Observation clinique

Leucémie aiguë myéloïde : le tableau clinique est parfois trompeur

Arnaud Lafon*, Thomas Belangeon, Victorin Ahossi, Patrick Larras, Daniel Perrin

Service d'Odontologie, CHU, Hôpital général, 3 rue du Faubourg Raines, 21000 Dijon, France

(Reçu le 6 avril 2010, accepté le 21 avril 2010)

Mots clés :

leucémie aiguë myéloïde /
hyperplasie gingivale /
hémogramme /
myélogramme

Key words:

acute myeloid leukaemia /
gingival hyperplasia /
complete blood count /
bone marrow biopsy

Résumé – Les auteurs se proposent, à partir de deux observations cliniques, de montrer qu'une LAM (leucémie aiguë myéloïde) peut, d'un côté, se présenter de manière classique avec confirmation biologique d'emblée et, de l'autre, se traduire par des manifestations cliniques, masquées par un contexte particulier où il est difficile de suspecter une LAM en première intention.

L'intérêt de cette communication est de montrer qu'à partir de signes cliniques très différents tant dans l'exubérance que dans la discrétion, le diagnostic reste le même alors que l'issue est totalement opposée. Il ressort de cette expérience que toute expression buccale d'une pathologie générale doit être systématiquement bilantée dès sa prise en charge initiale.

Abstract – Acute myeloid leukaemia: when clinical presentation represents a trap. The authors try to present through two clinical observations that a AML (acute myeloid leukaemia) can, in one hand, be recognized rapidly and induce a biological confirmation and, in the other hand, that the clinical manifestations could be concealed by a particular general context where the AML couldn't be diagnosed in the first intention.

The first case describes a 39 year-old woman addressed to University hospital dental medicine clinic from Dijon by her physician for generalized gingival hyperplasia. The history shows a normal blood numeration two months before. The results of the complete blood count and bone marrow biopsy reveal a AML associated with intravascular coagulation.

The second case presents a 39 year-old woman with a good health. The history shows a few recent specialized consultations: three times in gynaecology, two times in generalized medicine, once by the dentist and at the dental medicine clinic from Dijon. All these consultations didn't show any particularity except a gingivitis caused by her pregnancy. The patient went to the emergency for extreme oral pain, which were treated by morphine injection. She was then reoriented to the dental medical faculty. The patient is immediately hospitalised for complete blood analyses. The brutal aggravation of the general being of the patient associated with signs of neurological pain, leads us to realize in emergency a brain-tomograph. The result was a cerebral hemorrhagic which was followed in only a few hours by the death of the patient. The results of the biological examination show the existence of an AML.

The aim of this paper is to present two cases with different clinical symptoms where the diagnosis is the same but the prognostic is strictly opposed. In conclusion, all patients with oral manifestation of their general disease must receive systematically a precise biological examination.

La leucémie est définie comme étant une prolifération monoclonale maligne de cellules hématopoïétiques de la lignée blanche. Cette prolifération atteint soit la lignée lymphoïde, donnant une leucémie aiguë lymphoïde (LAL) touchant plus particulièrement les enfants, soit la lignée myéloïde donnant une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

La LAM correspond à une prolifération monoclonale de myéloblastes, cellules hématopoïétiques jeunes de la lignée myéloïde bloquées à un stade précoce de leur différenciation. Leur accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes (foie, rate, ganglions) aboutit à « l'étouffement » des autres lignées hématopoïétiques (érythrocytaire, granulocytaire et mégacaryocytaire) et à l'apparition

* Correspondance : arnaud.lafon@chu-dijon.fr

Tableau I. Classification FAB pour les LAM.

Table I. FAB classification for the AML.

LAM0 : leucémie peu différenciée (2 %)
LAM1 : leucémie myéloblastique sans maturation (20 %)
LAM2 : leucémie myéloblastique avec maturation (30 %)
LAM3 : leucémie promyélocytaire (10 %)
LAM4 Eo : leucémie myélomonocytaire avec excès d'éosinophiles
LAM4 : leucémie myélomonocytaire (15 %)
LAM5 : leucémie monoblastique (15 %)
LAM6 : érythroleucémie (maladie de Di Guglielmo) (5 %)
LAM7 : leucémie mégacaryoblastique

des signes généraux secondaires à l'anémie (asthénie, pâleur), à l'agranulocytose (fièvre, infection) et à la thrombopénie (pétéchies, ecchymoses) [13]. La classification FAB (franco-américano-britannique) de 1976 distingue huit types de LAM classés de LAM 0 à LAM 7 (Tab. I) [4, 14].

