

L'IMAGE DU MOIS

LEUCOSTASE CÉRÉBRALE DANS UN CONTEXTE DE LEUCÉMIE AIGÜE

FAMERIE A (1), GATINEAU S (2), MARECHAL H (3), DE PRIJCK B (4), BONNET C (4),
SCHOYSMAN L (5), GEURTEN C (2)

RÉSUMÉ : La leucostase est une complication classique et connue des leucémies aiguës en cas d'hyperleucocytose majeure. Elle atteint certains organes, dont le système nerveux central. Les symptômes de leucostase cérébrale sont multiples et d'intensités diverses. Le diagnostic est iconographique. Le traitement repose sur deux aspects : la prévention des complications et la réduction du nombre de globules blancs (cytoréduction), qu'elle soit chimique ou mécanique. Actuellement, le devenir des patients atteint de leucostase cérébrale est incertain, même si les signes neurologiques semblent régresser rapidement après l'initiation des traitements.

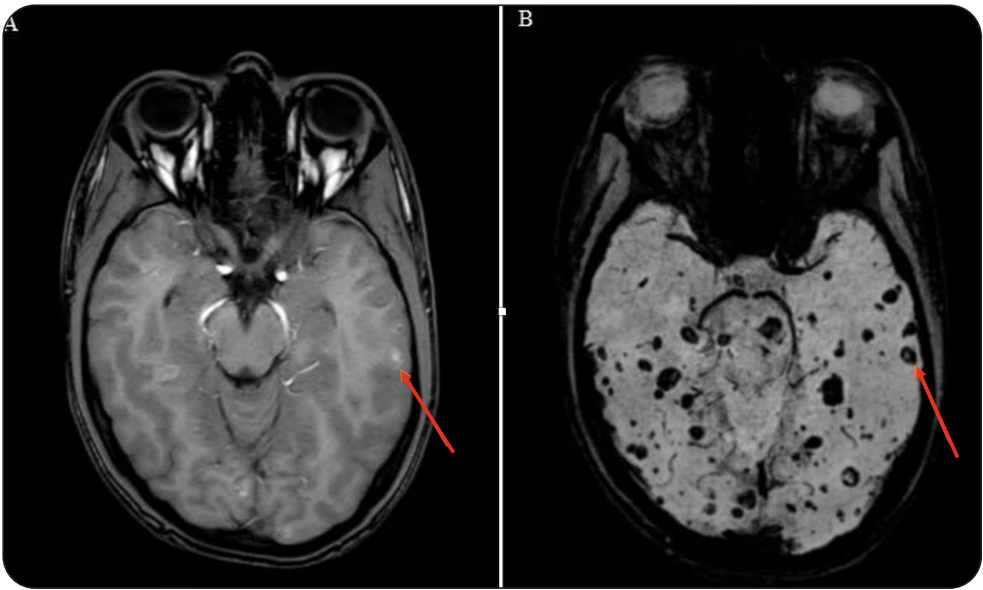
MOTS-CLÉS : *Leucémie - Hyperleucocytose - Leucostase - Leucaphérèse*

IMAGE OF CEREBRAL LEUKOSTASIS IN A CONTEXT OF ACUTE LEUKEMIA

SUMMARY : Leukostasis is a classic and well-known complication of acute leukemia when major hyperleukocytosis is present. It affects some organs, notably the central nervous system. The symptoms of cerebral leukostasis are diverse and vary in intensity. Diagnosis of such a condition is iconographic. Treatment relies mainly on two aspects: preventing complications and chemical or mechanical cytoreduction. Currently, the prognosis of patients with cerebral leukostasis is uncertain, although quick resolution of neurological signs is sometimes observed after treatment is initiated.

KEYWORDS : *Leukemia - Hyperleukocytosis - Leukostasis - Leukapheresis*

Figure 1 A-B. Coupes axiales illustrant l'effet micro-hémorragique disséminé de la leucostase cérébrale



A : Sur la séquence T1 on observe quelques discrètes anomalies signalétiques focales, en hypersignal, témoignant du caractère hémorragique récent (flèche). B : Sur la séquence SWI, sensible aux hémorragies, on identifie les plus petites lésions témoignant du nombre important de lésions ischémohémorragiques survenues suite aux occlusions vasculaires engendrées par la leucostase (flèche).

