

Syndromes lymphoprolifératifs au cours des déficits immunitaires primitifs

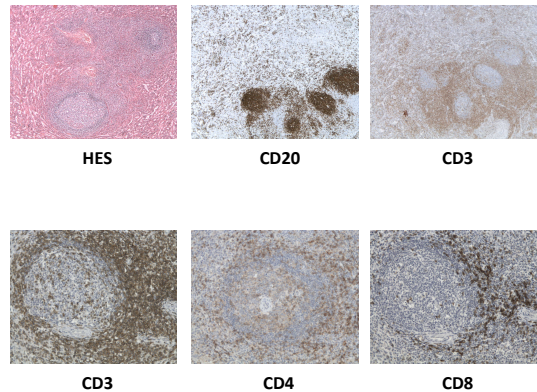
Felipe Suarez
Service d'hématologie adultes
Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires – CEREDIH
Hôpital Necker – Enfants Malades
Paris

Mlle C. 15/02/1989

- Méningite à *S. pneumoniae* à 9 mois
- Hypoacousie séquellaire
- Adénopathies superficielles chroniques à partir de 1 – 2 ans
- Traitement par corticoïdes

Mlle C. – évolution

- Hyperlymphocytose notée à plusieurs reprises
- PTI et AHA1 à partir de l'âge de 5 ans
- Corticoïdes
- Azathioprine
- Splénectomie



Diagnostic

- Syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité
- 2002 : mise en évidence d'une mutation somatique de FAS (type Ia)

ALPS : autoimmune lymphoproliferative syndrome

- <1% des déficits immunitaires primitifs
- Début le plus souvent dans la petite enfance
- **Hyperplasie lymphoïde (60-80%)**
 - Adénopathies
 - Splénomégalie
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Coombs positif
- **Autoimmunité (50%)**
 - Cytopénies autoimmunes
 - Plus rarement : néphropathies, hépatites autoimmunes, ...
- **Lymphocytes $T\alpha\beta$ CD4⁺CD8⁻ (DNT) \geq 5% (N < 1%)**

DNT

- Sang périphérique (>5%)
- Organes lymphoïdes
 - Expansion paracorticale (DNT)
 - Hyperplasie folliculaire
 - Plasmocytose
 - très rarement extranodal
- Polyclonal
- Cellules non transformées

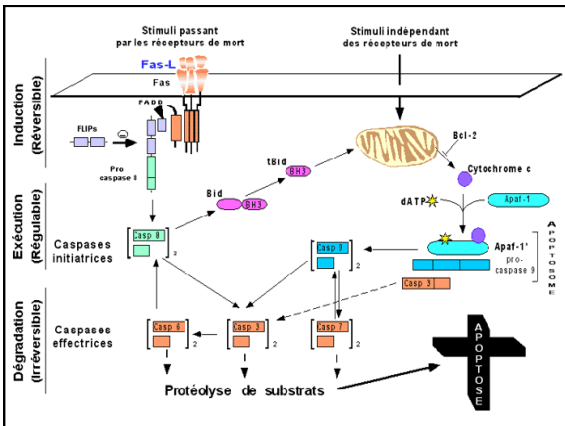
ALPS

Previous Nomenclature	Revised Nomenclature	Gene
ALPS Type 0	ALPS-FAS	FAS
ALPS Type Ia	ALPS-FAS	FAS
ALPS Type Im	ALPS-sFAS	FAS
ALPS Type Ib	ALPS-FASLG	FASLG
ALPS Type IIa	ALPS-CASP10	CASP10
ALPS Type III	ALPS-U	Unknown

70 %
30 %

FAS (CD95, APO1, TNFRSF6)

- Expression ubiquitaire
- Ligand : FasL (CD178, CD95L, TNFSF6), exprimé sur les lymphocytes T activés
- Trimérisation du récepteur par le ligand
- Activation de la cascade apoptotique (Casp 8)



Fonction

- Délétion périphérique des lymphocytes T activés (AICD)
- Cytotoxicité T et NK
- Inhibition de la réponse immunitaire dans les sanctuaires immunologiques (œil, ...)
- Délétion des lymphocytes B autoréactifs

ALPS – diagnostic

- 1999 (révisés en 2010)
- Hyperplasie lymphoïde chronique (> 6 mois), non maligne, non-infectieuse
- Augmentation des DNT
- Défaut d'apoptose lymphocytaire *in vitro*