Les signes d'appel buccaux, représentés par une hyperplasie gingivale, associés ou non à des ulcérations nécrotiques [1, 2, 6, 12, 14], sont fréquents dans la LAM 5 (M5) (66,7 % des cas) et la LAM 4 (M4) (18,5 % des cas) mais rares dans les LAM 1 et 2 (M1 et M2) (3,7 % des cas). Dans quelques cas, il y a de vives douleurs dentaires ; elles sont secondaires à l'invasion de la pulpe dentaire par les myéloblastes.

Selon le registre des hémopathies malignes de la Côte-d'Or, le taux d'incidence standardisé de la LAM est de 2,4 cas pour 100 000 habitants [9]. L'âge médian de survenue est de 64 ans [7], elle est plus fréquemment observée chez l'homme que chez la femme [5]. La chimiothérapie antimitotique [10], la radiothérapie externe [15] ou l'exposition au benzène [3] représentent des facteurs de risques qui peuvent orienter la démarche diagnostique. Le taux de survie est très variable (de 20 à 60 %) : il dépend du caryotype et de la possibilité de trouver un donneur HLA compatible pour effectuer une allogreffe.

Deux cas de LAM 5 ou leucémie aiguë monoblastique sont présentés avec leur évolution.

Observations

La première observation concerne une femme de 39 ans, adressée au service d'Odontologie du CHU de Dijon par son chirurgien-dentiste traitant pour la prise en charge d'une hyperplasie gingivale généralisée. Un mois auparavant, elle a consulté son médecin traitant pour une asthénie et une tuméfaction gingivale considérée comme secondaire à un abcès dentaire. La numération formule sanguine était normale. Lors de la consultation initiale, plusieurs signes généraux évocateurs d'une toxi-infection maligne sont présents (altération de l'état général, hyperthermie à 39°, hypotension artérielle à 90/60, tachycardie). À l'examen exobuccal, on note des adénopathies cervicales et des macules érythémateuses cutanées dans la région cervicale, qui correspondent en réalité à des leucémides. À l'examen clinique endobuccal, il existe une importante hyperplasie gingivale maxillaire et mandibulaire,

a

b

Fig. 1. a : Hyperplasie gingivale maxillaire et mandibulaire. b : Hyperplasie gingivale maxillaire, généralisée.

Fig. 1. a: Maxillary and mandibular gingival hyperplasia. b: Generalised maxillary gingival hyperplasia.

Fig. 2. Orthopantomogramme initial.

Fig. 2. Initial panoramic radiograph.

très inflammatoire, avec de larges plages érosives, ulcérées ou nécrotiques. L'état buccodentaire est déplorable (Fig. 1a et 1b). L'examen radiologique (orthopantomogramme) révèle la présence de multiples foyers infectieux (Fig. 2).

Devant ce tableau clinique, la patiente est hospitalisée dans le service d'Odontologie. Des examens sanguins sont réalisés en urgence (numération formule sanguine, sérologie, bilan de la coagulation et de la fibrinolyse, ionogramme, bilan hépatique). L'hémogramme met en évidence (Tab. II) une thrombopénie (21 000 plaquettes.mm⁻³), une neutropénie (360 polynucléaires neutrophiles.mm⁻³) et une hypermonocytose (7000 monocytes.mm⁻³). L'examen microscopique du frottis sanguin révèle la présence d'une grande quantité de myéloblastes ; ils constituent 80 % des cellules circulantes. On rappelle que, pour l'OMS, la présence de 20 % ou plus de

Tableau II. Résultats du bilan sanguin. Les valeurs suivies d'un * sont anormales.

Table II. Blood numeration results. The results with * are not in the normality.

