



## Cas clinique

### Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile chez le nourrisson : à propos de deux cas avec revue de littérature

Juvenile myelomonocytic leukemia in infant: about two cases with review of literature

N Lasri\*<sup>1</sup>, F Lahlimi<sup>1</sup>, I Tazi<sup>1</sup>

#### Résumé

La leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML) est une leucémie infantile rare. Le diagnostic de ce trouble est difficile à établir. C'est un trouble myéloprolifératif-myélodysplasique dû à une perturbation de la voie de signalisation RAS. Il provoque une insuffisance médullaire et un syndrome tumoral. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif. Nous rapportons deux cas de JMML vus et traités dans notre Hôpital Universitaire. Nous visons à travers la discussion de ces deux cas à faire la lumière sur cette maladie rare et à éclaircir les luttres thérapeutiques auxquelles nous sommes confrontés pour la traiter.

Mots-clés : Leucémie myélomonocytaire juvénile, voie RAS, monocytose, greffe de moelle osseuse.

#### Abstract

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a rare childhood leukemia. The diagnosis of this disorder is difficult to establish. It's a myeloproliferative-myelodysplastic disorder due to disruption of RAS signalization pathway. It causes bone marrow failure and tumor syndrome. Hematopoietic stem cell transplantation is the only curative treatment. We

report two cases with JMML seen and treated in our Hospital University. We aim through the discussion of these two cases to shed light on this rare disease and to clear up therapeutic struggles we face to treat it.

Keywords: Juvenile myelomonocytic leukemia, RAS pathway, monocytosis, bone marrow transplantation.

#### Introduction

La leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (LMMJ) est une maladie rare qui fait partie des syndromes myélodysplasiques-myéloprolifératifs selon la classification OMS 2016 des hémopathies malignes. Elle est caractérisée par une prolifération maligne des précurseurs granulocytaires et monocytaires. On recense plus de 75% des cas avant l'âge de 3 ans, sa survenue chez le nourrisson est extrêmement rare [1]. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, cytologiques et moléculaires. Le traitement se base sur l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Nous rapportons les cas de deux nourrissons avec LMMJ colligés dans notre formation.

## Cas clinique

### *Cas n°1*

Nourrisson de sexe masculin, âgé de 14 mois, admis pour une fièvre prolongée et altération de l'état général évoluant depuis 12 mois. L'hémogramme a retrouvé une anémie (Hémoglobine à 7,9g/dl ; VGM à 78fl ; TCMH à 29pg ; réticulocytes à 16 560/mm<sup>3</sup>), une thrombopénie à 1000/mm<sup>3</sup>, un chiffre des leucocytes à 6170/mm<sup>3</sup>, et une monocytose à 1296/mm<sup>3</sup>. Le frottis sanguin a révélé une myélémie à 3% avec une monocytose à 21%. Le myélogramme a objectivé une moelle riche, un taux de mégacaryocytes diminué, des lignées myéloïdes en différentes phases de maturation avec des signes de myélodysplasie, une hyperplasie de la lignée granuleuse et une importante monocytose médullaire. Le caryotype médullaire était normal. Le reste du bilan comportant l'électrophorèse des protéines plasmatiques, le bilan d'auto-immunité (test de coombs, recherche d'anticorps anti-nucléaires) et le dosage d'hémoglobine fœtale (HbF) était sans particularités. L'échographie abdominale a montré une hépatosplénomégalie homogène.

Le patient a été mis sous myélossuppresseurs : mercaptopurine (60mg/m<sup>2</sup>/jour) et cytarabine (40mg/m<sup>2</sup>/jour), dans l'attente d'allogreffe de CSH, avec un support transfusionnel bimensuel par des culots globulaires et des unités plaquettaires. Il avait présenté plusieurs épisodes infectieux gérés par une antibiothérapie intraveineuse à base de céphalosporine de 3ème génération. L'évolution était marquée par le décès du patient dans un tableau d'hémorragie cérébrale après un mois de suivi.