ALPS – traitements

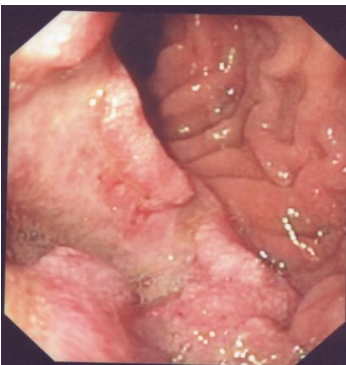
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
 - 6 mercaptopurine
 - Mycophénolate
 - Rapamycine
- Splenectomie
 - non recommandé / contre-indiquée

ALPS – évolution



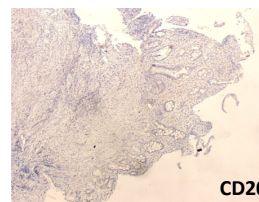
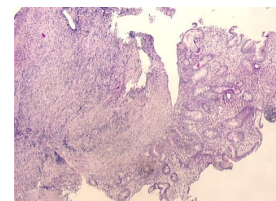
Mlle C. – 2007

- Vacances à la montagne
- Hospitalisée en urgence pour anémie aiguë (4g) sur hématurie
- FOGD en urgence

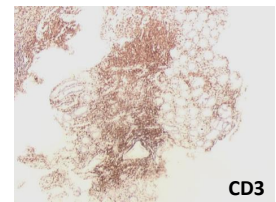


Éperon hémicircconférentiel au niveau de D2

Histologie :
infiltrat
lymphocytaire



CD20



CD3

Diagnostic retenu



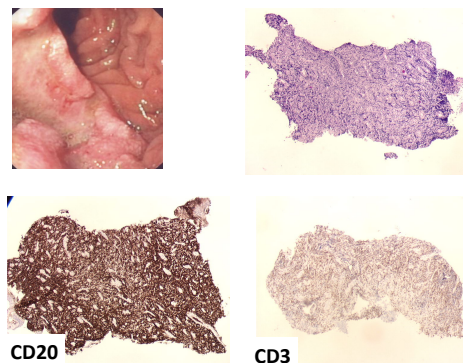
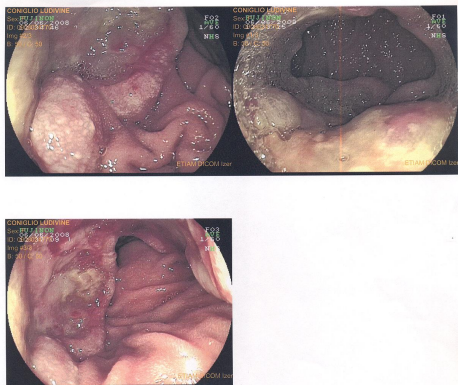
Evolution

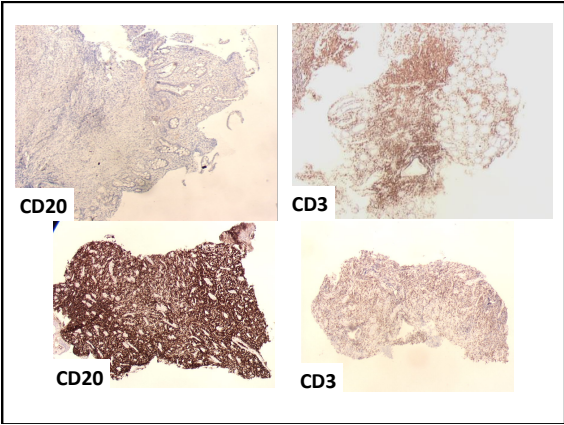
- Diagnostic évoqué :
 - hyperplasie lymphoïde de l'ALPS (atypique +++)
- Surveillance régulière
- Pas d'AEG
- Syndrome inflammatoire modéré
- Anémie mixte, inflammatoire et par carence martiale
- Echoendoscopies régulières

