

ARTICLE ORIGINAL

Leucémie aigüe myéloïde cup-like nuclei : à propos d'un cas et revue de la littérature

Asma Bouassida¹,
Sarra Salem Fekih¹,
Wejden El Borgi,
Fatma Ben Lakhal¹,
Hend Ben Neji²,
Balkiss Meddeb²,
Emna Gouider¹

1 Laboratoire d'hématologie
biologique
Hôpital Aziza Othmana,
Tunis, Tunisie

2 Service d'hématologie clinique
Hôpital Aziza Othmana, Tunis,
Tunisie

Résumé

Le phénotype cup-like est une entité émergente des leucémies aigües myéloïdes. Nous rapportons le cas d'une leucémie aigüe myéloïde à cup-like nuclei avec une délétion FLT3 sans anomalie NPM1 chez une jeune femme. Le profil biologique était caractérisé par une hyperleucocytose, des blastoses sanguine et médullaire élevées, un profil immunophénotypique particulier qui rappelle la leucémie aigüe promyélocytaire et un caryotype normal. Reconnaître cette entité est indispensable pour éviter la confusion avec la LAP et bien orienter les analyses moléculaires.

Mots clés : leucémie aigüe myéloïde, cup-like nuclei, FLT3-ITD

Abstract

The cup-like phenotype is an emerging entity in acute myeloid leukemia. We report a case of cup-like acute myeloid leukemia with positive FLT3 deletion without NPM1 abnormality in a young woman. Its biological profile is characterized by hyper leukocytosis, important blood and medullary blastosis, a particular immunophenotypic profiler eminscent of acute promyelocytic leukemia and normal karyotype. Recognizing this entity is essential to avoid confusion with APL and to properly orient molecular analyzes.

Key words : acute myeloid leukemia, cup-like nuclei, FLT3-ITD

INTRODUCTION

Les noyaux de type cup-like nuclei (CLN) (noyaux avec invagination proéminente) sont reconnus comme un signe morphologique le plus souvent associé aux blastes de la leucémie aigüe myéloïde (LAM) [1, 2]. Ils sont associés à un caryotype normal, une absence de CD34 et HLA-DR et à une mutation des gènes tyrosine kinase 3 (FLT3) et/ou nucléophosmine 1 (NPM1) [1]. Nous rapportons un cas de LAM illustrant ce variant morphologique rare de blastes.

OBSERVATION

Une femme âgée de 39 ans, sans antécédents notables, a consulté pour un syndrome anémique fonctionnel avec des épisodes d'odynophagie depuis un mois.

L'examen clinique a mis en évidence des adénopathies cervicales et jugulo-carotidienne avec hypertrophie des amygdales et sans splénomégalie.

L'hémogramme a révélé une hyperleucocytose à 67 G/L, une anémie à 6 g/dL normochrome normocytaire arégénérative et une thrombopénie à 29 G/L. Le frottis sanguin a montré la présence de 90% de blastes d'aspect

myéloïde (Figure 1). Le bilan d'hémostase était sans anomalies. Une ponction sternale a été réalisée et a montré une moelle hyper cellulaire, envahie à 93% par des cellules blastiques de taille moyenne, à haut rapport nucléo-cytoplasmique. La chromatine était lâche, nucléolée, comportant parfois une invagination nucléaire et un cytoplasme basophile souvent granuleux sans bâtonnets d'Auer (Figure 2). L'aspect cytologique était

