

Transformation d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) en Leucémie aigue mégacaryoblastique: A propos d'un cas

[Megakaryocytic blast crisis in a chronic myeloid leukemia (CML) patient: A Case report]

Zineb Karouchi^{1,2}, Hanaa Bencharef^{1,2}, Aya Rachidi^{1,2}, and Bouchra Oukkache^{1,2}

¹Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Morocco

²Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II de Casablanca, Casablanca, Morocco

Copyright © 2023 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the *Creative Commons Attribution License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The acute transformation of chronic myeloid leukemia has become a rare event since the introduction of tyrosine kinase inhibitors. Less than 3% of patients with CML transform to a megakaryoblastic leukemia. The diagnosis represents a challenge, due to the frequent association with myelofibrosis, thus requiring an osteo-medullary biopsy to confirm the diagnosis. We report the case of a megakaryoblastic blast crisis associated with myelofibrosis in a CML young female patient.

A 32-year-old woman previously diagnosed with CML in chronic phase, on Tyrosine kinase inhibitors, presents with a clinical bone marrow failure. Blood counts showed pancytopenia. A peripheral blood smear revealed the presence of 30% blast cells, with a round nuclei, prominent nucleoli, and a very basophilic cytoplasm with cytoplasmic blebs. The diagnosis of a blast crisis in CML was retained. Bone marrow aspiration was practiced twice, and came back poor both times. A bone marrow biopsy practiced later confirming the diagnosis of acute leukemia associated to myelofibrosis. Immunophenotyping by flow cytometry was performed on peripheral blood, and revealed a blast population (76%) positive for CD45 (mild) and expressing the following markers CD33, CD34, CD41 and CD61, confirming the diagnosis of acute megakaryoblastic leukemia. Based on clinical presentation, bone marrow findings and flow cytometry, the diagnosis of CML with megakaryoblastic crisis associated to myelofibrosis at a 32-year-old woman was retained.

KEYWORDS: Acute megakaryocytic leukemia, blast crisis, chronic myeloid leukemia.

RESUME: La transformation aigue de leucémie myéloïde chronique (LMC) est devenue un événement rare depuis l'avènement d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Moins de 3% des cas développent une transformation en leucémie aigue mégacaryoblastique, c'est un vrai défi diagnostique vu la possibilité de l'existence d'une fibrose médullaire qui nécessite le recours à une biopsie ostéo-médullaire (BOM) pour la confirmation diagnostique. Nous rapportons dans le présent travail une transformation aigue d'une LMC en leucémie mégacaryoblastique associée à une myélofibrose chez une femme jeune de 32 ans sous inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). La patiente se présente pour un tableau d'insuffisance médullaire avec à l'hémogramme une pancytopenie, et au frottis sanguin la présence de 30% de blastes de formes et de tailles hétérogènes, avec un noyau à chromatine lâche, nucléolée, et un cytoplasme très basophile parfois granuleux et vacuolé. Le diagnostic de transformation de LMC en leucémie aigüe était donc retenu. Un myélogramme a été réalisé à deux reprises et est revenu pauvre, ce qui a motivé la réalisation d'une BOM qui a appuyé le diagnostic de leucémie aigüe associée à une myélofibrose au stade MF1. L'immunophénotypage par cytométrie en flux a objectivé une population blastique de 76% (CD45 faible) exprimant les marqueurs suivants; CD33, CD34, CD41 et CD61 en faveur d'une leucémie aigue mégacaryoblastique. Au total, nous avons conclu à une transformation blastique d'une LMC en leucémie aigue mégacaryoblastique, associée à une myélofibrose chez une patiente de 32 ans sous ITK.

MOTS-CLEFS: Leucémie aigue mégacaryoblastique, leucémie myéloïde chronique, transformation aigue.

1 INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 15% des leucémies de l'adulte [1]. C'est un syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par la prolifération anormale de cellules souches hématopoïétiques [2], associé dans 95% des cas à la présence d'une anomalie cytogénétique caractéristique; le chromosome de Philadelphie t (9,22) (q34; q11.2) [3].

La transformation aigue de leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie de son histoire naturelle.

Quatre-vingt-cinq à quatre-vingt-dix pour cent des patients sont diagnostiqués durant la phase chronique, dont une partie va évoluer vers une phase accélérée ou blastique, avec un pourcentage variable. Les cas diagnostiqués lors de la phase blastique, bien que rares, posent de vrais problèmes diagnostiques entre une transformation de LMC ou une leucémie aigüe de novo [4].