### *Cas n°2*

Nourrisson de sexe féminin, âgée de 15 mois, ayant un antécédent de retard de croissance staturo-pondéral, admise pour une distension abdominale avec altération de l'état général progressive évoluant depuis un mois. L'examen clinique a retrouvé un syndrome anémique, une adénopathie cervicale droite inflammatoire fixe et douloureuse de 2 cm/2cm et une hépatosplénomégalie. L'hémogramme à l'admission

a retrouvé une anémie (Hémoglobine à 6 g/dl ; VGM à 84fl ; TCMH à 24pg), une thrombopénie à 26000/mm<sup>3</sup>, une hyperleucocytose à 39549/mm<sup>3</sup> (neutrophiles à 15424/mm<sup>2</sup>, monocytose à 2768/mm<sup>3</sup>, éosinophilie à 1186/mm<sup>2</sup>, basophilie à 1582/mm<sup>2</sup>, lymphocytose à 6328/mm<sup>2</sup>). Le frottis sanguin a objectivé une myélémie à 17%, ainsi que des signes de dysgranulopoïèse et dysérythroïèse. Le myélogramme montrait une moelle riche infiltrée par 5% de monoblastes, de rares mégacaryocytes, une conservation de la lignée granulocytaire avec majoration monocytaire et éosinophile à 8% et 4% respectivement et des stigmates de dysmyélopoïèse. Le caryotype médullaire a mis en évidence une monosomie 7. L'échographie abdominale retrouve une hépatosplénomégalie. Le bilan de retentissement retrouve un syndrome de lyse tumoral fait d'une hyperurécémie à 70mg/l, une hyperphosphorémie à 50 mg/l, et une hypocalcémie à 80 mg/l, avec une fonction rénale normale. La patiente était mise en condition, avec régression du syndrome de lyse puis elle a été mise sous cytarabine (60mg/m<sup>2</sup>/jour puis 40mg/m<sup>2</sup>/jour), associée à l'hydroxyurée (50mg/kg/jour puis 30mg/kg/jour) dans l'attente d'une allogreffe des CSH. L'évolution à 3 mois est marquée par la régression de l'adénopathie cervicale, avec stabilité de la taille de la rate. Sur le plan biologique on note la réduction de l'hyperleucocytose y compris la monocytose, avec persistance de thrombopénie et d'anémie corrigées partiellement par des apports transfusionnels. Au cours du traitement la patiente avait présenté des épisodes infectieux à répétition traités par ceftazidim et antiviraux (aciclovir), ainsi que des cytopénies imposant l'arrêt transitoire du traitement. Notre patiente est actuellement sous surveillance avec un recul de 8 mois, n'ayant pas l'accès à une allogreffe. Le dernier hémogramme retrouve : Hb à 8 g/dl ; GB à 6700/mm<sup>3</sup> (PNN à 2300/mm<sup>3</sup> ; lymphocytes à 2626/mm<sup>3</sup> ; monocytes à 970/mm<sup>3</sup>, PNE à 730/mm<sup>3</sup>) ; plaquettes à 2000 / mm<sup>3</sup>.

Tableau 1 : critères diagnostiques selon le groupe international des LMMJ[12]

Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
<p><b>Tous les critères sont requis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Pas de transcrit BCR-ABL</li> <li>» &gt;1000 monocytes circulants</li> <li>» &lt; 20 % blastes dans la moelle</li> <li>» Splénomégalie</li> </ul>	<p><b>Au moins un critère requis si aucun de catégorie 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Mutation somatique RAS ou PTPN11</li> <li>» Diagnostique clinique de neurofibromatose type 1 ou de mutation deNF1</li> <li>» Monosomie 7</li> </ul>	<p><b>Deux critères requis si aucun de catégorie 2 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Globules blancs &gt; 10000</li> <li>» Myélémie</li> <li>» HbF élevé</li> <li>» Anomalie cytogénétique clonale autre que la monosomie 7</li> <li>» Hypersensibilité aux facteurs de croissance granulocytaire</li> </ul>