Juin 2008

- AEG
- Fièvre à 40°
- Examen clinique inchangé

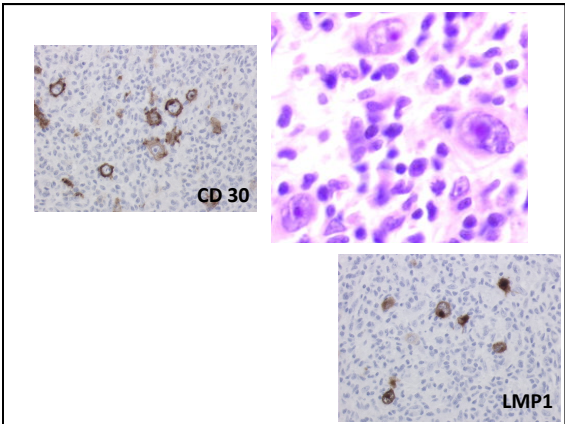
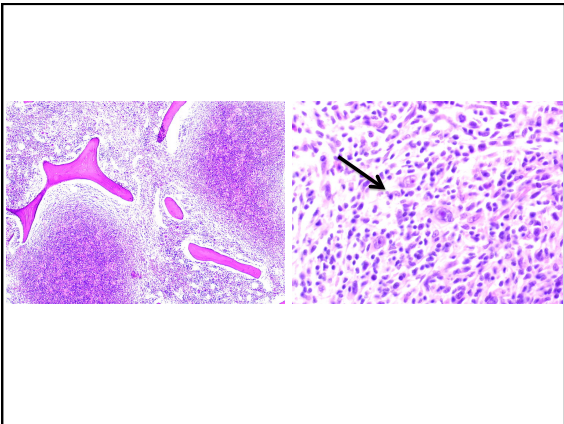
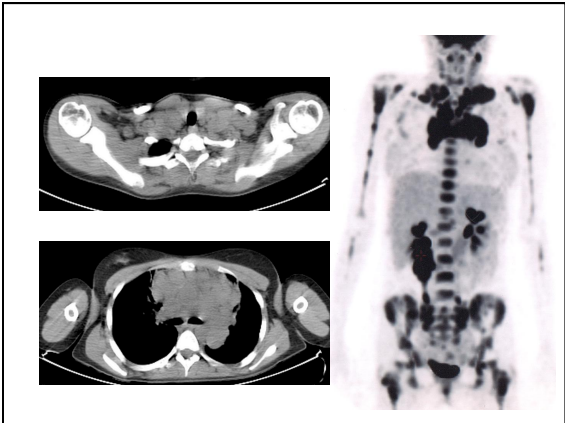
Conduite à tenir?





Diagnostic

- Duodenum :
→ Lymphome B à grandes cellules (EBV-)



Diagnostic

- Duodenum :
→ Lymphome B à grandes cellules (EBV-)
- Moelle osseuse :
→ Lymphome de Hodgkin (EBV+)
- Stade IVBb
- Localisations ganglionnaires (DLBCL? Hodgkin?)

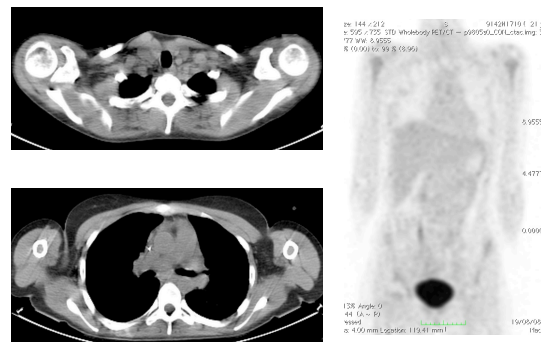
Traitement



Traitement et évolution

- R-BEACOPP
- 8 cures
- Tolérance correcte
- Evaluation après C4 et C8 : rémission complète

Bilan de fin de traitement



Suivi à 18 mois

- TDM : augmentation progressive des adénopathies profondes
- Très bon EG
- Pas de symptômes
- Pas d'adénopathies superficielles
- Plusieurs épisodes d'infections ORL et bronchopulmonaires...

Evaluation immunologique

- Electrophorèse des protéines sériques :
– Hypogammaglobulinémie profonde
- IgG 2 g/l ; IgA <0,06 ; IgM 0,1
- Phénotypage lymphocytaire
– Majoration de la lymphocytose DNT (16 G/L)
– **Alymphocytose B complète**

Suite de la prise en charge

- Début de la substitution en IgIV
 - Plus d'infections
- Rapamune®
 - Normalisation de la lymphocytose
 - Phénotypage en attente
 - TDM en cours

Lymphomes et ALPS

- Augmentation du risque relatif
 - x 14 (LNH B > T)
 - x 51 (Hodgkin)
- Souvent associé à l'EBV

FAS et lymphomes

- Grønbaek et al. Blood 1998
- 150 lymphomes
- Mutations hétérozygotes de *FAS* dans 16 cas (11%)
- Zone marginale 60%
- DLBCL 21%
- FL 6%

Deuxième partie

Mr P.

