

La leucémie myélomonocytaire juvénile : à propos d'un cas

El Hamdi F Z, Krich A, Samouche M, Tlamcani I, Amrani Hassani M.

Service d'hématologie, CHU Hassan II de Fès, MAROC

Résumé:

La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) est un syndrome frontière myélodysplasique/myéloprolifératif touchant les jeunes enfants. Il s'agit d'une hémopathie rare et difficile à diagnostiquer vue la ressemblance des signes cliniques et des données du myélogramme avec les autres syndromes myéloprolifératifs. Cependant, la monocytose persistante, le myélogramme et la cytogénétique permettent de confirmer le diagnostic.

Nous décrivons un cas de leucémie myélomonocytaire juvénile chez un garçon de 4 ans, qui a présenté un syndrome méningé, une splénomégalie avec une hyperleucocytose. Le diagnostic a été fait à partir d'un frottis sanguin périphérique et médullaire complété par une étude caryotypique.

En raison de la rareté de sa survenue, il a été jugé intéressant de rapporter ce cas de leucémie myélomonocytaire juvénile et de rappeler à travers une revue de la littérature certaines caractéristiques intéressantes de cette entité spécifique de la population pédiatrique.

Mots clés: leucémie myélomonocytaire -enfant-monosomie7

Date of Submission: 01-06-2020

Date of Acceptance: 16-06-2020

I. Introduction

La Leucémie Myélomonocytaire Juvénile (LMMJ) est une affection hématologique maligne classée par l'OMS parmi les syndromes frontières myélodysplasiques/ myéloprolifératifs[1].

Il s'agit d'une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques (CSH), causée par des mutations oncogènes des gènes impliqués dans la voie Ras[2].

C'est une pathologie rare, qui représente moins de 2 à 3% des leucémies en pédiatrie, touche les enfants de moins de 6 ans, avec une incidence d'environ 1,2 cas par million d'enfants par an et une nette prédominance masculine [3–5].

Le diagnostic n'est pas toujours facile. Il sera évoqué chez un enfant présentant une fièvre, une hépatosplénomégalie (infiltration leucémique), une hyperleucocytose sanguine avec monocytose supérieure 1 G/L et une myélémie modérée.

Aucun schéma thérapeutique spécifique pour contrôler la maladie n'a été établi comme standard et bénéfique avant la transplantation de moelle osseuse. Le seul traitement curatif de la leucémie myélomonocytaire juvénile est la greffe de cellules souches hématopoïétiques[6]. Le pourcentage de patients qui survivent après transplantation dépasse 50%[7].

Nous présentons le cas d'un enfant de 4 ans, présentant une LMMJ et nous rappelons à travers une revue de la littérature les particularités de cette tumeur maligne chez les enfants.

II. Observation

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 4 ans, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents pathologiques notables.

L'histoire de la maladie remonte à 2 jours avant son admission par l'installation d'un trouble de conscience évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'altération de l'état général.

L'examen physique trouve un patient somnolent, fébrile à 40°C, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, avec un syndrome méningé et une discrète splénomégalie. Le reste de l'examen est normal notamment l'absence de syndrome anémique et hémorragique. Un bilan biologique a été réalisé comprenant un bilan infectieux et une ponction lombaire revenue négative.

L'hémogramme a objectivé une bicytopenie faite d'une anémie régénérative (Hb : 9,5/dl, VGM:76,9fl, CCMH:30,9g/dl, réticulocytes : 109G/L), une thrombopénie à 37G/L avec une hyperleucocytose à 125 G/L.

Le frottis sanguin coloré par May Grunwald-Giemsa (MGG) ayant révélé 32% de neutrophiles, 15% des lymphocytes, 1% d'éosinophiles, une monocytose estimée à 8%(10G/L), avec présence d'une myélémie étagée (2% des promyélocytes, 12% des myélocytes, 27% des métamyélocytes) et 3% de blastes circulants.

Un bilan de lyse tumoral été demandé revenu positif. Le diagnostic d'hémopathie maligne a été donc suspecté. Le patient a été mis sous hyperhydratation, un déparasitage, avec réalisation d'une ponction médullaire.

