



Une pneumopathie orageuse



28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Marion Peyre
Morgane Cheminant
Felipe Suarez
Laurent Frenzel
Hôpital Necker – Institut Imagine
Paris

Sous l'égide de :



Jusque là, rien d'exceptionnel...

Angèle, âgée de 28 ans, consulte en 2017 pour une dyspnée d'aggravation progressive depuis 3 ans.

ATCD personnels :

- Nombreuses infections virales dans l'enfance (trachéites, méningites virales à l'âge de 10 ans)
- Notion de splénomégalie sur un examen clinique à l'âge de 7 mois
- TVP fémoro-iliaque G il y a 1 an sous contraceptif, bilan de thrombophilie négatif. Anticoagulation curative pdt 6 mois puis angioplastie iliaque primitive G.
- GPO

ATCD familiaux :

- 1 frère et 1 sœur sans problèmes médicaux
- ATCD K sein du côté maternelle
- Pas de notion de consanguinité



Jusque là, rien d'exceptionnel...

Bilan pneumologie 2017 :

- Scanner thoracique : réticulo-micro-nodulation bilatérale des deux champs pulmonaires avec multiples opacités congestives.
- Scinti pulmonaire V/P : pas d'argument en faveur d'une EP.
- EFR : trouble restrictif avec CVF 60%, VEMS 64%, trouble de diffusion avec DLCO 50%.
- Test de marche : Désaturation à 59mmHg de pO₂.

		Théo	Meil.	%
CVF	L	3.86	2.31	59.8
VEMS	L	3.36	2.17	64.4
VEMS%CF	%	83.40	93.80	112.5

PO2 artérielle	[mmHg]	82.00	64.00	59.00
PCO2 Artérielle	[mmHg]	38.00	40.00	39.00
pH Artériel		7.390	7.360	7.300
Lactate	[mmol(Lac)/L]	1.30	2.70	6.50
P(A-a)O2	[mmHg]	19.34	42.33	55.08
Esp. mort rel.-phys	[%]	27	22	26
Saturation O2	[%]	98	86	90

Jusque là, rien d'exceptionnel...



Une pneumopathie pas si habituelle

Bilan étiologique syndrome interstitiel pulmonaire : négatif

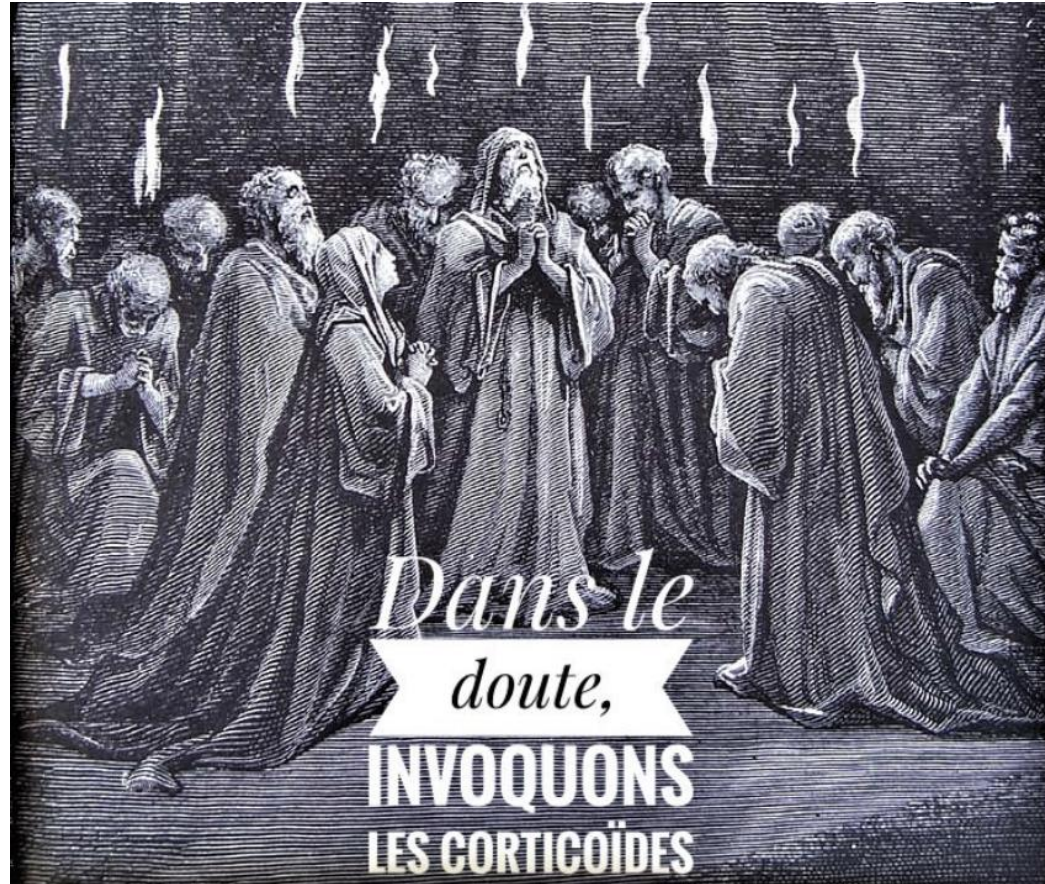
- Examen clinique strictement normal en dehors de l'atteinte pulmonaire
- NFS, CRP normales
- ECA, calcémie normales
- ACAN, FR, ACCP, dot myosite, ANCA négatif
- Sérologie VIH négative
- LBA : discrète alvéolite macrophagique, Golde <100, bilan infectieux négatif...



