

Leucoblastose et dysmégacaryocytopoïèse transitoires avec clone 46, XX+21, t(5;7), chez un nouveau-né trisomique 21

JL Lai¹, M Zandecki³, J Weill², A Cosson³, C Ponte² et M Deminatti¹

¹ Service de Génétique, Faculté de Médecine, 1, place de Verdun, F-59045 Lille Cedex

² Service de Pédiatrie B, Hôpital A. Calmette, CHU de Lille, F-59037 Lille Cedex

³ Laboratoire Central d'Hématologie, Hôpital A. Calmette, CHU de Lille, F-59037 Lille Cedex

Résumé. Nous rapportons le cas d'un enfant trisomique 21 qui présentait une leucoblastose néonatale. Le caryotype établi sur cultures de lymphocytes et de fibroblastes est à formule chromosomique 47, XX+21. Le caryotype médullaire à 13 jours de vie met en évidence un clone anormal trisomique 21 à 46 chromosomes à la suite d'une translocation centro-mérique ou péricentromérique des bras longs des chromosomes 5 et 7, soit la formule chromosomique 46, XX, -5, -7, t(5qter → cen → 7qter), +21. Ce clone est présent dans les mitoses spontanées sanguines. Il disparaît à 75 jours de vie en même temps que la blastose anormale. L'intérêt de cette observation réside dans la présence d'un clone aneuploïde et dans l'association à la leucoblastose d'une dysmégacaryocytopoïèse également transitoire.

Transitory Leukemoid Reaction and Dysmegakaryocytopoiesis with a Trisomic 21 Clone 46, XX+21, t(5;7) in a Neonate

Abstract. A case of transient leukemoid reaction in a child with Down's syndrome with the presence of leucoblasts in the blood at birth is reported. The karyotype established on culture of lymphocytes and fibroblasts was characterized by a chromosomal formula 47, XX, 21+. The karyotype established on day 13 of life on cultured bone marrow showed a trisomic 21 abnormal clone with 46 chromosomes resulting from a translocation of the long arms of chromosomes 5 and 7, which gave the chromosomal formula : 46, XX, -5,

-7, t(5 qter → cen → 7 qter), +21. This clone was present in spontaneous blood mitoses. It disappeared on day 75 of life as well as the abnormal leucoblasts. The peculiarity of this case is due to the presence of an aneuploid clone and the association of a leukemoid reaction and dysmegakaryocytopoiesis both of which were transient.

Key words : Transient leukemoid reaction — Neochromosome — Dysmegakaryocytopoiesis — Down's syndrome

L'association trisomie 21 et leucémie aiguë est connue depuis longtemps [2, 5, 15, 25, 26, 28, 35, 37]; chez les enfants de moins de 10 ans, la trisomie 21 augmente de 18 à 20 fois le risque de survenue d'une leucémie aiguë [7, 27, 28, 35]. Des modifications chromosomiques analogues à celles des autres leucémies aiguës sont parfois présentes chez ces enfants [16, 27].

A côté des leucémies aiguës vraies qui souvent sont fatales à court terme, on rencontre chez le nouveau-né trisomique 21 des leucoblastoses ou « épisodes leucémoides » à régression spontanée [4, 6, 10, 13, 26, 33, 34, 35].

Nous rapportons ici un cas de leucoblastose néonatale avec anomalies des mégacaryocytes et présence d'un clone identifiable par un marqueur chromosomique inhabituel : toutes ces anomalies régissent spontanément avant le 75^e jour.

Observation

Marie-Hélène C, née le 27/10/1981, est la troisième enfant d'une mère de 44 ans sans antécédent particulier. La grossesse a été normale; le

Tirés à part : JL Lai, Service de Génétique, Faculté de Médecine, 1, place de Verdun, F-59045 Lille Cedex

pois de naissance est de 4 050 g. L'enfant est adressée au 7^e jour de vie au Service de Néonatalogie de l'Hôpital Calmette (Lille) pour détresse cardio-respiratoire associée à des anomalies hématologiques.

