

EXTENSION RADICULAIRE D'UNE LEUCEMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE DE L'ADULTE : à propos d'un cas.

LAOUAR F.⁽¹⁾, RAHMANI N.⁽¹⁾, BOUZERARA O.⁽¹⁾, ARROUF L.⁽¹⁾, BOUBLATA L.⁽¹⁾,
KABOUIA KA.⁽²⁾, YOUSFI BH.⁽²⁾, HAMOUR I.⁽²⁾, SIDI MANSOUR N.⁽²⁾.

1) Service de Neurochirurgie, CHU Benbadis Constantine, Algérie.

2) Service d'Hématologie, CHU Benbadis Constantine, Algérie.

E-mail : laouarfares@hotmail.com

E-mail : rahmani2003med@gmail.com

E-mail : oumjea@gmail.com

E-mail : arrouf.lakhdar@hotmail.com

E-mail : lotfiboublata@gmail.com

E-mail : Karimkb86@hotmail.fr

E-mail : besma.ybh@icloud.com

E-mail : idirconst@yahoo.fr

E-mail : nsidimansour@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

L'atteinte du système nerveux périphérique est rare au cours des leucémies mais présente une grande hétérogénéité de présentation. En effet, tous les types de neuropathies peuvent être observés. Cette variété de présentation tient à la fois à la diversité des mécanismes à l'origine de l'atteinte du nerf et de la racine, lesquels sont sans doute influencés par l'aspect cytologique de l'hémopathie. À côté des neuropathies induites par les traitements de la leucémie, il existe des neuropathies plus spécifiquement liées à l'activité de la leucémie, comme les neuropathies infiltratives tumorales, ou les neuropathies secondaires aux perturbations dysimmunitaires occasionnées par la leucémie. Nous rapportons le cas particulier d'un patient présentant une atteinte polyradiculaire à type décompression nerveuse périphérique au cours d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Dans ce cas, une biopsie chirurgicale de la racine nerveuse a été réalisée confirmant l'envahissement radiculaire par les cellules leucémiques. L'identification du mécanisme de l'envahissement radiculaire et nerveux est primordiale pour cibler la stratégie thérapeutique et améliorer le pronostic de ces neuropathies.

Mots clés : Neuropathie périphérique, Hémopathie, Biopsie radiculaire, Leucémie aiguë lymphoblastique.

ABSTRACT : RADICULAR EXTENSION OF LYMPHOBLASTIC ACUTE LEUKEMIA IN ADULTS : a propos of a case

Peripheral nervous system involvement is rare in leukemia but presents a great heterogeneity of presentation. Indeed, all types of neuropathies can be observed. This variety of presentation is due both to the diversity of the mechanisms at the origin of the damage to the nerve and the root, which are undoubtedly influenced by the cytological aspect of the hemopathy. Along with neuropathies induced by leukemia treatments, there are neuropathies more specifically linked to the activity of leukemia, such as tumor infiltrative neuropathies, or neuropathies secondary to dysimmunity disturbances caused by leukemia. We report the specific case of a patient with polyradicular involvement of peripheral nerve compression type during acute lymphoblastic leukemia. In this case, a surgical biopsy of the nerve root was performed confirming the root invasion by the leukemia cells. Identifying the mechanism of radicular and nerve invasion is essential to target the therapeutic strategy and improve the prognosis of these neuropathies.

Key words: Peripheral neuropathy, Hemopathy, Radicular biopsy, Acute lymphoblastic leukemia.

INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Elle représente environ 20% des leucémies aiguës de l'adulte (car il s'agit d'une maladie de l'enfant) [1]. Les LAL sont des urgences thérapeutiques.

Cette hémopathie maligne peut affecter directement le système nerveux central ou périphérique. Ainsi, les patients atteints de LAL avec envahissement du Système Nerveux Périphérique (SNP) impliquant l'atteinte radiculaire présentent souvent des symptômes qui sont la conséquence d'une infiltration méningo-radiculaires.