Une pneumopathie pas si habituelle

Bilan étiologique syndrome interstitiel pulmonaire : négatif

> Début CTC probabiliste 1 mg/kg avec amélioration très transitoire

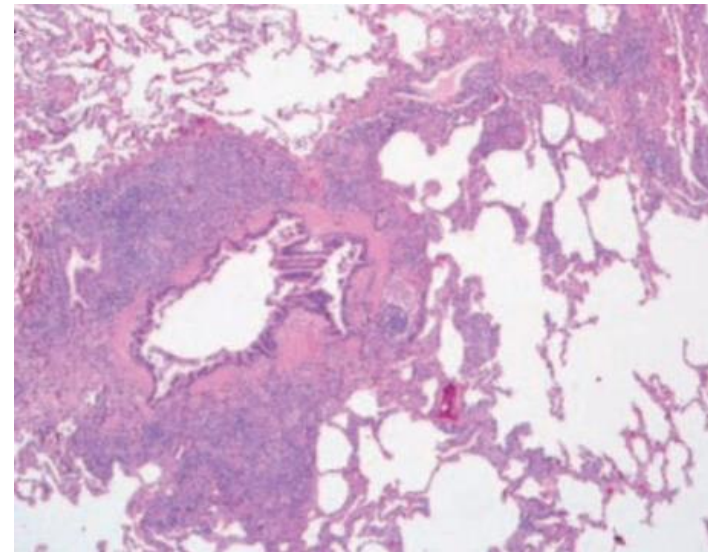
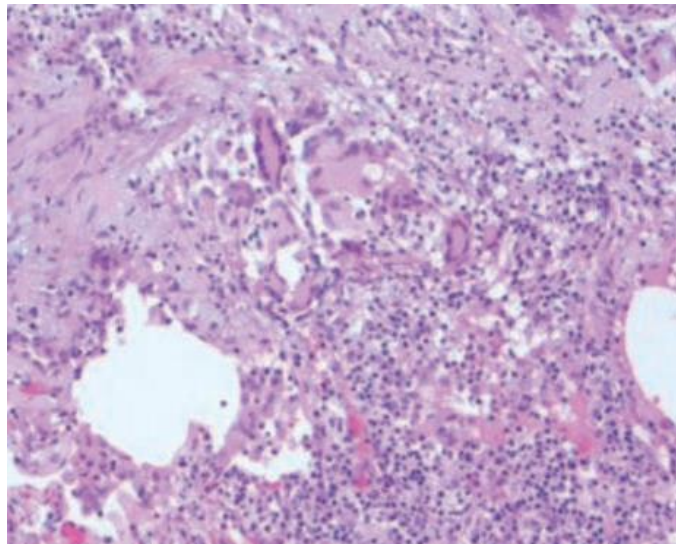