Cliniquement, l'enfant a le phénotype de la trisomie 21 et présente une splénomégalie et une cardiopathie avec communication interventriculaire et interauriculaire. La splénomégalie régresse et disparaît en 10 jours. Les anomalies hématologiques cèdent totalement avant le 75^e jour; l'hémogramme est toujours normal deux semaines avant la mort qui survient à l'âge de 9 mois du fait de la cardiopathie. L'autopsie n'a pas été effectuée.

Anomalies hématologiques

Les principales données numériques sont reprises dans le tableau 1. L'enfant présente à la naissance une blastose sanguine ($6,1 \times 10^9/l$), sans hyperleucocytose ni myélémie, qui régresse rapidement et disparaît en quatre semaines. Il s'y associe une thrombopénie, développée au cours de la première semaine de vie et spontanément régressive à la fin du premier mois; la morphologie plaquettaire demeure normale.

Le myélogramme, réalisé au douzième jour de vie, a une densité cellulaire normale: la lignée granulocytaire et la lignée érythroblastique sont sensiblement normales; il existe une blastose modérée (10,5 %). En outre, les mégacaryocytes, assez rares, présentent les caractères morphologiques particuliers décrits plus loin. Au vingt-huitième jour de vie, la moelle est normale en dehors de la présence de nombreux mégacaryocytes de petite taille, dont le nombre avoisine 1 pour 100 éléments nucléés. Les myélogrammes réalisés au 75^e et au 150^e jour de vie sont normaux.

Les blastes sanguins et médullaires observés dans les 3 premières semaines ont 15 à 23 μm de diamètre et un rapport nucléocytoplasmique élevé (0,8 à 0,9); le cytoplasme, modérément basophile, contient souvent de très fines granulations azurophiles; néanmoins, la révélation des glucides par la réaction à l'acide périodique-Schiff, comme celle de la myéloperoxydase sont négatives.

Les mégacaryocytes observés dans les 2 premiers myélogrammes possèdent diverses particularités: le diamètre moyen est faible (15 à 30 μm); le rapport nucléocytoplasmique est bas (inférieur à 0,4); le noyau à chromatine dense, sans nucléole visible, est excentré; le cytoplasme est celui des mégacaryocytes basophiles ou granuleux habituels ou bien présente des vacuoles de 1 à 3 μm , souvent nombreuses, parfois confluentes, rassemblées en couronne en périphérie de la cellule, ou occupant la majeure partie de l'aire cytoplasmique; quelques éléments présentent deux ou trois noyaux, toujours disposés en périphérie de la cellule. Les formes thrombocy-

togènes sont peu fréquentes. Si ces mégacaryocytes s'identifient bien quand ils présentent des signes de maturation, les éléments les moins différenciés ne sont pas nettement individualisables.

Etude cytogénétique

Matériel et méthodes

L'étude cytogénétique a été réalisée sur la moelle osseuse, le sang et la peau, après blocage des cellules métaphasiques par la colchicine.

Le caryotype médullaire est établi les 09/11/81 (J13), 18/01/82 (J75) et 05/04/82 (J150) suivant les techniques classiques.

Le caryotype sanguin a été étudié aux mêmes dates à partir de cultures de 72 h en présence de phytohématagglutinine (PHA) ou de 24 h sans stimulation, suivant une modification de la technique originale de Moorhead et coll. [23]. Nous avons également réalisé une culture de 72 h à J150 en présence de pokeweed mitogen (PWM).

Une biopsie de peau à J75 a permis un examen du caryotype à partir de fibroblastes après 33 jours de culture.

L'identification chromosomique repose sur les techniques de dénaturation en bandes R (RHG) [11] et en bandes G (GTG) [29]. Le classement des chromosomes a été réalisé suivant la nomenclature internationale (ISCN 1978) [1]. Certaines cellules ont été interprétées en technique standard.

Résultats

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2. 12 cellules sont trisomiques 21 libres 47, XX+21 dans la culture médullaire effectuée à J13.

On remarque l'existence d'un clone cellulaire trisomique 21 à 46 chromosomes (43 cellules) par suite de la perte d'un 5 et d'un 7 et la présence d'un « néochromosome » constitué du bras long d'un 5 (5q) et du bras long d'un 7 (7q): t(5qter → cen → 7qter) (fig. 1 a, b). La translocation est en outre trouvée dans 8 mitoses de culture de sang non stimulé.

