

# Leucémie aiguë myéloïde avec inversion du chromosome 16 : discordance cytologique, immunophénotypique et cytogénétique

## *Acute myeloid leukemia with inversion of chromosome 16: cytological, immunophenotypic and cytogenetic disruption*

Safaa Mghinia<sup>1</sup>  
Mohamed Zaidani<sup>2</sup>  
Nazha. Hda<sup>3</sup>  
Khadija Gamraoui<sup>1</sup>  
Bouchra Oukkache<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie,  
CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

<sup>2</sup> Unité d'hématologie,  
Hôpital Hassan II, Settat, Maroc

<sup>3</sup> Laboratoire HDA d'analyses  
médicales, Casablanca, Maroc

**Résumé.** Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec inversion du chromosome 16 (inv(16)) sont essentiellement associées à la forme LAM4 éosinophile appartenant au groupe à pronostic favorable des LAM. Nous rapportons le cas d'un jeune homme de 18 ans présentant une leucémie aiguë myéloïde avec inv(16) inhabituelle. Les explorations cytologiques, phénotypiques et cytogénétiques ont montré une divergence par rapport à celles de la littérature. En effet, le myélogramme met en évidence une infiltration médullaire par des éléments bloqués au stade de myéloblastes/promyélocytes, contenant des bâtonnets d'Auer regroupés parfois en fagots dans les blastes, promyélocytes et polynucléaires neutrophiles. Devant cet aspect pathognomonique, le diagnostic de LAM type M3 est évoqué mais rapidement mis en doute par les résultats de l'immunophénotypage en faveur d'une LAM avec maturation (M2). Le caryotype et la FISH objectivent une anomalie récurrente « cytologiquement inattendue », l'inv(16) (p13,q22) associée à une trisomie 22.

**Mots clés :** leucémie aiguë myéloïde, inv(16), polynucléaires neutrophiles en fagot

**Abstract.** Acute myeloid leukemia (AML) with inv(16) is primarily associated with the eosinophilic LAM4 form belonging to the favorable prognosis group of AML. We report the case of an 18-year-old man with acute myeloid leukemia with unusual inversion of chromosome 16. Cytological, phenotypic and cytogenetic investigations showed a divergence from those in the literature. Indeed, the myelogram shows a medullary infiltration by elements blocked at the stage of myeloblasts/promyelocytes, containing Auer rods grouped sometimes in fagots in blasts, promyelocytes and neutrophils. In view of this pathognomonic aspect, the diagnosis of AML type M3 is mentioned but quickly questioned by the results of immunophenotyping in favor of a maturing AML (M2). The karyotype and the FISH later objectify a recurrent anomaly "cytologically unexpected" inversion 16 (p13, q22) associated with trisomy 22.

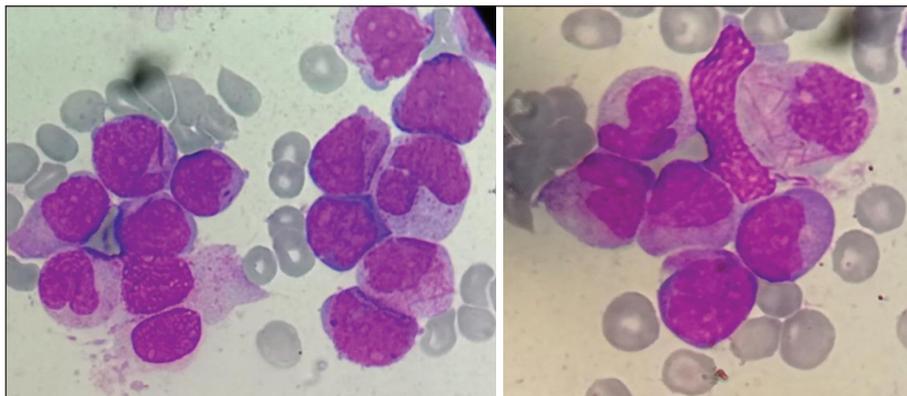
**Key words:** acute myeloid leukemia, inv(16), neutrophils in fagot

Article reçu le 20 juin 2019,  
accepté le 11 mars 2020

Les LAM avec inv(16) représentent 5 à 8 % des cas de LAM et peuvent survenir à tous les âges, mais surtout chez les adultes jeunes. Cette anomalie cytogénétique implique les gènes CBF bêta et MYH11.