Soixante-dix pour cent des LMC se transforment en leucémie aigüe myéloïde [5], alors que moins de 3% des patients présentant une LMC développent une transformation en leucémie aigue mégacaryoblastique, avec peu de cas publiés à la date de ce jour [6], [7]. C'est un vrai défi diagnostique vu la possibilité de l'existence d'une fibrose médullaire qui nécessite le recours à une biopsie ostéo-médullaire (BOM) pour la confirmation diagnostique.

Nous rapportons dans le présent travail un cas rare de transformation aigue d'une LMC en leucémie mégacaryoblastique chez une femme jeune de 32 ans.

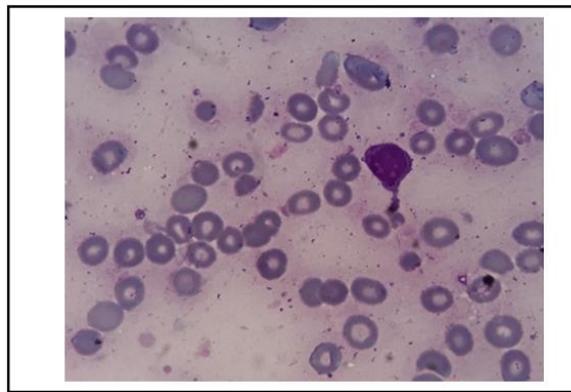
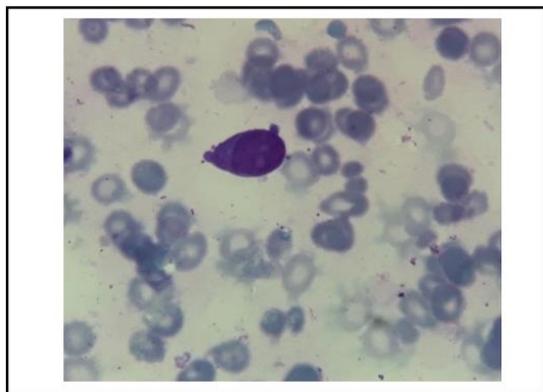
2 CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une femme de 32 ans, suivie pour une leucémie myéloïde chronique en phase chronique sous inhibiteurs de tyrosine kinase de 1ère génération (imatinib) pendant 3 ans, qui se présente aux urgences pour un tableau d'insuffisance médullaire, avec à l'hémogramme une pancytopénie.

Une anémie normochrome normocytaire à 5,7 g/dl d'hémoglobine (VGM: 29 pg, CCMH: 32 g/dl), une leucopénie à 1410 el/mm³ de globules blancs avec une neutropénie à 580 el/mm³ et une thrombopénie à 13 000 el/mm³.

