

« Le syndrome 5Q- » : A propos d'un cas avec revue de la littérature

[«5Q- syndrom» : A case report with review of the literature]

ASMA ALLALI¹, TAOUFIK ROKNI¹, MARYAM MOUAMIN¹, HICHAM YAHYAOU¹, ABDERRAHIM RAISS², MUSTAPHA AIT AMEUR¹, and MOHALED CHAKOUR¹

¹Laboratoire d'Hématologie, Hopital Militaire Avicenne, Marrakech, Morocco

²Service d'Hématologie Clinique, Hopital Militaire Avicenne, Marrakech, Morocco

Copyright © 2020 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the *Creative Commons Attribution License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: 5q -syndrome is a unique paradigm of myelodysplastic syndrome (MDS) characterized by the correlation between cytology and cytogenetics and the low risk of clinical progression.

It is a category apart in myelodysplastic syndromes (MDS) because of its hematological peculiarities, its pathophysiology which remains unknown, and the refractoriness of the anemia with which it is associated. It is a pathology that affects the female sex with predilection.

The prognosis of the disease remains good and the risk of malignant transformation into acute leukemia does not exceed 15%. Through this work, we report a typical case of SMD with deletion of the long arm of chromosome 5 in order to describe the observation of this particular entity diagnosed in our formation, rare in our Moroccan context and we must know how to evoke before refractory anemia most often isolated.

KEYWORDS: MDS, 5q-, cytology, cytogenetic, prognosis, MLA.

RESUME: Le syndrome 5q - est un paradigme unique de syndrome myélodysplasique (SMD) caractérisé par la corrélation entre la cytologie et la cytogénétique et par le faible risque d'évolutivité clinique.

Il s'agit d'une catégorie à part dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) en raison de ses particularités hématologiques, de sa physiopathologie qui reste méconnue, et du caractère réfractaire de l'anémie à laquelle il est associé. C'est une pathologie qui touche avec prédilection le sexe féminin.

Le pronostic de la maladie reste bon et le risque de transformation maligne en leucémie aigüe ne dépasse pas les 15%. A travers ce travail, Nous rapportons un cas typique de SMD avec délétion du bras long du chromosome 5 dans le but de décrire l'observation de cette entité particulière diagnostiquée dans notre formation, rare dans notre contexte marocain et qu'il faut savoir évoquer devant une anémie réfractaire le plus souvent isolée.

MOTS-CLEFS: SMD, 5q-, cytologie, cytogénétique, pronostic, LAM.

1 INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des troubles acquis de la moelle osseuse caractérisés par une pancytopenie, des anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'hématopoïèse et un risque de transformation en leucémie aigüe myéloïde (LAM). L'anomalie du caryotype identifiée jusqu'à présent au sein de ce groupe de maladies est une délétion du bras long du chromosome 5 (del (5q)) survenant chez 10 à 15% des patients. Cette anomalie chromosomique avec une anémie macrocytaire

réfractaire, normal à élevé numération plaquettaire, numération leucocytaire normale à modérément réduite, et un nombre important de mégacaryocytes hypolobulés dans la moelle osseuse est très prédictive du syndrome 5q-.

2 OBSERVATION

Notre patiente est une femme âgée de 67 ans qui a été hospitalisée pour un bilan d'épisodes récurrents d'épistaxis évoluant sur une année sans autres signes hémorragiques, associés à une asthénie dans un contexte de conservation de l'état général. La patiente était diabétique sous anti-diabétiques oraux et son examen clinique était sans particularité.

L'hémogramme indiquait une hémoglobine à 9,7 g/dl, un VGM à 98,1 fl, un TCMH à 30,9 pg des leucocytes à 11 G/L, des plaquettes à 673 G/L. le Frotti sanguin a montré de nombreux agrégats plaquettaires.

Le myélogramme a montré une moelle très riche avec de nombreux mégacaryocytes tous dystrophiques à noyaux mono lobés ronds excentrés avec parfois des micro-mégacaryocytes et de nombreux agrégats plaquettaires. Le reste des lignées ne présentaient pas d'anomalies cytologiques notables à part quelques signes de dysgranulopoïèse (Figure1).

L'étude cytogénétique réalisée sur le sang médullaire a montré une anomalie clonale de structure à savoir 5 des 11 mitoses classées présentait une del(5)(q13q33).

Le diagnostic du syndrome 5q- a été retenu devant la clinique (anémie réfractaire), les anomalies cytologiques, cytogénétiques et la patiente a été mise sous érythropoïétine recombinante (Epoetine béta 30000 UI/ semaine) avec une bonne évolution sur le plan clinique et cytologique.

