

Une forme inhabituelle d'acutisation d'une leucémie myéloïde chronique : le sarcome myéloïde cérébral primitif

Hicham Eddou¹, Adil Boudhas², Ali Zinebi³, El Mehdi Mahtat¹, Mohammed Karim Moudden³, Mohammed El Baaj³, Kamal doghmi¹, Mohammed Mikdame¹

¹ Service d'hématologie clinique, hôpital militaire Mohammed V, Rabat, Maroc <hichameddou@gmail.com>

² Service d'anatomopathologie, hôpital militaire Mohammed V, Rabat, Maroc

³ Service de médecine interne, hôpital militaire Moulay Ismail Méknes, Maroc

Le sarcome myéloïde (SM) est une tumeur maligne rare caractérisée par la prolifération extramédullaire de précurseurs de la lignée myéloïde. Il peut infiltrer n'importe quels sites, surtout l'os et l'orbite. Nous rapportons le cas d'un patient, suivi quatre ans auparavant pour une leucémie myéloïde chronique en réponse moléculaire majeure sous imatinib mésylate, qui présentait un tableau d'hypertension intracrânienne en rapport avec une masse cérébrale. La biopsie stéréotaxique est revenue en faveur d'un SM. La rareté de la localisation cérébrale du SM pose généralement un problème de diagnostic, surtout dans leur forme primitive. Il faut savoir l'évoquer chez un patient porteur d'une leucémie myéloïde chronique, même s'il est en réponse cytogénétique ou moléculaire, et ne pas rattacher des céphalées ou des vomissements à de simples effets secondaires du traitement.

Mots clés : sarcome myéloïde, cerveau, leucémie myéloïde chronique, acutisation

Le sarcome myéloïde (SM), connu auparavant sous le nom de sarcome granulocyttaire ou chlorome, est une tumeur maligne rare caractérisée par la prolifération extramédullaire de précurseurs de la lignée myéloïde. Il peut infiltrer n'importe quels sites, notamment le système nerveux central [1]. Les atteintes intracrâniennes sont généralement extra-axiales, en continuité avec les méninges, alors que l'atteinte intraparenchymateuse est moins fréquente. Nous rapportons le cas d'une acutisation d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) révélé par un SM cérébral primitif.

Observation

Patient de 30 ans, suivi depuis 2010 pour une LMC en phase

chronique sous traitement par imatinib mésylate en réponse moléculaire majeure (RMM). En juin 2015, le patient présentait un tableau d'hypertension intracrânienne fait de céphalées, de vomissements et de brouillard visuel, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général (amaigrissement et sueurs nocturnes). L'examen clinique trouvait un patient obnubilé (score de Glasgow à 13), pâle, et fébrile à 38 °C sans syndrome tumoral (notamment pas de splénomégalie) ni hémorragique. L'hémogramme objectivait une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 110 g/L alors que les plaquettes et les globules blancs étaient normaux. Le myélogramme montrait une moelle riche sans excès de blastes. Le caryotype médullaire et la biologie moléculaire confirmaient la persistance

mt

Tirés à part : H. Eddou

doi:10.1684/met.2018.0681

de la réponse cytogénétique complète et de la RMM. Le reste du bilan biologique trouvait un syndrome inflammatoire (protéine C-réactive à 40 mg/L et une hyperfibrinémie à 7 g/L). Le bilan radiologique (tomodensitométrie [TDM] et imagerie par résonance magnétique [IRM] cérébrale) révélait la présence d'un processus cérébral frontopariétal droit avec un important effet de masse (*figure 1*). La biopsie stéréotaxique des masses cérébrales avec étude histologique montrait une prolifération tumorale maligne faite de cellules aux noyaux hyperchromatiques, arrondis ou incurvés, souvent nucléolés. Les mitoses y sont fréquentes. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales exprimaient l'antigène leucocytaire commun (LCA), le CD34 et la myéloperoxydase (MPO) et plus de 60 % des cellules marquaient le Ki67 (*figure 2*). Le diagnostic d'un SM cérébral signant l'acutisation de la LMC était retenu. La prise en charge thérapeutique consistait en une chimiothérapie d'induction type leucémie aiguë myéloblastique (daunorubicine 90 mg/m²/j pendant trois jours et cytarabine 200 mg/m²/j pendant sept jours) associée à un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération : le nilotinib. L'évolution était marquée par la régression des signes fonctionnels neurologiques en une dizaine de jours. Le scanner cérébral réalisé à J30 montrait une réduction important du processus intracérébral (*figure 3*). En raison d'une toxicité importante de l'induction (aplasie de soixante jours, aspergillose pulmonaire invasive et thrombopénie persistante), il a été décidé d'arrêter toute chimiothérapie et de continuer le traitement par nilotinib à 600 mg/j. Douze mois plus tard, le patient présentait une rechute hématologique explosive. Le patient décédait dans un tableau de choc septique.

