

Sophy LAIBE<sup>1,2</sup>, Christine ARNOULET<sup>2</sup>, Marie Joëlle MOZZICONACCI<sup>2</sup>, Véronique GELSI-BOYER<sup>2</sup>,  
Anne MURATI<sup>2</sup>, Florence BARATIER<sup>2</sup>, Danièle JAYME<sup>2</sup>, Marina LAFAGE-POCHITALOFF<sup>2</sup>, Danielle SAINTY<sup>2</sup>

# Transformation en leucémie aiguë myélo-monocytaire à différenciation éosinophile d'une thrombocytémie essentielle

## RÉSUMÉ

La leucémie aiguë myélo-monocytaire à différenciation éosinophile (LAM4 Eo) est une entité hématologique particulière définie cytologiquement par la présence d'éosinophiles médullaires anormaux et cytogénétiquement par l'inv(16) ou, plus rarement par la t(16;16). Nous rapportons le cas exceptionnel d'une LAM4 Eo survenant chez un patient porteur d'une thrombocytémie essentielle préalablement traité par pipobroman. La transformation en leucémie aiguë d'une thrombocytémie essentielle est une éventualité évolutive rare, de plus, aucun cas de LAM4 Eo n'a, pour l'instant, été décrit.

## MOTS-CLÉS

*Leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë myélo-monocytaire à différenciation éosinophile inv(16), thrombocytémie essentielle*

## Acute myeloid leukemia with bone marrow eosinophilia in patient with essential thrombocythemia

### SUMMARY

*Acute myeloid leukemia with bone marrow eosinophilia (LAM4 Eo) is a distinct subset defined by abnormal bone marrow eosinophilic precursors and by an inv(16) or, far less commonly, a t(16;16) in cytogenetics. We report an exceptional case of LAM4 Eo occurring in a patient previously treated by pipobroman for essential thrombocythemia. Indeed, evolution in acute leukemia of essential thrombocythemia is unusual, but no LAM4 Eo have been previously described.*

### KEYWORDS

*Acute myeloid leukemia, acute myeloid leukemia with abnormal eosinophils, inv(16), essential thrombocythemia*

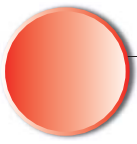
## I - Présentation du cas

M. P., 68 ans, suivi pour thrombocytémie essentielle (TE) depuis 17 ans et traité par pipobroman depuis 1999, consulte en 2006 pour altération de l'état général. Dans ses antécédents, on note deux infarctus du myocarde ayant nécessité la pause d'un stent. A son admission à l'hôpital,

le patient est fébrile et dyspnéique avec une toux sèche. Le diagnostic de pneumopathie est posé sur le bilan radiologique pulmonaire. L'héogramme prescrit met en évidence une anémie à 104g/L, une hyperleucocytose à 15,4 G/L avec 3% de polynucléaires neutrophiles, 1% de polynucléaires basophiles, 6% de lymphocytes, 16%

<sup>1</sup> Laboratoire d'Hématologie – Centre Hospitalier du Pays d'Aix – Aix-en-Provence – Tél. : 04 42 33 51 14 – Fax : 04 42 33 50 86 – E-Mail : slaiibe@ch-aix.fr

<sup>2</sup> Laboratoire de Biopathologie – Institut Paoli Calmettes – Marseille – Tél. : 04 91 22 34 47 – Fax : 04 91 22 35 44 – E-Mail : sainty@marseille.fnclcc.fr



de monocytes et 74% de blastes (*images 1 et 2*) et une thrombopénie à 16 G/L. Un myélogramme est réalisé.

### II - Diagnostic et résultats complémentaires

Le myélogramme met en évidence une moelle hypercellulaire (*image 3*) avec de très rares mégacaryocytes dont certains sont typiques de TE (*image 4*). La blastose est massive (84%) et comporte des blastes de type myéloblastique, monocytaire et basophile associés à des signes de dysgranulopoïèse et de dysérythropoïèse, ce qui, avec les antécédents du patient, oriente vers une leucémie aiguë myéloïde secondaire (*images 5 et 6*). Par ailleurs, il existe de rares éosinophiles anormaux (1%) caractérisés par la présence de grosses granulations basophiles immatures (*images 7, 8 et 9*) permettant de conclure à une leucémie aiguë myélo-monocytaire à différenciation éosinophile (LAM4 Eo).

