



La leucémie aigue biphénotypique

The biphenotypic acute leukemia:

سرطان الدم الحاد

A. Romli, R. Seddik, S. Benkirane, A. Masrar.

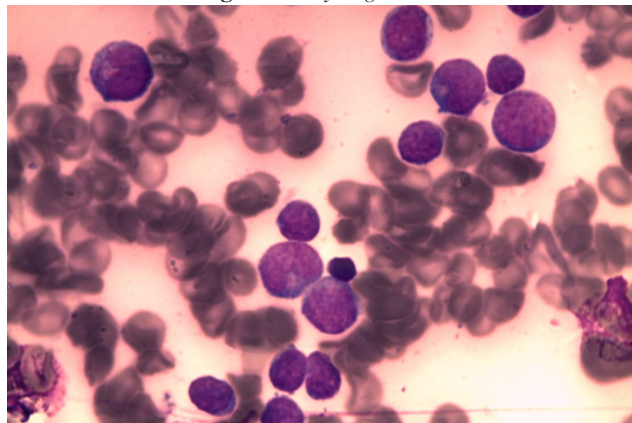
Introduction

La leucémie aigue biphénotypique est définie par la co-expression par les cellules blastiques de marqueurs membranaires et cytoplasmiques appartenant à au moins deux lignées hématopoïétiques différentes [1]. Dans ce travail, nous rapportons le diagnostic d'un cas de leucémie aigue biphénotypique en soulignant l'intérêt capital de la cytologie hématologique couplée à l'immunophénotypage blastique.

Observation

Il s'agit d'un garçon de 14 ans qui présente un syndrome anémique et fébrile avec à l'examen des adénopathies cervicales évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'hémogramme montre un taux d'hémoglobine à 7.9g/dl, une numération plaquettaire à 146 G/l et des leucocytes à 15.50G/l avec 3% de polynucléaires neutrophiles, 37% de lymphocytes, 7% de monocytes et 53% de blastes de type I agranulaires et des blastes type II à cytoplasme renfermant de fines granulations azurophiles et de rares corps d'Auer. Le myélogramme retrouve un envahissement blastique à 93% fait en majorité de blastes de même type que ceux du sang (figure 1).

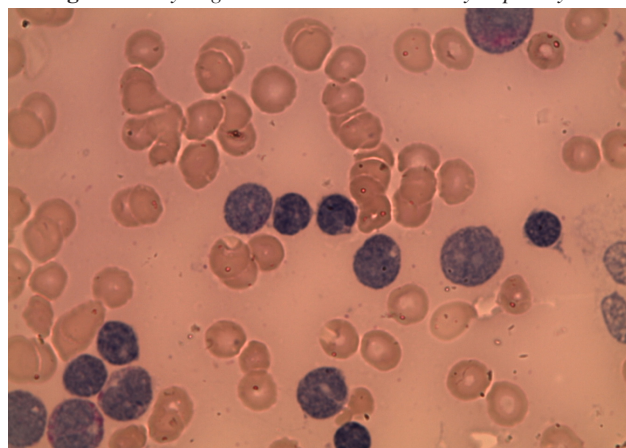
Figure 1 : Myélogramme



Présence de blastes à cytoplasme agranulaire dans le myélogramme (Gx1000)

La réaction à la myéloperoxydase sur frottis médullaires est positive dans 20% des blastes (figure 2)

Figure 2 : Myélogramme + réaction à la myéloperoxydase



Positive sur blastes médullaires (Gx1000)

déterminant de ce fait une leucémie aigue myéloïde sans maturation de type 1. L'immunophénotypage réalisé sur la moelle osseuse obtenue par ponction/aspiration révèle que les blastes expriment les marqueurs suivants : CD34 62.29%, HLA DR 76.47%, CD13 68.84%, Anti-MPO 46.37%, CD117 83.18%, CD3 cyt 71.13%, sCD3 37.96%, CD7 83.97% et TdT 25.43% (tableau I).

Tableau I : Synthèse des résultats d'analyse par cytométrie en flux.

CD 19	4.78%	CD1a	0.18%	CD13	68.84%	CD10	1.31%
CD22	0.25%	sCD3	37.96%	CD33	16.94%	CD34	62.29%
CD79a	1.64%	CD3 cyt	71.13%	CD117	83.18%	HLA DR	76.47%
TdT	25.43	CD4	0.97%	MPO	46.37%	CD45	95.47%
		CD5	11.92%				
		CD7	83.97%				
		CD8	0.45%				
		TdT	25.43%				

Tiré à part : A. Romli : Laboratoire central d'hématologie, hôpital Ibn Sina CHU de Rabat - Salé - Maroc.

Ce profil immunologique correspond à une leucémie aigue biphénotypique avec marqueurs myéloïdes et lymphoïde T (tableau II).

Tableau II : Système de score immunologique de l'EGIL en fonction des marqueurs exprimés et calcul de score du patient leucémique [8].