Le myélogramme a révélé une moelle assez riche hypercellulaire avec des signes de dysgranulopoïèse, un excès de blastes et de myéloblastes estimé à 7 %.

L'aspect cytologique sanguin (monocytose) et médullaire est évocateur d'une leucémie myéomonocytaire juvénile/ LMMJ.

L'analyse cytogénétique a confirmé le diagnostic en révélant une monosomie 7.

Le reste du bilan biologique notamment le bilan rénal, hépatique, et le bilan d'hémostase sont tous normaux.

Le traitement a été démarré par cytarabine (inhibiteur de la l'ADN polymérase). L'évolution a été fatale, le patient est décédé au cours du traitement.

III. Discussion

Le premier cas de LMMJ a été publié en 1924, suivi par des petites séries d'enfants atteints de leucémie myéloïde chronique. En 1962, Jean Bernard et ses collègues ont été les premiers à décrire soigneusement une plus grande série de 20 enfants atteints de leucémie myéomonocytaire chronique [8].

En 1982, la leucémie myéomonocytaire chronique a été définie, dans la classification FAB (franco-américano-britannique), comme faisant partie des syndromes myéodysplasiques[9].

Cette entité fut individualisée dans la troisième édition (2008) de la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des hémopathies. Elle représente un groupe frontière entre les syndromes myéoprolifératifs (SMP) et les syndromes myéodysplasiques (SMD).

Cinq entités ont ainsi été réunies, selon la révision 2016 de la classification OMS : la leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC), la leucémie myéomonocytaire juvénile (LMMJ), la leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL1 négative (LMCa), syndrome Myéodysplasique/Myéoprolifératif avec sidéroblastes en couronnes et thrombocytose (SMD/SMP-RS-T) et les syndromes myéodysplasiques/myéoprolifératifs inclassables (SMD/SMP-U) [1].

Cette classification a modifié les critères de diagnostic de la LMMJ, la splénomégalie a été ajoutée en tant que critère majeur obligatoire aux autres critères majeurs qui sont : une monocytose sanguine persistante plus de 3 mois au-delà de $1 \times 10^9/l$ et de 10 % des leucocytes ; une blastose sanguine et médullaire inférieure à 20 % et l'absence de chromosome Philadelphie et de gène de fusion bcr/abl 1 (Tableau1)[1].

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la leucémie myéomonocytaire chronique juvénile[1].

<p>I. Critères cliniques et hématologiques (les 4 critères sont obligatoires) :</p> <ul style="list-style-type: none">• Monocytose périphérique $\geq 1 \times 10^9 / L$• Blastose périphérique et médullaire <20%• Splénomégalie• Absence du chromosome de Philadelphie (réarrangement BCR / ABL1)
<p>II. Études génétiques (1 constatation suffit) :</p> <ul style="list-style-type: none">• Mutations somatiques dans PTPN11 ou K-RAS ou N-RAS• Diagnostic clinique de Neurofibromatose de type 1 ou mutation dans le gène NF1• Mutation germinale du gène CBL ou perte d'hétérozygotie pour CBL
<p>III. Uniquement pour les patients sans anomalies génétiques, outre les critères cliniques et hématologiques énumérés sous I, les critères suivants doivent être remplis:</p> <ul style="list-style-type: none">• Monosomie 7 ou toute autre anomalie chromosomique ou au moins 2 des critères suivants:<ul style="list-style-type: none">• Taux d'hémoglobine F augmenté pour l'âge• Précurseurs myéloïdes ou érythroïdes sur frottis sanguin périphérique• Hypersensibilité au GM-CSF dans le test des colonies• Hyperphosphorylation de STAT5

Notre cas illustre certaines caractéristiques diagnostiques typiques liées à cette maladie rare chez l'enfant. En effet, la LMMJ se caractérise par une surproduction de cellules monocytaires et granulocytaires qui infiltrèrent différents organes, notamment la rate, le foie, les poumons et le tractus gastro-intestinal[3,10,11].

Sur le plan épidémiologique, la LMMJ atteint surtout les jeunes enfants, plus que 90% des cas surviennent avant 5 ans. Les garçons sont plus touchés que les filles [3,12]. Dans notre observation, la leucémie s'est installée à un âge plus jeune.

