

Leucémie chronique à neutrophiles : une cause exceptionnelle de polynucléose neutrophile chez le sujet jeune

Chronic neutrophilic leukemia: an exceptional cause of neutrophilic polynucleosis in young people

BENMOUSSA A. et BOUFARISSI F.

Service d'Hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc

RÉSUMÉ

La leucémie chronique à neutrophiles (LCN) est une maladie extrêmement rare. Elle s'observe essentiellement chez les sujets âgés. Nous rapportons le cas d'un patient jeune âgé de 35 ans présentant une splénomégalie volumineuse et une polynucléose neutrophile majeure. Les investigations biologiques à visée diagnostique confirment la leucémie chronique à neutrophiles après l'élimination de toute cause possible de neutrophilie. L'évolution est marquée 3 mois après le début d'un traitement à base d'hydroxyurée par la normalisation des signes cliniques et biologiques.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur cette pathologie très rare et d'inciter les médecins à penser à cette affection en cas de splénomégalie et de polynucléose neutrophile chronique sans cause précise.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 117-120

Doi : 10.30637/2021.20-059

ABSTRACT

Chronic neutrophilic leukemia is an extremely rare disease, essentially reported in older people. We report the case of a young patient of 35 years old, presenting with large splenomegaly and major neutrophilic polynucleosis. Biological investigations confirm chronic neutrophilic leukemia after elimination of all possible causes of neutrophilia. The evolution is marked 3 months after the start of treatment with hydroxyurea by normalization of the clinical and biological signs.

The goal of our work is to clarify this very rare pathology and to encourage doctors to think about this condition in the event of splenomegaly and chronic neutrophilic polynucleosis with no specific cause.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 117-120

Doi : 10.30637/2021.20-059

Key words : chronic neutrophilic leukemia, splenomegaly, neutrophilic polynucleosis, CSF3R mutation

INTRODUCTION

La leucémie chronique à neutrophiles (LCN) est une néoplasie myéloproliférative très rare survenant surtout chez les patients âgés. Elle se définit par une prolifération chronique des cellules de la lignée neutrophile majoritairement matures. La splénomégalie plus ou moins symptomatique est quasi constante. La LCN constitue un diagnostic d'élimination en raison de sa rareté. La découverte de mutations oncogènes CSF3R chez la majorité des patients atteints de LCN (> 80 % des cas) en 2013 a approfondi notre compréhension de sa pathogenèse moléculaire, a fourni un biomarqueur pour le diagnostic et une éventuelle cible pour de nouvelles thérapies^{1,2}. On rapporte le cas d'un patient âgé de 35 ans, présentant une splénomégalie volumineuse et une polynucléose neutrophile majeure secondaire à une leucémie chronique à neutrophile.

CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 35 ans, diabétique type II sous traitement *per os*, présente depuis 4 mois une asthénie avec une sensation de pesanteur à l'hypochondre gauche, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général (amaigrissement, sueurs nocturnes).

L'examen clinique initial trouve un patient conscient avec un score de Glasgow à 15/15, apyrétique, avec une tension artérielle à 12/10 cm Hg, une saturation en oxygène à 100 %, une fréquence cardiaque à 80/min, des conjonctives normocolorées. On note la présence d'une splénomégalie à 6 cm du rebord costal, sans hépatomégalie, les aires ganglionnaires sont libres ; le reste de l'examen somatique est normal.

Le bilan biologique montre une légère anémie macrocytaire normochrome arégénérative avec une Hb (hémoglobine) à 11,6 g/dl, un VGM (volume globulaire moyen) à 104 femtolitre, une TCMH (Teneur corpusculaire en hémoglobine) à 30 et des réticulocytes à 98 10⁹/L, un nombre de plaquettes à 150 10⁹/L, avec des globules blancs à 75 10⁹/L, des polynucléaires neutrophiles (PNN) à 70 10⁹/L, des lymphocytes à 3,7 10⁹/L, des monocytes à 0,8 10⁹/L, des polynucléaires éosinophiles (PNE) à 0,4 10⁹/L et des polynucléaires basophiles (PNB) à 0,1 10⁹/L.

La CRP est normale ainsi que la fibrinogénémie. La ponction iliaque avec biopsie ostéomédullaire ramène un prélèvement riche avec hyperplasie granuleuse sans signes de dysplasie, de fibrose médullaire ni présence de cellules tumorales avec un pourcentage des blastes < 5 %. La cytogénétique médullaire est normale. Les examens de biologie moléculaire (recherche de réarrangement BCR-*abl*, et les mutations *JAK2*, *Calr* réticuline et *MPL*) sont normaux en dehors de la mutation *CSF3R* qui revient positive.

Le diagnostic retenu est une LCN. Le malade est mis sous hydroxyurée à la dose de 30 mg/kg/j avec une bonne évolution (disparition de la splénomégalie et normalisation de l'hémogramme 3 mois après l'initiation du traitement). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est discutée mais elle n'est pas réalisée d'emblée en raison de la bonne réponse au traitement médicamenteux et en l'absence de compatibilité HLA dans la fratrie (2 sœurs, 2 frères).