La fréquence de l'association Neuropathies Périphériques (NP) et hémopathies est de l'ordre de 7% [2]. Ces atteintes nerveuses périphériques peuvent être révélatrices ou compliquer une neuropathie connue [2]. Si associer une NP à une hémopathie est relativement facile, prouver le lien de cause à effet est souvent beaucoup plus difficile [2].

Les LAL avec envahissement nerveux ou radiculaire sont classiquement considérées comme de mauvais pronostic et reçoivent généralement un traitement d'induction et de consolidation très intensif.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 18 ans, aux antécédents de Leucémie Aiguë Lymphoblastique type Burkitt (LAL3) en rémission suivi en hématologie depuis 2014, sous chimiothérapie (Méthotrexate), adressé au service de Neurochirurgie CHU de Constantine pour une paraplégie flasque d'installation brutale.

L'examen clinique retrouve des lombalgies atroces sous morphine, paraplégie flasque avec abolition des réflexes ostéo-tendineux (rotuliens et achilléens), réflexe crémastérien et anal abolies, anesthésie en selle avec rétention urinaire (patient porteur d'une sonde vésicale à demeure), des troubles trophiques débutants.

L'hémogramme a objectivé : hémoglobine 12,1g/dl, plaquettes 70000/mm³, globules blancs 22000/mm³, dont 9% sont des blastes. Le myélogramme rapporte une infiltration à 85% de blastes.

Une IRM médullaire a été réalisée montrant une probable lésion tumorale rachidienne intra durale étendue de D12 jusqu'à L5 développant en regard des racines de la queue de cheval et comblant le cul de sac dural (figure 1).

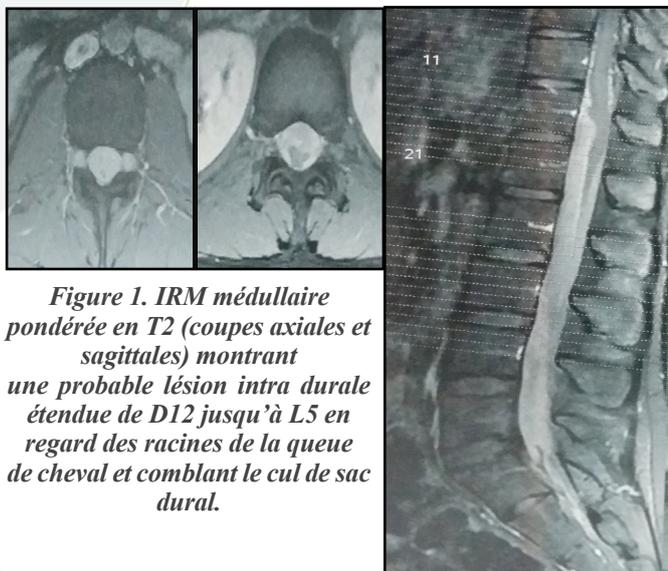


Figure 1. IRM médullaire pondérée en T2 (coupes axiales et sagittales) montrant une probable lésion intra durale étendue de D12 jusqu'à L5 en regard des racines de la queue de cheval et comblant le cul de sac dural.

L'exploration chirurgicale objective de multiples racines de la queue de cheval hypertrophiques et anormalement augmentées de volume, de couleur rouge violacée, occupant la totalité du cul de sac dural et sortant sous pression dès l'ouverture de la dure mère (figure 2).



Figure 2. Photographies peropératoires montrant l'aspect macroscopique des racines de la queue de cheval qui sont hypertrophiques et anormalement augmentées de volume, de couleur rouge violacée.

L'étude anatomopathologique d'une biopsie intéressant la plus volumineuse racine d'allure non fonctionnelle revient en faveur d'une extension radiculaire d'une leucémie lymphoblastique, d'où son transfert au service d'hématologie pour une chimiothérapie complémentaire agressive.