Le phénotype médullaire montre une double population blastique avec co-expression des marqueurs HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+ et MPO+ et expression différentielle de CD15+, CD117+, et de CD14+, CD36+ respectivement, confirmant la composante monocytaire de la leucémie aiguë myéloïde.

Le caryotype est complexe associant une monosomie 7, une délétion 11q, un chromosome dicentrique (1;7) et une anomalie du chromosome 16 autre qu'une inversion. La recherche de l'équivalent moléculaire de l'inversion du 16 (inv(16)) par RT-PCR est positive avec mise en évidence du transcrite CBFβ-MYH11 de type A confirmant le diagnostic de LAM4 Eo. En technique d'hybridation in situ (FISH), le remaniement du gène MYH11 est retrouvé mais il implique, de façon complexe, les chromosomes 16 et 19. Par ailleurs, la recherche de la perte du gène ATM (gène suppresseur de tumeur situé en 11q) se révèle être aussi positive en FISH.

### III - Thérapeutique et évolution

M. P. est inclus dans un protocole thérapeutique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) du sujet âgé. Après une induction et une consolidation par hydroxyurée, aracytine et topotécan, le patient est mis en rémission complète. A ce jour, avec un recul de plus de 3 mois, le patient est toujours en rémission complète cytologique ; il reste porteur des stigmates cytologiques de la TE.

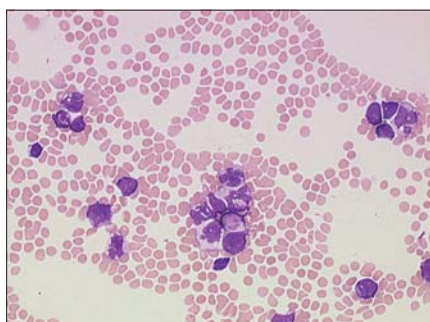
### IV - Discussion

La thrombocytémie essentielle (TE) est un syndrome myéloprolifératif (SMP), d'évolution généralement indolente, caractérisé par un nombre

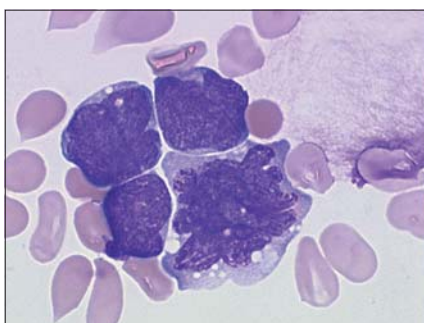
de plaquettes constamment supérieur à 600 G/L, habituellement > 1000 G/L. Les critères diagnostiques du Polycythaemia Vera Study Group permettent d'exclure les autres SMP et les causes de thrombocytoses secondaires en recommandant, entre autres, la recherche de la t(9;22) afin d'exclure une leucémie myéloïde chronique (LMC), la mesure du volume globulaire total pour éliminer une polyglobulie primitive (PV) et le dosage de la ferritine pour éliminer une thrombocytose réactionnelle à une carence ferrique (1). Sur le plan cytologique, la TE se caractérise par une hyperplasie mégacaryocytaire et la présence de mégacaryocytes morphologiquement particuliers par leur grande taille (*image 4*), des noyaux plurilobulés ou plurisegmentés à chromatine peu dense, se disposant en arc ou en chapelet. Il y a encore quelques années, la TE était considérée comme un SMP rare survenant dans une population âgée. Avec la généralisation de la pratique des examens de laboratoire, le diagnostic de TE est de plus en plus fréquent et la découverte de ce SMP chez des patients jeunes asymptomatiques n'est pas rare. Il existe, par ailleurs, une nette prédominance féminine de la TE chez l'adulte jeune. Les complications majeures de la TE sont les thromboses sans qu'il n'existe forcément de corrélation entre le nombre de plaquettes et le risque thrombotique (2). La prévention des événements thrombotiques par l'utilisation de traitement cytoréducteur, tel que l'hydroxyurée, a été démontrée (3, 4). La mutation JAK2-V617F, retrouvée dans 75% des TE, se présente toujours sous forme hétérozygote alors qu'elle se rencontre dans 97% des polyglobulies primitives (PV) mais, toujours sous forme homozygote (5). La complication en leucémie aiguë de la TE est moins fréquente que dans les autres types de SMP avec des chiffres variant de 2,1 à 5,5% suivant le traitement cytoréducteur préalablement utilisé (6-8). L'évolution en LAM de TE non traitées est exceptionnellement décrite (9).

