



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## CAS CLINIQUE

# Hépatosplénomégalie fœtale au troisième trimestre : un signe d'appel de leucémie chez les fœtus porteurs de trisomie 21

*Fetal hepatosplenomegaly in the third trimester: A sign of leukemia in fetuses with Down syndrome*

C. Fouché<sup>a,\*</sup>, A. Ramos<sup>a</sup>, O. Esperandieu<sup>b</sup>, S. Briault<sup>b</sup>,  
J.-G. Martin<sup>a</sup>, A. Desroches<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pôle mère-enfant, service gynécologie-obstétrique, centre hospitalier régional d'Orléans, BP 2439, 45032 Orléans cedex 1, France

<sup>b</sup> Pôle biopathologies, service anatomie et cytologie pathologique, centre hospitalier régional d'Orléans La Source, 45100 Orléans, France

Reçu le 31 mars 2010 ; avis du comité de lecture le 10 juin 2010 ; définitivement accepté le 16 juin 2010  
Disponible sur Internet le 6 août 2010

### MOTS CLÉS

Hépatosplénoméga-  
lie ;  
Leucémie ;  
Trisomie 21

### KEYWORDS

Hepatosplenomegaly;  
Leukemia;  
Down syndrome

**Résumé** Nous présentons un cas de diagnostic anténatal de trisomie 21 compliquée de leucémie. Le diagnostic a été évoqué devant la découverte d'une hépatosplénomégalie isolée lors de l'échographie du troisième trimestre. L'hépatosplénomégalie peut suggérer un syndrome myélodysplasique. Une revue de la littérature de huit cas de diagnostic anténatal et de 14 cas de diagnostic à la naissance est présentée.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Risk for leukemic conditions increases in individuals with Down syndrome. We report a third trimester antenatal diagnosis of leukemia in a Down syndrome fetus. The third trimester ultrasound examination revealed a hepatosplenomegaly, which may suggest a myelopoiesis disorder. A review of the literature of eight cases described antenatally and 14 cases in the immediate neonatal period is presented.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

\* Auteur correspondant. 4, rue des Bateliers, 44120 Vertou, France.

Adresse e-mail : [chloe.fouche@hotmail.fr](mailto:chloe.fouche@hotmail.fr) (C. Fouché).

SA semaines d'aménorrhée

CPDPN Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

TORSCH toxoplasmose rubéole syphilis cytomégalovirus  
 HSV Herpès simplex virus

## Introduction

La trisomie 21 touche environ un nouveau-né sur 800 et les enfants atteints ont un risque de développer une leucémie dix à 20 fois supérieur par rapport à la population générale. Les leucémies surviennent précocement, dans les quatre premières années de vie, et se répartissent en 60% de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 40% de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). La caractéristique des LAM chez l'enfant porteur d'une trisomie 21 est qu'il s'agit dans 60% des cas d'une leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7). Une leucémie transitoire de ce type, habituellement spontanément résolutive, est observée chez 10% des nouveau-nés porteurs de trisomie (Zipursky et al. [1]), mais 20% de ces enfants développent une LAM irréversible dans les quatre ans. L'histoire naturelle des LAM chez l'enfant atteint d'une trisomie 21 débute par une leucémie transitoire, une myélodysplasie puis une LAM7 (Couturier [2]).

## Observation

Il s'agissait d'une patiente de 27 ans, primigeste, porteuse d'une grossesse unique spontanée, de déroulement normal jusqu'à la découverte à l'échographie de 32 semaines d'aménorrhées (SA) d'une hépatosplénomégalie fœtale homogène. La première échographie réalisée à 12 SA et cinq jours était normale, la clarté nucale mesurée à 2,0 mm pour une longueur crânio-caudale à 65,1 mm. Le risque calculé de trisomie 21 d'après la clarté nucale était d'un sur 3696 avec un rapport de vraisemblance de 0,31 ; le risque biologique par l'étude des marqueurs sériques maternels à 16 SA et cinq jours était d'un sur 1036 avec un taux de *human chorionic gonadotrophin* (HCG) à 1,18 multiples de la médiane (MoM) et un taux d'*alpha foeto protein* (AFP) à 0,81 MoM. La seconde échographie réalisée à 23 SA et quatre jours retrouvait un fœtus féminin eutrophe sans anomalie morphologique décelée.