DISCUSSION

Les complications neurologiques du système nerveux périphérique de la leucémie aiguë ont été rapportées par Mc Leod et Walsh [3]. Elles sont rares et sont dans la plupart des cas liées à une infiltration leucémique ou à un infarctus des nerfs et des racines, ou à une hémorragie parenchymateuse. Elles sont à distinguer des situations suivantes :

- Les médicaments cytotoxiques et les troubles métaboliques peuvent induire une neuropathie périphérique, et un effet à distance de la malignité a également été impliqué.
- Le Syndrome de Guillain-Barré (SGB) peut être observé chez les patients leucémiques et est considéré classiquement comme une complication paranéoplasique due à une infection virale et/ou à une réponse immunitaire défectueuse.
- Des cas sporadiques d'infiltration nerveuse périphérique par des cellules leucémiques myélo-monoblastiques ont été rapportés [4,5], mais ni les données ultrastructurales ni immunocytochimiques ne sont disponibles.

Dans l'étude de Vallat et al. [2] qui repose sur plus de 850 Neuropathies Périphériques (NP) suivies de façon prospective depuis une dizaine d'années, la fréquence de l'association NP et hémopathie est de l'ordre de 7% des cas, soit la 6^{ème} cause après les atteintes toxiques, métaboliques, héréditaires, idiopathiques et inflammatoires de type syndrome de SGB.

Les modalités de révélation sont variables :

- La NP peut être révélatrice, parfois plusieurs années avant la découverte ou la confirmation de l'hémopathie ;
- Ou elle pourra compliquer une hémopathie connue et suivie. Il sera parfois mal aisé de distinguer ce qui est induit par une éventuelle thérapeutique.

Associer une NP et une hémopathie peut être relativement facile mais prouver le lien de cause effet est souvent beaucoup plus difficile. En effet, il est important d'une part d'affirmer le mécanisme lésionnel du SNP induit par l'hémopathie quel qu'en soit son type et, d'autre part, éliminer des associations toujours possibles d'autres causes de NP. Pour chaque cas, les auteurs ont utilisé les données cliniques, évolutives, immunologiques, immunopathologiques, les constatations d'une éventuelle biopsie nerveuse périphérique pour s'efforcer d'affirmer la propagation de cellules malignes, le rôle d'une dysglobulinémie monoclo-

nale associée, un syndrome paranéoplasique, une NP auto-immune type SGB [6].

En cas des LAL, les atteintes du SNP sont dominées par les infiltrations méningo-radiculaires qui sont fréquentes et bien connues depuis de nombreuses années [7]. En revanche, une atteinte tronculaire sans infiltration épidurale ou sous-durale est beaucoup plus exceptionnelle. Un cas de chlorome osseux (sarcome granulocyttaire) comprimant le nerf sciatique a été rapporté par Stillman et al. [8]. Par ailleurs, une polyneuropathie sensitivo-motrice avec infiltration du nerf par les cellules leucémiques a été décrite comme manifestation initiale d'une leucémie à cellules T, induite par le HTLV-1 [9].

En l'absence de ces atteintes spécifiques infiltratives, des polyneuropathies d'évolution aiguë ascendante à prédominance motrice ont été signalées, faisant évoquer un SGB induit par un contexte dysimmunitaire [10].

Par ailleurs, le terme de neurolymphomatose est utilisé, chaque fois qu'il existe un processus lymphomateux infiltrant un élément du SNP, histologiquement prouvé, ou éventuellement suspecté sur l'imagerie [11-13]. Au cours de la neurolymphomatose, tous les éléments du SNP peuvent être affectés, les racines, les plexus, les troncs nerveux, ainsi que l'extrémité terminale des nerfs.

Les hémopathies malignes, en particulier la LAL, peuvent infiltrer les nerfs crâniens, les nerfs périphériques ou les racines nerveuses. L'infiltration proximale du SNP (racines, plexus), peut survenir dans deux contextes différents. Le plus fréquent est celui d'une atteinte leucémique méningée (métastatique ou primitive) qui de proche en proche, par coulée, envahit les structures adjacentes. Plus rarement, l'envahissement du SNP reste localisé aux structures proximales sans envahissement méningé donc en situation extradurale. L'origine de l'infiltration peut être un tissu voisin envahi (ganglion, vertèbre) [14].