Lignées et marqueurs			Score	Points attribués		
Lymphoïde B (Ly B)	Lymphoïde T (Ly T)	Myéloïde My		Ly B	Ly T	(My)
CD79a CD22cyt IgM cyt	CD3 Anti- TCR($\alpha\beta$) Anti- TCR($\gamma\delta$)	Anti-MPO	2 points	0 0 ND	2 ND	2
CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD117 CD65	1 point	0 0 ND	ND 0 0 0	1 0 1 ND
TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64	0.5 point	0.5 ND	0.5 0.5 0	ND ND

Discussion

Mixte ou hybride, la terminologie des leucémies aigues biphénotypiques est souvent confuse. En effet, elle devrait être distinguée des leucémies exprimant de façon aberrante un ou plusieurs marqueurs d'une lignée différente et qui sont pris à tort pour une leucémie aigue biphénotypique [1]. Cette ambiguïté terminologique pourrait en quelque sorte expliquer leurs incidences variées. Ainsi, pour certains auteurs, leur fréquence est un peu plus de 3.6% [2] ; pour d'autres, cette fréquence ne dépasse pas les 2% [3,4].

Sur le plan morphologique, sur l'ensemble des blastes, on reconnaît la nature myéloïde d'une partie des blastes de notre cas sur leurs éléments de différenciation (granulation et corps d'Auer). En fait, l'aspect des leucémies aigues biphénotypiques est hétérogène comme d'ailleurs le cas des autres types de leucémies. L'aspect des blastes fait évoquer soit des lymphoblastes dans environ 1/3 des cas soit plus fréquemment des myéloblastes [5]. L'aspect de LAM 1 retrouvé serait en concordance avec la littérature internationale. La coloration à la myéloperoxydase est essentielle, elle objective la composante granulaire parfois indétectable en cytologie conventionnelle [6].

Etant donnée la difficulté diagnostique en cytologie des leucémies aigues biphénotypiques, l'immunophénotypage reste incontournable et leur définition est strictement immunologique [7]. Pour ceci, un système de score a été attribué à certains marqueurs ayant différents niveaux de pondération établi par le groupe européen pour la classification immunologique des leucémies (EGIL : European Group for the Immunologic classification of Leukaemias) (Tableau II) [8]. Un score immunologique supérieur à 2 pour chaque lignée, dans au moins 2 lignées, définit la leucémie aigue biphénotypique. Statistiquement, le groupe myéloïde plus lymphoïde est la forme la plus fréquente. Dans notre cas, le score atteint pour la lignée myéloïde et lymphoïde T dépasse 2 avec présence de marqueurs majeurs (MPOcyt, sCD3, ou CD3 cyt, sCD22, CD79a) comme le suggère certains auteurs [4,6,9,10]. Des anomalies cytogénétiques sont fréquemment retrouvées. Parmi elles, la plus fréquente chez l'adulte et qui est associée à un mauvais pronostic, est le chromosome Philadelphie résultant de la translocation t(9;22) (q34;q11). Cette translocation est représentée par les réarrangements BCR/ABL. En revanche, les translocations (12;21) (p13;q22) ou les réarrangements TEL-AML sont de bon pronostic et surviennent souvent chez l'enfant [1]. L'individualisation de cette forme de leucémie est importante vu son pronostic défavorable [7]. Ainsi, le taux de rémission complète et la durée médiane de survie se trouve énormément abaissés.

Conclusion

La prise en charge des leucémies aigues a bénéficié de progrès considérables. Le diagnostic et la classification des formes biphénotypiques des leucémies aigues sont actuellement possible en routine. L'association des techniques de cytologie, de cytochimie, de cytogénétique, de moléculaire et de cytométrie en flux permet certainement de proposer une démarche rationnelle de prise en charge des leucémies aigues notamment des formes biphénotypiques.

Références

1. Troussard X, Maarouf N. Leucémies biphénotypiques (BAL) : mythe, réalité, perspectives Spectra biol 2006 ; 152 : 34-38
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
3. Xu XQ, Wang JM, Lü SQ, Chen L, Yang JM, Zhang WP, et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a chinese population. Haematologica. 2009;94:919–27.
4. Helene Jouault. Place de la cytométrie en flux pour le diagnostic et le suivi des leucémies aigues. Rev Franc Labo 2002 ; 344 : 25-30
5. Matute E, Morilla R, Farhat N, Carbonell F, Swansburg J, Dyer M, Catovsky D. Definition of acute biphenotypic leukemia. Haematol 1997 ; 82 : 64-66
6. Helene Jouault et Michele Imbert. Leucémie aigue biclonale. Rev Franc Labo 2002 ; 344 : 75-77
7. Merle-béral H et Le Garff-Tavernier M. Immuno-phénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux. EMC, (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-000-L10, 2008
8. Garand R, Imbert M, Jouault H, Preudhomme C, Lepelley P, Garnache E, Salaun V et al.. Groupe français d'hématologie cellulaire, Blood 2001 ; 11 : Abstract : 3334.
9. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, Shurtleff S, Cao X, Raimondi SC, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. Blood. 2009;113:5083–9.
10. Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, Griffin CA, Fuller S, Smith BD, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. Leukemia. 2007;21:2264–70.