Une pneumopathie pas si habituelle

En 2018 : aggravation importante de la dyspnée

Nouveau bilan réalisé en pneumologie :

- Scanner: majoration du nombre de foyers de condensation de 10 à 17mm avec dissémination bilatérale symétrique, verre dépoli dans le LSG, aspect pseudokystique sur bronchectasies
- LBA : alvéolite macrophagique
- Biopsie chirurgicale de nodule : Hyperplasie nodulaire lymphoïde en faveur d'une pneumopathie type Granulomatous–lymphocytic interstitial lung disease ou **GLILD**



Une pneumopathie pas si habituelle

En 2018 : aggravation importante de la dyspnée

Nouveau bilan réalisé en pneumologie :

- Scanner = majoration du nombre de foyers de condensation de 10 à 17 mm de diamètre avec dissémination bilatérale symétrique, verre dépoli dans le LSG, kyste du LSD
- LBA : alvéolite macrophagique
- Biopsie chirurgicale de nodule : Hyperplasie nodulaire lymphoïde en faveur d'une pneumopathie type Granulomatous–lymphocytic interstitial lung disease ou **GLILD**

Traitement : adjonction d'Azithromicine, bolus de CTC et Aziathoprine

> Stabilisation clinique, fonctionnelle et radiologique pendant 2 ans



GLILD ou Sarcoïdose ?

Paramètres		GLILD	Sarcoïdose
Examen clinique	Adénopathies périphériques	> 50%	15%
	Splénomégalie	> 50%	6%
	Râles pulmonaires inspiratoires	Souvent présents	Absents
Biologie	Hypercalcémie	Inhabituelle	Fréquente
	Enzyme de conversion	Augmentée	Augmentée
Immunologie	Gammaglobulines	Diminuées	Augmentées
	CD4/CD8 alvéolaire	< 3,5	> 3,5
Imagerie	Distribution des lésions	Prédominance inférieure	Prédominance supérieure
	Aspect principal	Nodules entourés d'un halo, bronchogramme aérique	Micronodules périlymphatiques
	Bronchiectasies	Fréquentes	Rares
	Adénopathies hilaires	35%	70%
Pathologies associées	Infections récidivantes	Toujours	Absentes
	Maladies auto-immunes	Fréquentes	Absentes
Evolution	Insuffisance respiratoire	25%	5%
Traitement	Sensibilité aux corticoïdes	Faible	Elevée
Mortalité		30%	5%

Rev Med Suisse Nov 2013



GLILD = DICV !! Oui mais....

Bilan initial de déficit immunitaire :

- Dosage pondéral des immunoglobulines :
 - . IgG 6,7 g/L (N 7-10)
 - . IgA 2,16 g/L (N 0,9-2,3)
 - . IgM 0,92 g/L (N 0,4-0,9)
- Lymphopénie globale à 1G/L (... *mais sous corticothérapie*)
 - . Lymphocytes T 0,7 G/l (N 1,1-1,7)
 - CD4 à 0,5 G/l (N 0,7-1,1), CD8 à 0,2 G/l (N 0,5-0,9),
 - . NK 0 G/L (N 0,2-0,4)
 - . Lymphocytes B 0 G/L (N 0,2-0,4)
- NGS DIH : en 2019 : pas de mutation identifiée

Tableau clinique	
Age moyen au diagnostic de CVID (ans)	44 ± 17
	%
Femmes	45
Dyspnée	60
Toux productive	30
Râles crépitants	45
Splénomégalie	75
Hépatomégalie	50
Atteinte extrathoracique*	95
Autres manifestations auto-immunes	45
Élévation ECA	87
Fonctions pulmonaires	
Syndrome obstructif	10
Syndrome restrictif	35
Trouble de diffusion	65
Imagerie thoracique (scanner)	
Nodules	80
Signe du halo	30
Micronodules	60
Opacités réticulaires	65
Opacités en verre dépoli	40
Condensation	25
Bronchiectasies	65
* Glandes salivaires, peau, système nerveux central (SNC), œil. ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine. CVID: immunodéficience commune variable.	