À 32 SA et quatre jours, la troisième échographie objectivait une hépatosplénomégalie (foie : 83 mm, normale à 43 mm ; rate : 52 mm, normale à 30 mm) homogène importante. L'index de liquide amniotique est normal. Les biométries abdominales étaient au 90<sup>e</sup> percentile. Il n'y avait pas d'anasarque ni de signes échographiques d'insuffisance cardiaque ou d'infection. D'après la mesure Doppler du pic de vélocité systolique sur l'artère cérébrale moyenne, il n'y avait pas d'anémie fœtale jusqu'à 34 SA. Aucune anomalie malformative n'était décelée. Le dépistage du diabète gestationnel réalisé à 27 SA était négatif. Au terme de 34 SA, suite aux découvertes échographiques, la patiente a été admise dans notre service pour la prise en charge.

Devant l'hépatosplénomégalie, une étiologie infectieuse a d'abord été évoquée. Le bilan infectieux a comporté les sérologies de toxoplasmose, syphilis, parvovirus B19, cytomégalovirus et herpès simplex virus (HSV) dont l'ensemble est revenu négatif. La patiente était immunisée pour la rubéole. À 34 SA, l'évolution échographique retrouvait une accélération de la vélocimétrie sur



Figure 1 Trente-deux semaines d'aménorrhée hépatomégalie.

Thirty-two weeks: hepatomegaly.

l'artère cérébrale moyenne jusqu'à 85 cm par seconde (supérieure à 1,5 MoM), traduisant une anémie fœtale sévère. L'hépatosplénomégalie était stable. Il n'y avait pas d'anasarque. Sur le plan clinique, le rythme cardiaque fœtal était peu oscillant. L'état général maternel était bon. Pour le bilan anémique, le test de Kleihauer et les RAI sont revenus négatifs, l'électrophorèse de l'hémoglobine maternelle était normale. Les activités glucose 6 phosphate déshydrogénase et pyruvate kinase étaient à la limite inférieure de la normale.

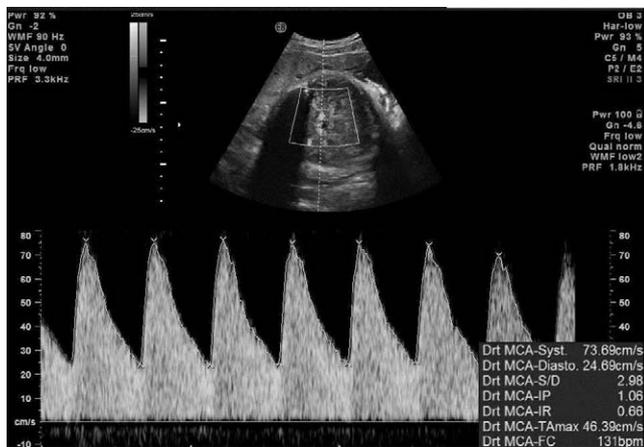
Devant le bilan infectieux négatif et l'anémie sans étiologie immunitaire retrouvée une revue de la littérature a été réalisée retrouvant des cas de trisomie 21 avec leucémie anténatale. En réunion de concertation pluridisciplinaire de diagnostic anténatal, il a été proposé une amniocentèse à la recherche d'une trisomie 21.

À 35 SA, après l'obtention du consentement éclairé du couple, l'amniocentèse a été réalisée. Trois jours plus tard, les techniques de Fish et sondes aneuvision ont mis en évidence une trisomie 21. Une interruption médicale de grossesse a été demandée par le couple et acceptée par notre CPDPN. Une rupture prématurée des membranes a eu lieu à 35 SA et trois jours, le jour du résultat de l'aneuvision et le travail spontané à débuté 48 heures après. À 35 SA et cinq jours, un geste fœticide a été réalisé en début de travail et l'accouchement s'est déroulé sans difficulté. Il est né une fille morte, née de 1900 g aux traits évocateurs de trisomie 21. La numération fœtale prélevée à l'artère ombilicale, avant le foeticide, retrouvait une anémie : hémoglobine à 5,9 g/dl, hématicrite à 20% et hyperleucocytose importante avec 50% de blastes. La cytologie sur lame a retrouvé de nombreux érythroblastes circulants et l'immunophénotypage un profil de leucémie aiguë myéloblastique indifférenciée, LAM0. La formule chromosomique était 46,XX,der(21,21)(q10;10), soit une trisomie 21 par translocation robertsonienne (21,21). L'autopsie a confirmé l'hépatomégalie 125 g (82 ± 25) et la splénomégalie 30 g (4,70 ± 1,50), la dissection cardiaque ne montre pas d'anomalie. Les caryotypes parentaux étaient normaux, il s'agissait donc d'une translocation de novo (Fig. 1–5).