Sur le plan clinique, l'installation peut être brutale, permettant de poser le diagnostic de LMMJ en quelques jours, ou insidieuse, retardant le diagnostic jusqu'à plusieurs mois après le début des symptômes.

Les signes cliniques sont hétérogènes, la LMMJ se manifeste généralement par de la fièvre, des lésions cutanées, avec des signes d'insuffisance médullaire. Il existe souvent un syndrome tumoral comme dans la plupart des hémopathies. La splénomégalie n'est pas toujours présente au moment du diagnostic et peut apparaître des semaines après le début des symptômes. Parfois, elle entraîne une distension abdominale à l'origine de la consultation[11]. Notre patiente avait un syndrome tumoral fait d'une splénomégalie sans signes d'insuffisance médullaire.

Les signes cutanés ne sont pas spécifiques, les principales lésions décrites sont des lésions érythémateuses parfois indurées, infiltrées, et douloureuses, des xanthomes, l'eczéma et nodules érythémateuses purpuriques[13]. Des manifestations respiratoires et digestives ont été également rapportées dans la littérature[3,11,13]. Cependant, Ces signes peuvent manquer, comme chez notre patient, d'où l'intérêt de la confrontation des données cliniques, aux résultats biologiques et génétiques pour poser le diagnostic.

Sur le plan hématologique, la numération formule sanguine et l'analyse morphologique du frottis sanguin et médullaire sont l'étape la plus importante pour l'établissement du diagnostic.

On trouve généralement une hyperleucocytose avec une monocytose supérieure à 1 G/L associée à une myélémie faite de myélocytes, métamyélocytes et rares promyélocytes. Une thrombopénie et une anémie d'intensité variable sont fréquemment associées. Des anomalies morphologiques peuvent également exister(Figure1).

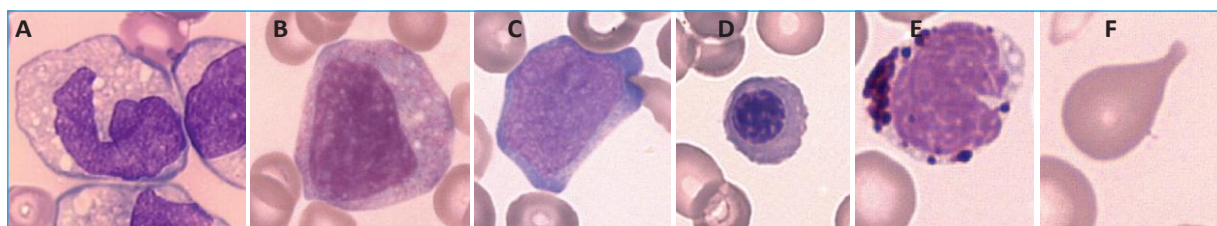


Figure 1 : Éléments cytologiques caractéristiques du frottis sanguin dans la LMMJ[11].

(A) : Monocytes dysplasiques. (B) Signes de myélémie. (C) Blastes indifférenciés.
(D)Signes de dysérythropoïèse avec érythroblastémie. (E) Signes de dysgranulopoïèse. (F)dacryocytes.

La moelle est le plus souvent riche avec une hyperplasie granuleuse, tous les stades de la maturation sont présents. La myélodysplasie dans la LMMJ est généralement minime, avec de rares signes de dysgranulopoïèse. Certaines études rapportent également une hyperplasie de la lignée érythroïde qui semble associée à la monosomie 7. Le pourcentage de blastes est modérément élevé restant par définition inférieure à 20 % [10,11,13,14]. Les données hématologiques de notre étude sont similaires à celles rapportées dans la littérature.

Une augmentation de l'hémoglobine fœtale (HbF) est une caractéristique remarquable de nombreux cas de la LMMJ présentant un caryotype normal. L'existence d'anomalies immunologiques est possible : une hypergammaglobulinémie, des anticorps antinucléaires positifs[2,10]. Chez notre patiente, l'électrophorèse de l'hémoglobine ainsi que les bilans immunologiques n'ont pas été réalisés.

Une anomalie cytogénétique clonale est présente au caryotype médullaire dans 25-35 % des cas, la plus fréquente étant la monosomie 7 (15-25 % des cas)[11].