La LAM4 Eo représente environ 20% des LAM4. Elle est définie par la présence d'éosinophiles médullaires anormaux présentant de grosses granulations basophiles (*images 7, 8 et 9*). Leur pourcentage dans la moelle varie généralement de 3 à 30% (10). Sur le plan moléculaire, la LAM4 Eo est caractérisée par la fusion des gènes CBFβ/MYH11 avec production d'un transcrite de fusion chimérique. Généralement, ce réarrangement correspond cytogénétiquement à l'inv(16) ou à la t(16;16), anomalie qui est difficilement visible au caryotype. Il a pu être démontré que les éosinophiles anormaux dérivent du clone leucémique et sont porteurs de l'inv(16) (10). Le réarrangement des gènes CBFβ/MYH11 peut être détecté par FISH et son transcrite de fusion par RT-PCR, permettant, en plus d'une aide diagnostique, un suivi de la maladie résiduelle (11). Sur le plan physiopathologique, la fusion des gènes CBFβ/MYH11 provoque un blocage de différenciation des cellules hématopoïétiques. La présence de ce seul réarrangement paraît insuffisante pour être responsable de la leucémogénèse et

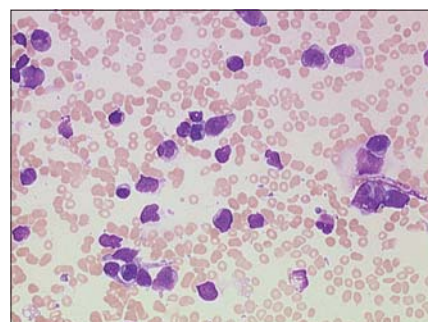
## Transformation en leucémie aiguë myélo-monocytaire à différenciation éosinophile d'une thrombocytémie essentielle



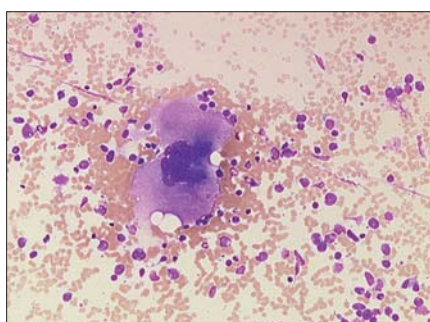
**Image 1**  
Sang : blastes et monocytes, grossissement x 200, May Grunwald Giemsa



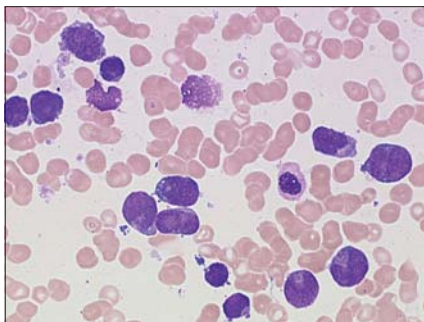
**Image 2**  
Sang : blastes et monocytes, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa



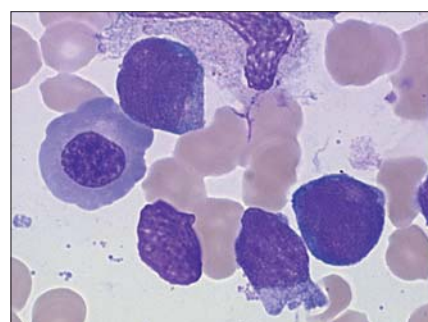
**Image 3**  
Moelle : myéloblastes et monoblastes, grossissement x 200, May Grunwald Giemsa



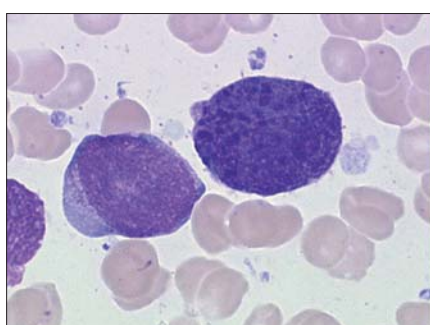
**Image 4**  
Moelle : mégacaryocyte de thrombocytémie essentielle, grossissement x 100, May Grunwald Giemsa



