

Leucémie érythroblastique pure associée à un syndrome d'activation macrophagique : à propos d'un cas

Pure Erythroid Leukemia with Hemophagocytosis: a case report

M. Becheur · S. Jarraya · V. Saada · I. Brini · K. Mrad · K. Boussetta · I. Bellagha · A. Saad · R. Hafsia · N.E.H. Toumi

Reçu le 30 juin 2015 ; accepté le 24 août 2015
© Lavoisier SAS 2015

Résumé Il s'agit d'un enfant âgé de 6 ans hospitalisé pour une altération de l'état général avec une pâleur intense et une hépatosplénomégalie. Il n'a pas d'antécédents personnels ou familiaux et il n'existe pas de consanguinité. L'hémo-gramme montre une anémie, une thrombopénie et une hyperleucocytose modérée. L'examen du frottis sanguin révèle une érythromyélocytose et la présence de blastes faisant suspecter fortement une leucémie aiguë érythroblastique. Le myélo-

gramme est massivement envahi par une population érythroblastique immature présentant des anomalies morphologiques et des signes de dysérythropoïèse. De nombreuses images d'hémophagocytose sont également notées. Le diagnostic retenu est celui de leucémie érythroblastique pure associée à un syndrome d'activation macrophagique. Compte tenu de l'aggravation de l'hyperleucocytose, un second myélogramme est réalisé. Il montre une moelle infiltrée par une composante monocyttaire et la persistance d'images d'hémophagocytose. L'immunophénotypage a confirmé la filiation monocyttaire de la prolifération. Devant ces résultats, il a été conclu à une transformation en leucémie aiguë monoblastique et le patient décède au bout de deux jours. Nous rapportons un cas de leucémie aiguë érythroblastique avec un syndrome d'activation macrophagique et qui se singularise par sa transformation rapide en une leucémie aiguë monoblastique.

M. Becheur (✉) · S. Jarraya · N.E.H. Toumi
Laboratoire d'hématologie biologique,
Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis.
Bab Saadoun 1007, Jabbari Tunis, Tunisie
e-mail : mariembecheur@yahoo.fr

V. Saada
Laboratoire d'hématologie clinique,
Institut Gustave Roussy, 114, rue Edouard Vaillant,
94805 Villejuif, France

I. Brini · K. Boussetta
Service de pédiatrie infantile,
Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis.
Bab Saadoun 1007 Jabbari Tunis, Tunisie

K. Mrad
Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques,
Institut Salah Azaiez. Bab Saadoun,
1007 Jabbari, Tunis, Tunisie

I. Bellagha
Service de radiologie, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis.
Bab Saadoun 1007 Jabbari Tunis, Tunisie

A. Saad
Laboratoire de cytogénétique et biologie de la reproduction,
Hôpital Farhat Hachad, Rue Ibn Jazzar 4031 Sousse, Tunisie

R. Hafsia
Laboratoire d'hématologie biologique.
Hôpital Aziza Othmana.
Place du Gouvernement La Kasbah 1008 Tunis, Tunisie

Mots clés Leucémie aiguë · Leucémie érythroblastique pure · Syndrome d'activation macrophagique · Leucémie aiguë monoblastique

Abstract A 6-year old child was admitted for severe general fatigue, pallor and hepatosplenomegaly. The complete blood count showed a normocytic normochromic anemia, thrombocytopenia and mild leukocytosis. Peripheral blood smears revealed circulating erythroblasts and occasional myeloblasts. This finding suspected diagnosis of acute erythroblastic leukemia. Bone marrow examination revealed increased erythrocytic precursors with dyserythropoiesis and active hemophagocytosis. Pure erythroid leukemia with hemophagocytic syndrome was diagnosed. A second bone marrow aspiration is realized because of increased peripheral blood cells count and showed a monocytic proliferation (acute monoblastic leukemia) confirmed by flow cytometric analysis. The patient died two days after. We present a case of pure erythroid leukemia associated with Hemophagocytic

syndrome but this rapid transformation to acute monoblastic leukemia has never been reported.