Environ 90% des patients présentent des altérations moléculaires dans l'un des cinq gènes (PTPN11, NRAS, KRAS, NF1 ou CBL), qui définissent des sous-types distincts sur les plans génétique et clinique[8].

L'évolution clinique de la maladie varie considérablement fonction de l'âge, du taux d'hémoglobine F et de la numération plaquettaire. Une thrombocytopénie sévère (<33 000 plaquettes / dl), un âge supérieur à 2 ans au moment du diagnostic et une hémoglobine F \geq 10% sont des facteurs de mauvais pronostic.

L'évolution naturelle de la LMMJ est fatale. Le traitement curatif connu à ce jour est la greffe de cellules souches hématopoïétiques [3]. Le temps de survie médian sans greffe allogénique est d'environ un an [14].

IV. Conclusion

La LMMJ est extrêmement rare dans la population pédiatrique. Le tableau clinique n'est pas toujours évocateur. Les caractéristiques de la maladie ainsi que les difficultés à trouver un donneur approprié pour la greffe rendent la gestion de la maladie difficile, en particulier dans les pays en voie de développement. La place du biologiste reste importante notamment en ce qui concerne le diagnostic, la surveillance pendant le traitement et le suivi après la rémission.

References

- [1]. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 2016;127(20):2391-405.
- [2]. Locatelli F, Algeri M, Merli P, Strocchio L. Novel approaches to diagnosis and treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Expert Review of Hematology*. févr 2018;11(2):129-43.
- [3]. Tüfekçi Ö, Koçak Ü, Kaya Z, Yenicesu İ, Albayrak C, Albayrak D, et al. Juvenile Myelomonocytic Leukemia in Turkey: A Retrospective Analysis of Sixty-five Patients. *Turk J Haematol*. 1 mars 2018;35(1):27-34.
- [4]. Fabri O, Horakova J, Bodova I, Svec P, Striezencova ZL, Bubanska E, et al. Diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia in Slovak Republic: novel approche. *neo*. 2019;66(05):818-24.
- [5]. Liu X, Sabnis H, Bunting KD, Qu C-K. Molecular Targets for the Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Advances in Hematology*. 2012;2012:1-7.
- [6]. Cummings BM, Shailam R, Rosales AM, Huang MS, Nardi V. Case 37-2019: A 20-Month-Old Boy with Severe Anemia. *Cabot RC, Rosenberg ES, Pierce VM, Dudzinski DM, Baggett MV, Sgroi DC, et al., éditeurs. N Engl J Med*. 28 nov 2019;381(22):2158-67.
- [7]. Tasian SK, Casas JA, Posocco D, Gandre-Babbe S, Gagne AL, Liang G, et al. Mutation-Specific Signaling Profiles and Kinase Inhibitor Sensitivities of Juvenile Myelomonocytic Leukemia Revealed by Induced Pluripotent Stem Cells. *Leukemia*. janv 2019;33(1):181-90.
- [8]. Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*. 7 mars 2019;133(10):1060-70.
- [9]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. juin 1982;51(2):189-99.
- [10]. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 12 févr 2015;125(7):1083-90.
- [11]. Lachenaud J, Strullu M, Baruchel A, Cavé H. [Juvenile myelomonocytic leukemias]. *Bull Cancer*. mars 2014;101(3):302-13.
- [12]. Yoshida N, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Yoshimi A, et al. [Prognosis of 75 patients with juvenile myelomonocytic leukemia: prospective study by MDS committee in the Japanese Society of Pediatric Hematology]. *Rinsho Ketsueki*. déc 2011;52(12):1853-8.
- [13]. Ghariani I, Jmili-Braham N, Regaieg H, Achour B, Ben Youssef Y, Sendi H, et al. [Juvenile myelomonocytic leukemia: A three-case series]. *Arch Pediatr*. déc 2016;23(12):1264-9.
- [14]. Li W, Cooley LD, August K. Juvenile myelomonocytic leukemia with t(3;5)(q25;q35), Auer rods and marked myelodysplasia. *Pathology - Research and Practice*. juin 2018;214(6):919-23.

El Hamdi F Z, et. al. "La leucémie myéломonozytaire juvénile : à propos d'un cas." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 15(3), (2020): pp. 43-46.