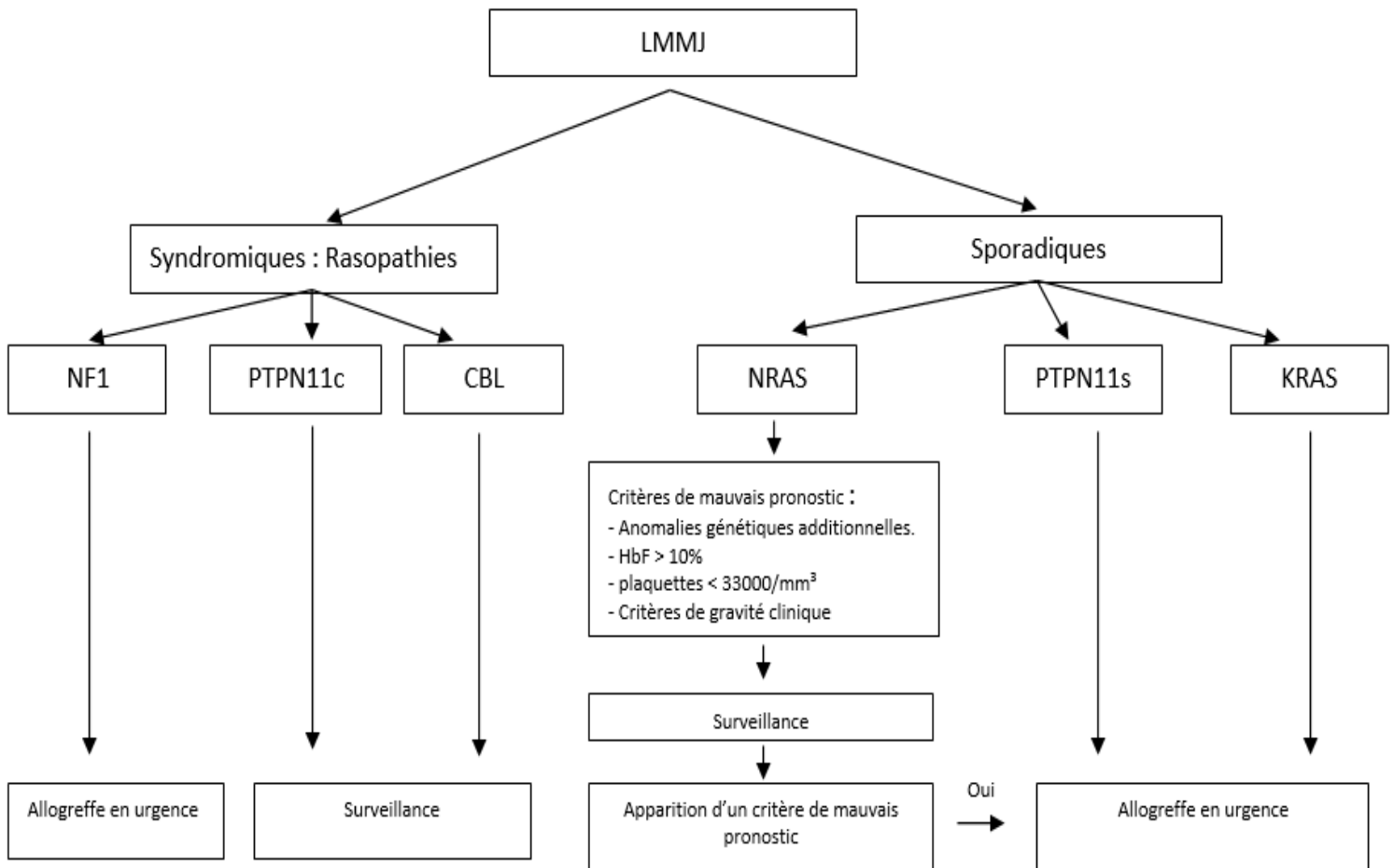


Figure 1 : stratification thérapeutique des LMMJ [8].

**Discussion**

La LMMJ est une hémopathie très rare (2% des hémopathies malignes) de la petite enfance à prédominance masculine (sexe ratio H/F : 2,5), qui survient surtout avant l’âge de 3 ans avec une incidence de 1,2 cas par million d’enfants et par an [1-2]. 1.3 cas par million d’enfants et par an)

La physiopathologie est liée à une anomalie de la cellule souche hématopoïétique qui aboutit à une hypersensibilité des progéniteurs myéloïdes aux facteurs de croissance granulo-monocytaire (mutation des gènes NRAS/KRAS, ou de leurs régulateurs : PTPN11, NF1, CBL) [3]. Ces perturbations engendrent une prolifération marquée

des monocytes macrophages dans la moelle, et au niveau du sang périphérique [4] avec un risque de transformation en leucémie myéloblastique ou un risque de décès lié à l'infiltration monocyttaire organique [2]. Environ le tiers des anomalies des cellules souches hématopoïétiques sont des mutations constitutionnelles (LMMJ syndromiques : neurofibromatose type 1, le syndrome de Noonan, et le syndrome CBL) [1,5,6]. Les formes sporadiques sont liées aux mutations PTPN11s, NRAS, KRAS. Des anomalies du microenvironnement sont imputables dans la physiopathologie de cette affection [7].