	Résultat	Unité	Référence
Hématies	4	10^6 mm^{-3}	3,5-5,8
Hémoglobine	12	$\text{g.}100 \text{ ml}^{-1}$	11,5-16
Hématocrite	37	%	37-47
Plaquettes	21*	10^3 mm^{-3}	150-400
Leucocytes	7,1	10^3 mm^{-3}	4,0-10,0
PN neutrophiles	0,36*	10^3 mm^{-3}	1,8-7,5
PN basophiles	0	10^3 mm^{-3}	0-0,2
Lymphocytes	0,6	10^3 mm^{-3}	1,0-4,0
Monocytes	7*	10^3 mm^{-3}	0,2-1,0
CRP	90*	mg.l^{-1}	< 3, 2
VS	20*	$\text{mm.1}^{\text{e}}\text{h}$	< 10
Fibrinogène	0,5*	g.l^{-1}	1,8-4
D-dimères	4000*	ng/ml	< 500
TCA	1,5*		< 1,2

cellules blastiques parmi les cellules circulantes constitue un des critères diagnostiques pour la leucémie aiguë [3, 8]. Le bilan de la coagulation et de la fibrinolyse met en évidence un déficit en fibrinogène et un taux élevé de D-dimères (produit de dégradation de la fibrine) faisant évoquer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le myélogramme (Fig. 3) montre une moelle très riche en myéloblastes confirmant l'existence d'une LAM5 (ce qui concorde bien avec l'hyperplasie gingivale, la CIVD et l'hypermonocytose).

Au terme du bilan, le service d'Hématologie a prescrit le traitement suivant : concentré plaquettaire, cortisone, héparine, culot sanguin, antibiothérapie à large spectre, traitement antiviral. La patiente est ensuite transférée dans le service d'Hématologie où elle bénéficie de deux cures de chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) en secteur protégé mais ce traitement ne permet pas d'obtenir une rémission complète (persistance de 8 % de myéloblastes). Toutefois, on observe une forte diminution de l'hyperplasie gingivale, témoin de l'action bénéfique de la chimiothérapie sur la prolifération blastique (Fig. 4). La patiente a ensuite bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (frère HLA compatible). Une mise en état de la cavité buccale (extractions dentaires multiples) a été réalisée sous anesthésie générale avant de réaliser l'allogreffe.

En conclusion, pour cette patiente, les signes cliniques et la symptomatologie étaient très évocateurs, orientant d'emblée vers une LAM. Le syndrome tumoral par envahissement de myéloblastes (LAM5) s'est exprimé dans le sang sous forme de thrombopénie, de neutropénie et d'hypermonocytose et, sur la fibromuqueuse gingivale, par une hyperplasie secondaire à l'infiltration tumorale.

La deuxième observation concerne une patiente également âgée de 39 ans, adressée dans le service d'Odontologie, par le service d'accueil des urgences, pour des algies dentaires aiguës, très vives, accompagnées d'un état fébrile. La patiente est arrivée aux urgences du CHU de Dijon le 2 novembre

Fig. 3. Ponction de moelle après coloration à la myéloperoxidase. L'examen histologique montre une importante infiltration myéloblastique : les cellules blastiques présentent des granulations marron ($\times 200$).

Fig. 3. Histological exam with myeloperoxidase cytochemical (leukemic cells visualisation : brown granulation). Terminal sternal marrow showing extensive infiltration by myeloblastic cell ($\times 200$).

2006 vers 5 heures. À l'anamnèse, on note une grossesse au 3^e mois et différentes manifestations (douleurs, gingivorragies, nausées, asthénie et métrorragies) qui l'ont amenée récemment à effectuer huit consultations (médecin généraliste $\times 2$, chirurgien-dentiste $\times 2$, gynécologue $\times 3$, urgence CHU Dijon). Au terme de ces consultations, on a considéré qu'il s'agissait de « manifestations habituelles de la grossesse » avec « une gingivite inflammatoire sans nécrose, correspondant à une gingivite gravidique ».

Aux urgences, la douleur est soulagée par l'association paracétamol ($1 \text{ g} \times 4 \cdot \text{j}^{-1}$) – morphine (4 mg en injection sous-cutanée toutes les 6 heures). Vers 10 heures, la patiente est transportée sur un brancard dans le service d'Odontologie. L'interrogatoire est difficile, la patiente somnolente et confuse. À l'examen exobuccal, on note des adénopathies submandibulaires mobiles, fermes, probablement en relation avec l'état inflammatoire de la cavité buccale. L'examen clinique endobuccal montre des ulcérations labiales, des signes de gingivorragies vestibulaires et un dépôt fibrino-nécrotique sur la gencive marginale palatine (Fig. 5a et 5b) ; le diagnostic d'une gingivite ulcéro-nécrotique est évoqué. L'altération importante de l'état général fait suspecter un trouble systémique majeur.