(1) Service de Pédiatrie générale, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Pédiatrie, département d'Hémo-oncologie pédiatrique, CHU Liège, Belgique.
(3) Service des Soins Intensifs pédiatriques, Hôpital Citadelle, Liège, Belgique.
(4) Service d'Hématologie clinique, CHU Liège, Belgique.
(5) Service de Radiologie pédiatrique, Hôpital Citadelle, Liège, Belgique.

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës peuvent se manifester sous forme de pancytopenie ou d'hyperleucocytose. L'hyperleucocytose se définit alors comme un taux de leucocytes supérieur à 100.000/mm³ (1-3). Elle représente un facteur pronostic péjoratif. D'une part, car elle est la

caractéristique des leucémies agressives (leucémies myéloïdes aiguës (LMA) M4, M5 et LLA-T) et des leucémies à cytogénétique défavorable (t(9;22), t(11q23), ...) et, d'autre part, en raison de l'excès de mortalité (entre 20 et 40 %) engendré par les complications directes liées à l'hyperviscosité sanguine. L'hyperviscosité est induite par l'augmentation de la masse cellulaire circulante au niveau vasculaire, favorisée par la grande adhésivité des blastes à l'endothélium ainsi qu'à un déficit de déformabilité des blastes (1, 2, 4). Ce phénomène, appelé leucostase, est médié par des chemokines exprimées de manière préférentielle par les lymphoblastes T et les myéloblastes (2, 5, 6). Cela se traduit par une obstruction de la circulation terminale favorisant la formation de micro-thrombi responsable d'une hypoxie tissulaire (2, 4, 5).

Le cas ci-dessous illustre un cas de leucostase cérébrale isolée et discute de la présentation iconographique de cette entité clinique.

CAS CLINIQUE

Un patient de 16 ans se présente spontanément auprès de son médecin traitant pour mise au point d'asthénie accompagnée de douleurs abdominales et céphalées évoluant depuis 15 jours. La biologie sanguine met en évidence une hyperleucocytose majeure qui justifie l'orientation vers un service d'urgence. L'examen clinique du patient objective une pâleur cutanéomuqueuse et des adénomégalies cervicales. Le patient est eupnéique et la saturation en O₂ à l'air ambiant est normale. La palpation abdominale est diffusément sensible et l'abdomen apparaît distendu, pléthorique, suggérant la présence d'une hépatosplénomégalie. Il n'y a pas d'altération de l'état de conscience. On note toutefois une discrète hémiparésie gauche, prédominant au membre supérieur.

Les explorations paracliniques initiales consistent en une biologie sanguine, qui confirme une hyperleucocytose majeure à 558.000/mm³, constituée à 94 % de lymphoblastes T exprimant CD45dim sCD3+, CD4+, CD2+, CD5+, CD7+, TCRab+, CD1a+, CD34+, CD10+, associée à une thrombopénie sévère (22.000/mm³) et une anémie normocytaire régénérative (Hb 7,6 g/L, réticulocytes absolus 11.500/mm³). La biochimie est marquée par un taux de LDH particulièrement élevé (16.220 U/L), associée à une hyperlipémie à 10.9 mg/dl, une hyperkaliémie à 6,2 mmol/L et une légère élévation isolée des TGO (166 U/L), dans un contexte d'hémolyse probable. La fonction rénale est préservée.

L'échographie abdominale confirme la présence d'une splénomégalie globuleuse de 24 cm de grand axe. La radiographie thoracique laisse suspecter un élargissement médiastinal, confirmé ultérieurement par tomodensitométrie thoracique sous la forme d'une masse médiastinale hétérogène partiellement nécrotique d'un volume estimé à 200 ml.

La présence de céphalées ainsi que l'hyperleucocytose majeure justifient la réalisation d'une IRM cérébrale en urgence. Cette dernière identifie de multiples lésions nodulaires cortico-sous-corticales au niveau supra- et infratentorial, y compris au niveau du tronc cérébral, évocatrices d'infarctissements multiples liés à des phénomènes de microangiopathie thrombotique (Figure 1 A-B).

Le diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë T compliquée de leucostase cérébrale est posé et la prise en charge est initiée en urgence:

- Prévention des complications liées au syndrome de lyse tumorale par hyperhydratation intraveineuse à base de demi-salin à raison de 3 L/m² et administration de Rasburicase.