Deux cellules trisomiques 21, porteuses de la translocation t(5;7) présentent une structure ponctuelle Giemsa + supplémentaire décelée après coloration standard mais non après dénaturation thermique en bandes R: celle-ci pourrait provenir de la partie centromérique d'un chromosome 5 ou 7.

Dans les cultures médullaires suivantes réalisées à J75 et J150 toutes les cellules sont trisomiques 21 à 47 chromosomes; on note seulement la présence à J75 d'une cellule à 48 chromosomes trisomiques 2 et 21.

Les cultures du sang en présence de PHA (J13, J75 et J150) ou de PWM (J150) et la culture de fibroblastes ne mettent en évidence que l'anomalie constitutionnelle (trisomie 21 libre).

Tableau 1. Principales données de l'hémogramme et du myélogramme de la naissance à 150 jours de vie

Hémogramme	Jours								
	J ₁	J ₄	J ₇	J ₁₂	J ₁₆	J ₂₁	J ₂₈	J ₇₅	J ₁₅₀
Hémoglobine (g/dl)	—	16,1	16,2	16,7	14,9	13,4	11,5	12	11,7
Granulocytes (10 ⁹ /l)	6,8	4,8	5,4	4,5	5,1	3,3	3,7	7,1	5,5
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	4,5	5,6	7,6	4,5	3,6	5,4	4,9	3,5	2,5
Blastes (10 ⁹ /l)	6,1	3	0,6	0,4	1	0,3	0	0	0
Thrombocytes (10 ⁹ /l)	—	124	27	16	22	115	182	401	342

Myélogramme	Jours								
	J ₁	J ₄	J ₇	J ₁₂	J ₁₆	J ₂₁	J ₂₈	J ₇₅	J ₁₅₀
Blastes (%)	—	—	—	10,5	—	—	1,5	2	2

Tableau 2. Résultats cytogénétiques. Nombre de métaphases analysées

Age	Matériel biologique examiné	Nombre de chromosomes						Nombre total de métaphases	
		sans t(5;7)			avec t(5;7)				
		<46	46	47	>47	<46	46		47
J ₁₃	Moelle (24 h)			12		3	43	2 ***	60
	Sang (24 h) non stimulé			1			8		9
	Sang (J ₃) avec PHA	2	3*	42					47
J ₇₅	Moelle (24-48 h)	1	2 *	33	1 **				37
	Sang (J ₃) avec PHA	2	1 *	28					31
	Fibroblastes	1	2 *	40					43
J ₁₅₀	Moelle (24-48 h)		1	29					30
	Moelle (J ₄)			16					16
	Sang (J ₃) avec PHA	1	1 *	8					10
	Sang (J ₃) avec PWM			13					13

* Cellules incomplètes à 46 chromosomes mais présentant les deux paires de chromosomes 5 et 7 et la trisomie 21

** Cellule anormale à 48 chromosomes trisomique 21 et trisomique 2

*** Cellules porteuses de la translocation et d'un fragment sumuméraire



Fig. 1 a-b. Montage des chromosomes 5, 7 et 21 de deux cellules médullaires examinées à J13 et montrant la translocation t(5q;7q). Le banding montre nettement le néochromosome (→) formé d'un bras long du 7 et d'un bras long du 5. **a.** Association du néochromosome avec le chromosome 7. **b.** Association du néochromosome avec le chromosome 5

Discussion

Les leucoblastoses spontanément régressives de la période néonatale, souvent décrites comme « états leucémoïdes transitoires », sont le fait, de façon quasi exclusive, des enfants porteurs d'une trisomie 21 [26, 31, 32, 35]. Par ailleurs le trisomique 21 est également atteint avec une grande fréquence de véritable leucémie aiguë congénitale, puisque 25 % des leucémies aiguës du mongolien sont décelées dès la naissance et que 15 % de toutes les leucémies aiguës congénitales sont obser-

vées chez eux. Or, il est difficile de discerner dans les premiers jours de la vie les leucoblastoses transitoires des leucémies aiguës vraies : hépatosplénomégalie, anémie, thrombopénie, leucocytose très variable ($5 \text{ à } 400 \cdot 10^9/l$) avec 10 à 95 % de blastes, sont en effet des signes communs à ces deux situations. Bien que la blastose médullaire soit souvent moindre (5 à 60 %) dans les épisodes transitoires, le seul élément décisif est l'évolution spontanément régressive avec disparition de tous les signes [réf. dans 26, 31, 35]. Dans quelques cas cependant, cette régression est suivie, quelques semaines ou quelques mois plus tard, d'une véritable leucémie aiguë, rapidement fatale [12, 22]. Ce phénomène n'a été qu'exceptionnellement observé chez l'enfant non trisomique [32].

