

Neutropénie congénitale sévère découverte en période néonatale : à propos d'un cas Severe congenital neutropenia in newborn: a case report

Kane A¹, Bop K¹, Faye PM^{1,2}.

¹: Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer

²: Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Auteur correspondant : Awa Kane, cawa.kane@gmail.com

RESUME

La neutropénie congénitale sévère (NCS) est une affection rare, caractérisée par un taux de polynucléaires neutrophiles bas (<500/mm³) persistant (> 3 mois) sans lymphopénie associée. Sa prévalence est estimée entre trois et huit cas pour un million d'habitants. Les enfants atteints présentent des infections à répétitions telles que l'otite, l'omphalite, la gingivite, les infections cutanées, la pneumonie, les abcès profonds et la septicémie. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de 25 jours hospitalisé pour une omphalite qui présentait un syndrome inflammatoire biologique (hyperleucocytose, élévation CRP) contrastant avec une numération des polynucléaires neutrophiles nulles. Le diagnostic de NCS a été retenu devant une neutropénie nulle persistante lors des hémogrammes, associée à une absence des polynucléaires neutrophiles au myélogramme. Actuellement sous antibioprophylaxie par cotrimoxazole, l'utilisation des facteurs de croissance des granulocytes (*G-CSF*) est envisagée. Cette observation souligne l'importance de la formule leucocytaire pour poser le diagnostic précoce de neutropénie congénitale sévère. Au Sénégal, aucun cas de NCS chez le nouveau-né n'avait été rapporté auparavant.

Mots clés : Neutropénie congénitale sévère, infections, nouveau-né, *G-CSF*

SUMMARY

Severe congenital neutropenia is a rare condition characterised by a persistent (>3 months) low neutrophil count (<500/mm³) without associated lymphopenia. Its prevalence is estimated to be between three and eight cases per million population. Affected children present with recurrent infections such as otitis, omphalitis, gingivitis, skin infections, pneumonia, deep abscesses, and sepsis. We report the case of a 25-day-old neonate hospitalised for omphalitis who presented with a biological inflammatory syndrome (hyperleukocytosis, elevated CRP) contrasting with a zero neutrophil count. The diagnosis of SCN was made in view of the persistent absence of neutropenia on blood tests, associated with an absence of neutrophils on the myelogram. Currently under antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole, the use of granulocyte growth factors (*G-CSF*) is being considered. This observation underlines the importance of the leucocyte count for the early diagnosis of severe congenital neutropenia. In Senegal, no case of SCN in a newborn has been reported before.

Keys words: Severe congenital neutropenia, infections, newborn, *G-CSF*.

INTRODUCTION

Les neutropénies congénitales sévères représentent un groupe de troubles héréditaires de l'hématopoïèse affectant la différenciation des granulocytes, ayant pour conséquence une réduction significative des polynucléaires neutrophiles circulants [1]. Elle est liée à un blocage de la maturation des granulocytes. Il s'agit de maladies rares dont plusieurs gènes ont été identifiés comme responsables de sa survenue. Sa prévalence est estimée entre trois et huit cas pour un million d'habitants [2]. De nombreuses mutations ont été décrites mais celles retrouvées dans le gène *ELANE*

sont les plus fréquentes [1, 3, 4]. Elles entraînent un déficit immunitaire primitif affectant la fonction de phagocytose sur le plan quantitatif et/ ou qualitatif selon la classification de l'IUIS 2019 [5]. L'histoire naturelle de la NCS est caractérisée par une susceptibilité aux infections, une atteinte d'organe dans certains cas, telle que l'atteinte neurologique dans la maladie de Kotsmann (mutation *HAX1*) et un risque majoré de transformation leucémique [6, 7]. Il est rapporté ici une forme sévère, d'expression précoce dès la naissance suivie au niveau du service de néonatalogie du

Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer de Dakar et une revue de la littérature.

