

Leucémie aiguë promyélocytaire microgranulaire : À propos d'un cas chez le trisomique 21

Derbal S, Benkirane S, Mikou S, El Amani M, Hmama A, Mamad H, Masrar A
Laboratoire central d'hématologie, Chu Ibn Sina Rabat
Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V Rabat



Introduction

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est composée de groupes hétérogènes de maladies qui peuvent être classées par morphologie, lignée et génétique [1]. La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) représente 10 % à 15 % de toutes les leucémies myéloïdes aiguës [2]. Bien que les cas de LAP soient rarement décrits chez les patients trisomiques 21 dans la littérature médicale, il est encore plus rare de trouver la variante microgranulaire (M3v) de la LAP chez ces patients atteints de trisomie 21 [3]. Nous décrivons ici le cas d'un adolescent de 16 ans atteint d'une trisomie 21, présentant un syndrome anémique et hémorragique, chez lequel on a diagnostiqué une LAM3, variante microgranulaire (leucémie aiguë promyélocytaire microgranulaire).

Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 16 ans, atteint d'une trisomie 21, sans antécédents pathologiques notables. Il présente depuis 4 mois un syndrome anémique fait d'une pâleur et fatigue, en plus d'un syndrome hémorragique fait de gingivorragies provoquées au brossage des dents, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie, amaigrissement et sueurs nocturnes. L'examen physique a trouvé des stigmates de gingivorragies, avec absence d'hépatosplénomégalie, aires ganglionnaires libres, et aucune autre particularité notable. La numération formule sanguine retrouve une anémie normocytaire normochrome avec taux d'hémoglobine à 8,5 g/dl, une hyperleucocytose à 14000/ μ l et une thrombopénie à 26000/ μ l. Le frottis sanguin a retrouvé un taux de blastes à 65%. Le bilan d'hémostase trouve des dimères à 3,64 μ g/ml, TP bas à 51%, TCA ration à 1,66 et fibrinogène à 4,6 g/dl. Le myélogramme a mis en évidence un envahissement blastique de 89%, fait de blastes de taille moyenne avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, un noyau irrégulier en aile de papillon, nucléolé et à chromatine fine. Le cytoplasme est basophile, parfois à peine granuleux : aspect de promyélocytes malins microgranulaires (figure 1). L'immunophénotypage est celui d'une leucémie aiguë myéloïde HLA DR négative. La réaction cytochimique à la MPO est positive à 100% des blastes. Le diagnostic de Leucémie myéloïde aiguë est posé.

Le patient a été mis sous acide tout-trans-rétinoïque, en plus d'un support transfusionnel par PFC et CG.

À j15 du traitement, on a retrouvé le patient fébrile à 38,5 °C, stable sur le plan hémodynamique, avec un bilan infectieux retrouvant à la coproculture une infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Le patient était mis sous antibiothérapie à large spectre.

La NFS retrouve une neutropénie à 20/ μ l, une thrombopénie à 8000/ μ l, un TP à 50%, TCA ration à 1 et fibrinogène à 6 g/dl.

À j20, le patient fait une éruption nécrotique généralisée, avec instabilité hémodynamique ne répondant pas au remplissage ni à la noradrénaline.

Il fait un arrêt cardio-circulatoire irrécupérable.

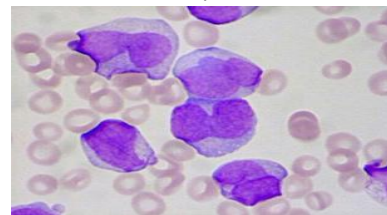


figure 1 : image de myélogramme montrant un envahissement des promyélocytes microgranulaires avec l'aspect bilobé des noyaux

Discussion

La leucémie aiguë promyélocytaire est un type de leucémie myéloïde aiguë avec des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques distinctes [4]. La LAP a deux sous-types morphologiques : l'APL hypergranulaire (typique) et l'APL microgranulaire. Les deux sous-types sont associés à une coagulation intravasculaire disséminée. Contrairement à l'APL typique, le nombre de leucocytes dans la LAP microgranulaire est très élevé. Le marqueur génétique de la LAP est t(15;17)(q22;q21), qui peut être détectée dans > 90 % des cas de LAP [5, 6].