Keywords Acute leukemia · Pure erythroid leukemia · Hemophagocytic syndrome · Acute monoblastic leukemia

Introduction

Les leucémies aiguës érythroblastiques (LAM6) sont des formes rares d'hémopathies et représentent 2 à 5% des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) [1]. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008 reconnaît deux sous-types :

- La LAM6 classique ou érythroleucémie selon les critères du groupe Franco-Américain-Britannique (FAB)
- La LAM6 variante ou leucémie érythroblastique pure (LEP) définie comme une prolifération érythroblastique immature ($\geq 80\%$ des éléments figurés médullaires). Elle se caractérise par l'absence de composante myéloblastique significative ($<3\%$). Cette forme très rare de LAM6 n'est pas incluse dans la classification FAB [1-5].

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) correspond à une stimulation inappropriée de cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde. Il aboutit à la phagocytose des éléments figurés du sang et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Le SAM associe des signes cliniques peu spécifiques (une fièvre, une altération de l'état général, une hépatosplénomégalie et des adénopathies) et des éléments biologiques évocateurs (une bi-ou pancytopénie, une perturbation du bilan hépatique, une coagulopathie, une augmentation du lactate déshydrogénase (LDH), de la ferritinémie, des triglycérides et du récepteur soluble à l'interleukine 2). Il est confirmé par un examen cytologique ou histologique de la moelle mettant en évidence des images d'hémophagocytose [6,7].

Le SAM peut être secondaire à une affection hématologique telle que les lymphomes à cellules T alors qu'il est rare dans les leucémies aiguës myéloblastiques[6].

L'observation que nous rapportons illustre un cas de LEP associé à un SAM qui se singularise par sa transformation rapide en leucémie aiguë monoblastique (LAM5).

Observation

Il s'agit d'un enfant âgé de 6 ans hospitalisé à l'hôpital d'Enfants « Béchir Hamza » de Tunis pour une altération de l'état général avec une pâleur intense. A l'admission l'examen clinique trouve une hépato-splénomégalie importante, des adénopathies périphériques multiples et un œdème périorbitaire.

L'hémogramme révèle une anémie normochrome normocytaire arégénérative (hémoglobine : 6.5g/dL, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine : 26 pg, volume globulaire moyen : 80 fL, réticulocytes : 100 G/L), une thrombopénie profonde (plaquettes : 8 G/L) et une hyperleucocytose modérée à 22.3 G/L. La formule leucocytaire montre des polynucléaires neutrophiles à 3.8 G/L, des lymphocytes à 11.6 G/L et des monocytes à 6.7 G/L.

L'analyse microscopique du frottis sanguin décèle une érythromyélémie faite de 62% d'érythroblastes dystrophiques (40% sont des érythroblastes basophiles) et 5% de myéloblastes. Ce tableau cytologique fait suspecter fortement le diagnostic d'une LAM6 (Fig. 1). Le bilan biochimique révèle le résultat suivant : des taux élevés de LDH (1438 UI/L) et de ferritinémie (2870 $\mu\text{g/L}$), une augmentation modérée des triglycérides (1.60 mmol/l) et une hyponatrémie à 129 mmol/L. L'étude de l'hémostase montre un taux de prothrombine abaissé à 37%, un temps de céphaline kaolin allongé de 50 secondes pour un témoin à 31 secondes, et une hypofibrinogénémie à 0.76g/l.

Les sérologies virales sont négatives (Epstein-Barr virus, Cytomégalovirus, virus de l'Herpes simplex, virus de l'immunodéficience humaine et virus de l'hépatite B et C). Le test de coombs direct est négatif. L'électrophorèse de l'hémoglobine est revenue normale.

L'échographie abdominale montre une infiltration hépatique, pancréatique et splénique avec des signes d'hypertension portale (Figs 2, 3, 4).