- Né en 1977
- Pneumopathie à l'âge d'un an
- Episodes fébriles avec adénopathies superficielles en 1999
- Hypogammaglobulinémie à 5 g/l
- **2000 : PTI (plaquettes 2 G/L)**
- IgIV puis corticoïdes : rémission complète

Mr P.

- Avril 2001 : **polyadénopathie superficielle** (1-2cm) et d'une **splénomégalie** (3 cm)

Hypothèses diagnostiques?



Mr P.

- Avril 2001 : polyadénopathie superficielle (1-2cm) et splénomégalie (3 cm)
- biopsie d'une adénopathie cervicale
 - **Hyperplasie lymphoïde avec histiocytose sinusale**
- 2002 : rechute PTI. Réponse IgIV et corticoïdes
- 2005 : découverte de **nodules pulmonaires** persistant après antibiothérapie (clarythromycine)

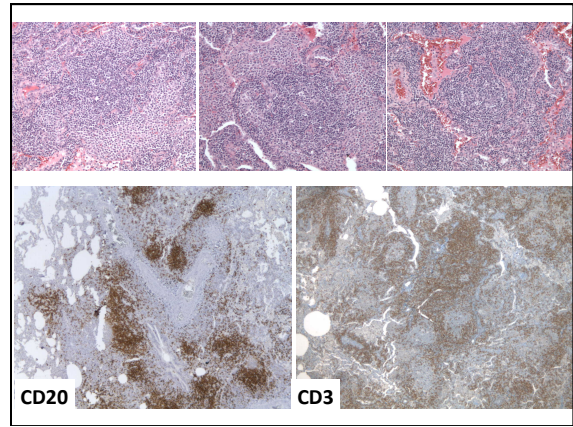
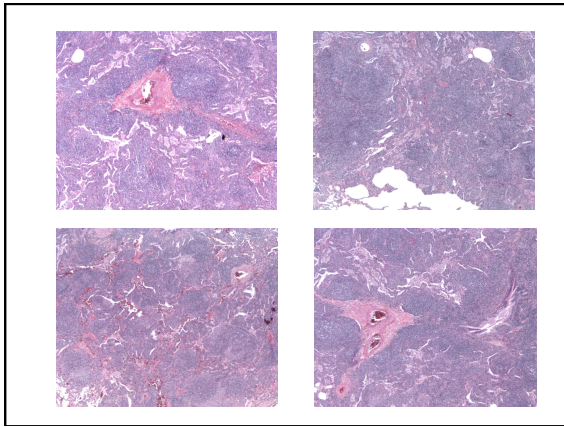


Mr P.

- LBA : 40,000 cell./mm³
- Prédominance de macrophages
- Bilan microbiologique négatif
- Ponction sous scanner:
 - **Lymphocytes B**
 - Clonalité IgH **positive**

Mr P.

- Biopsie pulmonaire par thoracotomie
- Premier diagnostic :
 - **LNH B de bas grade type lymphome du BALT**
- Clonalité IgH **négative**



Réévaluation clinique

- Etat général conservé
- Stabilité des adénopathies et de la splénomégalie
- Aucune symptomatologie respiratoire

Diagnostic, explorations proposées

Bilan immunologique 2006

- Hypogammaglobulinémie 1,7 g/l
- IgG 0,6 g/l – IgA 0,09 – IgM 0,28
- Lymphocytes totaux 1,9 G/L

Bilan immunologique 2006

- CD3 79%
- CD4 41%
- CD8 36%

Phénotypage T, B, NK normal


- CD19 12%
- CD19+CD27+ 44%
- CD3-CD56+ 6%

Bilan immunologique 2006

- CD3 79%
- CD4 41% CD4+CD31+ 12% CD4+CD45RA+CD31+ 7%
- CD8 36% CD8+CD31 40% CD8+CD45RA+CD31+ 20%
 - CD4+Vβ3 0,5%
 - CD8+Vβ3 0,2%
 - CD8+Vβ21-3 0,9%
- CD19 12%
- CD19+CD27+ 44%
- CD3-CD56+ 6%

Diminution des T CD4 naïfs
Anomalie du répertoire CD4 et CD8

Hypothèses diagnostique?