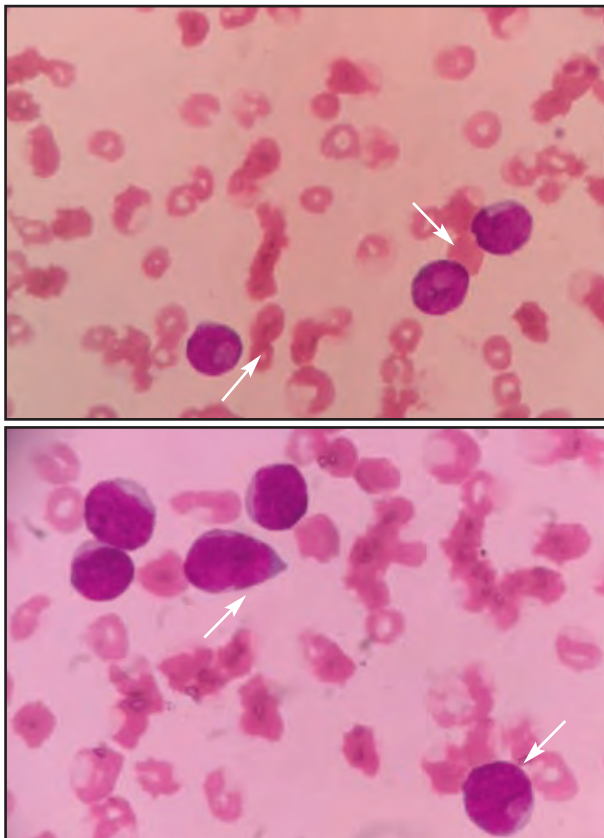


Figure 1: Cellules blastiques d'aspect CLN: blastes de taille moyenne, un cytoplasme avec quelques fines granulations azurophiles. La partie du noyau impliquée montre une couleur plus claire que la chromatine non affectée (Frottis sanguin, May Grunwald Giemsa, grossissement x100)

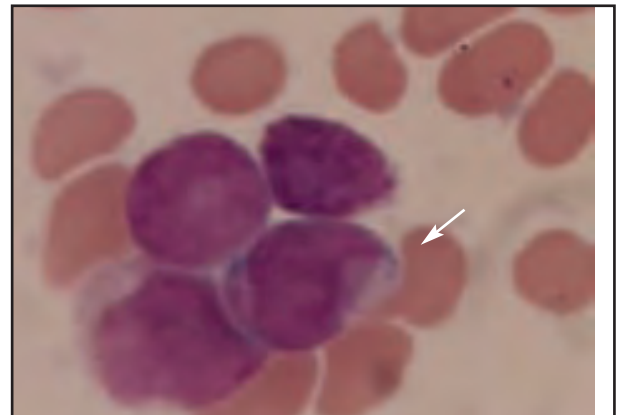
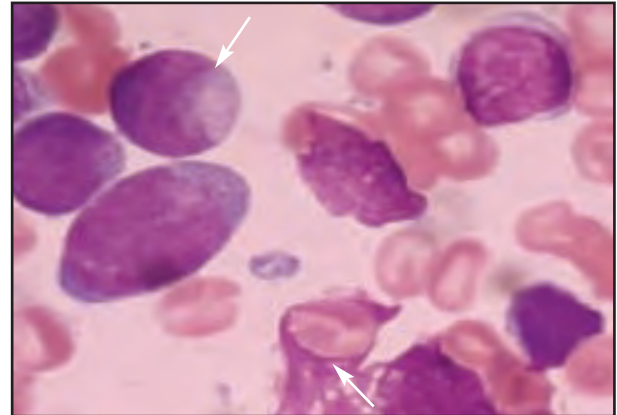


Figure 2: Cellules blastiques d'aspect CLN : blastes de taille moyenne, un cytoplasme avec quelques fines granulations azurophiles. La partie du noyau impliquée montre une couleur plus claire que la chromatine non affectée (Myélogramme, May Grunwald Giemsa, grossissement x100)

en faveur d'une LAM (leucémie aigüe myéloïde) I selon la classification FAB (Franco-Américano-Britannique). Néanmoins, la présence de 11% de blastes de type CLN a été notée. L'analyse immunophénotypique a objectivé la filiation myéloïde de la prolifération tumorale avec une positivité des marqueurs cMPO, CD33, CD38, CD117 et absence d'expression de CD34 et HLA DR. Le caryotype conventionnel n'a pas montré d'anomalies clonales et la biologie moléculaire a mis en évidence une duplication en tandem du gène FLT3.

Ainsi, le diagnostic d'une LAM CLN (leucémie aigüe myéloïde à cup-likenuclei) avec mutation isolée du FLT3-ITD (duplication en tandem interne) a été posé et un traitement d'induction à base d'aracytine et d'idarubicine a été instauré avec obtention de rémission. La patiente a par la suite bénéficié de deux cures de consolidation suivies d'une allogreffe phéno-identique qui a permis de maintenir la rémission complète.

DISCUSSION

La LAM CLN a été décrite pour la première fois en 1994 [3]. Il s'agit d'une entité rare qui se distingue des autres LAM sur les plans cytologique, phénotypique, cytogénétique et moléculaire. Bien qu'elle soit de plus en plus décrite dans la littérature, elle ne fait pas partie de la classification des LAM de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016. Les caractéristiques biologiques des LAM CLN de certaines études de la littérature sont résumées dans le tableau I.