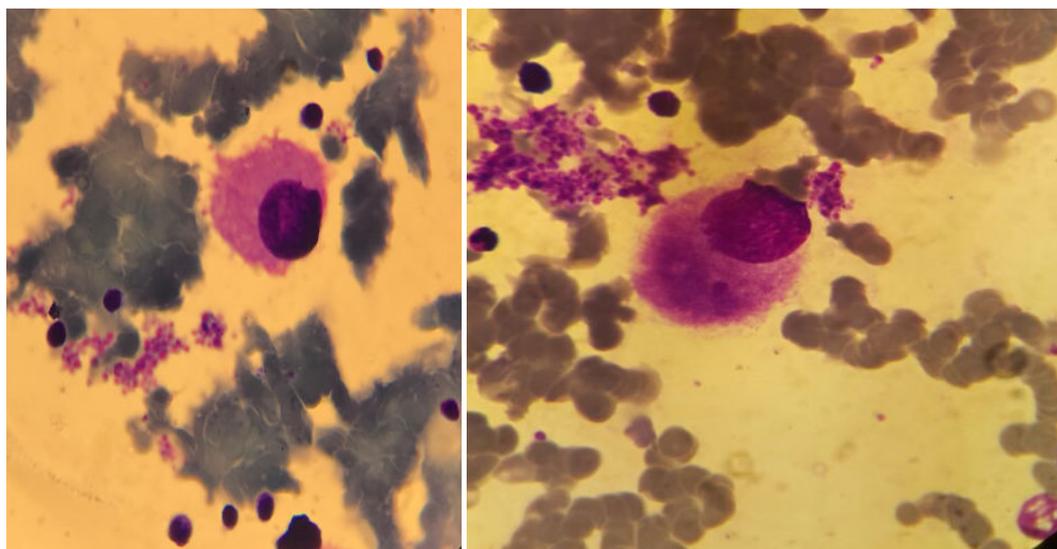


Fig. 1. Frottis médullaire (objectif 100) : Mégacaryocyte mono lobé à noyau excentré

3 DISCUSSION

Le syndrome 5q- a été décrit pour la première fois par Van den Berghe en 1974 chez trois patients atteints d'anémie réfractaire et délétion interstitielle du bras long du chromosome 5 [2].

Il existe un intérêt particulier pour le syndrome 5q- en raison du grand nombre de gènes codant pour les facteurs de croissance hémopoïétiques ou leurs récepteurs localisés sur le bras long du chromosome 5.

Une description détaillée des caractéristiques cliniques et hématologiques des patients atteints d'anémie réfractaire (PR) et d'une délétion du chromosome 5q a été faite par Sokal et al. [3]. Les patients étaient à majorité de sexe féminin et avaient tous une anémie macrocytaire réfractaire, une leucopénie modérée, une numération plaquettaire normale ou élevée, une moelle osseuse hypoplasique érythroïde avec des mégacaryocytes hypolobulés. La constellation des caractéristiques décrites par ces enquêteurs a été appelé le syndrome 5q-, qui est maintenant reconnu comme une entité clinique distincte des SMD avec un pronostic favorable et un faible risque de transformation en leucémie aiguë.

L'âge moyen des patients au moment de la présentation est de 66 ans. Les patients de moins de 50 ans ne représentent que 15% des cas [1, 2, 3].

L'un des aspects les plus frappants du syndrome 5q est la prépondérance féminine, ce qui est inhabituel, non seulement pour les SMD et la leucémie, mais pour les tumeurs malignes en général. La prépondérance des femmes âgées a conduit Van den Berghe et al. à suggérer la possibilité d'un agent toxique dans l'environnement domestique [2].

Le chiffre de plaquettes dans le syndrome 5q- est généralement normal ou augmenté et une leucopénie modérée est souvent associée.

Les mégacaryocytes monolobulaires sont une conclusion cohérente dans tous les rapports du syndrome de 5q, ils ne sont pas spécifiques de ce syndrome et ont été rapportés chez des patients atteints de SMD avec caryotypes normaux ou anormaux [4, 5, 6].

Le 5q- est l'une des anomalies caryotypiques les plus fréquentes observées dans les SMD. Cependant, la plupart des examens ont conclu que le 5q- est interstitiel; les points d'arrêt les plus fréquemment cités sont 5q12-14 (point de rupture proximal) et 5q31-33 (rupture distale). Une partie de la variabilité des points d'arrêt de délétion peut résulter des difficultés d'interprétation de certaines préparations chromosomiques leucémiques. Mitelman et al ont signalé des points d'arrêt identiques del(5)(q13.3; q33.1) chez 15 patients atteints de SMD utilisant des techniques à résolution élevée, soulevant la possibilité que cette délétion particulière était commune à tous les cas de syndrome 5q [10, 11, 13].

Chez la majorité des patients atteints du syndrome myélodysplasique (SMD), la délétion 5q constituait l'unique anomalie au moment du diagnostic. Il reste à montrer si le point de rupture proximal sur le chromosome 5q a un impact pronostique.