Les critères diagnostiques (cliniques, biologiques et génétiques) selon le European Working Group of Myelodysplastic Syndromes in Childhood, qui étaient révisés par l'OMS en 2016, sont illustrés dans le tableau (1). Notre première observation rentre dans la catégorie 1, alors que la deuxième fait partie de la catégorie 2.

La difficulté diagnostique de cette entité est expliquée par le polymorphisme clinique tel le cas de ces observations. L'hétérogénéité de la maladie dépend de plusieurs facteurs amorcés par les anomalies cytogénétiques qui sont nombreuses, les facteurs de régulation épi-génétiques sujette de dérégulation, et la nature du microenvironnement médullaire [8,9].

Le tableau clinique de la LMMJ manque de spécificité. Il est d'installation brutale dans la majorité des cas. Des formes indolentes sont décrites mais rares [2]. Le délai moyen du diagnostic est 1,9 mois [10]. L'examen clinique trouve classiquement un syndrome d'insuffisance médullaire, associé à un syndrome tumoral et infiltratif (fréquent dans les LMMJ syndromique) à type d'adénopathies, de splénomégalie (95%), de lésions cutanées non spécifiques (xanthogranulomes juvéniles, eczéma, nodules érythémateux...) et de pneumopathies alvéolo-interstitielles [1,2,11,12].

L'hémogramme est caractérisé par la présence d'une hyperleucocytose supérieure à 10000/mm<sup>3</sup> avec une monocytose supérieure à 1000/mm<sup>3</sup>, une myélémie inférieure à 20% faite d'éléments matures, ainsi que des anomalies morphologiques de la lignée

granulocytaire et une thrombopénie inconstante. Toutes ces anomalies sont retrouvées chez nos deux patients (sauf l'hyperleucocytose absente dans notre 1ère observation). La pousse spontanée des progéniteurs myéloïdes granulo-macrophagiques in vitro est caractéristique [13], mais non réalisable dans notre contexte.

Il paraît comme mentionné dans la plupart des études que les données des analyses médullaires ne sont pas pathognomoniques. La richesse est augmentée, avec comme anomalies fréquentes : une hyperplasie de la lignée granulocytaire, des signes de myélodysplasie (multi-lignées), avec une blastose médullaire qui doit être par définition inférieure à 20 % (estimée à 5% dans la 2ème observation), son taux est corrélé au risque de transformation en leucémie aigue quand il est important [3, 6].

L'étude cytogénétique a un intérêt diagnostique et pronostic. Aucune anomalie n'est spécifique et le caryotype est normal dans 60% des cas (parallèlement à notre 1er cas). La monosomie 7 (présente chez notre 2ème cas) est l'anomalie de bon pronostic la plus fréquente (33%)[5, 10,17]. La détection de la monosomie 7 sur le caryotype de notre 2ème cas peut expliquer la survie prolongée sous traitement cytoréducteur, contrairement au premier cas n'ayant survécu qu'une semaine après le début de la chimiothérapie. Les mécanismes physiopathologiques liés à la monosomie 7 sont mal élucidés ; une l'haploinsuffisance d'un gène sur le chromosome 7 est susceptible d'être l'origine de la genèse de la LMMJ [14,15]. D'autres anomalies chromosomiques sont rarement rencontrées (trisomie 8, trisomie 21, délétion 7q) [4]. La présence de chromosome Philadelphie ou du gène de fusion BCR-ABL au cours des LMMJ n'est jamais rapportée dans la littérature [16]. Les anomalies moléculaires à type de mutation sont trouvées dans 90% des cas (PTPN11 ; NF1 ; CBL) [17,18,19], elles ont une valeur pronostique : les LMMJ avec mutations somatiques RAS et CBL sont moins agressives que celle provoquées par la mutation PTPN11 [2].

La moitié des LMMJ diagnostiquées ont un taux élevé

d'hémoglobine fœtal (Hb F). L'érythropoïèse fœtale, qui substitue l'érythropoïèse normale dans le clone malin, est liée à l'hyperméthylation de l'ADN au niveau des régions promotrices des gènes régulateurs des facteurs de transcription impliqués dans la synthèse des chaînes d'Hb A (BCL11A : répresseur de transcription des gènes d'HbF ; et KLF1 : activateur de transcription du gène bêta). Son élévation est un facteur de mauvais pronostic important [20].