Rev Med Suisse nov 2013



Une évolution plutôt inattendue

Hospitalisation en 2020 pour une altération brutale de l'état général :

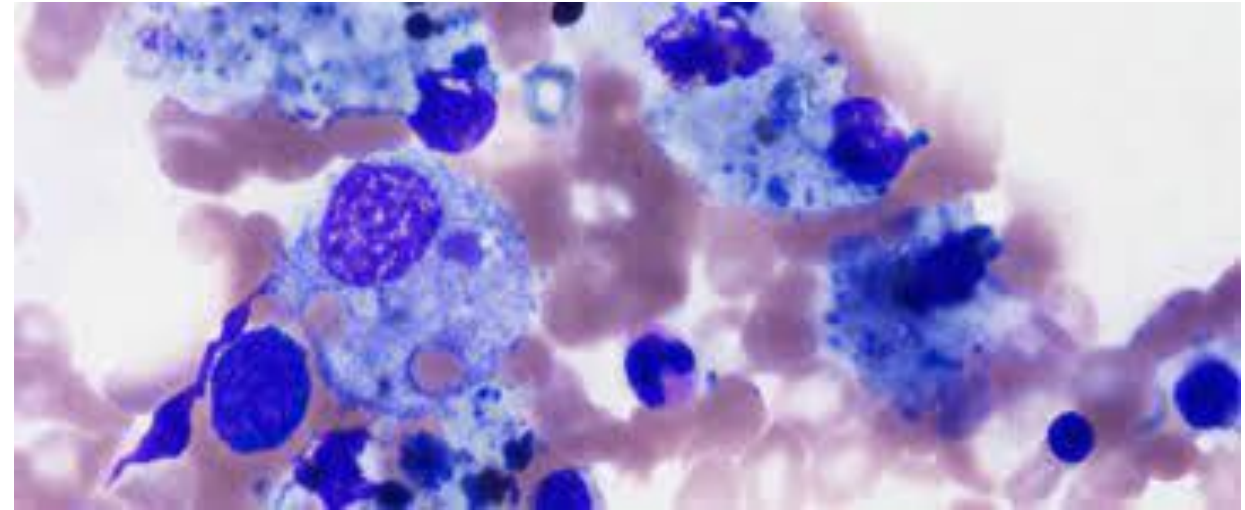
- Fièvre à 40°C, pas de point d'appel clinique évident
- Hémogramme : pancytopénie
 - . Hb 7,8 g/dL VGM 80 fL, réticulocyte 45 G/L
 - . GB 1300 dont 800 PNN
 - . Plaquettes 46 G/L
- TP et TCA N, fibrinogène à 3,5 g/L
- CRP à 220 mg/L
- Hémocultures négatives
- Imagerie : pas de foyers infectieux profonds



Une évolution plutôt inattendue

Complément de bilan :

- Myélogramme : image d'hémophagocytose
- Triglycérides élevés > 5 g/L
- Hyperferritinémie > 80 000 pg/mL
- Cytolyse hépatique > 10N



