

Leucémie érythroblastique pure atypique : à propos d'un cas

Atypical pure erythroblastic leukemia : a case report

Jouini. H ⁽¹⁾, Zarrouk. H ⁽¹⁾, Sahli. D ⁽¹⁾, Ben Khaled. M ⁽²⁾, Ouderni. M ⁽²⁾, Toumi. N ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Laboratoire d'hématologie, hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Bab Saadoun, 1004 Jabbary, Tunis, Tunisie / Faculté de pharmacie de Monastir

⁽²⁾ Centre de greffe de moelle osseuse, Tunis, Tunisie / Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

La Leucémie érythroblastique pure (LEP) est une entité rare, de pronostic sombre. Elle peut concerner tous les âges y compris les enfants. Nous rapportons un cas de LEP chez un nourrisson âgé de 11 mois présentant des lésions cutanées évoquant des leucémides, une masse du vaste médial et une adénomégalie des chaînes ganglionnaires homolatérales ilio-fémorales dans un contexte fébrile. Devant l'aspect morphologique très immature des blastes sur frottis de moelle osseuse, le diagnostic a été confirmé par l'immunophénotypage. Le patient est décédé suite à une chimiorésistance, détectée par une non-rémission cytologique et immunophénotypique.

Mots clés : Blastes immature, Immunophénotypage, Leucémie érythroblastique pure

ABSTRACT

Pure erythroblastic leukemia (PEL) is a rare entity with a poor prognosis. It can affect all ages including children. We report a case of PEL in an 11-month-old infant with skin lesions suggestive of leukemia, a mass of the vastus medialis and adenomegaly of the iliofemoral homolateral lymph nodes in a febrile context. Given the very immature morphological appearance of the blasts on bone marrow smears, the diagnosis was confirmed by immunophenotyping. The patient died due to chemoresistance, detected by cytological and immunophenotypic non remission.

Key words: Immature blasts, Immunophenotyping, Pure erythroblastic leukemia

INTRODUCTION

L'érythroleucémie aiguë se caractérise par une population érythroïde immature prédominante et représente environ 2 à 5 % de tous les cas de leucémie aiguë. Deux sous-types sont reconnus en fonction de la présence ou de l'absence d'une composante myéloïde significative : l'érythroleucémie et la leucémie érythroïde pure. L'érythroleucémie est principalement une maladie des adultes, tandis que la leucémie érythroïde pure peut être observée à tout âge, y compris chez les enfants.

OBSERVATION

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, âgé de 11 mois, admis au Centre national de greffe de moelle osseuse de Tunis, pour une masse du vaste médial et une adénomégalie des chaînes ganglionnaires homolatérales ilio-fémorales dans un contexte fébrile évoluant depuis 8 jours. L'examen clinique a retrouvé une splé-

nomégalie de 3 cm, des lésions cutanées évoquant des leucémides et des lésions purpuriques.

L'hémogramme a montré une bicytopénie : une anémie hypochrome microcytaire arégénérative (hémoglobine : 5,1 g/dl, N : 10,5 – 13,5 g/dl, VGM : 69,7 fL, N : 72- 87 fL, TCMH : 22,4 pg, N : 21-31pg, réticulocytes : 19 G/L, N : 20-90 G/L), une thrombopénie à 45 G/L (N : 200- 550 G/L) et une lymphocytose à 7,69 G/L (N : 3-13,5 G/L).

Le bilan biochimique a révélé un syndrome de lyse tumorale : LDH : 3339 UI/L (VN : 190 – 400 UI/L), acide urique : 181 mg/L (VN : 25 – 40 mg/L).

L'urée et la créatinine étaient respectivement de 2,4 mmol/L (N : 2,5 et 10 mmol/L) et 11 mol/L (N : 20 – 90 mol/L).

L'examen du frottis sanguin a mis en évidence une myélémie évaluée à 13% dont 7% de blastes hétérogènes avec des signes de dysgranulpoïèse (Figure 1).