Devant cette altération sévère de l'état général, la patiente est placée sous monitoring : on note une saturation en oxygène à 93 %, une hypotension à 107/70, une tachycardie à 89 et une hyperthermie à 39,8 °. Devant ces signes évocateurs d'une toxi-infection maligne, on décide d'hospitaliser la patiente pour effectuer un bilan hématologique complet. À 13 heures, en fonction des places disponibles, elle est hospitalisée dans le service de Neurochirurgie où un bilan sanguin est effectué. Son état général s'aggrave brutalement, avec apparition de signes de souffrance neurologique. Le CT-scan met en évidence un volumineux hématome intracérébral temporo-occipital gauche (Fig. 6). L'intervention chirurgicale, réalisée en urgence, permet de réduire l'hématome (Fig. 7) mais l'état de la patiente ne s'améliore pas ; elle décède le lendemain matin. Les résultats du bilan sanguin montrent une hyperleucocytose, une thrombopénie sévère, un taux de fibrinogène

Fig. 4. Vue endobuccale avant et après avulsion : regression de l'hyperplasie gingivale.

Fig. 4. Vue endobuccale avant et après avulsion : regression de l'hyperplasie gingivale.

Fig. 5. a : Vue endobuccale, vestibulaire : papilles interdentaires légèrement hémorragiques. **b** Vue endobuccale, palatine : on note la présence d'ulcérations nécrotiques recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire.

Fig. 5. a: Vestibular view with focal areas of haemorrhage. b: Palatal buccal view with necrotic areas.

diminué, une CIVD et des myéloblastes circulants, évoquant le diagnostic de LAM 5.

Discussion

L'expertise judiciaire a abouti à des conclusions sévères à l'égard des professionnels de santé impliqués dans le deuxième cas, mentionnant que « la présentation clinique d'une leucémie aiguë, sous la forme d'une gingivite ulcéro-nécrotique au premier plan, est une forme rare à ne pas méconnaître, mentionnée dans tous les cours de médecine et d'odontologie », stipulant que « l'atteinte gingivale est une caractéristique classique des leucémies ». Le fait de ne pas avoir effectué un bilan sanguin a été lourdement sanctionné car « il est de bonne pratique médicale devant toute gingivite,

Fig. 6. CT-scan mettant en évidence un hématome intra-cérébral temporo-occipital gauche.

Fig. 6. Brain CT-scan showing intracranial haemorrhage.

soit persistante, soit d'ampleur exceptionnelle et en particulier nécrotique, de pratiquer des examens complémentaires à la recherche d'une leucémie. Ne pas pratiquer une numération formule sanguine devant une gingivite cliniquement majeure, même avant qu'elle ne soit nécrotique, peut être retenu comme étant un manquement grave aux règles de l'art médical ou odontologique ».

Autant les signes cliniques majeurs du premier cas constituent un appel à faire un bilan sanguin autant, dans le deuxième cas, les manifestations cliniques buccales discrètes survenant chez une femme enceinte ne font pas évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie. Toutefois, les douleurs dentaires très vives décrites par la patiente auraient dû, en l'absence d'étiologie locale évidente, faire suspecter une étiologie extra-dentaire et imposer un bilan sanguin initial.

L'hyperplasie gingivale peut correspondre à une simple gingivite hyperplasique d'origine inflammatoire locale (plaque dentaire), mais elle peut aussi être d'origine médicamenteuse : inhibiteurs calciques (nifédipine, vérapamil...), anticonvulsivants (phénytoïne), et immunosuppresseurs (ciclosporine...). Les fibromatoses gingivales héréditaires (syndromes de Cross, de Ramon, de Rutherford, de Zimmermann-Laband...) qui provoquent le cas échéant un retard d'éruption dentaire apparaissent précocement [11]. Elles sont donc bien différentes de l'hyperplasie gingivale secondaire à une infiltration tumorale.

Devant un tableau clinique faisant suspecter une LAM (hyperplasie gingivale inexplicable, antécédents de chimiothérapie, âge avancé), il convient de réaliser un hémogramme et un bilan d'hémostase, et de contacter le médecin généraliste pour effectuer un suivi hématologique, même si le

Fig. 7. CT-scan : coupe coronale post-opératoire : réduction de l'hématome.