OBSERVATION

Il s'agissait d'un nouveau-né à terme, eutrophique, de sexe masculin reçu à 27 jours de vie aux urgences pour fièvre et irritabilité. Ses antécédents périnataux étaient sans particularités, il n'y avait aucun facteur de risque infectieux. Il était sous allaitement maternel exclusif et avait reçu la vaccination au BCG sans incident notifié. Dans l'histoire familiale, on ne retrouvait pas de notion de consanguinité parentale et l'enfant avait une seule sœur vivante et bien portante. L'examen physique

avait permis de retrouver un syndrome infectieux avec une fièvre à 39°C et un ombilic souillé d'allure inflammatoire avec un retard à la chute du cordon. Le reste de l'examen était normal. Le diagnostic d'omphalite avait été retenu. Les examens biologiques confirmaient l'infection avec la présence d'un syndrome inflammatoire constitué d'une hyperleucocytose à $17,45.10^3/\mu\text{L}$ et une CRP positive à 275 mg/L. Malgré ce syndrome inflammatoire, l'hémogramme montrait une absence de neutrophiles (à $\text{PNN}=00/\mu\text{L}$), avec une monocytose à $6,73.10^3/\mu\text{L}$, une lymphocytose à $10,13.10^3/\mu\text{L}$ (figure 1).

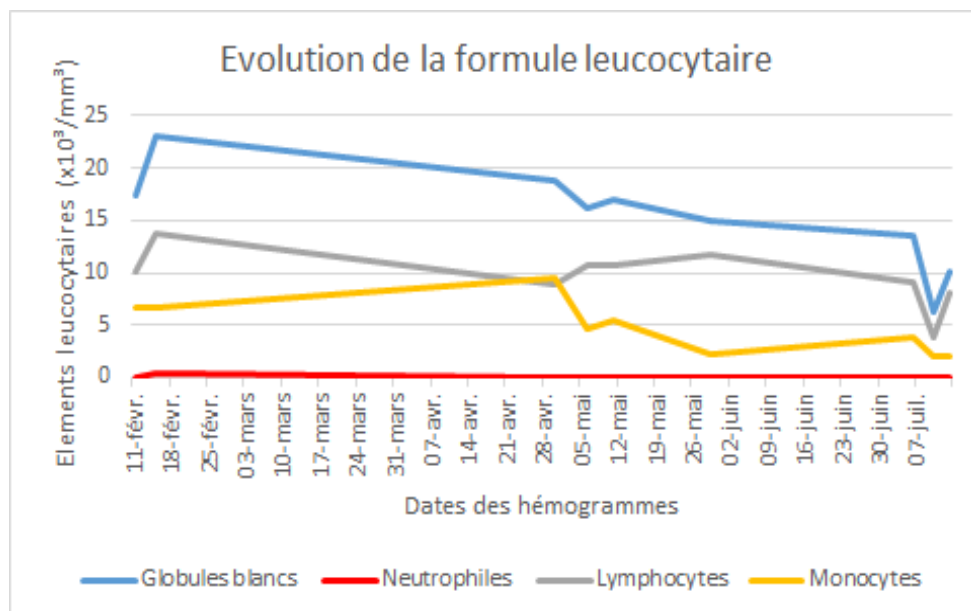


Figure 1 : Evolution formule leucocytaire

L'évolution sous une antibiothérapie probabiliste à base de céfotaxime et de gentamicine était favorable avec une bonne régression du tableau clinique notamment une cicatrisation de l'ombilic. Un mois plus tard, le patient présentait un nouvel épisode infectieux à type d'otite purulente bilatérale à Bacille Gram Négatif. La numération des polynucléaires neutrophiles restait toujours nulle avec une hyperleucocytose à $22,5.10^3/\mu\text{L}$, une monocytose à $6,62.10^3/\mu\text{L}$, une éosinophilie à $1,5.10^3/\mu\text{L}$, une lymphocytose à $13,7.10^3/\mu\text{L}$ et une basophilie à $0,47.10^3/\mu\text{L}$. Cette otite était traitée par de la ciprofloxacine sur la base des résultats de l'antibiogramme. La sérologie rétrovirale était négative. Le myélogramme (figure2) montrait une moelle riche de type 4, avec un blocage de la maturation de la lignée granuleuse et une absence de polynucléaires neutrophiles ; les lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires étaient normales. Le diagnostic de neutropénie congénitale sévère avait été retenu. La confirmation génétique n'a pas été obtenue car non disponible ; cependant un prélèvement sanguin a été conservé à cet effet. L'enfant a été mis sous antibioprophylaxie par cotrimoxazole. Le traitement par le G-CSF (*granulocytes colony stimulating factor*) a été envisagé. Depuis sa première admission, les hémogrammes réalisés montrent la persistance de la neutropénie sévère (figure1). Actuellement, âgé de huit mois, il a présenté un autre épisode d'otite.