Elle se caractérise habituellement par la présence d'éosinophiles anormaux dans la moelle osseuse avec un aspect classique de leucémie aiguë myélomonocytaire. Dans 40 % des cas, on observe des anomalies secondaires (trisomie 22, trisomie 8, et plus rarement des lésions 7q ou trisomie 21) ; la trisomie 22 est assez spécifique de l'inv(16). L'objectif de notre publication est de rapporter le cas d'une leucémie aiguë myéloïde avec inv(16) de

**Correspondance :** S. Mghinia  
<safaamgh@gmail.com>



**Figure 1.** Nombreux blastes avec présence de bâtonnets d'Auer parfois en fagots.

présentation inhabituelle. En effet, Les explorations cytologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques ont montré une divergence par rapport aux anomalies habituellement rencontrés dans ce type de LAM.

### L'observation

A.S. âgé de 18 ans, s'est présenté en consultation d'hématologie après apparition récente de 2 semaines d'adénopathies cervicales associées à une gingivorragie dans un contexte de fatigue extrême et amaigrissement de 3 kg.

Cliniquement, le patient présente des adénopathies cervicales bilatérales centimétriques, un abdomen souple avec une discrète splénomégalie, une hépatomégalie avec une flèche hépatique de 14 cm ; nous avons noté la présence de pétéchies et ecchymoses éparses ; par ailleurs, le reste de l'examen clinique ne révèle aucune anomalie.

L'hémogramme a objectivé l'existence d'une hyperleucocytose (15 G/L) avec présence de blastes circulants, d'une anémie modérée (82 g/L) normochrome normocytaire et d'une thrombopénie sévère (6 G/L). L'hémostase et la coagulation sont normales.

Suite au bilan initial, un myélogramme avec immunophénotypage et caryotype sont réalisés en urgence le jour de l'admission du patient.

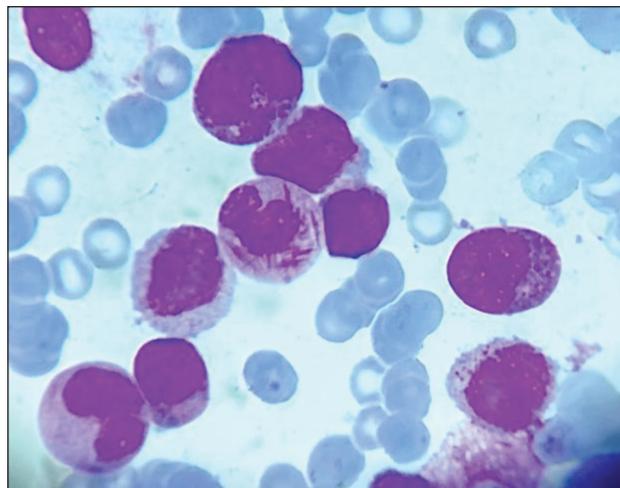
Le myélogramme (réalisé avant l'administration de tout traitement) met en évidence une moelle riche, constituée de 90 % de cellules blastiques, à noyau à chromatine réticulée, nucléolée, à cytoplasme basophile, contenant des granulations azurophiles, avec présence de bâtonnets d'Auer parfois en fagots (figure 1) ; la réaction à la myéloperoxydase (MPO) est positive. La lignée granuleuse est diminuée et présente des neutrophiles contenant parfois des bâtonnets d'Auer en fagots également (figure 2). Les lignées érythroblastique et mégacaryocytaire sont quasiment absentes.

En conclusion, le tableau cytologique est typique d'une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP ou M3).

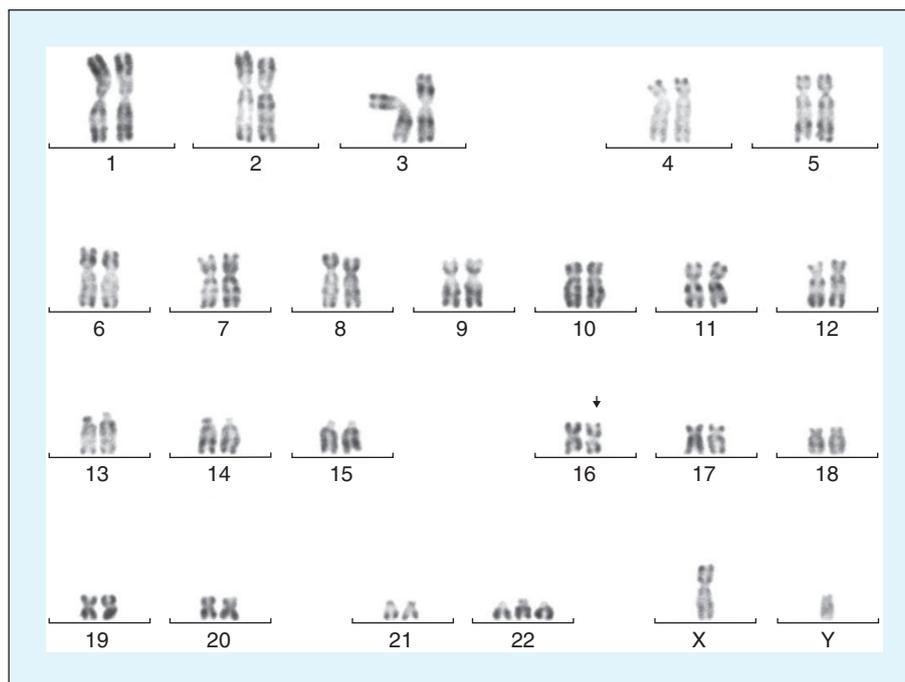
Paradoxalement, l'immunophénotypage sur moelle montre la présence d'une population blastique exprimant les marqueurs CD34 (91,9 %), HLA DR (89,2 %) ainsi que des marqueurs myéloïdes CD33 (57,2 %), CD13 (89,4 %), CD117 (77,9 %) et la MPOc (40,8 %) ; les marqueurs lymphoïdes sont négatifs et les marqueurs CD14 et CD16 sont également négatifs (respectivement à 15,5 % et 12,7 %). Cet aspect immunophénotypique est plutôt en faveur d'une leucémie aiguë myéloblastique avec maturation blastique (type M2).