Parmi les caractéristiques de la LAP, il existe une anomalie génétique unique consistant en une translocation chromosomique qui fusionne la région 3' du gène du récepteur de l'acide rétinoïque A (RARA) à la région 5' du gène promyélocytaire (PML) donnant l'oncoprotéine chimérique PML-RARA, et une sensibilité exquise des blastes APL à l'acide rétinoïque qui induit, in vitro et in vivo, une maturation granulocytaire terminale des cellules leucémiques [9]. Cependant, un sous-ensemble de cas avec caractéristiques de LAP et des translocations variantes, telles que t(11;17) et t(5;17), ont été signalés comme ne répondant pas à l'ATRA [7], et ont été associés à un pronostic défavorable [8].

Environ 90 % des patients présentent des complications hémorragiques, secondaires à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et fibrinolyse excessive. Jusqu'à 30% des patients risquent de mourir par hémorragie mortelle [10].

Bien que le traitement de la LAP ait connu un succès incroyable au cours des dernières décennies, il reste encore des problèmes liés à cette maladie qui doivent être résolus. Le diagnostic initial de LAP doit continuer à être géré comme une urgence médicale, car la mortalité précoce par hémorragie, syndrome de différenciation et infection persiste à un taux important [11, 12].

Chez notre patient, nous avons des caractéristiques compatibles avec le diagnostic d'une LAP de type microgranulaire, avec une hyperleucocytose, anémie et thrombopénie à la FNS. Les cellules présentent un aspect typique promyélocytaire avec un noyau en aile de papillon, un cytoplasme à peine granuleux et une activité peroxydase fortement positive. Malheureusement, l'analyse cytogénétique conventionnelle n'a pas été effectuée chez notre patient pour affirmer avec certitude le sous-type de la LAM.

Le cas de notre patient peut être ainsi ajouté à la série des rares cas de leucémie aiguë promyélocytaire microgranulaire chez des patients atteints de trisomie 21.

Conclusion

En étudiant le cas de notre patient, on déduit l'importance d'évoquer le diagnostic d'une LAP microgranulaire chez un patient trisomique 21, en présence de critères en faveur, malgré la rareté de ces cas dans la littérature médicale.

Références

- 1- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
- 2- Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;391-9. doi:10.1182/asheducat-2008.1.391.
- 3- Spell DW, Velagaleti GV, Jones DV, Velasquez WS: Translocation (15;17) and trisomy 21 in the microgranular variant of acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 132 (1): 74-6. doi:10.1016/S0165-4608(01)00531-3. 2002 Jan 1
- 4- Diverio D, Lo Coco F, D'Adamo F, et al: Identification of DNA rearrangements at the retinoic acid receptor-alpha (RAR-alpha) locus in all patients with acute promyelocytic leukemia (APL) and mapping of APL breakpoints within the RAR-alpha second intron. *Blood*. 79:3331-3336. 1992.
- 5- Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, et al: A new four-way variant t(5;17;15;20)(q33;q12;q22;q11.2) in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol*. 94:395-398. 2011.
- 6- Campbell LJ, Oei P, Brookwell R, et al: FISH detection of PML-RARA fusion in ins(15;17) acute promyelocytic leukemia

- depends on probe size. *Biomed Res Int*. 2013;1645012013.
- 7- Rizzatti EG, Portieres FL, Martins SL, Rego EM, Zago MA and Falcão RP: Microgranular and t(11;17)/PLZF-RARalpha variants of acute promyelocytic leukemia also present the flow cytometric pattern of CD13, CD34 and CD15 expression characteristic of PML-RARalpha gene rearrangement. *Am J Hematol*. 76:44-51. 2004.
- 8- Redner RL: Variations on a theme: The alternate translocations in APL. *Leukemia*. 16:1927-1932. 2002.
- 9- Lo-Coco F, Hasan SK (2014) Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 27:3-9
- 10- Gralnick HR, Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 1973; 24: 89-99.
- 11- Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2012;87(6):596-603.
- 12- Kwaan HC, Cull EH. The coagulopathy in acute promyelocytic leukemia—what have we learned in the past twenty years. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(1):11-18.