Il n'est pas rare de retrouver une hypergammaglobulinémie polyclonale, sa signification clinique et hématologique est inconnue [3,14]. Des signes d'auto-immunité et de lymphoprolifération sont également rapportés : le dosage du facteur anti-nucléaire et le test de coombs direct sont souvent positifs, ils peuvent être liés à une RAS-associated auto-immune lymphoprolifératif disorder pré-existante : RALD (mutation KRAS ou NRAS responsable de défaut d'apoptose des lymphocytes), principal diagnostic différentiel mais prédisposant [21].

La LMMJ peut prêter à confusion avec de nombreuses pathologies. Une infection virale à Epstein-Bar virus, cytomégalovirus et à l'herpès virus humain 6, un syndrome de Wisckot Aldrich, une maladie de castelman, des affections auto-immunes ou une maladie leucoproliférative auto-immune liée à Ras (RALD) [2,14,18].

L'évolution des LMMJ est très variable. Le pronostic est mauvais dans les 2/3 des cas [16]. Sans traitement, les formes agressives (mutation somatique PTPN11) sont rapidement fatales. Le syndrome de Noonane est la forme clinique indolente et spontanément résolutive la plus répandue [2]. La transformation en leucémie aigüe myéloïde est observée dans 20% des cas, le risque est élevé en cas de présence de double mutation RAS (KRAS,NRAS) [15,17]. Des éléments de mauvais pronostic ont été avancés par certains auteurs comme : l'âge supérieur à deux ans, le sexe masculin, la présence de la mutation PTPN11 somatique, la thrombopénie inférieure à 30000/mm<sup>3</sup>, et le taux d'HbF supérieur à 10% [16,11].

La rémission sous chimiothérapie est rare. La stratégie

thérapeutique dans l'attente d'une allogreffe repose sur une surveillance stricte, avec administration d'une chimiothérapie à base de la mercaptopurine associée à l'aracytine. Les résultats sont médiocres, notre 1er cas n'a affectivement pas répondu à cette stratégie thérapeutique. La sensibilité aux anti-métabolites diffère selon le profil cytogénétique et moléculaire. Selon K Sakashita et al. Ces deux options thérapeutiques représentent des facteurs de risque de progression de maladie, à cause du risque de déclenchement d'un clone résistant. Des essais thérapeutiques utilisant la chimiothérapie type LAM (leucémie aigüe myéloïde) n'ont pas démontré un apport supérieur au mercaptopurine/cytarabine en termes de survie (50% vs 52%), rechute (38% vs 35%) ou mortalité (13% vs 13%) [1].

L'apport de l'acide tout transrétinoïque dans le blocage de croissance spontanée des progéniteurs du clone malin CFU-GM était prouvé in vitro par Cambier N et al. [22]. Par contre des essais cliniques ont affirmé que cette molécule a un rôle uniquement dans la correction de l'anémie et de la thrombopénie, sans impact sur les autres paramètres. Hashmi SK et al. ont attesté que l'azacitidine en association a permis l'obtention d'une rémission complète et prolongée [23].

La greffe de la moelle osseuse allogénique est le seul traitement curatif. Elle est indiquée dans les formes agressives (mutation NF1, PTPN11, KRAS), et assure la guérison dans 50% des cas [24]. Le conditionnement pré-greffe est controversé. Le plus courant repose sur le protocole busulfan-melphalan-cyclophosphamide, ou busulfan-fludarabine-melphalan [3].

Le taux de survie après la greffe est de 60% (versus 6% chez les patients non greffés).La mortalité liée à la greffe ne dépasse pas 15% [1]. Les choix thérapeutiques après la rechute sont limités (seconde allogreffe : guérison dans 50% des cas) [25].

L'apport de la splénectomie dans les LMMJ est controversé, elle vise à améliorer la qualité de vie en réduisant les effets d'une splénomégalie énorme, elle n'a aucun impact sur la survie [24].

L'European Working Group on childhood MDS a

établi une stratification thérapeutique qui éclaircie les indications au traitement (figure 1). Les formes indolentes ne nécessitent pas toujours un traitement (mutation NTPN11c et CBL). Par contre l'indication à l'allogreffe s'impose devant les formes agressives [8].

Plusieurs pistes de recherche sont actuellement explorées dont l'objectif est la mise en place de thérapeutiques plus efficaces, ciblant les effecteurs intracellulaires de la voie de signalisation RAS/MAPK 1 (inhibiteurs de la RAS farnésyle transférase).