La LAM CLN est définie par la présence d'au moins 10% de blastes dans le sang périphérique et/ou la moelle ayant une invagination qui couvre plus que 25% du noyau [4-6] et dont l'examen ultrastructural montre qu'elle est occupée par une collection de mitochondries, lysosomes et réticulum endoplasmique [7, 8]. Cette invagination nucléaire donne l'aspect de « cup-like » ou de bouche de poisson « fishmouth » [4-6]. Toutefois, elle peut être plus étendue et donner un aspect nucléaire bilobé. Cet aspect peut prêter à confusion avec les LAP (leucémies aiguës promyélocytaïres) [5]. En effet, ces blastes à noyau contourné voire même bilobé, associé à la granulation du cytoplasme sans bâtonnets d'Auer en fagot pourrait évoquer la LAP dans sa forme variante [9-11]. Toutefois, les LAM CLN peuvent correspondre à d'autres LAM selon la classification FAB. Kroschinsky et al., ont trouvé dans leur série portant sur 55 patients atteints de LAM CLN (parmi 266 LAM) que 62% étaient classées M1 ou M2 selon la classification FAB [12]. Les LAM CLN de la série de Chen et al., (24 patients) étaient également toutes classées LAM1 selon la classification FAB et ont représenté 1% de la totalité des LAM et 20% des LAM1 [13]. Ceci rejoint le cas que nous présentons : la LAM CLN était classée LAM1 selon la classification FAB.

Par ailleurs, cet aspect CLN n'est pas spécifique des LAM. En effet, des blastes CLN ont été aussi rapportés chez des patients atteints de LAL-B (leucémie aigüe lymphoblastique B). Richardson *et al.*, qui ont rapporté des blastes CLN dans une LAL-B de l'enfant avec un caryotype normal et une délétion d'IKZF1 (Ikeros Zinc Finger Protein 1) [14]. Le gène IKZF1 code pour un facteur de transcription Ikeros, qui est un régulateur essentiel de la différenciation lymphoïde [15]. De même, Li et al., ont trouvé 1,2% de blastes CLN parmi une série de 425 LAL-B avec présence de la délétion IKZF1 [16]. Rieu *et al.*, ont également rapporté 30% de blastes CLN dans le myélogramme d'une patiente atteinte de LAL-B et présentant une mutation de l'oncogène KRAS [17]. Les LAM CLN ont un profil biologique particulier. Chen et al., ont comparé en 2009 un groupe de LAM1 CLN vs un groupe contrôle de LAM1 et ont retrouvé que les LAM1 CLN étaient significativement associées à un pourcentage de blastes médullaires ($p=0.016$), un degré d'expression de la MPO (myéloperoxydase) ($p=0.001$) et un taux de D-dimères plus élevés ($p=0.001$) [18]. Kroschinsky *et al.*, ont rapporté dans leur étude un pourcentage de blastes CLN plus élevé dans le sang périphérique que dans la ponction médullaire (2.0% vs 0.5%) et un pourcentage de CLN corrélé au nombre total de blastes ($p<0.01$) [12].

La LAM CLN présente un profil immuno-phénotypique particulier associant la positivité des marqueurs myéloïdes CD13, CD33, CD117 et la MPO avec une double négativité HLA-DR et CD34 qui porte à confusion avec la LAP [1, 2, 4-6, 9, 12, 18]. Dans notre observation, ce même profil immunophénotypique a été rapporté avec une différence pour le CD13 que nous n'incluons pas dans le panel LAM. Une lecture attentive du myélogramme et du frottis sanguin à la recherche de bâtonnets d'Auer en fagots est essentielle car de point de vue immunophénotypique, les profils des LAP et des LAM CLN sont semblables.

En outre, les blastes de la LAM CLN n'expriment souvent pas le marqueur aberrant CD7 [3, 5, 18, 19]. Nombreuses études ont également signalé l'absence de ce marqueur. Le profil immunophénotypique des LAM CLN reste inchangé quel que soit le profil moléculaire. Le caryotype est le plus souvent normal dans les LAM CLN. En effet, Wang *et al.*, rapportent 83,8% de caryotypes normaux contre 54,8% dans le groupe témoin [11]. Ceci a également été rapporté par Chen et al., qui ont trouvé 86% de caryotypes normaux ($p=0.003$) [18].