- Cytoréduction par corticostéroïdes à doses progressivement croissantes (initialement méthylprednisolone 20 mg/m²) puis réalisation de deux séances de leucaphérèse pour cytoréduction mécanique afin de prévenir la survenue du syndrome de lyse tumorale. La réduction de la leucocytose sera excellente à J3, avec un taux de leucocytes réduit à 6000/mm³.

- Prévention des complications liées à la leucostase par limitation des volumes de culots érythrocytaires transfusés.

L'évaluation d'une infiltration méningée par des cellules leucémiques via ponction lombaire est post-posée jusqu'à J4 afin de limiter le risque de contamination par le sang périphérique. L'analyse du LCR objective un liquide rosé contenant moins de 5 cellules nucléées par ml, dont plusieurs cellules blastiques. Le patient est donc classifié dans la catégorie NCI haut risque et CNS2/TLP+ selon le protocole ALL-TOGETHER01 et une chimiothérapie d'induction associant corticoïdes, PEGasparaginase, Vincristine, Daunorubicine, et ponction lombaire avec injection hebdomadaire de méthotrexate par voie intrathécale jusqu'à confirmation de l'absence de blastes résiduels est initiée. Le traitement est poursuivi selon le bras IR-low sur base de la réponse en fin d'induction, mais au vu de l'absence de remission moléculaire en fin de consolidation 1, une allogreffe de moelle est réalisée. L'adolescent est en rémission complète à 12 mois de la greffe.

Sur le plan neurologique, l'évolution est rapidement favorable. L'hémi-parésie constatée au diagnostic est vite résolue. Les contrôles d'imagerie cérébrale constatent la persistance des lésions d'infarctissement précédemment décrites sans constitution de nouvelles lésions. La tolérance aux traitements chimiothérapeutiques s'est révélée correcte, sans neurotoxicité marquée.

Le patient a pu reprendre une scolarité normale sans trouble cognitif séquellaire, avec même d'excellentes performances scolaires.

DISCUSSION

Les organes les plus sensibles aux phénomènes perfusionnels de leucostase sont les poumons (30 %), les reins et le cerveau (40 %) (1, 2, 4, 6). Au niveau pulmonaire, la leucostase se manifeste par des difficultés respiratoires pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance respiratoire. L'atteinte rénale peut prendre la forme de thrombose veineuse et d'insuffisance rénale. Le priapisme est également une complication fréquente. Les manifestations de leucostase cérébrale peuvent être des céphalées, des troubles visuels et parfois un état confusionnel qui peut évoluer jusqu'au coma (2, 4).

Les lésions cérébrales liées à la leucostase peuvent se manifester radiologiquement comme des lésions ischémiques, démontrant une restriction de la diffusion (7) et évoluant secondairement vers une hyperintensité Flair. Les lésions ischémiques peuvent être compliquées d'hémorragies focales, probablement liées au phénomène de reperfusion une fois l'obstacle blastique levé (4). Ainsi, une des complications principales, surtout en cas d'association à une thrombopénie sévère, est l'hémorragie cérébrale liée au phénomène de reperfusion après levée de l'obstacle endovasculaire.

Alors que les transfusions érythrocytaires ne sont pas recommandées afin de ne pas majorer l'hyperviscosité circulante (1, 2), les transfusions plaquettaires sont encouragées afin de prévenir ce risque hémorragique.

À noter que la kaliémie et le taux de plaquettes sont souvent faussés chez les patients en hyperleucocytose. Une hyperkaliémie est classique en raison d'une libération *ex vivo* de potassium par les blastes dehiscent. Par ailleurs, le compte plaquettaire est surestimé du fait de l'interaction des débris cellulaires avec le compte automatisé des thrombocytes. L'hyperleucocytose s'accompagne dans 40 % des cas d'un syndrome de coagulation intra-

vasculaire disséminée, dont la prise en charge repose sur la perfusion de plasma frais congelé et le traitement de la cause sous-jacente, à savoir la cytoréduction.

La cytoréduction, en présence d'une hyperleucocytose, se complique d'un syndrome de lyse tumorale, caractérisé par la triade «troubles électrolytiques, hyperuricémie et insuffisance rénale» (1, 4-6).