Diagnostic

- **Déficit immunitaire commun variable**
- Proliférations lymphocytaires T normales (mitogènes et antigènes vaccinaux)
- Relecture des biopsies pulmonaires
- **Hyperplasie lymphoïde (bénigne)**

Suivi

- Début substitution IgIV puis IgSC
- IgG 7,5 g/l
- Thrombopénie fluctuante (min. 100 G/L)
- Splénomégalie et adénopathies superficielle stables
- Fluctuation des nodules pulmonaires 2005
- Aucun symptôme

Déficits immunitaires primitifs

- ▶ Près de 200 syndromes
- ▶ Plus de 150 gènes identifiés
- ▶ 1/5000 naissances
- ▶ ≈ 5000 patients en France?

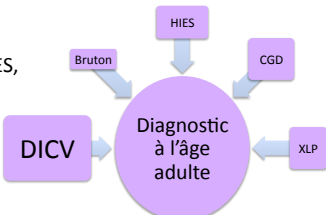
Déficit	Fréquence (%)
Lymphocytes B	70
Lymphocytes T	20
Polynucléaires	10
Complément	<1

- Hypogammaglobulinémie
- Agammaglobulinémie (Bruton)
- DICV
- Syndromes hyper-IgM

- Déficits immunitaires combinés sévères (SCID)
- Déficits immunitaires combinés
- Wiskott – Aldrich
- ...
- Neutropénie congénitale (sévère)
- Granulomatose septique chronique

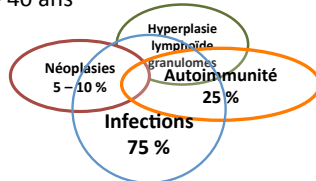
DIP chez l'adulte

- Début tardif des manifestations
 - DICV
 - Plus rarement Bruton, CGD, HIES, XLP,...
- Diagnostic tardif
 - Manifestations atténuées
 - Sous-diagnostic



DICV

- 1/25000 – 30000
- ♀ > ♂
- Début des symptômes = 15 - 25 ans
- Diagnostic = 30 - 40 ans



Néoplasies au cours des DIP

- Lymphomes
 - DICV (10X à >400X!)
 - Wiskott-Aldrich (12% de lymphomes, 26% des décès)
 - XLP (Purtilo)
 - Ataxie-Télangiectasie
 - Autres: HIGE, SCID, ...
- Tumeurs solides
 - Adénocarcinomes gastriques (DICV, 10X à 50X)
 - Adénocarcinomes colorectaux (XLA)
 - Ataxie-Télangiectasie et autres maladies cassantes

Hémopathies lymphoïdes au cours des DIP

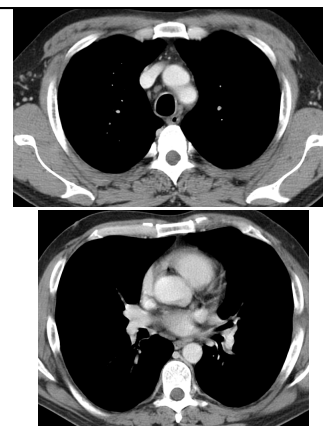
- LNH B à grandes cellules, plus rarement T
- Histologie atypique (polymorphe)
- « PTLD » - like
- Association fréquente à l'EBV
- Mécanismes
 - Agents infectieux oncogéniques (EBV)
 - Défaut de réparation de l'ADN / stress génotoxique
 - Hyperplasie lymphoïde chronique / Stimulation antigénique chronique
 - Défaut d'apoptose

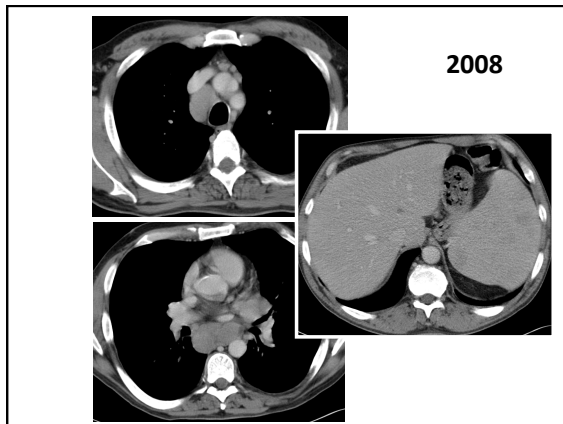
3^e partie

Mr S.