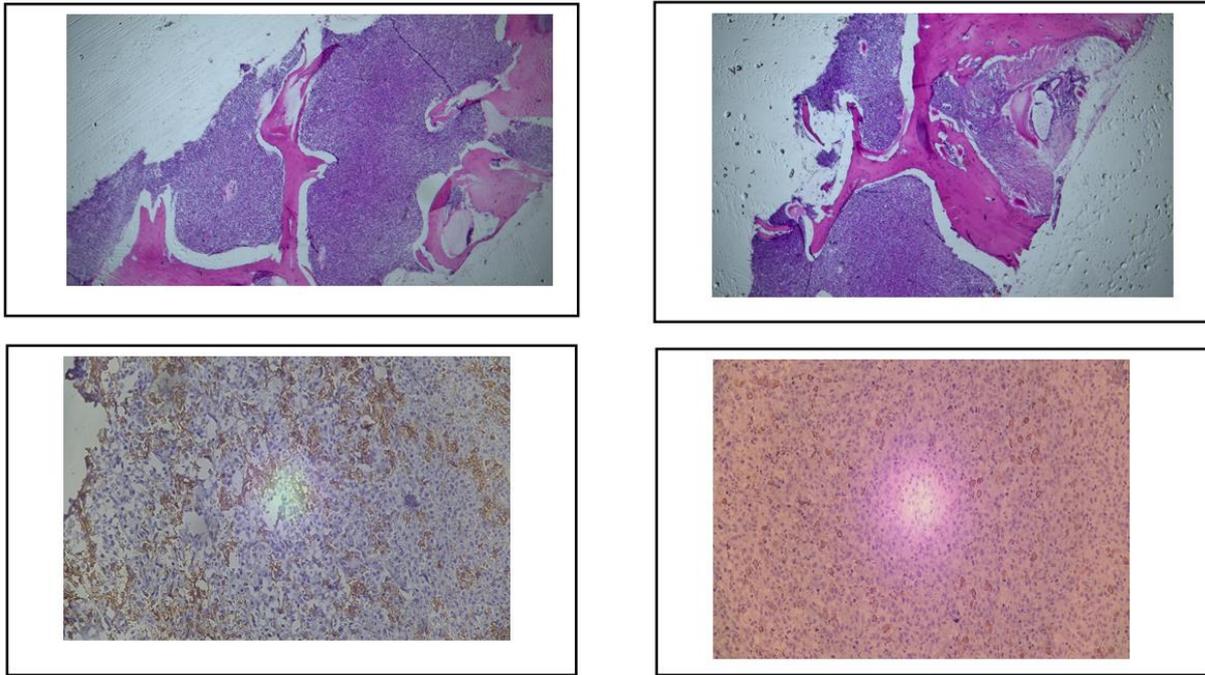
Le frottis sanguin a montré une myélémie avec des myélocytes à 4% et des métamyélocytes à 7%, les polynucléaires neutrophiles étaient à 31%, les éosinophiles à 6%, les basophiles à 15% et les lymphocytes à 7%, avec la présence de 30% de cellules blastiques de taille hétérogène, avec un noyau à chromatine lâche, et un cytoplasme très basophile parfois vacuolé. Le diagnostic de transformation de LMC en leucémie aigüe était donc retenu.

Un myélogramme a été réalisé à deux reprises et est revenu pauvre avec une difficulté d'aspiration. Le décompte a été tout de même fait, montrant la présence de 30 à 35% de cellules blastiques de grande taille, à noyau à chromatine lâche, nucléolé, avec un cytoplasme très basophile, dépourvu de granulations et présentant des prolongements cytoplasmiques. La cytochimie à la myéloperoxydase (MPO) était négative.



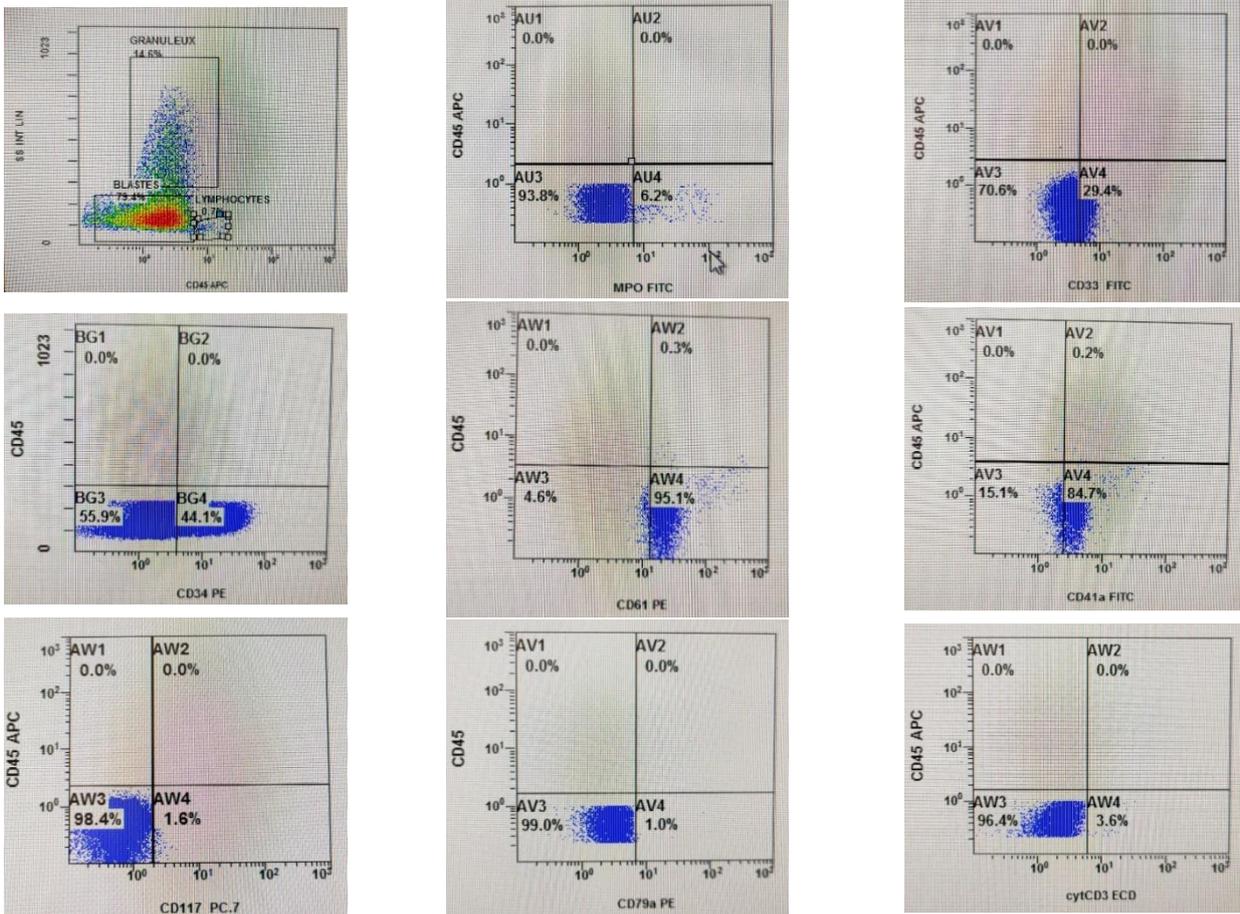
Figures 1 et 2: Frottis médullaire de la patiente