Les symptômes les plus courants sont : la douleur dans la distribution des nerfs et racines touchées, un déficit sensitif ou une faiblesse focale. Le diagnostic est établi par imagerie de la région d'infiltration suspectée. L'électromyographie et les tests de vitesse de conduction nerveuse (EMG/VCN) peuvent aider à localiser les zones d'anomalie non évidentes sur l'imagerie anatomique. Le traitement consiste en des corticostéroïdes et une radiothérapie et/ou une chimiothérapie [13].

Il est important de souligner que le traitement des hémopathies malignes implique des schémas intensifs de chimiothérapie et de radiothérapie. Il existe un potentiel de toxicité précoce et tardive considérable.

La chimiothérapie intrathécale est couramment utilisée comme prophylaxie du système nerveux dans le contexte de la leucémie, et est également utilisée comme un traitement curatif pour les métastases méningées.

La méningite chimique est un effet secondaire courant de la chimiothérapie intrathécale. Le méthotrexate et la cytarabine sont associés à un risque de toxicité d'environ 10%. La cytarabine liposomale n'est actuellement approuvée que pour la méningite lymphomateuse et comporte un risque d'environ 40% de méningite chimique. Il a été démontré que l'utilisation concomitante de corticostéroïdes (dexaméthasone 4 mg deux fois par jour pendant 5 jours) et de cytarabine liposomale réduit l'incidence de la méningite chimique [15].

Un effet secondaire moins fréquent du méthotrexate et de la cytarabine en intrathécal est la myélopathie aiguë transverse, avec un tableau de compression médullaire lente caractérisé par des douleurs radiculaires irradiantes avec un déficit sensitivo-moteur et des troubles sphinctériens associés. La récupération neurologique est variable [16].

À propos du type histologique, bien que l'infiltration radiculaire et nerveuse par des cellules leucémiques est rare, quelques cas ont été rapportés : six cas de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) [17-21], un cas de Leucémie Prolymphocytaire (LPL) [22], deux cas de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) [7,23], deux cas de Leucémie-Lymphome à cellules T de l'adulte [9,24], un cas de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) [17], deux cas de Leucémie Aiguë Monoblastique (LAM5) [4,5] et un cas de Leucémie Aiguë Mégacaryoblastique (LAM7) [25]. Le cas rapporté ici souffrait de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) et présentait des symptômes cliniques d'atteinte neurologique polyradiculaire (syndrome de la queue de cheval). Comme dans le cas rapporté par Krendel et al. [5], les symptômes neurologiques sont apparus alors qu'ils étaient en rémission hématologique, et ces auteurs ont suggéré que certaines cellules leucémiques auraient pu être protégées des médicaments cytotoxiques par la barrière hémato-nerveuse.

Sur le plan histologique, des lésions axonales ont été rapportées par Krendel et al. [5]. Un effet mécanique peut être impliqué lorsque des infiltrats leucémiques intenses ont un effet de masse et provoquent une compression des fibres nerveuses avec des lésions axonales irrégulières. Une démyélinisation a également été rapportée [17,19-21], mais les caractéristiques d'une démyélinisation active n'ont été décrites que deux fois dans la littérature [19,21].

Notre patient présentait des lésions axonales et démyélinisantes à la biopsie de la racine nerveuse avec une infiltration endoneurale par des cellules leucémiques. D'autres cas déjà rapportés dans la littérature présentaient également des symptômes neurologiques polyradiculaires, avec des signes morphologiques de cellules leucémiques dans la racine nerveuse [7,19-22].

La démyélinisation active a été décrite à la fois dans la névrite allergique expérimentale [26] et le syndrome de SGB [27], et elle suggère un processus de démyélinisation auto-immun. Le patient rapporté par Vital et al. [21] souffrait d'une LLC avec une polynévrite de 3 mois. La biopsie nerveuse a montré une infiltration cellulaire intense par les lymphocytes, avec des signes ultrastructuraux d'envahissement lymphocytaires qui détachent et détruisent les lamelles de myéline, alors que l'axone est resté presque intact.