- Né en 1959,
- DICV diagnostiqué en 89 :
 - Broncho-pneumopathies, sinusites +++
 - 1993 PTI
 - Hépto-splénomégalie (hyperplasie lymphoïde +/- alcool)
 - Adénopathies médiastinales (1 – 2 cm)
- Juin 2008 : pancréatite alcoolique aigue
→ TDM : adénopathies médiastinales (3 – 4 cm)

> 2002





Hypothèses diagnostiques ?



Biopsies aout 2008

- Hyperplasie folliculaire avec histiocytose sinusale
- Bénin ?

Relecture spécialisée (avril 2009)

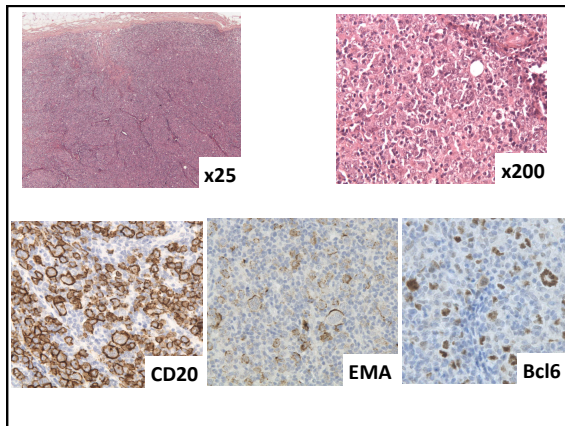
Diagnostic difficile dans le contexte du déficit immunitaire
Ganglion hétérogène
 Zones « conservées » : follicules mal dessinés, zones du manteau peu nettes
 Zones diffuses : cytologie polymorphe, fond de petits lymphocytes, petits **foyers histiocytaires**, quelques cellules lymphoïdes volumineuses, nucléolées, évoquant des **cellules « LP »** et quelques **cellules mommifiées**

Relecture spécialisée

- Problème :
 - Adénopathie hétérogène
 - Taille au scanner : 3 – 4 cm
 - Taille du fragment prélevé : 8 mm...
- Diagnostic proposé : **Poppema**

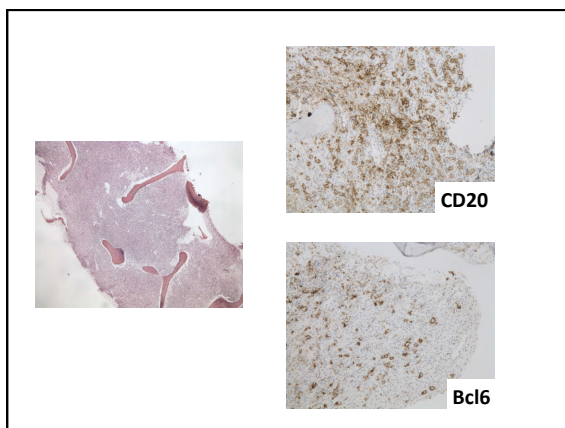
Prise en charge

- Nouvelle biopsie (Mai 2009)
- Adénopathie axillaire (1,8 x 1,4 cm)



Diagnostic histologique

- Prolifération lymphoïde à grandes cellules B
- Aspect vaguement nodulaire
- Expression de l'EMA sur les grandes cellules
- Nombreux macrophages CD68+
- Nombreux lymphocytes T
- Pas d'EBV (LMP, EBER)
- Conclusion : **DLBCL** difficile à classer
 - B riche en T et en histiocytes?
 - Transformation d'un Poppema sous-jacent?



Traitement

- RCHOP
- Arrêt après 6 cures pour mauvaise tolérance
- Réévaluation
 - Bonne réponse
- Arrêt du Ttt
- Surveillance

3 mois après



Conclusions

- Diagnostics différentiels (**hyperplasie**)
- Présentations **atypiques**
- Diagnostic par **excès** ou par **défaut**