Une biopsie ostéo-médullaire a été demandée vu la suspicion d'une myélofibrose associée. Elle a objectivé un aspect de moelle riche et remaniée avec un excès de blastes estimé à 30%, et un stade MF1 de myélofibrose.



Figures 3 à 6: Biopsie ostéo-médullaire de la patiente

L'immunophénotypage effectué par cytométrie en flux sur sang médullaire a montré qu'il s'agit d'une population blastique à 76% (CD45 faible) exprimant les marqueurs suivants; CD33, CD34, CD41 et CD61 en faveur d'une leucémie aigue mégacaryoblastique. D'autres marqueurs myéloïdes (CD117 CD17 CD14 CD64 MPO) et lymphoïdes (CD3, CD79a, CD19) étaient négatifs.



Figures 7 à 15: Immunophénotypage de la patiente

L'étude cytogénétique a été faite, et avait objectivé la présence isolée du chromosome de Philadelphie, sans anomalies cytogénétiques additionnelles.

3 DISCUSSION

Au cours de la LMC, la transformation de la phase chronique vers la phase blastique prend en moyenne 3 à 4 années.

Cette transformation est imprévisible, et ses causes sont encore mal connues à ce jour, bien que plusieurs études ont été publiées incriminant l'apparition d'anomalies cytogénétiques supplémentaires autres que le chromosome de Philadelphie [8], [9]. En effet, durant la phase blastique, plusieurs anomalies cytogénétiques ont été retrouvées, et ce chez la majorité des patients.

Chez les patients atteints de LMC et chez qui l'étude génétique a démontré des anomalies cytogénétiques additionnelles au gène de fusion BCR-ABL, la progression vers une phase blastique est presque inévitable, même avec un traitement aux inhibiteurs de la tyrosine kinase [3], [10]. Certaines d'entre elles peuvent même être responsables de la résistance au traitement.

Le diagnostic d'une transformation aigue d'une leucémie myéloïde chronique repose sur des critères bien définis par la classification de l'OMS 2016 des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aiguës [11]. Il est posé devant l'un de ces deux critères: Un taux $\geq 20\%$ des blastes dans le sang périphérique et/ou la moelle osseuse, et/ou une prolifération blastique extramédullaire.

Soixante-dix pour cent des LMC se transforment en leucémie aigüe myéloïde, les leucémies aiguës lymphoïdes et les leucémies biphénotypiques sont moins fréquentes [5]. Toutefois la transformation vers une leucémie aigue mégacaryoblastique (LAM7-FAB) reste rare avec un taux inférieur à 3% [7], et peut être suspectée dès la réalisation d'un frottis sanguin blastique, et ce en analysant la morphologie des blastes sanguins qui ont des caractères spécifiques; la basophilie du cytoplasme et les prolongements cytoplasmiques [12]. Le taux de plaquettes peut être normal, comme on peut assister à une thrombocytose, plus fréquente dans le cadre d'une transformation de LMC que d'une leucémie mégacaryoblastique de novo [13], [14]. Dans notre cas, la patiente avait une thrombopénie.