Fig. 7. Brain CT-scan showing intracranial haemorrhage reduction after surgical intervention.

tableau clinique s'amende dans un premier temps. Effectivement, comme dans le premier cas, le bilan sanguin peut rester normal au stade initial de la leucémie tant que le compartiment sanguin n'est pas envahi par les myéloblastes. Dans une LAM évoluée, on retrouve une anémie quasi constante (hémoglobine pouvant varier entre 5 à 13 g.dl¹), une leucopénie franche ($< 0,3 \text{ g.l}^{-1}$) ou une hyperleucocytose majeure (100–500 g.l¹), enfin, dans 90 % des cas, une thrombopénie. Ce tableau hématologique est accompagné d'une altération de l'état général (asthénie, pâleur, perte de poids ou de l'appétit), d'un syndrome hémorragique (pétéchies, ecchymoses) et d'une susceptibilité aux infections. Devant ce tableau, le patient est dirigé vers le service d'Hématologie clinique qui confirme le diagnostic par un hémogramme et qui met en route le traitement et la chimiothérapie.

Bien sûr, tous les stades d'évolution et de gravité existent, du plus discret au plus évident, ceci ne facilite pas le diagnostic qui peut s'avérer délicat au stade initial. En raison du risque vital lié à la leucémie, il faut effectuer au moindre doute un bilan sanguin dans les meilleurs délais ; une hospitalisation peut alors s'imposer s'il existe une altération importante de l'état général.

Conclusion

L'intérêt de ces deux observations consiste à montrer que, pour une affection identique, on peut avoir des tableaux cliniques très différents, tantôt exubérants, tantôt discrets, mais ils n'ont aucune valeur pronostique. Cette présentation permet aussi de confirmer le rôle primordial du chirurgien-dentiste dans le diagnostic de certaines formes de LAM.

Il ressort de cette expérience que toute manifestation buccale d'une pathologie générale doit faire systématiquement l'objet d'un bilan dès le début de sa prise en charge médicale, notamment en médecine bucco-dentaire [11].

Enfin, il faut souligner le fait qu'une gingivite ulcéro-nécrotique est maintenant le plus souvent le reflet d'une affection systémique majeure, surtout depuis l'infection à VIH ; il semble donc logique, devant ce tableau clinique, de réaliser systématiquement un bilan sanguin dès la prise en charge initiale.

Références

1. Anagnostopoulos C, Jadwat Y, Wood NH, Meyerov R, Lemmer J, Bouckaert M, Feller L. A report of oral extramedullary acute myeloid leukaemia (AML) in an 8-year-old girl with newly diagnosed AML-M4Eo. *SADJ* 2007;62:390, 392-3.
2. Anil S, Smaranayake LP, Nair RG, Beena VT. Gingival enlargement as a diagnostic indicator in leukaemia. Case report. *Aust Dent J* 1996;41:235-7.
3. Austin H, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol* 1988;127:419-39.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan. C. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *J Clin Pathol* 1989;42:567-84.
5. Douer H. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:357-67.
6. Fatahzadeh M, Krakow AM. Manifestation of acute monocytic leukemia in the oral cavity: a case report. *Spec Care Dentist* 2008;28:190-4.
7. Godwin JE, Smith SE. Acute myeloid leukemia in the older patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(Suppl):S17-26.
8. Imbert M. Place du biologiste dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. *Rev Fr Lab* 2002;344:67-9.
9. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cancers : pronostics à long terme (pp. 181-8). Avril 2006. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/064000343/0000.pdf>
10. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, Golomb HM, Rowley JD. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986;4:325-45.
11. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007;74:97-114.
12. Pogrel MA. Acute leukemia. An atypical case presenting with gingival manifestations. *Int J Oral Surg* 1978;7:119-22.
13. Van der Haring IS, Witjes MJ. Diagnostic considerations concerning a case of an unusual gingivitis. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2006;113:284-7.
14. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology*, 4th ed (pp. 243-244). McGraw Hill, New York, 1990.
15. Wu J, Fantasia JE, Kaplan R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. *Periodontol* 2002;73:664-8.
16. Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM, Ron E. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology* 2004;233:313-21.