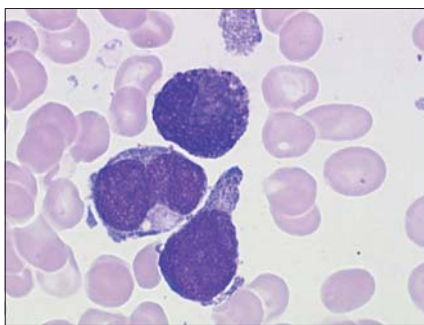
**Image 5**  
Moelle : myéloblastes, monoblastes et polynucléaire « pelgerisé », grossissement x 400, May Grunwald Giemsa



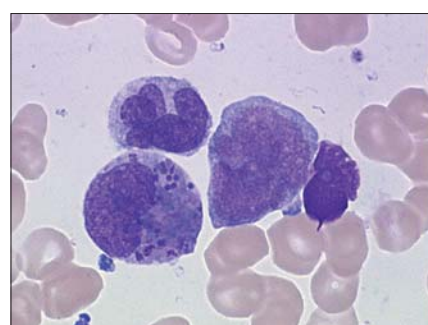
**Image 6**  
Moelle : myéloblastes et érythroblaste polychromatophile mégaloblastique, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa



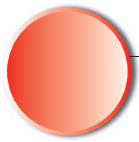
**Image 7**  
Moelle : myéloblaste et éosinophile avec volumineuses granulations basophiles, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa



**Image 8**  
Moelle : myéloblaste, promonocyte et éosinophile avec volumineuses granulations basophiles, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa



**Image 9**  
Moelle : myéloblaste, monocyte et éosinophile avec volumineuses granulations basophiles, grossissement x 1000, May Grunwald Giemsa



d'autres mutations additionnelles seraient nécessaires (12). La LAM4 Eo appartient au groupe des LAM impliquant les gènes du CBF (Core Binding Factor) auquel appartient la LAM2 avec t(8;21) et réarrangement des gènes AML1(CBF $\alpha$ )/ETO. Ces LAM sont classiquement associées à un relativement bon pronostic lorsqu'elles surviennent, *de novo*, chez l'adulte jeune (13). Des cas de LAM4 Eo secondaires, notamment à la prise d'agents alkylants ou d'inhibiteurs de la topoisomérase II, ont été rapportés avec, dans ces contextes, un pronostic plus péjoratif (14).

La LAM4 Eo observée chez ce patient est vraisemblablement secondaire à la prise de pipobroman (VERCYTE<sup>®</sup>) et ne correspond pas à l'évolution naturelle de la TE. En effet, la cytologie est plutôt en faveur d'un processus secondaire avec présence d'une dysgranulopoïèse et d'une dysérythroïèse. Surtout, le caryotype est complexe avec présence d'une monosomie 7, anomalie déjà décrite à la suite de traitement par pipobroman (8). En outre, il existe une perte du gène ATM mise en évidence par FISH.

La survenue de LAM dans l'évolution d'une TE, même traitée, est rare (6-8) et aucune LAM4 Eo n'a encore été décrite. Le pipobroman est un agent alkylant à noyau pipérazine. Il est impliqué dans la survenue de LAM secondaires même si

son effet leucémogène semble moindre qu'avec d'autres chimiothérapies (8). Par ailleurs, d'autres agents alkylants comme le cyclophosphamide ou le cisplatine ont déjà été incriminés dans la survenue de LAM4 Eo secondaires (14). A notre connaissance, il s'agit du premier cas décrit de LAM4 Eo à la suite d'un traitement par pipobroman, dans le cadre d'une TE.

De manière intéressante, la LAM4 Eo a déjà été décrite dans l'évolution de SMP de type LMC (15-17). En revanche, aucune évolution de PV en LAM4 Eo n'a encore été rapportée. Il peut s'agir, parfois, dans le cadre de la LMC, d'évolution naturelle puisque la transformation blastique en LAM4 Eo est découverte directement sans qu'il n'y ait eu aucun traitement préalable (17). Plusieurs cas de transformation en LAM4 Eo de LMC sont décrits, contrairement à la TE ; cette différence provient, sans doute, d'une capacité plus grande d'évolution en LAM de la LMC par rapport à la TE. Les LAM4 Eo issues de transformation blastique de LMC sont caractérisées par une évolution clinique défavorable (16). Dans le cas de notre patient, le pronostic paraît défavorable puisque les patients porteurs d'une LAM4 Eo à caryotype complexe, d'âge avancé, ont un risque important de rechute (13).