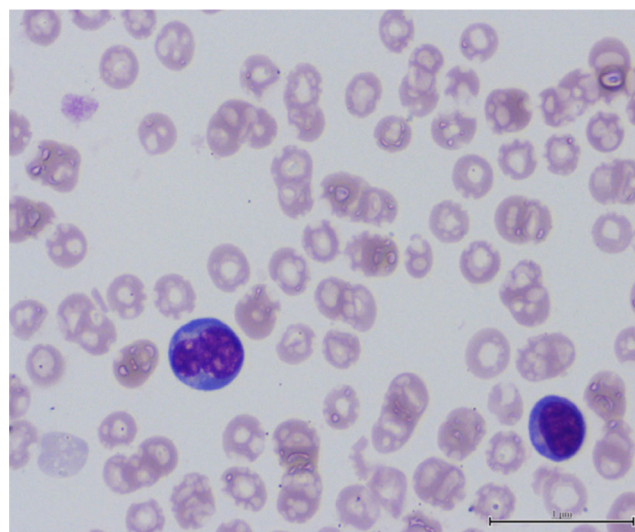


Fig. 1 Frottis sanguin à l'admission (May-Grunwald-Giemsa, x100). À gauche : Un érythroblaste dystrophique à noyau bourgeonnant avec une chromatine fine et nucléoles, le cytoplasme est hyperbasophile. À droite : Un myéloblaste à rapport nucléocytoplasmique élevé et à chromatine fine

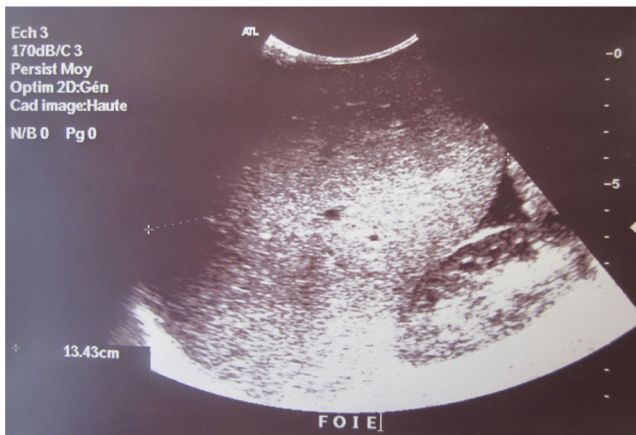


Fig. 2 Echographie abdominale. Foie augmenté de taille (FH = 14cm), de contours réguliers et d'échostructure hyper échogène homogène



Fig. 3 Echographie abdominale. Pancréas tuméfié (mesurant 3.6 cm au niveau de la tête et 2.5 cm au niveau du corps), d'échostructure hyper échogène homogène



Fig. 4 Echographie abdominale. Splénomégalie (FS = 19.5 cm) hétérogène siège de multiples plages échogènes

Le myélogramme est envahi par 92% d'érythroblastes présentant des signes de dysérythropoïèse (proérythroblastes: 60%, érythroblastes basophiles : 20%, érythroblastes polychromatophiles : 8%, érythroblastes acidophiles : 4%). De nombreuses images d'hémophagocytose sont également notées (Figs 5, 6). La réaction des myéloperoxydases s'est révélée négative. Le phénotypage leucocytaire n'a pas été réalisé du fait de la très large prédominance érythroblastique.

Le caryotype médullaire a mis en évidence une anomalie de structure du chromosome 12 sur un clone majoritaire

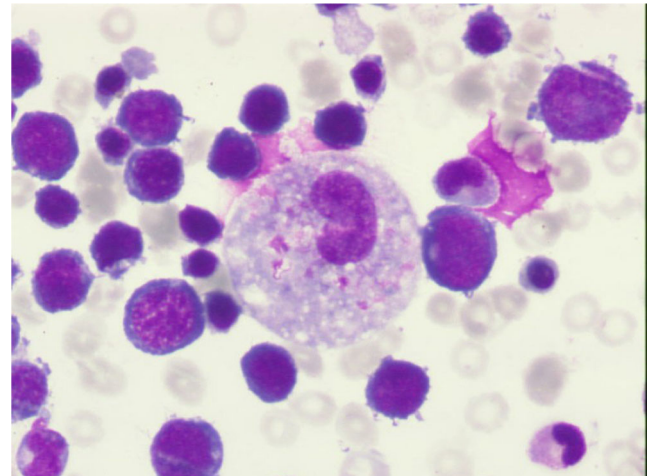


Fig. 5 Moelle osseuse à l'admission(May-Grunwald-Giemsa, x100). À gauche : Nombreux précurseurs érythroblastiques. Au milieu : un macrophage à cytoplasme vacuolisé et renfermant de nombreuses plaquettes (image d'hémophagocytose)