Les auteurs ont attribué la démyélinisation chez leur patient à la médiation cellulaire leucémique. Une démyélinisation active a également été observée par Sumi et Farrell [19] chez un patient atteint de LLC et de polyneuropathie sensitive subaiguë qui a répondu à la prednisone.

Une démyélinisation à médiation cellulaire a également été suggérée dans ce cas. Cependant, comme les lymphocytes présents dans la biopsie nerveuse ne semblaient pas être directement impliqués dans le processus de démyélinisation, une simple compression mécanique par infiltration des cellules leucémiques a également été proposée.

Un grand nombre de facteurs cliniques et biologiques sont reconnus pour leur valeur pronostique dans les LAL de l'adulte. Ces facteurs comprennent des caractéristiques cliniques et biologiques initiales de la maladie, ainsi que la réponse initiale au traitement.

L'envahissement d'organes extra-médullaires s'accompagne d'une baisse des taux de rémission ainsi que d'une diminution de la durée de rémission [28].

Les LAL de la lignée T avaient un pronostic très péjoratif car elles sont souvent associées au sexe masculin, à une hyperleucocytose, à un envahissement du système nerveux et à la présence d'une masse médiastinale [29].

Plusieurs éléments ont été associés à l'envahissement du système nerveux. Parmi ceux-ci, l'âge est un facteur important avec une fréquence accrue chez les adultes les plus âgés [30]. Sur le plan immunologique, les patients présentant une LAL B ont un risque élevé de localisations neurologiques [31]. De même, les patients avec une LAL de la lignée T ont aussi un risque élevé d'envahissement du système nerveux [30].

CONCLUSION

La leucémie aiguë lymphoblastique est associée à de diverses complications neurologiques. La reconnaissance précoce des symptômes neurologiques chez les patients atteints de ces hémopathies malignes permettra de procéder aux examens diagnostiques appropriés. L'évaluation clinico-neurologique permettra de localiser le niveau d'atteinte du système nerveux. Une évaluation plus approfondie dépend de la nature de la maladie neurologique et pourrait comprendre des examens biologiques, des études d'imagerie ou des tests physiologiques tels que l'électromyographie/les tests de conduction nerveuse.

La précision du mécanisme lésionnel pourra conduire à la mise en œuvre de thérapies souvent efficaces. Les neuropathies infiltratives relèvent d'une chimiothérapie intrathécale associée à une chimiothérapie systémique.

DATE D'ENVOI DE L'ARTICLE : 16/01/2020.

DATE D'ACCEPTATION : 05/06/2020.

DATE DE PUBLICATION : 24/12/2020.