L'analyse d'un frottis médullaire permet d'apprécier la richesse de la moelle qui est souvent pauvre vu l'association fréquente de la leucémie aigüe mégacaryoblastique à la fibrose médullaire. Elle permet également de poser le diagnostic de la transformation aigue en cas d'un frottis sanguin non blastique, et d'étudier la morphologie des mégacaryoblastes souvent évocatrice et similaire à celle des blastes retrouvés sur le sang périphérique [15].

La biopsie ostéo-médullaire est indiquée devant une suspicion de fibrose médullaire associée, et sert à appuyer le diagnostic de leucémie aigüe si on est effectivement devant une myélofibrose et un taux de blastes difficile à déterminer sur le frottis médullaire, mais elle n'a pas d'intérêt pour la classification de type de leucémie [16].

C'est l'immunophénotypage qui reste primordial pour la classification de ce type de leucémie. Il permet la mise en évidence sur la population blastique de marqueurs mégacaryoblastiques; CD41, CD61, CD42b, CD4, CD36, CD45, et de marqueurs myéloïdes communs; CD34 CD13 CD33 HLA DR, la myéloperoxydase ainsi que la recherche des marqueurs lymphoïdes sont négatives [6].

Dans le cas d'une transformation aigue de leucémie myéloïde chronique, l'utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine kinase associée à la chimiothérapie conventionnelle peut améliorer le pronostic. Une allogreffe par cellules souches hématopoïétiques peut être proposée si le traitement aboutit à un retour à la phase chronique [15].

Les anomalies génétiques additionnelles au chromosome de Philadelphie incriminées dans la transformation aigue de leucémie myéloïde chronique n'ont pas pour la plupart été associées à un taux élevé de résistance au traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase [17], [18]. Seule une mutation connue sous le nom de T315I kinase sur le gène BCR-ABL est incriminée dans la résistance à l'imatinib [19], [20].

Les anomalies cytogénétiques additionnelles au chromosome de Philadelphie sont incriminées dans la transformation aigue de la leucémie myéloïde chronique [9], mais jusqu'à ce jour, leur rôle dans la transformation aigue mégacaryoblastique n'est toujours pas clair. Plusieurs études cytogénétiques ont été réalisées dans le but de comprendre l'étiopathogénie de la transformation aigue mégacaryoblastique, certaines anomalies ont été retrouvées mais aucune n'a pu être élucidée concrètement. [10], [21]

Des études supplémentaires pouvant expliquer la physiopathologie de la transformation aigue mégacaryoblastique seraient souhaitables afin de mieux comprendre le mécanisme aboutissant à cette transformation rare, surtout chez le sujet jeune.

4 CONCLUSION

La transformation blastique d'une leucémie aigüe myéloïde fait partie de l'histoire naturelle de cette pathologie, toutefois la transformation en leucémie aigue mégacaryoblastique est rare en pratique courante avec peu de cas décrits dans la littérature.

Les causes de cette transformation sont inconnues et la survenue d'une phase blastique est imprévisible, bien que certaines anomalies génétiques peuvent être incriminées.

L'association de la leucémie aigue mégacaryoblastique fréquente à la myéloblastose rend le diagnostic encore plus difficile. La prise en charge est multidisciplinaire et le suivi doit être rigoureux, mais ils ne changent que rarement le pronostic souvent péjoratif.