Pour ce qui est de ce dernier, toutes les études ont confirmé le pronostic favorable des SMD avec délétion 5q et sans excès de blastes, c'est-à-dire du syndrome 5q- selon la classification OMS. Giagounidis a trouvé, et à travers une étude qui a inclus 76 patients, que la durée de survie médiane des patients est de 145 mois pour une période médiane de suivi de 67 mois. Les patients présentant une anomalie chromosomique supplémentaire ont une durée médiane de survie de 45 mois. Fait intéressant, parmi les patients avec une anomalie chromosomique supplémentaire (14 patients), un seul patient était atteint de SMD avancé (RAEB). Les 13 patients restants présentaient une augmentation du nombre de blastes médullaires. Les patients avec une blastose médullaire supérieure à 5% ont une survie globale significativement plus courte (24 mois) par rapport à ceux ayant une blastose de moins de 5%. Le Développement cumulatif de LAM chez les patients avec moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse et avec une délétion isolée (5q) ne dépassait pas les 9% [15]. Cette probabilité atteint 80% chez les patients présentant plus de 5% de blastes dans la moelle osseuse. Il n'y a pas de différence significative dans la survie globale entre hommes et femmes (P0.09). Le groupe de Düsseldorf a toutefois montré que la survie médiane des patients atteints du syndrome 5q- était significativement inférieure à celle d'une population de même âge et de même sexe, tant chez les femmes que chez les hommes [8, 9].

Bien que les anomalies morphologiques de base aient été fournies et que la maladie a été reconnue comme une entité distincte par le comité de classification des maladies néoplasiques de l'OMS, il manque, à ce jour, une description détaillée de ce sous-groupe de patients.

Une question complexe est la relation entre le syndrome 5q- et les autres troubles myéloïdes associés, en particulier les leucémies secondaires. L'association fréquente d'anomalies du chromosome avec ces tumeurs malignes a été signalée pour la première fois par Rowley [13]. La proportion globale des patients atteints de SMD 5q- et leucémie secondaire n'est pas plus grande que la proportion de patients atteints de SMD 5q- et leucémie primaire. De plus, le syndrome 5q- dans les leucémies secondaires survient généralement dans le cadre d'un caryotype complexe, par exemple, seulement 2 sur 300 cas de 4 grandes séries se sont avérés avoir la del 5q- comme seule anomalie [1, 12, 14].

Le traitement du syndrome 5q- était largement dominé par les transfusions érythrocytaires avant l'avènement du lénalidomide, les autres modalités thérapeutiques étant rarement applicables ou d'efficacité limitée. L'allogreffe de cellules souches peut être proposée chez les patients relativement jeunes ayant un donneur HLA identique, ne répondant pas aux autres traitements, ou à haut risque d'évolution hématologique [9,10].

4 CONCLUSION

On connaît peu de choses sur la relation entre le 5q- syndrome et les autres sous-types de SMD. L'histoire de ces troubles est très différente, suggérant la présence de différentes anomalies sous-jacentes. Fait important, le bon pronostic du syndrome 5q- et sa transformation rare en leucémie contraste avec le mauvais pronostic et l'évolution cliniquement agressive des autres SMD.

RÉFÉRENCES

- [1] Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, Barbieri D, Tricot G. The 5q-anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 1985 ; 17 : 189-255.
- [2] Van den Berghe H, Michaux L. 5q-, twenty-five years later: a synopsis. *Cancer Genet Cytogenet* 1997 ; 94 : 1-7.
- [3] M. IMBERT. Diagnostic et classification des syndromes myélodysplasique. *Revue française des laboratoires*, n° 1996, N° 284.
- [4] Sokal G, Michaux JL, Van den Berghe H, Cordier A, Rodham J, Ferrant A, Moriau M, Bruyere MD, Sonnet J: A new hematological syndrome with a distinct karyotype: The 5q- chromosome. *Blood* 46:519, 1975
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
- [6] www.HematoCell.fr
- [7] Charikleia Kelaidi, Ana Oliveira Da Rocha, Pierre Fenaux. Syndrome 5q- : caractéristiques hématologiques, physiopathologie et traitement. *Revue d' Hématologie* 2008 ; 14 (4) : 259-69.
- [8] Giagounidis AA, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 5-10.
- [9] Giagounidis AA, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 5-10.
- [10] Wei S, Rocha K, Williams A, et al. Gene dosage of the cell cycle regulatory phosphatases Cdc25C and P2A determines sensitivity to lenalidomide in del(5q) MDS. *Blood* 2007 ; 111 : 43a.
- [11] Raza A, Reeves JR, Feldman EJ, et al. Long Term Clinical Benefit of Lenalidomide (Revlimid) Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome without Del 5q Cytogenetic Abnormalities. *Blood* 2008 ; 111 : 86-93.
- [12] Zhao N, Stoffel A, Wang PW, et al. Molecular delineation of the smallest commonly deleted region of chromosome 5 in malignant myeloid diseases to 1-1.5 Mb and preparation of a PAC-based physical map. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 6948-53.
- [13] Boultonwood J, Lewis S, Wainscoat JS. The 5q-syndrome. *Blood* 1994 ; 84 : 3253-60.
- [14] Boultonwood J, Fidler C, Strickson AJ, et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q syndrome. *Blood* 2002 ; 99 : 4638-41.
- [15] Liu TX, Becker MW, Jelinek J, et al. Chromosome 5q deletion and epigenetic suppression of the gene encoding alpha-catenin (CTNNA1) in myeloid cell transformation. *Nat Med* 2007 ; 13 : 78-83.
- [16] Pedersen B, Jensen IM. Clinical and prognostic implications of chromosome 5q deletions : 96 high resolution studied patients. *Leukemia* 1991; 5: 566-73.