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) MURPHY S., PETERSON P., ILAND H., LASZLO J., Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin. Hematol.*, 1997; 34(1), 29-39.
- (2) BRIERE J., Thrombocytémie essentielle. EMC - *Hématologie*, 1995; 13-020-B-05.
- (3) CORTELAZZO S., FINAZZI G., RUGGERI M., VESTRI O., GALLI M., RODEGHIERO F., *et al.*, Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332(17), 132-136.
- (4) COSTELLO R., O'CALLAGHAN T., SEBAHOUN G., Treatment of essential thrombocythemia. *Rev. Med. Interne*, 2005, 26(12), 947-955.
- (5) LIPPERT E., BOISSINOT M., KRALOVICS R., GIRODON F., DOBO I., PRALORAN V., *et al.* The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*, 2006, 108, 6, 1865-1867.
- (6) CHIM CS, KWONG YL, LIE AK, MA SK, CHAN CC, WONG LG, *et al.* Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165(22), 2651-2658.
- (7) DE SANCTIS V., MAZZUCCONI MG, SPADEA A., ALFO M., MANCINI M., BIZZONI L., *et al.* Long-term evaluation of 164 patients with essential thrombocythemia treated with pipobroman : occurrence of leukaemic evolution. *Br. J. Haematol.*, 2003; 123, 517-521.
- (8) BERNASCONI P., BONI M., CAVIGLIANO PM, CALATRONI S., BRUSAMOLINO E., PASSAMONTI F., *et al.* Acute myeloid leukemia (AML) having evolved from essential thrombocythemia (ET): distinctive chromosome abnormalities in patients treated with pipobroman or hydroxyurea. *Leukemia*, 2002, 16(10), 2078-2083.
- (9) ANDERSSON PO, RIDELL B., WADENVIK H., KUTTI J., Leukemic transformation of essential thrombocythemia without previous cytoreductive treatment. *Ann. Hematol.*, 2000; 79(1), 40-42.
- (10) MUGNERET F., CALLIER P., FAVRE-AUDRY B., Chromosomal abnormalities in acute myeloid leukaemias. *Pathol Biol (Paris)*, 2003, 51(6), 314-328.
- (11) KRAUTER J., HOELLGE W., WATTJES MP, NAGEL S., HEIDENREICH O., BUNJES D., *et al.* Detection and quantification of CBF $\beta$ /MYH11 fusion transcripts in patients with inv(16)-positive acute myeloblastic leukemia by real-time RT-PCR. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 30(4), 342-348.
- (12) KUNDU M., LIU PP, Function of the inv(16) fusion gene CBF $\beta$ -MYH11. *Curr. Opin. Hematol.*, 2001, 8(4), 201-205.
- (13) DELAUNAY J., VEY N., LEBLANC T., FENAUX P., RIGAL-HUGUET F., WITZ F., *et al.* Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood*, 2003, 102(2), 462-469.
- (14) ANDERSEN MK, LARSON RA, MAURITZSON N., SCHNITTGER S., JHANWAR SC, PEDERSEN-BJERGAARD J., Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002, 33(4), 395-400.
- (15) MERZIANU M., MEDEIROS LJ, CORTES J., YIN C., LIN P., JONES D., *et al.* inv(16)(p13q22) in chronic myelogenous leukemia in blast phase: a clinicopathologic, cytogenetic, and molecular study of five cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005, 124(5), 807-814.
- (16) PATEL BB, MOHAMED AN, SCHIFFER CA. "Acute myelogenous leukemia like" translocations in CML blast crisis: two new cases of inv(16)/t(16;16) and a review of the literature. *Leuk. Res.*, 2006, 30(2), 225-232.
- (17) WU Y., SLOVAK ML, SNYDER DS, ARBER DA. Coexistence of inversion 16 and the Philadelphia chromosome in acute and chronic myeloid leukemias : report of six cases and review of literature. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2006, 125(2), 260-266.