La prise en charge de la leucostase consiste donc:

1) *À prévenir les complications* par le biais d'une hyperhydratation et l'administration d'agents hypouricémiants. Aucun supplément ionique ne doit être administré afin d'éviter la formation de lithiases rénales (2, 5).

2) *À réduire le nombre de blastes* dans les plus brefs délais pour éviter la constitution de nouvelles lésions. La cytoréduction peut être chimique (polychimiothérapie à doses croissantes afin de limiter le risque de syndrome de lyse, par exemple corticostéroïdes, hydroxyurée) ou mécanique (leucaphérèse) (1, 2, 4, 5).

La leucaphérèse est une technique de séparation des différents composants du sang par une centrifugation du sang avec filtre visant à extraire les globules blancs sanguins (1, 5, 6). On estime qu'une séance de leucaphérèse peut diminuer d'environ 25 à 60 % le nombre de globules blancs sanguins (1, 2). Cependant, cela est obtenu au prix de nombreuses complications potentielles, notamment en raison de la nécessité de pose d'un cathéter central (risque infectieux et thrombotique). Par ailleurs la présence de citrate en guise d'anticoagulant pour alimenter l'appareil peut favoriser les complications hémorragiques, mais également les troubles ioniques (hypocalcémie). Néanmoins, les complications hémodynamiques liées aux mouvements de fluides restent les plus fréquentes (1-3, 5, 8). Il n'est pas rare d'observer une nouvelle hausse du taux de leucocytes à l'arrêt de la leucaphérèse, en raison d'un relargage potentiel des blastes médullaires (6).

La leucaphérèse est un outil thérapeutique visant à prévenir les complications liés à la leucostase sans en traiter la cause. Les études n'ont pas pu démontrer d'effet bénéfique sur la survie à long terme et sur le risque de rechute (5, 6). Le traitement par polychimiothérapie doit donc être initié parallèlement à la leucaphérèse. Les bénéfices liés à la leucaphérèse doivent être soigneusement balancés avec les risques face à une hyperleucocytose. En cas de symptômes cliniques liés à la leucostase, le recours à la leucaphérèse doit certainement être

considéré, indépendamment du nombre de leucocytes circulants (6).

CONCLUSION

La leucostase est une complication redoutée des leucémies aiguës se manifestant par une hyperleucocytose majeure. Ses conséquences et son évolution naturelle sont méconnues, même si les données disponibles de la littérature semblent suggérer qu'une prise en charge précoce puisse mener à la régression rapide des signes neurologiques.

La prise en charge doit combiner le traitement étiologique (i.e cytoréduction et traitement de la leucémie) et la prévention des complications liées à l'obstacle vasculaire constitué par les blastes circulants.

Comme illustré dans le cas présenté, l'importance des lésions radiologiques et leur persistance ne sont pas toujours corrélées au devenir neurologique du patient. Il est important d'en tenir compte dans certaines circonstances, notamment lorsqu'une désescalade thérapeutique ou un traitement potentiellement neurotoxique (tel que la chimiothérapie intrathécale) est envisagé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol* 2016;**10**:147-54.
2. Ali AM, Mirrakhimov AE, Abboud CN, Cashen AF. Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest. *Hematol Oncol* 2016;**34**:69-78.
3. Lam WA., Rosenbluth MJ, Fletcher DA. Increased leukaemia cell stiffness is associated with symptoms of leucostasis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;**142**:497-501.
4. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Rev* 2012;**26**:117-22.
5. Mi Park K, Jeon Yang E, Min Lee J, et al. Treatment outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis in the yeungnam region of Korea: a multicenter retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;**42**:275-80.
6. Rollig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;**125**:3246-52.
7. Koenig MK, Sitton CW, Wang M, Slopis JM. Central nervous system complications of blastic hyperleukocytosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: diagnostic and prognostic implications. *J Child Neurol* 2008;**23**:1347-52.
8. Jones SR, Rahrig A, Saraf AJ. Leukapheresis in pediatric acute leukemia with hyperleukocytosis: a single-center experience. *Children (Basel)* 2022;**9**:503.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Famerie A, Service de Pédiatrie Générale, CHU de Liège, Belgique.

Email : a.famerie@chuliege.be