Le caryotype conventionnel médullaire met en évidence une autre discordance en montrant la présence d'une inv(16) associée à une trisomie 22 (figure 3) ; la formule chromosomique (selon ISCN 2016) est la suivante : 47,XY,inv(16)(p13,q22),+22 [15]/46,XY[10].

L'étude par *fluorescence in situ hybridation* (FISH) confirme le résultat précédent en montrant sur 200 mitoses examinées (Sonde Utilisée : Vysis LSI CBF6 (16q22) Dual Color Break Apart Rearrangement Probe) que 67 %



**Figure 2.** PNN contenant des bâtonnets d'Auer en fagots.



**Figure 3.** Inv(16) et trisomie 22 au caryotype conventionnel médullaire.

des cellules observées présentent un remaniement du locus CBFb en 16q22[inv(16)][134/200].

La recherche du transcrite PML-RARA n'a pas été effectuée après la mise en évidence de l'inv (16) et le remaniement du locus CBFb en 16q22.

L'étude de la biologie moléculaire des 3 gènes CEBPA, FLT3 et NPM1 ne montre pas de mutations détectables.

## Traitement

Sur le plan thérapeutique, le patient a reçu un traitement initial par acide trans-rétinoïque (ATRA) suite aux résultats du myélogramme, puis arrêté 4 jours plus tard après la confirmation de l'absence de la translocation (15 ; 17) obligatoire pour le diagnostic d'une LAP et la mise en route d'un tel traitement.

Le traitement a alors été poursuivi par une chimiothérapie d'induction classique (3+7) associant anthracyclines (idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours) et anti-métabolite (cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours).

## Discussion

Le diagnostic de leucémie aiguë (LA) repose à la fois sur les caractéristiques cliniques et un faisceau d'arguments

cytologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire.

Le cas de notre patient présente une discordance inhabituellement rencontrée entre les résultats de la cytologie et ceux de l'immunophénotypage et le caryotype.

Sur le plan cytologique, la présence des blastes hypergranuleux contenant de très nombreux corps d'Auer qui s'organisent parfois en fagots dans le cytoplasme des cellules est souvent pathognomonique de leucémie à promyélocytes (M3). De manière inhabituelle, on note la présence de quelques polynucléaires renfermant des corps d'Auer en fagots.

Les corps d'Auer en fagots sont plus vus dans les cellules en maturation que dans les blastes. En absence de l'ATRA, cette différenciation spontanée n'a pas pu être expliquée et fait partie de l'atypie de ce cas.

Suite à ce résultat, l'immunophénotypage réalisé au diagnostic et avant toute thérapeutique était en faveur d'une LAM de type M2.

Cette première discordance entre cytologie et immunophénotypage a compliqué l'approche thérapeutique. En effet, devant une telle présentation cytologique pathognomonique, on ne peut s'empêcher de considérer l'urgence de traiter la maladie comme LAM3 tout en attendant la confirmation par la cytogénétique.

Cette dernière présentera une deuxième discordance en objectivant une anomalie cytogénétique récurrente habituellement associée au LAM de type M4 éosinophile qui

est l'inv(16) et qui permet de classer ce cas de LAM en groupe de pronostic favorable.

La revue de la littérature montre que les discordances cyto-logiques, immunophénotypiques et cytogénétiques dans les LAM sont très rares [1-3].