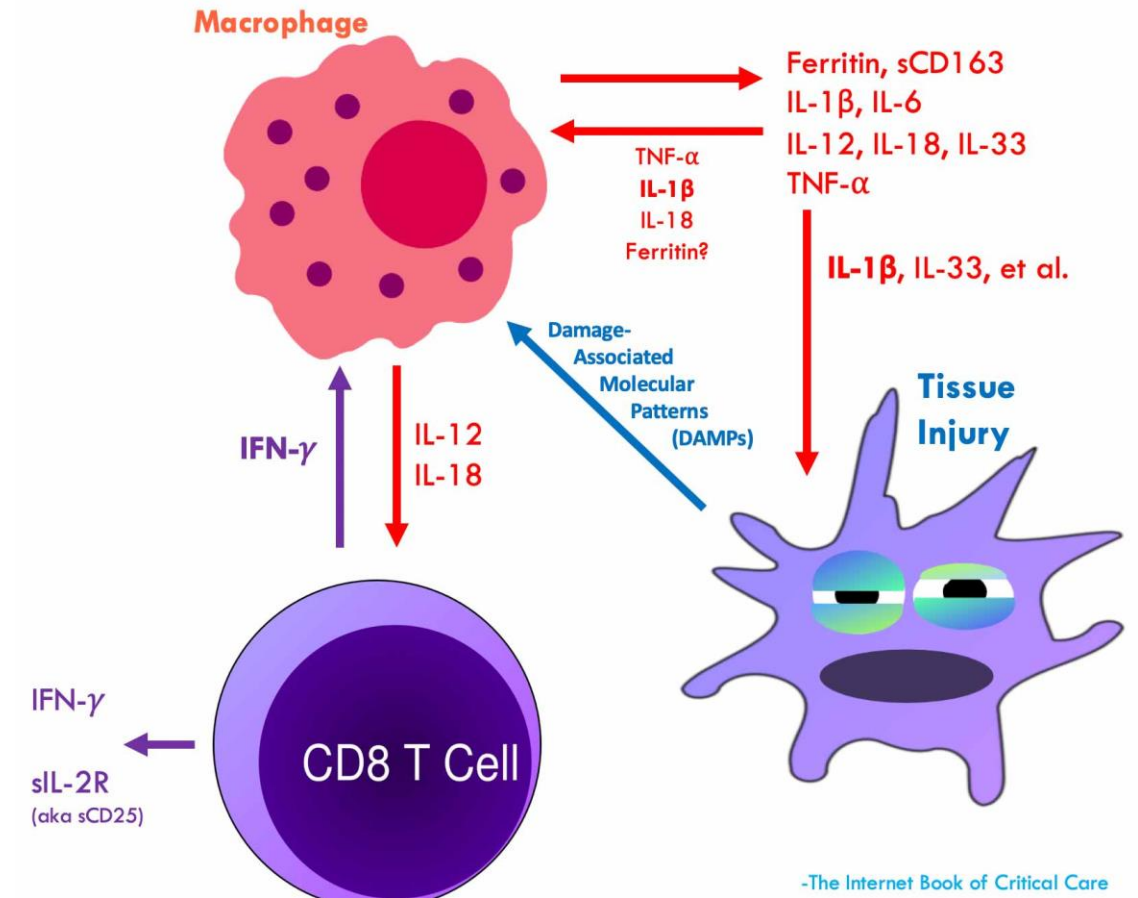
= **Syndrome d'Activation Macrophagique +++ avec score Saint Antoine élevé**

Un SAM ... oui mais pourquoi ?