DISCUSSION

La LCN a été décrite pour la première fois par Tuohy en 1920. L'épidémiologie de cette maladie est imparfaitement définie, elle survient essentiellement chez les sujets de plus de 50 ans avec un âge médian de 66,5 ans et un sexe ratio de 1³. La majorité des patients atteints de LCN sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Certains signes cliniques non spécifiques peuvent s'observer au diagnostic tels que l'asthénie, les saignements cutanéomuqueux et digestifs, l'altération de l'état général et l'hépatosplénomégalie^{4,5}. Notre jeune patient présentait une asthénie, une splénomégalie avec altération de l'état général.

Les anomalies biologiques observées chez les malades atteints de LCN regroupent une hyperleucocytose constante faite de polynucléose neutrophile (plus de 80 % de la lignée leucocytaire) avec un taux normal des autres cellules leucocytaires (monocytes, lymphocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles), une anémie légère (Hb souvent au-dessus de 10g/dl), et parfois une thrombopénie liée à un hypersplénisme ou une crise blastique^{5,6}. L'étude microscopique de la moëlle osseuse montre une moëlle hypercellulaire en raison de l'expansion de la granulopoïèse neutrophile (tout stade précurseur neutrophile est présent avec moins de 5 % de blastes), les polynucléaires neutrophiles peuvent parfois contenir des corps de Dohle et des granulations toxiques⁷. La mutation *CSF3R* est trouvée chez la majorité des patients. L'évolution péjora-

tive de la maladie est essentiellement décrite dans les formes mutationnelles *CSF3RT618I*⁸.

Le diagnostic consiste à éliminer les formes réactionnelles de neutrophilie, les autres néoplasies myéloprolifératives puis à rechercher les mutations de *CSF3R*. Il repose sur la présence de tous les critères suivants établis par l'organisation mondiale de santé (OMS) en 2016⁹ :

L'étude du sang périphérique montre une leucocytose sanguine > 25 G/L dont les PNN représentent > 80 % sans signe de dysgranulopoïèse avec monocytose < 1 G/L, myélémie < 10 % et myéloblastes périphériques < 1 % ;

L'étude de la moëlle osseuse montre une hyperplasie de la lignée granulocytaire (tout stade représenté) sans signes de dysplasie dans toutes les lignées médullaires avec un pourcentage de blastes < 5 % ;

L'absence des critères diagnostiques OMS d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) BCR-*ABL1* positive, d'une polyglobulie de Vaquez, d'une thrombocytémie essentielle, d'une myélofibrose primitive ;

L'absence de réarrangement moléculaire de *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1* ; ou *PCM1-JAK2* en cas d'éosinophilie associée ;

La présence d'une mutation activatrice du *CSF3R*, *T618I* ou une autre ; en l'absence de mutation de *CSF3R*, persistance d'une polynucléose neutrophile pendant au moins 3 mois, d'une splénomégalie, sans cause évidente.

Le diagnostic de LCN chez notre patient n'a été retenu qu'après l'élimination de toute cause de neutrophilie : origine inflammatoire et infectieuse (CRP et fibrinogénémie), origine myéloproliférative (négativité de BCR *abl*, *Calr*, *Mpl*, *JAK2* et absence de dysplasie, de fibrose, de blastose > 20 % et de monocytose > 1G/L) avec positivité de la mutation *CSF3R*. Le diagnostic différentiel se pose avec la leucémie myélomonocytaire chronique (la monocytose > 1 G/L doit y faire penser), la LMC atypique (une dysplasie notable est retrouvée) et les neutrophilies réactionnelles (infection, inflammation, syndrome paranéoplasique dans le cadre d'une tumeur solide ou myélome multiple sécrétant une cytokine) et la LMC (μ BCR+).

La LCN peut évoluer vers un syndrome myélodysplasique et une leucémie aiguë myéloïde de pronostic péjoratif¹⁰. L'association de la LCN avec d'autres hémopathies malignes essentiellement les néoplasies plasmocytaires (myélome multiple, gammopathie monoclonale) et la polyglobulie de Vaquez est rapportée dans la littérature sans avoir une explication évidente sur le lien entre ces différentes pathologies¹¹. Les principaux facteurs associés à un pronostic défavorable de la LCN sont le nombre de leucocytes (plus de 50 G/L), la thrombopénie et les données génétiques (les mutations *CSF3RT618I*, *NRAS*, *ASXL1*, *GATA2* et *DNMT3A*)^{12,13}. Dans le cas présent, la maladie était à haut risque puisque notre malade était hyperleucocytaire (nombre des globules blancs à 75 10⁹/L).