Discussion

Le SM a été rapporté pour la première fois par Burns, en 1811. Il peut se développer sur n'importe quels sites avec une prédilection pour l'orbite, l'os, les ganglions lymphatiques, les tissus mous sous-cutanés et les viscères (estomac, utérus, etc.). Les localisations intracérébrales restent rares. Dans une étude sur 2 261 patients atteints de leucémie aiguë myéloblastiques (LAM), la prévalence de SM était de 9,7 % ; le système nerveux central n'était impliqué que dans 0,4 % des cas [2].

Le SM présente quatre modèles de développement :

- il peut survenir durant la phase active d'une LAM,
- il peut être une forme d'acutisation d'un syndrome myéloprolifératif chronique connu, comme c'est le cas de notre patient,
- il peut constituer une forme de rechute d'une leucémie des mois, voire des années, après la rémission, en particulier après la transplantation de moelle osseuse,
- il peut précéder le diagnostic d'une LAM chez des patients en bon état, sans atteinte médullo-sanguine (0,6 % des cas). Dans ce groupe de patients, l'évolution vers une LAM authentique survient dans 10,5 mois en moyenne après le diagnostic d'un SM [2].

La classification de l'Organisation mondiale de la santé établit trois catégories de sarcomes myéloïdes [3] :

- le sarcome granulocytaire, qui est le type le plus courant,
- le sarcome monoblastique, principalement composé de cellules monoblastiques,
- le troisième type, le moins souvent rencontré, constitué d'une prolifération de précurseurs appartenant aux

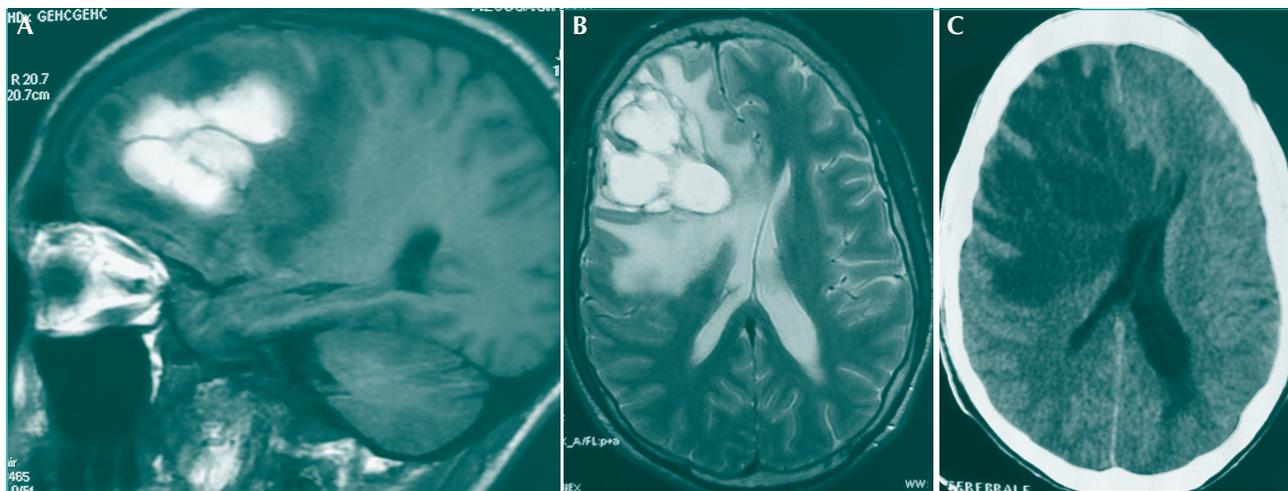


Figure 1. Images montrant un processus frontopariétal droit avec important effet de masse : (A) IRM : coupe sagittale, (B) IRM : coupe axiale, (C) TDM : coupe axiale.