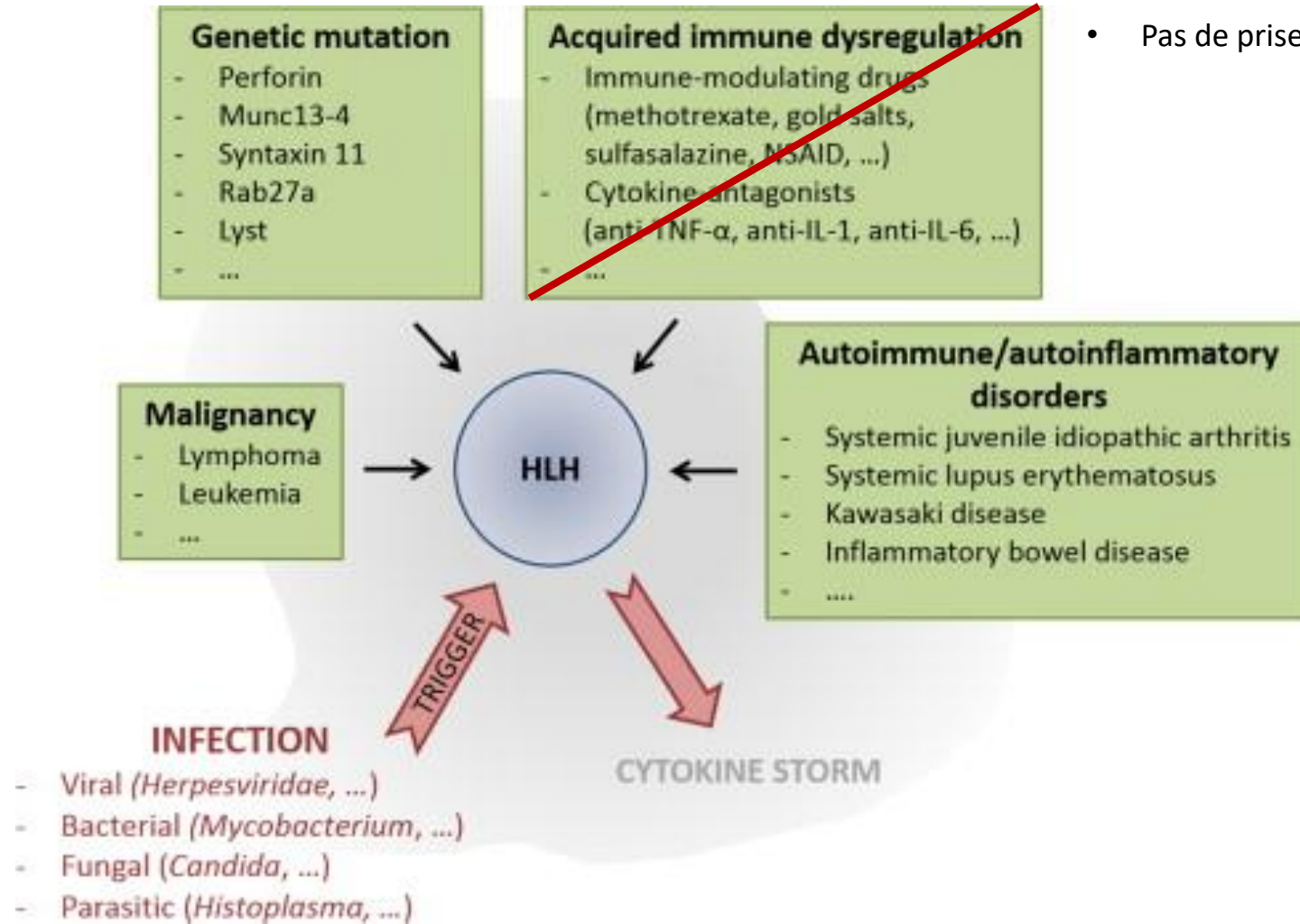
Prise en charge :

- **ETOPOSIDE et DEXAMETHASONE** selon HLH-94
 - 5 cures d'ETOPOSIDE 150 mg/m² (dernière en oct 2020)
- Amélioration rapide de la symptomatologie
 - Bilan de Décembre 20 :
 - Plq 100 G/L ; Hb 12 g/dL
 - Cytolyse < 5N ; Ferritinémie à 800 pg/mL
 - Ly B 14/uL ; NK 8/uL