REFERENCES

- [1] S. Faderl, M. Talpaz, Z. Estrov, et H. M. Kantarjian, « Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy », *Ann Intern Med*, vol. 131, no 3, p. 207-219, août 1999, doi: 10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00008.
- [2] P. A. Thompson, H. Kantarjian, et J. E. Cortes, « Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in 2015 », *Mayo Clin Proc*, vol. 90, no 10, p. 1440-1454, oct. 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.010
- [3] M. W. N. Deininger, J. M. Goldman, et J. V. Melo, « The molecular biology of chronic myeloid leukemia », *Blood*, vol. 96, no 10, p. 3343-3356, nov. 2000, doi: 10.1182/blood.V96.10.3343.
- [4] F. J. Giles, J. E. Cortes, H. M. Kantarjian, et S. M. O'Brien, « Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia », *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 18, no 3, p. 753-774, xii, juin 2004, doi: 10.1016/j.hoc.2004.03.005
- [5] W. Choi et al., « Four cases of chronic myelogenous leukemia in mixed phenotype blast phase at initial presentation mimicking mixed phenotype acute leukemia with t (9; 22) », *Annals of laboratory medicine*, vol. 34, no 1, p. 60, 2014.
- [6] L. Pagano et al., « Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials », *Leukemia*, vol. 16, no 9, Art. no 9, sept. 2002, doi: 10.1038/sj.leu.2402618.
- [7] S. T. Pullarkat et al., « Megakaryocytic blast crisis as a presenting manifestation of chronic myeloid leukemia », *Leuk Res*, vol. 32, no 11, p. 1770-1775, nov. 2008, doi: 10.1016/j.leukres.2008.02.025
- [8] M. K. Esfahani, E. L. Morris, J. P. Dutcher, et P. H. Wiernik, « Blastic phase of chronic myelogenous leukemia », *Curr. Treat. Options in Oncol.*, vol. 7, no 3, p. 189-199, mai 2006, doi: 10.1007/s11864-006-0012-y.
- [9] B. Calabretta et D. Perrotti, « The biology of CML blast crisis », *Blood*, vol. 103, no 11, p. 4010-4022, juin 2004, doi: 10.1182/blood-2003-12-4111.
- [10] M. Jarmuz et al., « Megakaryocytic blast crisis in a chronic myeloid leukemia patient with a rare variant of Philadelphia rearrangement t (9; 22; 22) and a constitutional translocation t (3; 7) », *Cancer Genet Cytogenet*, vol. 199, no 1, p. 45-47, mai 2010, doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.01.017
- [11] « The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia | Blood | American Society of Hematology ». <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization> (consulté le 14 mars 2021).
- [12] L. A. F. Pelloso, O. C. G. Baiocchi, M. L. L. F. Chauffaille, M. Yamamoto, V. T. M. Hungria, et J. O. Bordin, « Megakaryocytic blast crisis as a first presentation of chronic myeloid leukemia », *European Journal of Haematology*, vol. 69, no 1, p. 58-61, 2002, doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2002.01638.x>.
- [13] « Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia », *American Journal of Clinical Pathology*, Oxford Academic. <https://academic.oup.com/ajcp/article/127/4/642/1760248> (consulté le 9 novembre 2022).
- [14] A. Al-Shehri, A. Al-Seraihy, T. M. Owaidah, et A. F. Belgaumi, « Megakaryocytic blast crisis at presentation in a pediatric patient with chronic myeloid leukemia », *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, vol. 3, no 1, p. 42-46, janv. 2010, doi: 10.1016/S1658-3876(10)50056-6.
- [15] J. M. Bennett et al., « Criteria for the Diagnosis of Acute Leukemia of Megakaryocyte Lineage (M7) », *Ann Intern Med*, vol. 103, no 3, p. 460-462, sept. 1985, doi: 10.7326/0003-4819-103-3-460.
- [16] A. Orazi et al., « Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia », *Mod Pathol*, vol. 18, no 5, Art. no 5, mai 2005, doi: 10.1038/modpathol.3800348.
- [17] « Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919388/> (consulté le 15 mars 2021).
- [18] S. Luatti et al., « Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis », *Blood*, vol. 120, no 4, p. 761-767, juill. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-10-384651.
- [19] J. B. Bhattacharya, R. Gupta, et A. Samadhiya, « Acute megakaryoblastic blast crisis as a presentation manifestation of chronic myelogenous leukemia », *Blood Res*, vol. 52, no 2, p. 137-139, juin 2017, doi: 10.5045/br.2017.52.2.137
- [20] S. Fruehauf et al., « Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis », *Cancer*, vol. 109, no 8, p. 1543-1549, avr. 2007, doi: 10.1002/cncr.22535.
- [21] K. Ohyashiki et al., « Cytogenetic findings in adult acute leukemia and myeloproliferative disorders with an involvement of megakaryocyte lineage », *Cancer*, vol. 65, no 4, p. 940-948, févr. 1990, doi: 10.1002/1097-0142(19900215)65:4<940::aid-cncr2820650420>3.0.co;2-w.