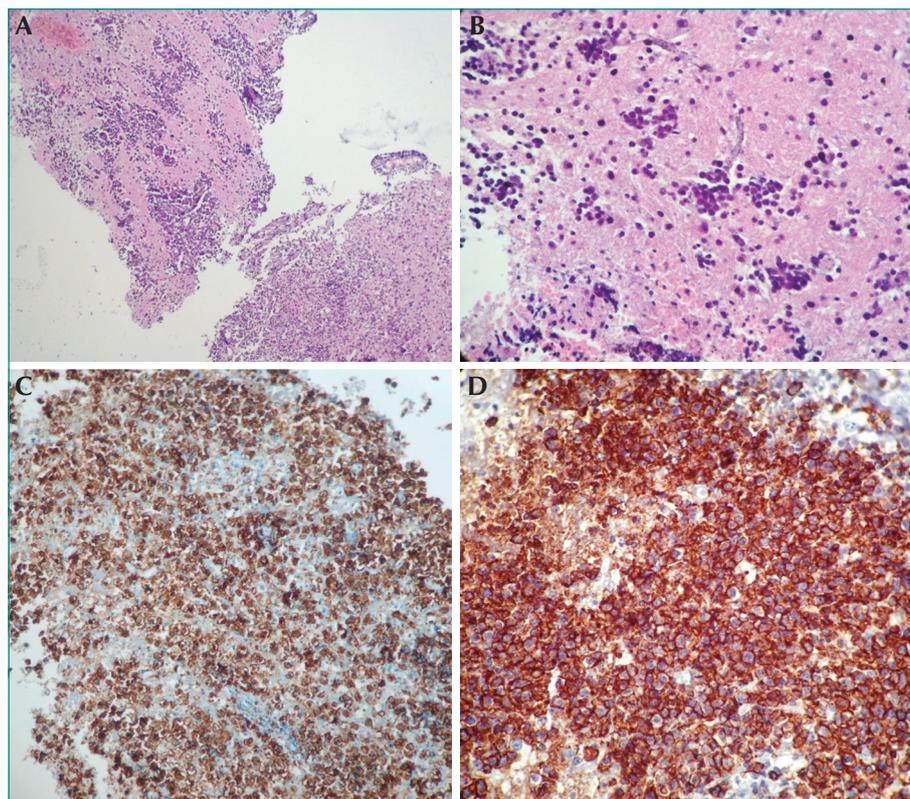


Figure 2. Coupes histologique et immunohistochimique montrant un parenchyme cérébral siège d'une prolifération blastique : (A) H&E faible grossissement, (B) H&E fort grossissement, (C) marquage à l'anti-CD34, (D) marquage à la myéloperoxydase.

trois lignées myéloïdes, et qui est généralement associée aux syndromes myéloprolifératifs chroniques

Les facteurs déclenchant l'apparition de ces SM sont mal connus. Le rôle des cellules myéloïdes humaines, appelées HSM1, qui peuvent adhérer au stroma de la peau, est incriminé dans la formation des SM cutanés. Une autre hypothèse implique des anomalies des molécules d'adhésion puisque 40 % des patients traités pour une LAM dont les cellules exprimaient le NCAM (*natural cell adhesion molecule*) ont développé un SM. Une autre étude a permis de relever une corrélation significative entre la prolifération extramédullaire et la coexpression de la chémokine MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) et de son récepteur, le CCR2 (*chémokine receptor type 2*).

Dans le cas du SM cérébral, les cellules leucémiques (CL) sont censées provenir de la moelle épinière localisée au niveau du crâne. Ces cellules peuvent migrer le long du canal du Haver pour atteindre le périoste puis la dure-mère avant d'envahir les espaces sous arachnoïdiens et périvasculaire. L'atteinte du parenchyme cérébrale résulte de la rupture de la glia limitans et de la pie-mère [4]. La difficulté du système immunitaire, par le biais des lymphocytes T CD8 et les cellules NK, à détecter les CL favorise la progression de la maladie.