Une étude menée afin d'établir la relation entre les résultats morphologique et immunologique confirme la rareté de ces discordances, observées chez 7 patients sur 169 cas inclus dans cette étude (4,1 %) [4].

On a observé plusieurs tentatives pour établir une corrélation entre la classification FAB et des sous-groupes immunologiques, mais aucun phénotype spécifique de chaque groupe FAB n'a pu être identifié, du fait des nombreux aspects morphologiques de la lignée myéloïde [5, 6]. On observe toutefois des associations fréquentes.

En effet, il est possible dans des rares situations d'avoir des blastes ressemblant à ceux de la LAM type M3 (renfermant des bâtonnets d'Auer en fagots) et exprimant des marqueurs évoquant une LAM (type M2). La présence de bâtonnets d'Auer dans les neutrophiles peut également être rencontrée dans les LAM avec t(8;21) [1], mais leur aspect en fagots n'est pas décrit dans la littérature.

Par contre, selon Hurt *et al.*, l'inv(16) est rarement retrouvée dans des LAM type M1, M2, M5 ou M4 non éosinophile ou encore des myélodysplasies [7]. Zandecki et Genevieve ont d'ailleurs cité en 2011 un cas de LAM5b FAB classée dans le groupe 1 OMS en raison de la présence de l'inv16(p13q22) et réarrangement MYH11-CBFbeta [8].

Par ailleurs, la trisomie 22 est retrouvée habituellement chez les sujets jeunes, comme chez notre patient, son association à l'inv(16) semble améliorer le pronostic par rapport aux cas isolés. Cette association augmente également le risque de rechute neuroméningée de la LAM, d'où l'intérêt d'une prophylaxie du système nerveux central par injection de chimiothérapie intrathécale triple [9].

Notre patient présente donc une LAM de bon pronostic (Groupe 1 de la classification OMS 2008), avec anomalie cytogénétique favorable Inv(16)), sans qu'il s'agisse d'une cytologie de LAM 4 éosinophile mais plutôt et de façon surprenante celle d'une LAM3 (avec des bâtonnets d'Auer en fagots dans les blastes et les neutrophiles) et une cytométrie de LAM type M2.

Le traitement du patient a permis de le mettre en rémission clinique, cytologique et médullaire au bout de 32 jours de la première cure d'induction. L'évaluation de la maladie résiduelle (par étude quantitative du transcrit CBFb-MYH11)

réalisée après la première cure de consolidation et à la fin du traitement a été négative, épargnant au patient le recours à une allogreffe de moelle osseuse.

## Conclusion

Les LAM avec inv(16) sont des LAM de bon pronostic avec une image cytologique souvent en rapport avec le type M4 éosinophile. La cytométrie présente aussi des caractéristiques particulières à cette maladie. Néanmoins, les discordances entre ces différents éléments, aussi rares soient-elles, ne doivent pas représenter une source de confusion diagnostique. Le pronostic reste essentiellement dicté par la cytogénétique et la biologie moléculaire.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

1. Jaffe ES, Swerdlow SH, Campo E, Pileri S, Harris NL, Thiele J, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France : IARC, 2008.
2. Marinier A, Malfuson JV, Konopacki J, Foissaud V, Samson T. Leucémie aiguë myéloïde à t(8;21) : présentation cytologique et immunophénotype inhabituels. *Ann Biol Clin* 2014 ; 72(1) : 120-3.
3. Laïbe S, Arnoulet C, Lafage-Pochitaloff M, Sainty D. Forme pseudo-myélocytaire d'une LAM avec maturation et translocation (8;21). *Spectra Biol* 2006 ; 51 : 29-32.
4. Boban D, Sucić M, Marković-Glamocak M, Uzarević B, Batinić D, Marusić M, *et al.* Correlation of morphological FAB classification and immunophenotyping: value in recognition of morphological, cytochemical and immunological characteristics of mixed leukaemias. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A(8) : 1167-72.
5. Campos L, Guyotat D, Archimbaud E, Devaux Y, Treille D, Larese A, *et al.* Surface marker expression in adult acute myeloid leukaemia: correlations with initial characteristics, morphology and response to therapy. *Br J Haematol* 1989 ; 72(2) : 161-6.
6. Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, Arthur DC, Mrózek K, Strout MP, *et al.* Acute myeloid leukemia with 11q23 translocations: myelomonocytic immunophenotype by multiparameter flow cytometry. *Leukemia* 1998 ; 12(3) : 317-25.
7. Huret JL. inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22), del(16)(q22). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 1999 ; 3(3) : 147-9.
8. Zandecki M, Genevieve F. Confrontation en cytologie hématologique. *CHU d'Angers* 2011, <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/>.
9. Huret JL. +22 or trisomy 22 (solely?). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2000 ; 4(1) : 19.