Notre observation entre dans le cadre général de ces leucoblastoses transitoires, mais possède deux particularités rarement signalées qui en font tout l'intérêt : l'association à la blastose d'une dysmégacaryocytopoïèse et la présence d'un clone de cellules hématopoïétiques identifié par une anomalie inhabituelle du caryotype.

Encore que cette association ne soit sans doute pas fortuite, l'existence d'anomalies mégacaryocytaires majeures n'a été que rarement signalée chez le trisomique 21, tant dans la période néonatale qu'ultérieurement [8, 21, 30]. Chez notre malade, il s'agit d'une apparente prolifération de petits mégacaryocytes; d'abord associée à la blastose partielle, elle s'accroît quand les blastes disparaissent et est la dernière à régresser. Les micromégacaryocytes ont un aspect comparable à celui que l'on observe parfois au cours de processus réactionnels ou au cours de dysmyélopoïèses

réfractaires [3, 17, 20, 36]. Chez le nouveau-né trisomique 21, de telles anomalies des mégacaryocytes ont été décrites [8] chez un enfant présentant une grande dysmyélopoïèse néonatale avec prolifération mégacaryocytoplaquettaire, suivie de la mort au 4^e jour; dans ce cas, à côté des mégacaryocytes dont les anomalies sont identiques à celles de notre malade, un grand nombre de mégacaryoblastes, identifiés par la mise en évidence de la peroxydase mégacaryocytaire, était également présent. Dans notre observation, nous n'avons pu réaliser l'étude ultrastructurale; en microscopie photonique, néanmoins, l'aspect des blastes évoque plutôt celui des myéloblastes, malgré la négativité de la coloration de la peroxydase. Si cette interprétation est bonne, il n'y aurait donc pas, chez notre malade, de lien de filiation entre les blastes et les mégacaryocytes dysplasiques.

Diverses observations rapportent l'association d'une dysplasie mégacaryocytaire et d'une anomalie chromosomique. En dehors de la trisomie 21, l'on a décrit plusieurs associations de ce type : leucémie aiguë à mégacaryoblastes et chromosome 21 constitutionnel en anneau [24], leucémie aiguë et dysmyélopoïèse acquise avec mégacaryocytes au noyau non lobé et monosomie partielle ou complète des chromosomes 5 et (ou) 7 [17, 18], syndrome myéloprolifératif ou leucémies aiguës non lymphoblastiques avec dysmégacaryocytopoïèse et anomalie du chromosome 3 [3, 20]. Chez un trisomique 21 de 28 mois, une leucémie à mégacaryocytes est signalée en association avec une hypodiploïdie par perte de chromosomes portant sur plusieurs groupes chromosomiques [30]. Enfin, l'association à la trisomie 21 d'une autre anomalie chromosomique n'a été que rarement rapportée au cours des leucoblastoses transitoires du nouveau-né, sous la forme de polyploïdie [8] ou de translocation équilibrée [19]. Dans un cas, la trisomie 21 était une mosaïque constitutionnelle [14]. A notre connaissance, notre observation est la première à décrire, au cours d'une leucoblastose transitoire chez un nouveau-né trisomique 21, un clone anormal présentant une anomalie structurale déséquilibrée; celle-ci a la particularité de résulter de la translocation du bras long d'un chromosome 5 et d'un chromosome 7 avec délétion des bras courts expliquant l'existence d'un clone à 46 chromosomes chez un trisomique 21. Etablir un lien entre ce clone, la population blastique et peut être l'anomalie mégacaryocytaire, nous paraît d'autant plus justifié que tous trois vont régresser après quelques semaines.