L'atteinte du SNC dans le cadre de la LMC peut être expliquée par la faible pénétration de l'imatinib mésylate dans le liquide céphalo-rachidien en raison de la présence de P-glycoprotéine à la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, il a été démontré que la concentration du LCR en imatinib représente moins de 1 % de la concentration plasmatique – sachant qu'il faut une concentration d'au moins 30 % pour obtenir 50 % d'inhibition de cellules Bcr-Abl [5].

La traduction clinique du SM est non spécifique, liée au siège du processus. Dans le cas du SM cérébral, elle associe d'une manière variable un syndrome d'hypertension intracrânienne et un syndrome déficitaire [6].

Sur le plan morphologique, l'aspect est également très variable. La TDM trouve des lésions isodenses ou hyperdenses, centrales ou extra-axiales, rehaussées de façon homogène après injection du produit de contraste (même aspect chez notre patient). En IRM, ces lésions sont le plus souvent en hypo- ou en iso-signal en T1 et T2 par rapport à la substance grise, rehaussées après injection de gadolinium, en hypersignal en diffusion et pourvues d'un coefficient apparent de diffusion bas. Le SM est hypovascularisé en IRM de perfusion et la spectro-IRM objective un

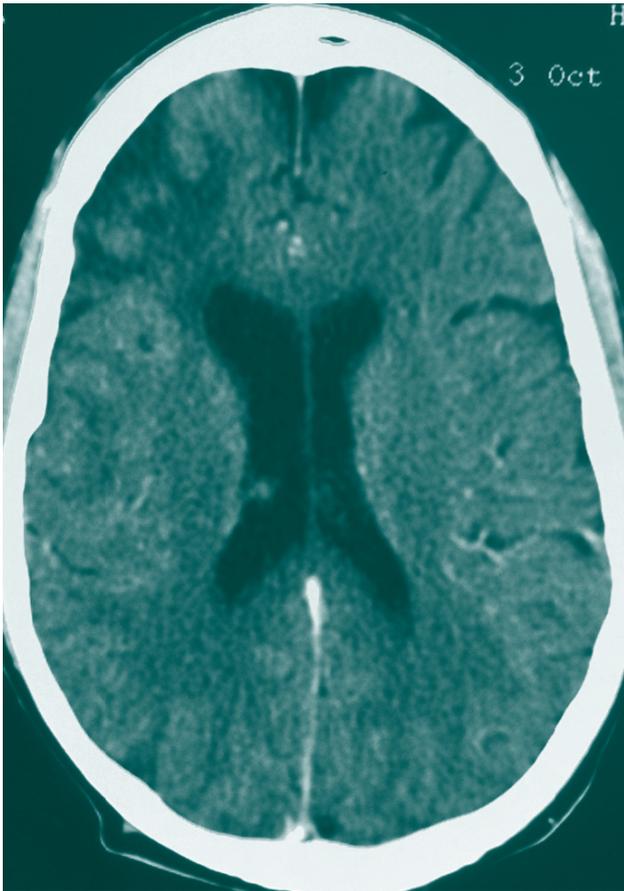


Figure 3. Coupe scanographique axiale à J30 de l'induction.

pic de choline [2]. Ces aspects radiologiques ne sont pas pathognomoniques, car ils peuvent cadrer avec d'autres pathologies telles qu'un méningiome, un lymphome ou un hématome.

Le diagnostic positif repose généralement sur une biopsie stéréotaxique avec étude anatomopathologique. À l'examen histologique, le SM pose souvent un problème de diagnostic différentiel avec les lymphomes, notamment dans les formes très immatures. Le diagnostic de certitude repose sur l'étude immunohistochimique ou l'immunophénotypage en suspension des cellules tumorales par cytométrie en flux, qui montrent un marquage par les anticorps dirigés contre les cellules de la lignée myéloïde, essentiellement anti-MPO, anti-CD15 et anti-CD68, associé à l'anti-CD34 (marqueur d'immaturité).