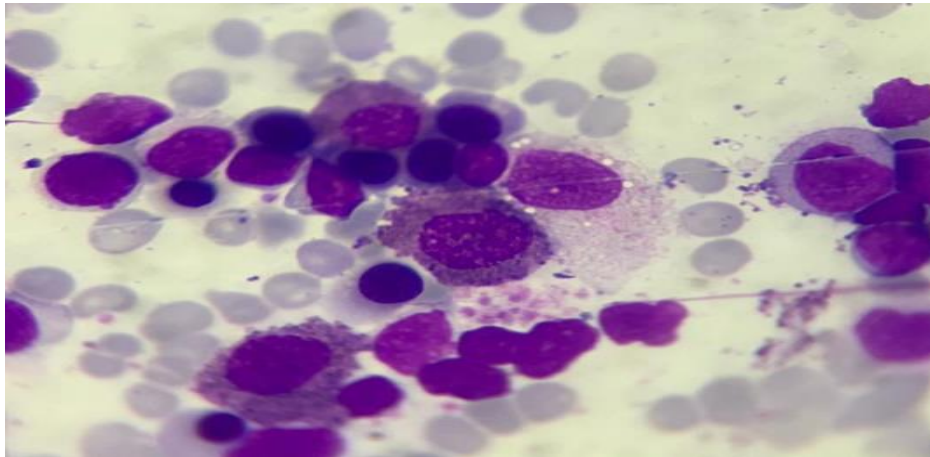


Figure 2 : Myélogramme du patient

Moelle riche de type 4. Lignée granuleuse peu représentée, avec blocage de la maturation au stade de métamyélocytes, absence de PNN, absence de blastes.

DISCUSSION

La neutropénie congénitale sévère est une affection rare et son diagnostic en période néonatale est exceptionnel [1, 8, 9]. Les enfants atteints présentent des infections répétées et sévères débutant dès la période néonatale. Les plus fréquemment décrites sont l'otite, l'omphalite, la gingivite, les infections cutanées, la pneumonie, les abcès profonds et le sepsis [1, 2, 8, 10]. Sans traitement spécifique, le pronostic est sombre avec la survenue de décès dans les deux premières années de vie liée aux infections bactériennes [8]. Dans cette observation, l'omphalite était l'infection inaugurale. Le diagnostic en général accessible, est retenu devant des hémogrammes montrant une neutropénie sévère ($<0,5.10^3/\text{mm}^3$) et persistante au-delà de trois mois ; associé à un myélogramme montrant un blocage de la maturation de la lignée granuleuse [6]. Cependant en période néonatale, le délai diagnostique peut être retardé. En effet, chez le nouveau-né à terme, il existe parfois une élévation physiologique transitoire des neutrophiles. De surcroît, la présence fréquente lors des épisodes infectieux, d'une hyperleucocytose avec une monocytose (qui est un marqueur de bonne tolérance clinique [6]) tend à masquer la neutropénie sous-jacente ; car le plus souvent les praticiens ne font pas attention à la formule leucocytaire [1]. L'étude génétique permet de préciser la mutation responsable et a une valeur pronostique. Par exemple, la mutation dans le gène HAX1 est corrélée à une bonne réponse aux G-