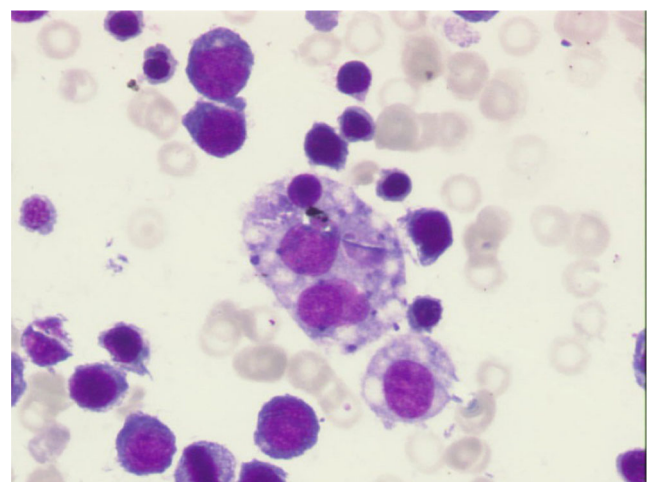


Fig. 6 Moelle osseuse (May-Grunwald-Giemsa, x100). Au centre, une image d'hémophagocytose qui illustre un macrophage à deux noyaux, le cytoplasme vacuolisé contient en haut un noyau d'érythroblaste

(46, XY, inv(12) (p13;q21)). Il s'agit d'une inversion péri-centrique du chromosome 12 en p13q21 ; c'est une anomalie non récurrente non spécifique.

La biopsie médullaire a montré une moelle hyperplasique, siège d'une prolifération cellulaire immature et dystrophique à noyau unique ovalaire avec une myélofibrose diffuse. Cet aspect est compatible avec le diagnostic de LAM6. En immunohistochimie, les cellules tumorales n'expriment pas la myéloperoxydase, la chromagraine et la desmine.

Ainsi, l'aspect de la moelle associé à la présence de myéloblastes et d'érythroblastes sur le frottis sanguin est en faveur d'une LEP ou LAM6 « variante » selon les critères de l'OMS. La présence de nombreuses images de cytophagie au niveau de la moelle, l'hépto-splénomégalie, les cytopénies (anémie, thrombopénie), l'hypofibrinogénémie et les paramètres biochimiques ont permis de poser le diagnostic de SAM associé à la LEP.

Le patient a bénéficié d'une corticothérapie initiale (2 prises de méthylprédnisonne 60mg/m²/j) et d'une hyperhydratation. La présence d'un syndrome de lyse tumoral (acide urique 350µmol/l) a nécessité un traitement hypouricémiant (allopurinol) et diurétique (furosémide 2mg/kg/j en 4 prises). Des transfusions de concentrés de globules rouges et de plaquettes lui ont été administrées.

Suite à la majoration de l'hyperleucocytose (46 G/L), un second myélogramme est réalisé.

Il a révélé une moelle riche infiltrée par une composante monocyttaire avec une lignée érythroblastique à 12% et la persistance de nombreuses images d'hémophagocytose (Fig. 7). Cet aspect a fait suspecter une transformation en une LAM5.

L'immunophénotypage a confirmé la filiation monocyttoïde de la prolifération avec une population CD45 intermé-

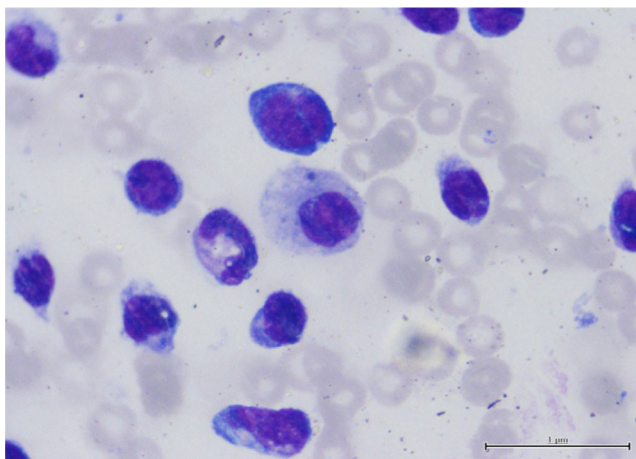


Fig. 7 Moelle osseuse (May-Grunwald-Giemsa, x100) : Myélogramme illustrant une infiltration faite de monoblastes avec au centre une image d'hémophagocytose