Vicious cycles involved in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

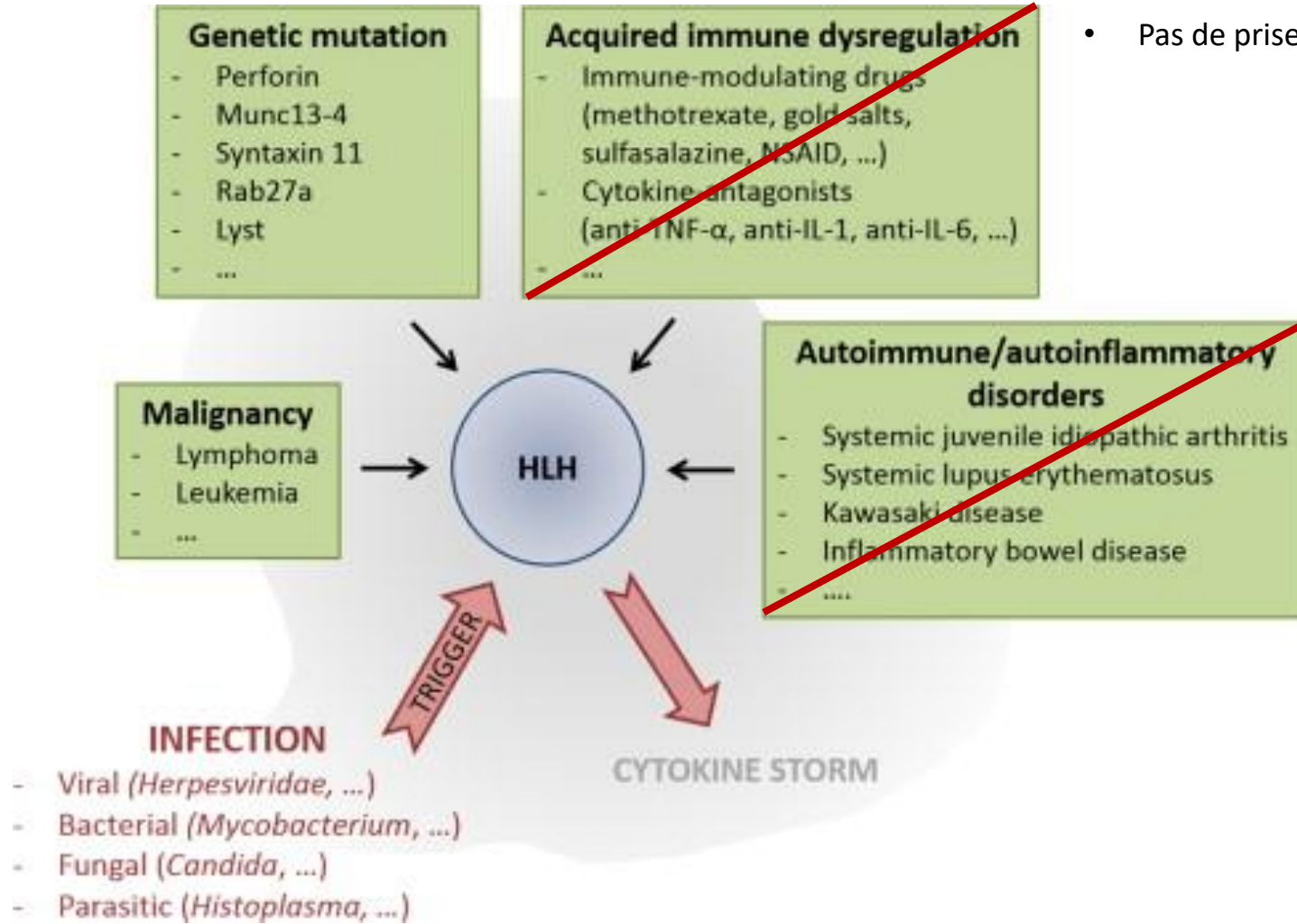


Un SAM ... oui mais pourquoi ?



- Pas de prise médicamenteuse hors CTC/AZA

Un SAM ... oui mais pourquoi ?