Corresponding author :

Toumi Nour El Houda

Laboratoire d'hématologie, hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Bab Saadoun 1004 Jabbary, Tunis, Tunisie.
Phone number: +21621286702

E-mail: prnourelhouda@gmail.com

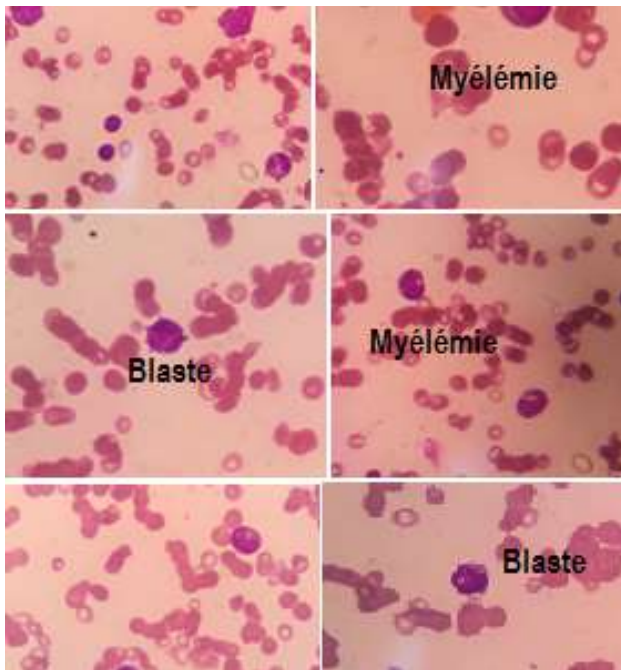


Figure 1 : Frottis sanguin au MGG grossissement x 100
Blastes agranuleux et discrète myélémie

Le myélogramme a montré 85% de blastes polymorphes, de grande taille et vacuolés (Figure 2). La myéloperoxydase (MPO) était négative.

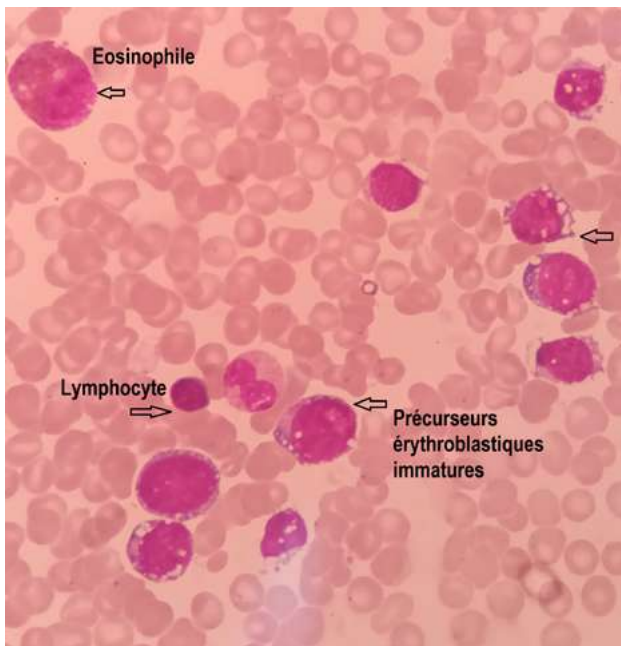


Figure 2 : Frottis médullaire coloré au MGG grossissement x 100

L'immunophénotypage a objectivé une population blastique à 90% exprimant les CD36, CD71 et CD58, en faveur d'une LEP. Le CD235a était négatif.

Le Caryotype sur moelle était 46,XY avec un clone pathogène trisomie 7 et émergence d'un sous clone présentant une Trisomie 8. Le transcrit MLL-AF4 par RT-PCR était négatif

Le patient a été mis sous protocole ELAM2.

Le myélogramme de contrôle post-induction, pré-consolidation, a été réalisé montrant 45% d'éry-

throblastes atypiques et 13% d'érythroblastes matures. L'immunophénotypage a révélé la persistance de 45% de blastes CD45 moyen à faible exprimant CD13, CD36, CD71 et CD58, confirmant la non réponse au traitement.

Suite à l'absence de rémission, le patient a reçu une induction Core FLAG-IDA. Le myélogramme de contrôle à la fin de la cure a montré une moelle envahie à 100% de blastes ayant le même profil immunophénotypique initial.

Le patient est décédé au cours du traitement.

DISCUSSION

En 1985, lors de la révision de la classification Franco-Américano-Britannique (FAB), les critères diagnostiques de la leucémie aiguë érythroblastique (LAM-M6) ont été définis par la présence d'au moins 50% d'érythroblastes parmi toutes les cellules nucléées, une dysérythropoïèse et des myéloblastes $\geq 30\%$ des cellules médullaires non érythroïdes [1].

Les classifications OMS 2001 et 2008 distinguent deux sous-types de leucémie aiguë érythroïde : l'érythroleucémie et la leucémie érythroïde pure.

La leucémie érythroïde pure (LEP) est définie par la présence de plus de 80% de cellules érythroïdes immatures dont au moins 30% de proérythroblastes (selon la classification FAB : M6b).