diaire évaluée à 86% : HLA DR+, CD38+, CD65+, CD58+, CD33+, cMPO+, CD14+, CD11c+. Les profils cytologique et phénotypique ont permis de conclure à une LAM5 différenciée (LAM5b).

Sur le plan clinique, l'évolution est marquée par l'apparition d'un œdème généralisé, d'une hémorragie cérébrale et d'une gingivorragie. Des troubles neurologiques sont également observés. Le patient décède deux jours plus tard.

Discussion

La LAM6 a été décrite pour la première fois par Di Guglielmo en 1917 [1,2,8]. Il s'agit d'une pathologie complexe, observée principalement chez l'adulte. Elle se caractérise par une réponse médiocre aux chimiothérapies conventionnelles des LAM, associée à un mauvais pronostic. La LEP est une variante de la LAM6 non intégrée dans la classification FAB [8]. La classification des LAM selon l'OMS, définit la LEP comme une entité distincte caractérisée par une prolifération érythroblastique immature dans la moelle ($\geq 80\%$) associée le plus souvent à des anomalies cytogénétiques [2,5,9]. Il s'agit d'une pathologie extrêmement rare qui survient à tout âge (12-90 ans). En effet, 18 cas sont recensés dans la littérature parmi lesquels 6 patients n'avaient aucun antécédent pathologique [1,2].

L'étude cytogénétique a retrouvé une anomalie du chromosome 12 qui n'a pas été rapportée dans la littérature. Les anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées touchent les chromosomes 5 et/ou 7 [1].

Dans les LEP, les aberrations chromosomiques clonales sont retrouvées chez 70 à 100% des patients (LEP de novo ou secondaires) et elles sont complexes [2].

La moyenne de survie des patients atteints de la LEP est de 3 mois (allant de 1 à 7 mois).

Elle est significativement inférieure à celle de la LAM6 classique (25 ± 28 mois) [1].

En effet, la réponse aux chimiothérapies et la moyenne de survie dépendent des anomalies cytogénétiques présentes, du taux de proérythroblastos au moment du diagnostic et de l'âge [2,8-10].

En se basant sur les critères du Hemophagocytic lymphohistiocytosis-2004 (HLH-2004) diagnostic guidelines, notre patient a présenté un SAM [11,12]. Les LAM avec SAM sont rarement rapportées. En effet 12 cas sont recensés dans la littérature dont 2 correspondent à des LEP [8,9,12,13]. Ainsi, nous rapportons le 3ème cas de LEP associée à un SAM [9,13] (Tableau 1).

Dans les 2 cas associés à une LEP, cette hémophagocytose était présente au moment du diagnostic et ce comme observée chez notre patient [9,11,13].

Tableau 1 Cas rapportés de leucémie érythroblastique pure associée à un syndrome d'activation macrophagique.					
Cas N°	Age/sexe	Caryotypes	Cause du décès	Moyenne de survie	Références
1	53 ans/M	63,XY,-X,+1,-3,-4,+del(5)(q?),+6,-9,-10,+add(11)(q13),-12,+13,+14,-15,-16,-17,-18,-19,del(20)(q11 ;q13.3),-22.	Rechute sans SAM	5 mois	Kitagawa et al. 2009 [9]
2	66 ans/M	43,XY,del(3)t(3 ;15)(p11;q11.2),der(4)t(4;5)(q21;?),der(5)t(5 ;20)(p15;q11.2),+add(6)(q11),der(9)t(9 ;19)(q12 ;?)t(17 ;19)(?;?)-10der(11)t(11;19)(p11.2 ;?)t(17;19)(?;?)-12,-15,dic(15;22)(p11.2 ;p11.2),der(17)t(2 ;17)(?;q21),der(19)t(11 ;19)(p13,p13),der(20)t(18 ;20)(?;q11.2)[3]/46 ? XY[2].	Progression avec SAM	2mois	Funakoshi et al. 2011 [10]
3	6 ans/M	46, XY, inv (12) (q21 ;p13) [14] /46, XY [1].	Progression Transformation en une LAM5 avec persistance du SAM.	1 mois	Cas présent

M : masculin ; LAM5 : leucémie aiguë monoblastique ; SAM : syndrome d'activation macrophagique.