CSF tandis que celle du gène CSF3R est associée à une mauvaise réponse aux G-CSF [11]. En cas de neutropénie confirmée, il faut éliminer toutes les causes de neutropénies périphériques (myélogramme ne montre pas de blocage de la maturation de la lignée granuleuse) telles que la neutropénie chronique bénigne (auto-immune), la neutropénie allo-immune ; ou transitoires telles que la neutropénie du prématuré, médicamenteuses, post virale (CMV, VIH, EBV), souvent réversible [6,12]. Quant à la neutropénie ethnique, bien qu'elle concerne les sujets noirs, demeure en règle modérée et asymptomatique [6]. Le patient a été mis sous antibioprophylaxie à base de cotrimoxazole à raison de 25mg/kg tous les jours ; malgré sa toxicité hématologique ; la balance bénéfice-risque de l'antibioprophylaxie au cotrimoxazole demeure favorable [11]. Les facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) ont montré leur efficacité dans le traitement des neutropénies congénitales sévères avec une augmentation du compte des neutrophiles et surtout une réduction des épisodes infectieux. Ils sont utilisés à une dose de 5 à 15ug/kg/ jr en sous-cutané, il s'agit d'un traitement au long cours [11,13]. Cependant leur utilisation n'est pas sans risque. En effet, bien que le risque de survenue d'une leucémie aiguë chez un patient atteint de neutropénie congénitale soit de 15 à 30%, le registre international des neutropénies chroniques sévères a montré un risque cumulatif de 22% de développer un syndrome myélodysplasique ou une leucémie

après 15 ans de traitement par *G-CSF*. De surcroît une dose > 15 µg/kg/jr expose à un risque plus élevé de transformation leucémique [14,15]. Le patient est actuellement sous antibioprophylaxie avec une surveillance clinique et hématologique (hémogramme tous les deux à trois mois et myélogramme annuel). Le traitement par *G-CSF* est indiqué dans son cas ; cependant le coût du traitement à long terme constitue un frein. De surcroît son âge jeune impose un traitement de longue durée ce qui augmente le risque de transformation leucémique [14]. Cependant ce traitement sera démarré si l'antibiothérapie seule ne suffit plus à juguler les infections et en cas de baisse des monocytes. La greffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif et les indications validées sont : une pauvre réponse aux *G-CSF* et l'apparition d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie [6]. Ce traitement n'est pas disponible à ce jour au Sénégal.

CONCLUSION

La neutropénie congénitale sévère est une maladie rare caractérisée par une susceptibilité accrue aux infections. Sa découverte en période néonatale pose donc le problème du démarrage de son traitement standard : le *G-CSF*. En effet utilisé sur le long terme, il augmente le risque déjà présent de transformation leucémique chez ces patients. La greffe de moelle étant l'ultime option thérapeutique, sa disponibilité constituera un apport considérable dans l'arsenal thérapeutique.

REFERENCES

1. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3 :17032.
2. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of Congenital Neutropenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27: 1-17.
3. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jan;133:149-162.
4. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol*. 2006;43(3):189-95.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*, 2020 ; 40 : 66-81.
6. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 2017 ;179(4):557-574.
7. Klein C. Kostmann's Disease and HCLS1-Associated Protein X-1 (HAX1). *J Clin Immunol*. 2017;37(2):117-122.
8. Jia Y, Yue C, Bradford K, Qing X, Panosyan EH, Gotesman M. Novel *ELANE* Gene Mutation in a Newborn with Severe Congenital Neutropenia: Case Report and Literature Review. *J Pediatr Genet*. 2020 ;9(3):203-206.
9. Walkovich K, Boxer LA. Congenital neutropenia in a newborn. *J Perinatol*. 2011;31 Suppl 1:S22-3.
10. Ancliff PJ. Congenital neutropenia. *Blood Rev*. 2003 Dec ;17(4) :209-16.
11. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 May 19 ;6 : 26.
12. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008 ;29(1) :12-23.
13. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):351-363.
14. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, Shimamura A, Welte K, Dale DC. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol*. 2010 Jul;150(2):196-9.
15. Link DC. Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(1):34-40.