L'érythroleucémie, est définie par la présence de plus de 50% de cellules érythroïdes et plus de 20% de myéloblastes de toutes les cellules non érythroïdes (également classées auparavant comme FAB M6a) [2,3].

Quand le taux de blastes est inférieur à 20%, on pose le diagnostic d'une anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) [2].

En outre, certains cas répondent à la fois aux critères de leucémie aiguë érythroïde/myéloïde et à ceux de LAM avec dysplasie multilignée. Dans ces cas, la classification OMS 2001 et 2008 suggèrent de poser le diagnostic de « LAM avec dysplasie multilignée, leucémie aiguë érythroïde/myéloïde » [3].

Actuellement et selon la classification OMS révisée en 2017, l'érythroleucémie n'existe plus ; seul le sous-type LEP est retenu [4].

L'érythroleucémie était une maladie rare, elle représentait 3 à 4% des cas de LAM et était prédominante chez le sujet âgé. Quant à la LEP, elle est exceptionnelle et peut concerner tous les âges y compris les enfants [5].

Hémogramme

Au cours de la LEP, l'anémie et la thrombopénie sont fréquentes. L'érythrémie est présente chez un quart des patients [3].

Dans la présente observation, la thrombopénie était modérée. L'anémie était profonde, hypochrome microcytaire arégénérative. Il n'y avait pas d'érythrémie mais plutôt une myélémie.

Morphologie des blastes

Dans notre observation, la moelle osseuse était envahie par des cellules immatures polymorphes de taille variable et vacuolées, de rapport nucléocytoplasmique

allant de 0,7 à 0,8. Le cytoplasme était basophile et agranulaire. La chromatine était fine et dispersée.

Cette morphologie atypique n'a pas permis de faire l'assignation à une lignée bien déterminée.

En effet, au cours de l'érythroleucémie, tous les stades de maturation des précurseurs érythroïdes peuvent être présents avec prédominance des formes immatures. Les précurseurs érythroïdes sont dysplasiques avec éventuellement des formes mégalo-blastiques et/ou multinucléées. Le cytoplasme des cellules immatures contient souvent des vacuoles mal limitées qui peuvent fusionner. Les myéloblastes sont de taille moyenne, le cytoplasme contient souvent quelques granulations avec parfois des corps d'Auer [6].

Dans la forme typique de la LEP, on retrouve de grandes cellules immatures avec des noyaux ronds centraux, un ou plusieurs nucléoles autour d'une chromatine dispersée et un cytoplasme fortement basophile. Les autres cellules érythroïdes nucléées en cours de maturation sont considérablement diminuées et présentent souvent des caractéristiques dyspoïétiques [3].

Cytochimie

Comme pour notre cas, dans les LEP, les cellules blastiques sont toujours négatives pour la myéloperoxydase (MPO) et la chloroacétate estérase [5].

Une caractéristique des blastes au cours de la LEP est la positivité cytoplasmique pour la coloration acide périodique de Schiff dans un motif grossièrement granulaire ou globulaire. Les tâches de fer mettent en évidence les sidéroblastes en couronne dans environ la moitié des cas, plus souvent observés dans les cellules érythroïdes nucléées en cours de maturation [3].

Immunophénotypage

La LEP, sans preuve morphologique de maturation érythroïde, peut être difficile à distinguer des autres types de LAM en particulier la leucémie mégacaryoblastique, ainsi que de la leucémie aiguë lymphoblastique et des lymphomes. Lorsque la morphologie des blastes est atypique, l'immunophénotypage s'avère être un examen clé permettant la confirmation du diagnostic [7]. L'utilisation de marqueurs spécifiques de la lignée érythroïde est cruciale. Les

formes les plus différenciées peuvent être détectées par l'expression de la glycophorine A (CD235a) [6].

La positivité partielle du CD71 et du CD36, est également observée dans les précurseurs érythroïdes. Le CD71, le récepteur de la transferrine, est un marqueur d'activation exprimé dans différentes leucémies aiguës. Combiné avec le CD36, il est utile dans la caractérisation des érythroblastes aussi bien normaux que ceux de la LAM6 [7,8].

Le CD36 est habituellement positif pour les progéniteurs érythroïdes à des stades précoces de leur différenciation. Ce marqueur n'est pas spécifique des érythroblastes et peut être exprimé par les monocytes et les mégacaryocytes [6].

Chez notre patient la glycophorine A était négative avec une positivité des CD36 et CD71, compatible avec le diagnostic de LEP. La négativité du CD235a est

concordante avec l'aspect morphologique très indifférencié des blastes.