RÉFÉRENCES

- Jabbour E, Faderl S, Kantarjian H.** Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80(11): 1517-1527.
- Vallat JM, Bordessoule D, Jauberteau MO, Liozon E, Akani F.** Neuropathies périphériques et hémopathies. *Rev Méd Interne.* 1993; 14: 841- 850.
- Mc Leod JG, Walsh JC.** Peripheral neuropathy associated with lymphomas and other reticuloses. In *Peripheral Neuropathy.* Vol.2, 2edn, Eds Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. Philadelphia: Saunders. 1984;2: 192-203.
- Henson RA, Urich H.** Diffuse infiltration by lymphoma and leukaemia. In *Cancer and the Nervous System*, Eds Henson RA, Urich H. Oxford: Blackwell. 1982: 227-67.
- Krendel DA, Albright RE, Graham DG.** Infiltrative polyneuropathy due to acute monoblastic leukemia in hematologic remission. *Neurology.* 1987; 37: 474-7.
- Bouche P, Vallat JM.** Neuropathies périphériques - Polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Paris : Doin, 1992.
- Alajouanine T, Thurel R, Castaigne P, Lhermitte F.** Leucémie aiguë avec syndrome polynevritique et infiltration leucosique des nerfs. *Paris. Rev Neurol.* 1949; 81: 249-61.
- Stillman MJ, Christensen W, Payne R, Foley KM.** Leukemic relapse presenting as sciatic nerve involvement by chloroma (granulocytic sarcoma). *Cancer.* 1 nov 1988; 62(9): 2047-50.
- Kuroda Y, Nakata H, Kakigi R, Oda K, Shibasaki H, Nakashiro H.** Human neurolymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology.* 1989; 39: 144-6.
- Mc Leod JG.** Peripheral neuropathy associated with lymphomas, leukemias, and polycythemia vera. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed Philadelphia, WB Saunders. 1993; 1591-8.
- Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, Inghirami G, Hays AP, Knowles DM, et al.** Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. *Neurology.* 1992; 42(6): 1136-1141.
- Guberman A, Rosenbaum H, Braciale T, Schlaepfer WW.** Human neurolymphomatosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 1978; 36(1):1-12.
- Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH.** Neurolymphomatosis. *Neurooncology.* 2003; 5: 104-115.
- Viala K, et al.** Actualités Dixièmes Journées des Maladies du Système Nerveux Périphérique. *Neuropathies associées aux lymphomes.* Paris. *Rev Neurol.* 2006; 162(12): 1273-1278.
- Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al.** Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 3110-3116.
- Recht L, Phuphanich S.** Treatment of neoplastic meningitis: What is the standard of care? *Expert Rev Neurother.* 2004(suppl); 4: S11-S17.
- Barron KD, Rowland LP, Zimmerman HM.** Neuropathy with malignant tumor metastases. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 1960; 131(1): 10-31.
- Rowland LP, Schneck SA.** Neuromuscular disorders associated with malignant neoplastic disease. *J Chron Dis.* 1963; 16: 777-95.
- Sumi SM, Farrell DF.** Lymphoma and leukemia manifested by steroid-responsive polyneuropathy. *Arch Neurol.* 1983; 40: 577-88.
- Thomas FP, Vallejos U, Foitl DR, Miller JR, Barrett R, Fetell MR, et al.** B cell small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia with peripheral neuropathy: two cases with neuropathological findings and lymphocyte marker analysis. *Acta neuropathologica.* 1990; 80(2): 198-203.
- Vital C, Bonnaud E, Arne L, Barrat M, Leblanc M.** Polyradiculonevrite au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. Etude ultrastructurale d'une biopsie de nerf périphérique. *Acta Neuropathol (Berl).* 1975; 32: 169-72.
- Haberland C, Cipriani M, Kucuk O, Sarpel G, Ezdinli EZ, Ro JO.** Fulminant leukemic polyradiculoneuropathy in a case of B-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer.* 1987; 60: 1454-8.
- Harris W.** A case of leukaemic polyneuritis. *Lancet.* 1921; 1: 122.
- Tara M, Tokunaga M, Osame M, Niina K.** Neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. In *HTLV-1 and the Nervous System*, Eds Roman GC, Vernant JC, Osame M, Alan R Liss. 1989: 73-82.
- Nishi Y, Yufu Y, Shinomiya S, Abe Y, Takahira H, Muta K, Hirata J, Nishimura J, Nawata H.** Polyneuropathy in acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer.* 1991; 68: 2033-6.
- Lampert PW.** Mechanism of demyelination in experimental allergic neuritis. *Lab Invest.* 1969; 20: 127-38.
- Prineas JW.** Acute idiopathic polyneuritis. An electron microscope study. *Lab Invest.* 1972; 26: 133-47.
- Thomas X, Saad H, Fièvre D.** Pronostic et traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris). Hématologie.* 2000; 13-018-G-40: 10 p.
- Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al.** Immunophenotypic and Genotypic Features, Clinical Characteristics, and Treatment Outcome of Adult Pro-B Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood.* 1998; 92(6): 1898-1909.
- Thomas X, Pavan L, Le QH.** Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte avec envahissement du système nerveux central : mise au point. *Bulletin du Cancer.* 2008; 95(7-8): 707-715.
- Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al.** Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996; 87(2): 495-508.