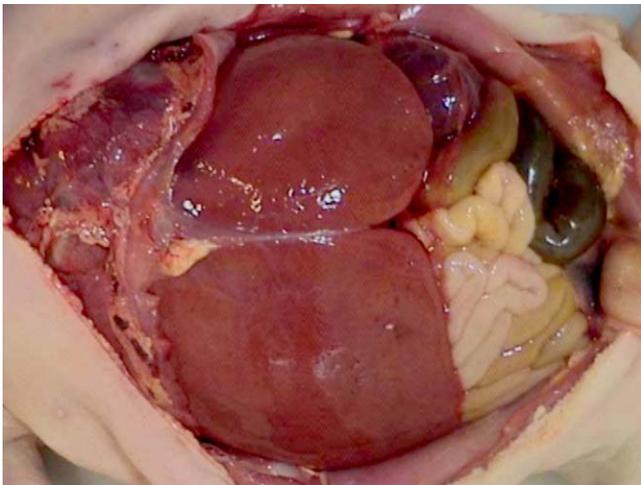
**Figure 2** Trente-deux semaines d'aménorrhée : hépatosplénomégalie.

*Thirty-two weeks: hepatosplenomegaly.*



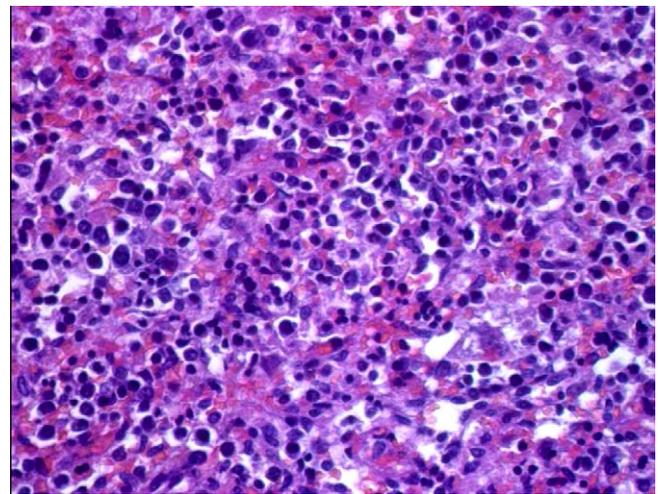
**Figure 3** Pic de vélocité systolique sur l'artère cérébrale moyenne montrant une anémie.

*Medial cerebral artery peak systolic velocity, fetal anemia.*



**Figure 4** Nécropsie fœtale objectivant l'hépatosplénomégalie.

*Fetal autopsy showed hepatosplenomegaly.*



**Figure 5** Aspect microscopique hépatique : syndrome myélodysplasique (grossissement  $\times 400$ ).

*Liver microscopic appearance: myeloproliferative disorder (magnification  $\times 400$ ).*

## Discussion

Le diagnostic de syndrome myélodysplasique anténatal repose sur l'hépatosplénomégalie et/ou l'anasarque fœtale d'origine non immunitaire et non infectieuse (Zerres et al. [3], Smrcek et al. [4], Robertson et al. [5]) et est confirmé par la cordocentèse. La caractéristique hématologique est l'hyperleucocytose et la persistance de blastes périphériques circulants. Le taux d'hémoglobine peut être normal, abaissé ou augmenté. Les enzymes hépatiques peuvent être augmentées. Les caractéristiques cytogénétiques des populations de blastes circulants sont différentes dans les leucémies transitoires et aiguës (Macones et al. [6]).