## Conclusion

La LMMJ est une hémopathie maligne de pronostic sombre. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétique représente le traitement de référence.

---

## \*Correspondance

Najat LASRI

[najatlassri@gmail.com](mailto:najatlassri@gmail.com)

**Disponible en ligne :** 04 Avril 2022

1 : Service d'hématologie clinique, hôpital universitaire Mohammed VI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad Marrakech, Maroc.

© Journal of african clinical cases and reviews 2022

**Conflit de intérêt :** Aucun

## Références

- [1] Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C :274-9.
- [2] Julie Lachenaud, Marion Strullu, André Baruchel, Hélène Cavé. Les leucémies myélomonocytaires juvéniles. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 302-13.
- [3] Yoshimi A, Kojima S, Hirano N. Juvenile myelomonocytic

leukemia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, and management considerations. *Paediatr Drugs.* 2010 ; 12 : 11-21.

- [4] Lipka DB et al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun* 2017; 8 :212.
- [5] Miraglia E, Fino P, Calvieri S, Giustini S. Juvenile myelomonocytic leukemia in a patient with neurofibromatosis type 1 and xanthogranulomas. *Pediatr Drugs* 2010; 12 : 11-21.
- [6] Niemeyer CM et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report of 110 cases. *Blood* 1997; 89 : 3534-3443
- [7] Calvo KR et al. Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder : common genetic etiology yet clinically distinct entities. *Blood.* 2015;125 :2753-8.
- [8] Marion Strullu et al , Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome, *J Med Genet.* 2014; 51 :689-97.
- [9] Maurizio Arico , Andrea Biondi, Ching-Hon Pui. Juvenile Myelomonocytic Leukemia. 1997 *Blood*; 90: 479-488.
- [10] Bergstraesser et al. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:629-33.
- [11] Cham E, Siegel D, Ruben BS. Cutaneous xanthogranulomas, hepatosplenomegaly, anemia, and thrombocytopenia as presenting signs of juvenile myelomonocytic leukemia. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:67-71.
- [12] Cheong JL, Moorkamp MH. Respiratory Failure, Juvenile Myelomonocytic Leukemia, and Neonatal Noonan Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29 : 262-264.
- [13] Kazuo S, Kazuyuki M, Kenichi K. Diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia *Pediatrics International*; 2016: 58, 681-690.
- [14] O'Halloran K, Ritchey AK, Djokic M, Friehling E. Transient juvenile myelomonocytic leukemia in the setting of PTPN11 mutation and Noonan syndrome with secondary development of monosomy 7. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 : 00:e26408.
- [15] Megan E. McNerney, Christopher D. The spectrum of somatic mutations in high-risk acute myeloid leukaemia with -7/del(7q). *British Journal of Haematology.* 2014; 166 : 550-556.

- [16] I. Ghariania et al. Leucémie myéломocyttaire juvénile : à propos de trois cas. *arcped* 2016 ; 23 : 2016 ; 1264-1269.
- [17] Emanuel PD. RAS pathway mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Acta Haematol.* 2008;119 : 207-11.
- [18] Caye A et al. Juvenile myelomonocytic leukemia displays mutations in components of the RAS pathway and the PRC2 network. *Nat Genet.* 2015 ;47 :1334-40.
- [19] Stieglitz E et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2015;47:1326-1333.
- [20] Silvia F et al. Epigenetic dysregulation of the erythropoietic transcription factor KLF1 and the beta-like globin locus in juvenile myelomonocytic leukemia. *Epigenetics*; 2017. 12 : 715-723.
- [21] Natalie C, Marie LM, Marie HS et al. All transretinoic acid abrogates spontaneous monocytic growth in juvenile chronic myelomonocytic leukemia; *the hematology journal* 2001; 2 : 97-102.
- [22] Hashmi SK et al. Sustained remission with azacitidine monotherapy and an aberrant precursor B-lymphoblast population in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 : 28:e27905.
- [23] Strullu M et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome, *J Med Genet.* 2014; 51 :689-97.
- [24] Locatelli F et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood.* 2005 ;105(1):410-9.
- [25] Franco Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat Juvenil Myelomonocytic Leukemia. *Blood.* 2015; 125(7) : 1-30.

**Pour citer cet article :**

NLasri, FLahlimi, ITazi. Leucémie myéломocyttaire chronique juvénile chez le nourrisson : à propos de deux cas avec revue de littérature. *Jaccr Africa* 2022; 6(2): 11-17