Deux théories sont avancées pour expliquer l'aspect transitoire de la leucoblastose. La première retient le rôle d'une simple dysrégulation momentanée de la myélopoïèse [6]; les résultats des cultures des précurseurs granulocytaires plaident pour cette hypothèse [10]. La seconde est en faveur d'un processus leucémique à

régression spontanée; les observations comme la notre qui rapportent l'identification d'un clone grâce à une anomalie du caryotype, vont dans ce sens, comme d'ailleurs celles qui constatent la survenue d'une leucémie aiguë vraie succédant à un épisode transitoire et régressif [12, 22], ou à un état préleucémique [9].

L'examen hématologique du trisomique 21 dans la période néonatale, la réalisation d'une étude cytologique et cytogénétique approfondie en cas d'anomalies, et la surveillance des enfants ayant présenté une leucoblastose transitoire permettront de préciser la fréquence de ces perturbations, et peut être de mieux comprendre la nature et l'évolution de la prolifération anormale.

Références

1. An international system for human cytogenetic nomenclature. ISCN (1978) *Cytogenet Cell Genet* 21 : 309-404
2. Berger R, Weisgerber C, Bernard J (1973) Evolution clonale au cours d'une leucémie aiguë chez un enfant mongolien. *Nouv Rev Fr Hematol* 13 : 229-236
3. Bernstein R, Pinto MR, Behr A, Medelow B (1982) Chromosome 3 abnormalities in acute non lymphocytic leukemia (ANLL) with abnormal thrombopoiesis : report of three patients with a « new » inversion anomaly and a further case of homologous translocation. *Blood* 60 : 613-617
4. Brodeur GM, Dahl GV, Williams DL, Tipton RE, Kalwinski DK (1980) Transient leukemoid reaction and trisomy 21 mosaicism in a phenotypically normal newborn. *Blood* 55 : 691-693
5. Buchanan JG, Becroft MO (1970) Down's syndrome and acute leukemia : a cytogenetic study. *Journal of Medical Genetics* 7 : 67-79
6. Clark MA, Creagan WJ, Stass SA, Thomas JH, Schumacher HR (1981) Pseudoleukemia; ineffective regulation of granulopoiesis. *Arch Pathol Lab Med* 105 : 122-125
7. Conen PE, Erkman B (1966) Combined mongolism and leukemia : report of eight cases with chromosome studies. *Am J Dis Child* 112 : 429-443
8. Cosson A, Despres P, Gazengel C, Breton-Gorius J, Prieur M, Josso F (1974) Syndrome leucémique singulier chez un nouveau-né trisomique 21 : prolifération mégacaryocytoplaquettaire; syndrome de coagulation intravasculaire diffuse. *Nouv Rev Fr Hematol* 14 : 181-198
9. Debiec-Rychter M, Kaluzewski B, Zajackowska D, Pokuszynska K (1982) Mosaicism 48, XX, +8, +21/47, XX + 21 in Down's syndrome and rapid progression from preleukaemia to acute leukaemia. *Lancet* 2 : 448-449
10. Denegri JF, Rogers PC, Chan KW, Sadomay J, Thomas JW (1981) In vitro cell growth in neonates with Down's syndrome and transient myeloproliferative disorder. *Blood* 58 : 675-677
11. Dutrillaux B, Lejeune J (1971) Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *CR Acad Sci (Paris)* 272 : 2638-2640
12. Gardais JI, Larget-Piet L, Leroux JP, Vidal JL (1969) Leucoblastose néonatale transitoire puis leucose aiguë chez un trisomique. *Ann Pediat (Paris)* 49 : 136-142
13. Germain D, Monnet P, Roux JF, Salle B, Rosenberg D, Berger R, David M (1967) Les leucoblastoses transitoires de la trisomie 21. *Ann Pediat* 26-27 : 504-510
14. Heaton DC, Fitzgerald PH, Fraser GJ, Abott GD (1981) Transient leukemoid proliferation of the cytogenetically unbalanced + 21 cell line of a constitutional mosaic boy. *Blood* 57 : 883-887