De multiples événements génétiques, incluant la trisomie 21 et la mutation *GATA1*, participent au développement des syndromes myéloprolifératif transitoire et LAM7. Le gène *GATA1*, situé sur le chromosome X, code pour une protéine impliquée dans la régulation de la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes. La mutation du gène *GATA1*, a été retrouvée dans la quasi-totalité des leucémies transitoires et LAM7 associées à une trisomie 21 ; et pas dans les cas de leucémie chez les enfants sans trisomie 21. La mutation *GATA1* est associée à un taux élevé de myélodysplasie et à un très bon pronostic des LAM7 chez les porteurs de trisomie 21. (Wechsler et al. [7], Ahmed et al. [8], Crispino [9], Malinge et al. [10]). Par ailleurs, une leucémie congénitale, en dehors d'une trisomie 21, a un pronostic sombre. La décision d'une prise en charge thérapeutique est discutée entre les parents et les pédiatres.

L'hépatosplénomégalie est liée à la myélopoïèse anormale extra-médullaire, l'infiltration de blastes hépatique et splénique, la fibrose hépatique et l'hypertension portale (Smrcek et al. [4]). L'altération de la fonction hépatique entraîne une hypo-albuminémie à l'origine de l'anasarque et des troubles de la coagulation responsables de la majorité des décès. L'association à l'anasarque fœtale est un facteur de mauvais pronostic (Smrcek et al. [4], Robertson et al. [5]).

L'hépatosplénomégalie est l'élément échographique caractéristique des leucémies fœtales (Robertson et al. [5], Hojo et al. [11], Kikuchi et al. [12], Bascht et al. [13]). Deux cas de leucémie sans hépatomégalie sont rapportés dans la littérature (Hojo et al. [11], Vimercati et al. [14]). Hamada et al. [15] rapportent une échogénicité réduite de l'hépatomégalie chez les fœtus qui ont une trisomie 21 présentant une leucémie transitoire.

Cependant, l'hépatomégalie n'est pas spécifique et peut être associée à de nombreux diagnostics comme les étiologies infectieuses (TORSCH), les anémies fœtales, les aneuploïdies isolées ou associées au syndrome myélodysplasique, l'insuffisance cardiaque, les tumeurs hépatiques, la macrosomie et les désordres métaboliques.

La recherche d'une hépatomégalie homogène (mesure de la hauteur hépatique du dôme de la coupole héli diaphragmatique droite à la pointe du lobe droit du foie), d'une splénomégalie, d'une anasarque et de signes d'anémie fœtale à l'examen échographique oriente vers une leucémie fœtale. Celle-ci est confirmée par la ponction de sang fœtal au cordon avec l'étude de la numération formule sanguine, l'étude cytologique et immunophénotypique des cellules circulantes.

Ici, on peut discuter la réalisation d'une amniocentèse. Elle a été estimée moins à risque que la cordocentèse permettant d'optimiser les chances d'attendre les résultats, vu le terme tardif. La ponction de sang fœtal eût permis de faire le diagnostic de trisomie 21 et de leucémie.

L'étude de la littérature retrouve 14 cas de diagnostic anténatal de trisomie 21 associée à une leucémie et huit cas dont le diagnostic a été fait après la naissance (Zerres et al [3], Robertson et al. [5], Hojo et al. [11], Kikuchi et al. [12], Hamada et al. [15], Chen et al. [16], Ogawa et al. [17], Kim et al. [18]). Les principales anomalies échographiques décrites sont l'hépatomégalie, la splénomégalie, les épanchements pleural et péricardique, l'ascite, l'anasarque, l'anémie fœtale et les anomalies cardiaques. L'âge moyen du diagnostic anténatal est de 31 SA et 6 jours. L'étude des caryotypes retrouve deux cas de trisomie 21 en mosaïque (46,XX/47,XX,+21), une translocation robertsonienne 46,XX der (13;21) (q10;10) (Chen et al. [14]) et les autres sont libres (47,XX ou XY, +21). Il y a 13 garçons et neuf filles. Dans notre cas, il s'agit d'une translocation robertsonienne qui nécessite une étude du caryotype des parents. Lorsqu'une anomalie caryotypique parentale est retrouvée un conseil génétique est indispensable, du fait du risque de récurrence.