Des anomalies moléculaires associées aux LAM CLN ont été rapportées dans plusieurs études notamment les mutations FLT3 ITD et/ou NPM1 qui y étaient significativement associées [1, 5, 11, 12, 18]. Chez notre patiente, seule la mutation FLT3 a été retrouvée. Toutefois, une mutation del'IDH (isocitrate dehydrogénase) a été aussi

rapportée dans l'étude de Rakheja *et al.*, qui ont mis en évidence une association entre la présence de la mutation IDH et les LAM CLN ($p < 0,05$) ainsi qu'une triple mutations (IDH,NPM1 et FLT3) chez 60% des LAM CLN [20].

Bien que la détermination de telles mutations soit recommandée par l'OMS vu leur valeur pronostique, la LAM avec des mutations FLT3-ITD n'est pas considérée comme une entité distincte [21].

Un caryotype normal ainsi qu'une mutation NPM1 chez un adulte atteint d'une LAM témoignent d'un bon pronostic. Cependant, la mutation FLT3-ITD est associée à un mauvais pronostic [4, 22, 23]. Ce dernier est encore plus sombre en cas de coexistence des deux mutations NPM1 et FLT3 qui peut atteindre jusqu'à 40% des cas [24]. L'émergence de nouvelles thérapies ciblées contre la FLT3, comme la sorafénib, est prometteuse de meilleurs résultats [23].

Tableau I : Profil biologique des LAM CLN avec mutation FLT3 et/ ou NPM1

Etudes	Cut off du % de positivité	Nombre total des LAM CLN	AML1/2 selon FAB (%)	Perte du HLADR (p)	Perte du CD34 (p)	Cytogénétique normale (p)	FLT3-ITD (p)	NPM1 (p)
Kussik et al (USA, 2004) [5]	10	19/500	NM	< 0,01	<0,001	<0,001	<0,001	NF
Kroschinsky et al (Allemagne, 2008) [12]	5	55/266	62	0,443	0,001	0,004	0,001	<0,001
Chen et al (USA, 2009) [18]	10	35/3500	100	0,001	<0,0001	0,003	0,002	<0,0001
Park et al (Corée du sud, 2013) [1]	10	44/208	56,9	NM	0,000	NM	0,000	0,000
Wang et al (Chine, 2018) [11]	NM	43/170	100	<0,01	<0,01	NM	<0,01	<0,01

NM : non mentionné

CONCLUSION

La LAM CLN est de plus en plus connue et décrite dans la littérature. Elle est caractérisée par un profil biologique particulier: hyperleucocytose, blastose massive, cellules blastiques marquées par une invagination

nucléaire et un immunophénotypage stéréotypé. Souvent associé à un caryotype normal, cet aspect cyto- logique est fortement prédictif d'anomalies moléculaires touchant NPM1 et/ou FLT3 ayant un impact pronostic.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Park BG, Chi H-S, Jang S, Park CJ, Kim DY, Lee JH, *et al.* Association of cup-like nuclei in blasts with FLT3 and NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2013;92(4):451-7.

2. Carluccio P, Mestice A, Pastore D, Delia M, Ricco A, Russo-Rossi A, *et al.* Immunophenotypic and molecular features of 'cuplike' acute myeloid leukemias. *Eur J Haematol* 2014;92(2):121-6.