Ce phénomène pourrait être dû à une production aberrante par les proérythroblastes de cytokines induisant directement ou indirectement l'activation macrophagique[9,13].

Les LAM6 sont généralement traitées par les protocoles standards de traitement des LAM.

La LEP se distingue par un taux élevé de rechute malgré l'instauration d'une chimiothérapie intensive. Le pronostic est considéré comme mauvais en cas de SAM associé malgré les rares cas rapportés [5,13].

La transplantation médullaire allogénique pourrait être une alternative thérapeutique surtout en cas d'anomalies cytogénétiques touchant les bras longs des chromosomes 5 et/ou 7 ou de caryotypes complexes mais cela nécessite avant l'obtention d'une rémission cytologique qui est rarement observée dans ce contexte [2].

Il s'agit du premier cas rapporté qui se singularise par une évolution rapide d'une LEP en une LAM5 avec persistance de SAM.

Cette évolution est très inhabituelle, deux hypothèses sont évoquées :

- Soit l'hyperplasie érythroïde a masqué le clone blastique de lignage monocyttaire qui aurait été démasqué par la corticothérapie
- Soit un mécanisme moléculaire complexe induisant la transformation de la LEP en une LAM5 avec un rôle

potentiel des cytokines pro-inflammatoires dans la leucémogénèse [14].

Conclusion

La LEP associée au syndrome d'activation macrophagique est une pathologie très rare. Sa transformation en une LAM5 n'a jamais été rapportée dans la littérature d'où la particularité de notre observation.

Liens d'intérêts les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références

1. Liu W, Hasserjian RP, Hu Y, et al (2011) Pure erythroid leukemia: a reassessment of the entity using the 2008 World Health Organisation classification. *Mod Pathol* 24:375–83
2. Latif N, Salazar E, Khan R, et al (2010) The Pure Erythroleukemia: A case Report and Literature Review. *Clin Adv Hematol Oncol* 8(4):283–90
3. Taylor S, Carrol B, Taylor B, Chadick T (2011) An Uncommon Variant of Acute Myeloid Leukemia: Acute Erythroid Leukemia. *Lab Med* 42(11):644–8

4. Park S, Picard F, Azgui V, et al (2002) Erythroleukemia: a comparison between the previous FAB approach and the WHO classification. *Leuk Res* 26:423–9
5. Huang Q (2004) Pure Erythroid Leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 128:241–2
6. Larroche C, Mouthon L (2004) Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity Rev* 3: 69–75
7. Allen CE, McClain KL (2008) Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Paediatrics and Child Health* 18(3):136–40
8. Mihova D, Zhang L (2012) Acute Erythroid Leukemia: A Review. *North Am J Med Sci* 5(2):110–8.
9. Kitagawa K, Hara T, Tsurumi H, et al (2009) Pure Erythroid Leukemia with Hemophagocytosis. *Intern Med* 48(18):1695–8
10. Park S, Picard F, Dreyfus F (2002) Erythroleukemia: a need for a new definition. *Leukemia* 16:1399–401.
11. Sho Y, Nakamura F, Nasu R, et al (2011) Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. *Br J Haematol* 153:664–78
12. Henter JI, Horne A, Arico M, et al (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ped Blood Cancer* 48:124–31
13. Funakoshi Y, Matsuoka H, Katsuya Y, et al (2011) Therapy-Related Pure Erythroid Leukemia with Hepatic Infiltration and Hemophagocytic Syndrome. *Intern Med* 50:3031–5
14. Kupsa T, Horacek JM, Jebavy L (2012) The role of cytokines in acute myeloid leukemia: A systematic review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 156(4):291–301