Le diagnostic anténatal de la leucémie fœtale permet la mise en place de soins intensifs à la naissance. Dans la littérature on retrouve 16 décès in utero ou dans les premiers jours de vie et six enfants vivants porteurs d'une trisomie 21. Les décès sont liés à des coagulopathies, coagulation intra vasculaire disséminée, défaillances multiples d'organes et détresses respiratoires.

## Conclusion

Le diagnostic prénatal d'hépatosplénomégalie hypoéchogène avec ou sans anasarque et associée à un bilan infectieux et immun négatif, doit faire évoquer le diagnostic de leucémie transitoire ou aiguë chez un fœtus porteur d'une

trisomie 21. Cela doit faire discuter la réalisation anténatale d'un caryotype fœtal.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Zipursky A. Transient leukemia: a benign form of leukemia in newborns infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003;120:930–8.
- [2] Couturier J. Trisomie 21. In: Sommelet D, Clavel J, Lacou B, editors. *Épidémiologie des cancers chez l'enfant*. Springer; 2009, 273-278.
- [3] Zerres K, Schwanitz G, Niesen M, Gembruch U, Hansmann M, Waldherr R. Prenatal diagnosis of acute non-lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Lancet* 1990;335:117.
- [4] Smrcek JM, Baschat AA, Germer U, Gloeckner-Hofmann K, Gembruch U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: a sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:403–9.
- [5] Robertson M, De Jong M, Mansvelt E. Prenatal diagnosis of congenital leukemia in a fetus at 25 weeks' gestation with down syndrome: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:486–9.
- [6] Macones GA, Johnson A, Tilley D, Wade R, Wapner R. Fetal hepatosplenomegaly associated with transient myeloproliferative disorder in trisomy 21. *Fetal Diagn Ther* 1995;10: 131–3.
- [7] Wechsler J, Greene M, Mc Devitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002;32:148–52.
- [8] Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Maricaigh A, et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;103:2480–9.
- [9] Crispino JD. GATA1 mutations in Down syndrome: implications for biology and diagnosis of children with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:40–4.
- [10] Malinge S, Izraëli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619–28.
- [11] Hojo S, Tsukimori K, Kitade S, Nakanami N, Hikino S, Hara T, et al. Prenatal sonographic findings and hematological abnormalities in fetuses with transient abnormal myelopoiesis with Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:507–11.
- [12] Kikuchi A, Tamura N, Ishii K, Takakuwa K, Matsunga M, Sudo N, et al. Four cases of fetal hypoechoic hepatomegaly associated with trisomy 21 and transient abnormal myelopoiesis. *Prenat Diagn* 2007;27:665–9.
- [13] Bascht AA, Wagner T, Malisius R, Gembruch U. Prenatal diagnosis of a transient myeloproliferative disorder in trisomy 21. *Prenat Diagn* 1998;18:731–6.
- [14] Vimercati A, Greco P, Gentile A, Ingravallo G, Loverro G, Selvaggi L. Fetal liver hyperechogenicity on sonography may be a serendipitous sign of a transient myeloproliferating disorder. *Prenat Diagn* 2003;23:44–7.
- [15] Hamada H, Yamada N, Watanabe H, Okuno S, Fujiki Y, Kubo T. Hypoechoic hepatomegaly associated with transient abnormal myelopoiesis provides clues to trisomy 21 in the third-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 442–4.

- [16] Chen CP, Tsai FJ, Chern SR, Chang TY, Hsu CY, Lin HH, et al. Prenatal diagnosis of 46,XX,der(13;21)(q10;10),+21 and transient abnormal myelopoiesis in a fetus with hepatosplenomegaly and spontaneous resolution of fetal ascites. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48:1.
- [17] Ogawa M, Hosoya N, Tanaka T. Is the degree of fetal hepatosplenomegaly with transient abnormal myelopoiesis closely related to the postnatal severity of hematological abnormalities in Down syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:83–5.
- [18] Kim GJ, Lee ES. Prenatal diagnosis of transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome fetus. *Korean J Radiol* 2009;10:190–3.