Il n'y a pas de traitement de référence pour la LCN. Le traitement vise à faire disparaître les symptômes et

éviter les complications de la maladie. Plusieurs traitements peuvent être administrés dont le plus couramment utilisé est l'hydroxyurée qui permet de maîtriser l'hyperleucocytose et la splénomégalie. Dans certains cas, lorsque la LCN devient résistante ou réfractaire à l'hydroxyurée, d'autres agents comme la cladribine, la thalidomide et le ruxolitinib (inhibiteur JAK 1et 2) sont utilisés, mais les réponses obtenues ne sont que temporaires^{6,14}. L'allogreffe de moëlle osseuse est la seule option curative, elle constitue l'attitude thérapeutique recommandée dans les formes à haut risque en raison de l'évolution péjorative et de l'efficacité limitée des agents médicamenteux utilisés. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le moment optimal de la greffe des CSH et évaluer l'utilisation des différentes sources de cellules souches ainsi que l'efficacité des approches non myéloablatives^{15,16}.

La thérapie ciblée peut constituer une thérapeutique prometteuse et probablement définitive dans le traitement de la LCN en raison des progrès réalisés dans les études génomiques de cette pathologie. L'identification des mutations NRAS chez une partie des patients LCN a conduit à supposer que le traitement par inhibiteur de MEK avec des médicaments tels que le trametinib pourrait apporter des avantages cliniques dans certains sous types de LCN^{17,18}.

Notre patient a été mis sous hydroxyurée avec une bonne évolution (recul d'un an). L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques est discutée, elle n'a pas été réalisée d'emblée en raison de la bonne réponse au traitement médicamenteux et en l'absence de compatibilité HLA dans la fratrie.

CONCLUSION

La LCN est une pathologie très rare pouvant parfois être méconnue, d'où l'intérêt d'y penser devant la présence d'une splénomégalie et d'une polynucléose neutrophile de cause non identifiée. La mutation CSF3R représente un outil diagnostique très important depuis sa découverte.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tuohy A. A case of splenomegaly with polymorphonuclear neutrophil hyperleukocytosis. *Am J Med Sci.* 1920;160:18-25.
2. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol.* 2020;95(2):212-24.
3. Bohm J, Schaefer HE. Chronic neutrophilic leukaemia: 14 new cases of an uncommon myeloproliferative disease. *J Clin Pathol.* 2002;55:862-864.
4. Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia: WHO defined. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:571-93.
5. Hasle H, Olesen G, Kerndrup G, Philip P, Jacobsen N. Chronic neutrophil leukaemia in adolescence and young adulthood. *Br J Haematol.* 1996;94:628-30.
6. Elliott MA, Hanson CA, Dewald GW, Smoley SA, Lasho TL, Tefferi A. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: a long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. *Leukemia.* 2005;19(2):313-7.
7. Nakamine H, Hirano K, Tsujimoto M, Nishino E, Takenaka T, Maeda J *et al.* Lymph node involvement in chronic neutrophilic leukemia. An immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;412:241-5.
8. Szuber N, Finke CM, Lasho TL, Elliott MA, Hanson CA, Pardanani A *et al.* CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):21.
9. 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.* 2016;127(20):2391-405.
10. Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R *et al.* Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood.* 1996;88(7):2410-4.
11. Uppal G, Gong J. Chronic neutrophilic leukaemia. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):680-4.
12. Zhang H, Wilmot B, Bottomly D, Dao KT, Stevens E, Eide CA *et al.* Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. *Blood.* 2019;134(11): 867-79.
13. Cui YJ, Jiang Q, Liu JQ, Li B, Xu ZF, Qin TJ *et al.* The clinical characteristics, gene mutations and prognosis of chronic neutrophilic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2017;38(1):28-32.

14. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood*. 2013;122(10):1707-11.
15. Menezes J, Cigudosa JC. Chronic neutrophilic leukemia: a clinical perspective. *Onco Targets Therapy*. 2015;8:2383-90.
16. Lee SE, Jo I, Jang W, Kim Y, Han K, Kim M. T618I-mutated colony stimulating factor 3 receptor in chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia patients who underwent allogeneic stem cell transplantation. *Ann Lab Med*. 2015;35(3): 376-8.
17. Borthakur G, Popplewell L, Boyiadzis M, Foran J, Platzbecker U, Vey N *et al*. Activity of the oral mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor trametinib in RAS-mutant relapsed or refractory myeloid malignancies. *Cancer*. 2016;122(12):1871-9.
18. Khanna V, Pierce ST, Dao KH, Tognon CE, Hunt DE, Junio B *et al*. Durable Disease Control with MEK Inhibition in a Patient with NRAS-mutated Atypical Chronic Myeloid Leukemia. *Cureus*. 2015;7(12):e414.

Travail reçu le 17 juillet 2020 ; accepté dans sa version définitive le 24 septembre 2020.

CORRESPONDANCE :

A. BENMOUSSA
CHU Mohammed VI
Service d'Hématologie
Marrakech, Maroc
E-mail : echouaif89@mail.ru