Génétique

Il n'y a pas d'anomalie chromosomique spécifique de la LAE. Il s'agit le plus souvent de caryotypes complexes avec de multiples anomalies structurales. Les anomalies des chromosomes 5 et 7 sont retrouvées aussi bien dans la LAE que dans les LAM et les SMD liés au traitement. Cependant, la délétion 5q est plus fréquente dans la leucémie érythroïde de novo tandis que la délétion 7q est plus commune lors des LAM liée au traitement [5].

Les patients présentant des caryotypes complexes ou des anomalies des chromosomes 5 et / ou 7 ont un taux de rechute plus élevé que ceux présentant des caryotypes normaux ou simples [5]. Le caryotype de notre patient a révélé un clone avec la trisomie 7 et un sous clone émergent avec une trisomie 8.

L'équipe de Wang et al. a montré que 100% des patients atteints de LEP avaient des mutations de TP53 ce qui suggère que cette dernière peut jouer un rôle dans la pathogenèse de la LEP et contribuer à l'instabilité génétique et au caryotype complexe fréquemment retrouvé. [9].

Clinique

Les patients atteints de LEP présentent souvent une fièvre, une asthénie et moins fréquemment des saignements cutanéomuqueux légers ainsi qu'une lymphadénopathie, associés à un ictère et à une pâleur. L'examen clinique peut révéler une organomégalie. Une hépatosplénomégalie dans 20 à 40% des cas. Le score ECOG PS est généralement égal à 2 [10].

Chez notre patient, le syndrome tumoral était atypique, caractérisé par la présence de leucémides, localisations extra-hématopoïétique, observées le plus souvent au cours des leucémies aiguës avec composante monocyttaire. L'induction standard permet une rémission complète (RC) dans seulement 10 à 40% des cas, généralement brève. Il est important de différencier la LAM6 de novo de la LAM6 secondaire au traitement, dont le pronostic est plus sombre. L'induction de la rémission pour la maladie de novo est similaire aux autres sous-types de LAM, mais le mauvais pronostic a été lié à une courte durée de rémission [7].

Le meilleur traitement est la greffe de moelle osseuse. Elle peut être discutée lors de la première rémission complète en particulier chez les patients à caryotype complexe avec anomalies chromosomiques [6].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la LEP comprend des affections non néoplasiques telles que l'anémie dysérythropoïétique congénitale, l'anémie hémolytique, la carence en vitamine B12 / folate et l'infection. Les affections néoplasiques à distinguer de la LAM6 sont les néoplasmes myéloïdes à prédominance érythroïde à l'instar des syndromes myélodysplasiques (SMD), la LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies, LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes et LAM post-chimiothérapie [4].

CONCLUSION

La LEP est une entité rare, de pronostic sombre. Lorsque les cellules sont très immatures et morphologiquement atypiques, l'immunophénotypage est l'examen clé qui permet de caractériser et de classer les cellules blastiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Bennet, J. M, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Granick HR, Sultan C. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-5.
- [2] Vardiman, J. W, Harris N.L, Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-302.
- [3] Hasserjian, R. P, Zuo, Z., Garcia, C., Tang, G., Kasyan, A., Luthra, R., ... Wang, S. A. Acute erythroid leukemia: a reassessment using criteria refined in the 2008 WHO classification. *Blood* 2010; 115(10): 1985-92.
- [4] Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Vardiman, J. W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-405
- [5] Matutes E, Killick S.B. Acute Erythroid leukemias Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2002 ; 6(4) :292-3
- [6] Tlamçani, I., Benjelloun, S., Yahyaoui, G., & Amrani, M. H. Leucémie aigue érythroblastique: à propos de sept observations. *PAMJ* 2014 ; 18 :61
- [7] Khan SF, Mahmood K, Ahmad A. Pure Erythroid Leukemia: The Sole Acute Erythroid Leukemia. *Int J Bone Marrow Res.* 2017; 1: 1-5
- [8] Béné, M. C., Nebe, T., Bettelheim, P., Buldini, B., Bumbea, H., Kern, W., ... Porwit, A. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25(4):567-74.
- [9] Wang, W., Wang, S. A., Medeiros, L. J., & Khoury, J. D. Pure erythroid leukemia. *Am. J. Hematol* 2017; 92(3), 292:6.
- [10] Linu J A, Udupa N MS, Madhumathi DS, Lakshmaiah KC, Babu K G, Lokanatha D, Babu MC S, Lokesh KN, Rajeev LK, and Rudresha AH. Study of clinical, haematological and cytogenetic profile of patients with acute erythroid leukaemia. *ecancer* 2017. 10 (11): 712