Jusqu'à présent, aucune anomalie cytogénétique ou moléculaire spécifique des SM n'a été identifiée, bien que certaines d'entre elles soient fréquemment rencontrées. On note par exemple :

- l'inversion du chromosome 16 (p13q22), impliquant le CBF β (*core binding factor β*) généralement associée aux LAM4 à éosinophiles,

- la translocation chromosomique t(8,21)(q22;q22),
- le transcrite AML1-ETO, classiquement associé aux LAM2 [7].

Une étude a noté que les SM qui surviennent chez les patients atteints de LAM avec t(8;21) ont une prédilection pour le SNC. D'autres anomalies peuvent se voir avec une fréquence moindre, telles que les t(1;11), del(16q), t(8;16), t(11q23), t(9;11), t(8;17) et la trisomie 8 ou 22 [5]. Sur le plan moléculaire, on dispose de peu de données dans le SM. La mutation NPM1, notée dans 50 % des LAM, n'est signalée que dans 14 % des MS et garde le même pronostic favorable.

En raison de la rareté de cette forme de LAM, aucun essai n'a encore été mené pour déterminer la meilleure prise en charge des SM. En raison du risque de dissémination leucémique leptoméningée, l'exérèse chirurgicale n'a pas de place dans la gestion des SM intraparenchymateux. Une chimiothérapie combinée, similaire à celle utilisée pour les LAM, est le traitement recommandé [8]. Des injections intrathécales de chimiothérapie peuvent être d'un grand apport, surtout en cas d'infiltration blastique du liquide céphalo-rachidien [9]. Concernant les rares cas de SM liés à une accusation de LMC, le recours aux inhibiteurs de tyrosine kinase s'impose [1]. La place de la radiothérapie, en combinaison avec la chimiothérapie, a également montré des résultats favorables [10]. Enfin, une greffe allogénique suivant la chimiothérapie d'induction peut réduire le risque de rechute de la maladie [7].

Conclusion

La rareté de la localisation cérébrale du SM pose généralement un problème de diagnostic, surtout en l'absence d'anomalie hématologique associée. Il faut savoir l'évoquer chez un patient porteur d'une LMC même s'il est en réponse hématologique ou cytogénétique complète voire une RMM et ne pas rattacher des céphalées ou des vomissements à de simples effets secondaires du traitement. Par ailleurs la route reste longue concernant la meilleure démarche thérapeutique pour ces localisations blastiques extramédullaires.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Lan TY, Lin DT, Tien HF, Yang RS, Chen CY, Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol* 2009; 122 : 238-46.
2. Cervantes GM, Cayci Z. Intracranial CNS manifestations of myeloid sarcoma in patients with acute myeloid leukemia : review of the literature and three case reports from the author's institution. *J Clin Med* 2015; 4 : 1102-12.

3. Pileri SA, Swerdlow SH, Campo E, *et al.* *Myeloid sarcoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, Fourth edition. Genève: OMS, 2008, 167-8.
4. Gunaldi M, Kara IO, Duman BB, Ercolak V BB. Primary intracerebral myeloid sarcoma. *Onkologie* 2012 ; 35 : 694-7.
5. Yokota A, Kimura S, Masuda S, *et al.* INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor suppresses the growth of Ph + leukemia cells in the central nervous system, and cyclosporine A augments its *in vivo* activity. *Blood* 2007 ; 109 : 306-14.
6. O'Brien CE, Saratsis AM, Voyadzis JM. Granulocytic sarcoma in a patient with blast crisis mimicking a chronic subdural hematoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 569-71.
7. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 3785-93.
8. Jun Q, Qu C, Yuanbo L, *et al.* Isolated primary intracranial myeloid sarcoma with neuromeningeal infiltration: a case report. *Oncol Lett* 2015 ; 9 : 1647-50.
9. Xiao RZ, Long ZJ, Xiong MJ, Wang WW, Lin DJ. Diagnosis and treatment of a patient with isolated spinal granulocytic sarcoma: a case report. *Oncol Lett* 2013 ; 5 : 1229-32.
10. Widhalm G, Dietrich W, Müllauer L, *et al.* Myeloid sarcoma with multiple lesions of the central nervous system in a patient without leukemia. Case report. *J Neurosurg* 2006 ; 105 : 916-9.