat par l'ATRA et une prise en charge précoce de la coagulopathie.

## RÉFÉRENCES :

- [ 1 ] Kafil A, Shamshad A, and Rana K. S Acute promyelocytic leukemia, hypogranular variant: a rare presentation. Clin pratc 18-19:1; 2011
- [ 2 ] Shaison MD.Acute promyelocytic leukemia in children. Pediatric Hematology and oncology. 15:203-206,1998
- [ 3 ] Roussel M, Malet M, SalaunV, ChezeS, TroussardX. Hétérogénicté des leucémies aigues myéloïdes avec translocation t (15 ; 17). Revue française des laboratoires 67-69 : 324 ; 2000
- [ 4 ] HuesoT, JouveS, GhoulO, SalaunV, MaletM, TroussardX. Leucémie aigue promyélocytaire : à propos d'un cas clinique. Revue francophone des laboratoires. 93-97 ; 2015
- [ 5 ] Touzart A. leucémie aigue promyélocytaire, un diagnostic d'urgence.OptionBio. 14-16:425 ; 2009
- [ 6 ] Nguyen P. Physiopathologie des thromboses lors de la LAM3. Horizons.Hemato. 65-67:7; 2017
- [ 7 ] NosariA, CaimiTM, ZilioliV, MolteniA, ManciniV, MorraE. Cerebral hemorrhage treated with novoseven in acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 160-161: 53(1);2012