15. Honda F, Punnett HH, Charney E, Miller G, Thiede HA (1961) Serial cytogenetic and hematologic studies on a mongol with trisomy 21 and acute congenital leukemia. *J Pediat* 65 : 880-887
16. Kaneko Y, Rowley JD, Variakojis D, Chilcote RR, Moohr JW, Patel D (1981) Chromosome abnormalities in Down's syndrome patients with acute leukemia. *Blood* 58 : 459-466
17. Kardon N, Schulman P, Degnan J, Budman D, Davis J, Vinciguerra V (1982) Cytogenetic findings in the dysmyelopoietic syndrome. *Cancer* 50 : 2834-2838
18. Kerkhofs H, Hagemeyer A, Leeksa CHW, Abels J, Den Ottolander GJ, Somers R, Gerrits WBJ, Langenhuijzen MMAC, Von Dem Borne AEG Kr, Van Hemel JO, Van Geraedts JPM (1982) The 5q- chromosome abnormality in haematological disorders : a collaborative study of 34 cases from the Netherlands. *Br J Haematol* 52 : 365-381
19. Lazarus KH, Heerema NA, Palmer CG, Baehner RL (1981) The myeloproliferative reaction in a child with Down's syndrome : cytological and chromosomal evidence for a transient leukemia. *Am J Hematol* 11 : 417-423
20. Lessard M, Tanzer J, Frocrain-Herchkovitch C, Desmarest MC, Potiron M (1983) Dysplasies mégacaryocytaires et anomalies du chromosome 3 : six nouveaux cas. *Nouv Rev Fr Hematol* 25 : 174
21. Lewis DS (1981) Association between megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome. *Lancet* 2 : 695
22. Lin HP, Menaka H, Lim KH, Yongh S (1980) Congenital leukemoid reaction followed by fatal leukemia. A case with Down's syndrome. *Am J Dis Child* 134 : 939-941
23. Moorhead DS, Nowell PC, Mellman WH, Battips DM, Hungerford DA (1960) Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20 : 613-616
24. Pui CH, Williams DL, Scarborough V, Jackson CW, Price R, Murphy S (1982) Acute megakaryoblastic leukemia associated with intrinsic platelet dysfunction and constitutional ring 21 chromosome in a young boy. *Br J Haematol* 50 : 191-200
25. Rethore MO, Prieur-Lecuyer AM, Griscelli C, Mozziconacci P, Lejeune J (1971) Evolution clonale au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique chez un enfant trisomique 21. *Ann Genet* 14 : 193-198
26. Rossner F, Lee SL (1972) Down's syndrome and acute leukemia; myeloblastic of lymphoblastic ? Report of forty three cases and review of the literature. *Am J Med* 53 : 203-218
27. Rowley JD (1981) Down's syndrome and acute leukemia-increased risk may be due to trisomie 21. *Lancet* 2 : 1020-1022.
28. Schaison G, Jacquillat C, Bernard J (1973) Les leucémies du nouveau-né (à propos de 15 cas). *Actualités hématologiques*, vol 7, Masson, Paris, p. 134
29. Seabright M (1971) A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2 : 971-972
30. Stoll C (1983) Leucémie à mégacaryocytes avec hypodiploïdie chez une enfant trisomique 21. *Nouv Rev Fr Hematol* 25 : 174
31. Turc-Carel C, Mugneret F, Sidaner I (1982) Anomalies chromosomiques constitutionnelles et leucémies aiguës. *Pathol Biol* 30 : 792-797
32. Van Eys J, Flexner J (1969) Transient spontaneous remission in a case of untreated congenital leukemia. *Am J Dis Child* 118 : 507-514.
33. Weinberg AG, Schiller G, Windmiller J (1982) Neonatal leukemoid reaction. An isolated manifestation of mosaic trisomy 21. *Am J Dis Child* 136 : 310-311
34. Weinberger MM, Oleinick A (1970) Congenital marrow dysfunction in Down's syndrome. *J Pediat* 77 : 273-279
35. Weinstein HD (1978) Congenital leukemia and the neonatal myeloproliferative disorders associated with Down's syndrome. *Clin Haematol* 7 : 147-154
36. Wiesneth M, Pflieger H, Kubanek B, Heimpel H (1980) Micromégacaryocytes in human bone marrow. *Acta Haematol* 64 : 65-71
37. Zussman WV, Khan A, Shaeyesteh P (1967) Congenital leukemia. Report of a case with chromosome abnormalities. *Cancer* 20 : 1227-1233

Reçu le 1^{er} juillet 1982/Accepté le 29 juillet 1983