3. Amy A, Scott DRH, Kenneth J. Kopecky, Frederick R. HLA-DR-, CD33+, CD56+, CD16- Myeloid/Natural Killer Cell AcuteLeukemia: A Previously Unrecognized Form of Acute Leukemia Potentially Misdiagnosed as French-American-British Acute Myeloid Leukemia *Blood J.* 1994; 84 244-255.
4. Jost E, Herwartz R, Hoß M, Vankann L, Fuchs R. Cup-like blasts in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2015;90(9):847-8.
5. Kussick SJ, Stirewalt DL, Yi HS, Sheets KM, Pogosova-Agadjanian E, Braswell S *et al.* A distinctive nuclear morphology in acute myeloid leukemia is strongly associated with loss of HLA-DR expression and FLT3 internal tandem duplication. *Leukemia.* 2004;18(10):1591-1598.
6. Bennett JM, Pryor J, Laughlin TS, Rothberg PG, Burack WR. Is the Association of “Cup-like” Nuclei With Mutation of the NPM1 Gene in Acute Myeloid Leukemia Clinically Useful? *Am J Clin Pathol* 2010;134(4):648-52.
7. Bain BJ, Heller M, Toma S, Pavlů J. The cytological features of NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2015;90(6):560.
8. Kamoda Y, Shimomura D, Tsuda K, Hayashida M, Fukuzuka K, Izumi K, *et al.* Acute myeloid leukemia with cup-like nuclear morphology, highlighting the electron microscopic features. *Tenri Medical Bulletin.* 2017; 20(1):26-37.
9. Élisabeth AK, Anne VB, Loïc F, Wajed A, Jamile F, Bruno C, *et al.* Caractéristiques biologiques des LAM à cup-like nuclei, une entité rare associée à une mutation de NPM1 et de FLT3 : confusion diagnostique possible avec une leucémie aiguë promyélocytaire variant microgranulaire ; à propos de trois cas. *Hématol* 2013;19(4):279-84.
10. Robinson E, Van Siclen C. Acute Myelogenous Leukemia with Cup like Nuclei. *Lab Med Fall.* 2015; 46:93-97.
11. Wang Y, Qiao C, Guo R, Wang H, Yang H, Qiu H-R, *et al.* Analysis of Clinical and Laboratory Features of Patients with Acute Myeloid Leukemia(AML)-M1/M2 with Cuplike Nuclei Morphology. *Zhongguo J Exp Haematol* 2018;26(4):958-63.
12. Kroschinsky FP, Schakel U, Fischer R, Mohr B, Oelshlaegel U, Repp R *et al.* Cup-like acute myeloid leukemia: new disease or artificial phenomenon?. *Haematologica* 2008;93(2):283-286. 2008.
13. Chen W, Rassidakis GZ, Li J, Routbort M, Jones D, Kantarjian H, *et al.* High frequency of NPM1 gene mutations in acute myeloid leukemia with prominent nuclear invaginations (“cuplike” nuclei). *Blood* 2006;108(5):1783-4.
14. Richardson AI, Li W. Cuplike nuclear morphology in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;132(4):457-.
15. René M, Frank NvL, Blanca S. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2018;103(4):565-574.
16. Li W, Cooley LD, August KJ, Richardson AI, Shao L, Ahmed AA, *et al.* Cuplike nuclear morphology is highly associated with IKZF1 deletion in pediatric precursor B-cell ALL. *Blood* 2019;134(3):324-329.
17. Rieu J-B, Coster L, Corre J, Tavitian S, Recher C, Huynh A, *et al.* A case of cup-like blasts associated with B-lymphoblastic leukemia without NPM1 and FLT3 internal tandem duplication mutations. *Eur J Haematol.* 2020;n/a(n/a).
18. Chen W, Konoplev S, Medeiros LJ, Koeppen H, Leventaki V, Vadhan-Raj S, *et al.* Cuplike nuclei (prominent nuclear invaginations) in acute myeloid leukemia are highly associated with FLT3 internal tandem duplication and NPM1 mutation. *Cancer* 2009;115(23):5481-5489.
19. Wetzler M, McElwain BK, Stewart CC, Blumenson L, Mortazavi A, Ford LA, *et al.* HLA-DR antigen-negative acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2003;17(4):707-715.
20. Rakheja D, Konoplev S, Su M, Wheeler D, Muzny DM, Ruvolo VR, *et al.* High incidence of IDH mutations in acute myeloid leukaemia with cuplike nuclei. *Br J Haematol* 2011;155(1):125-128.
21. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010;115(3):453-74.
22. Tüfekçi Ö, Erdem M, Ören H, Yılmaz S. Cup-like Blasts in 2 Pediatric Patients With NPM-1-Positive Acute Myeloid Leukemia. *J Ped Hematol/Oncol* 2018;40(4).
23. Fe Joibi K, Ibrahim S, Shafii NF, Mat Jusoh SA, Mustaffa R, Johan MF, *et al.* Clinical and Laboratory Findings of Cup-Like Nuclei in Blasts with FLT3 Mutation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Case Report. *Ir J Ped Haematol Oncol* 2019;9(4):271-5.
24. Pulkit Rastogi SN, Neelam Varma, Subhash Varma. Immunohistochemical Detection of NPM1 Mutation in Acute Myeloid Leukemia and its Association With Cup-like Nuclear Morphology of Blasts. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24(4) 261-267.