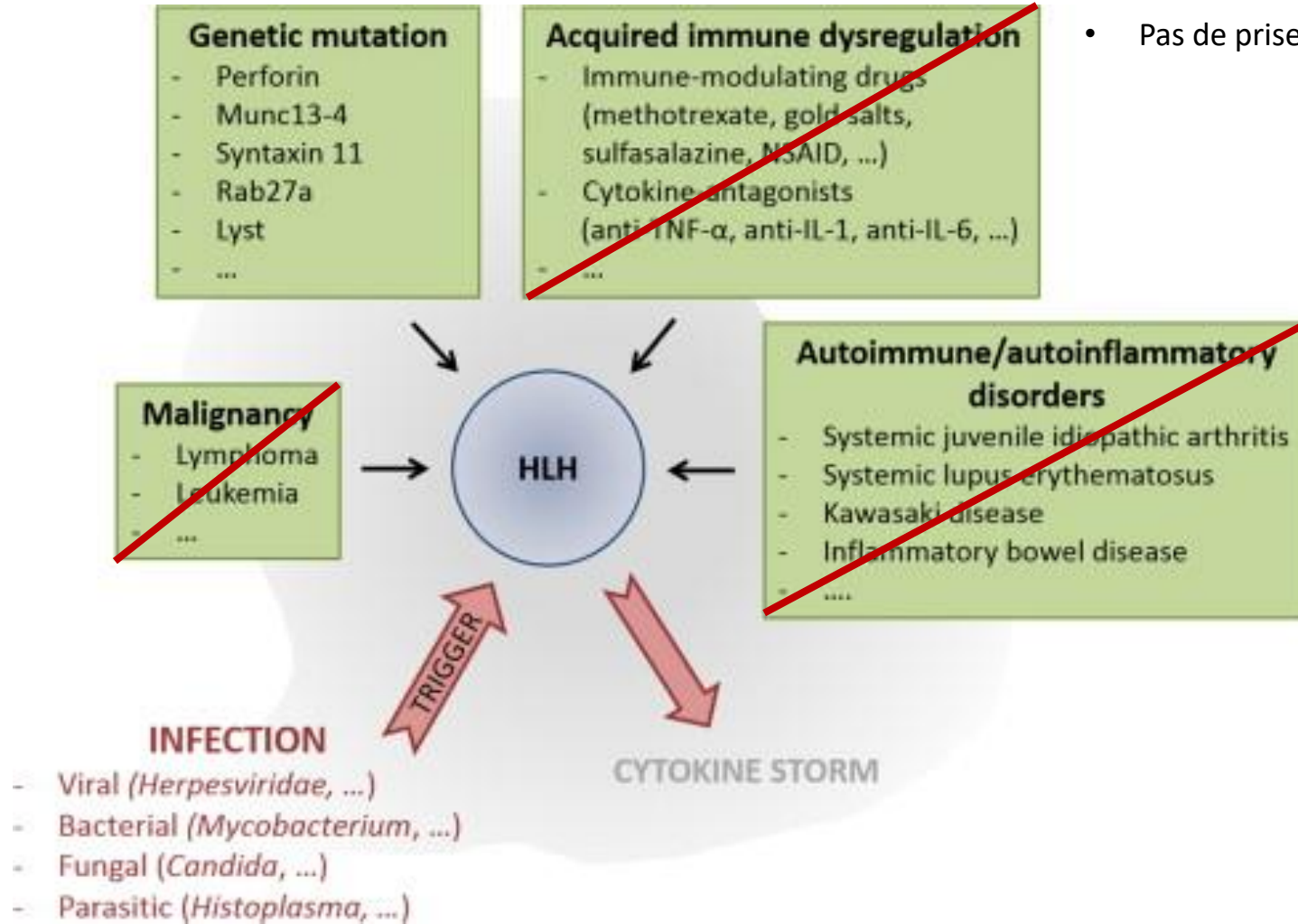


- Pas de prise médicamenteuse hors CTC/AZA

- Pas d'argument clinique
- Bilan auto-immun négatif

Un SAM ... oui mais pourquoi ?

- BOM normale
- Caryotype normal
- Clonalités B et T négatives
- Pet-Scanner non informatif

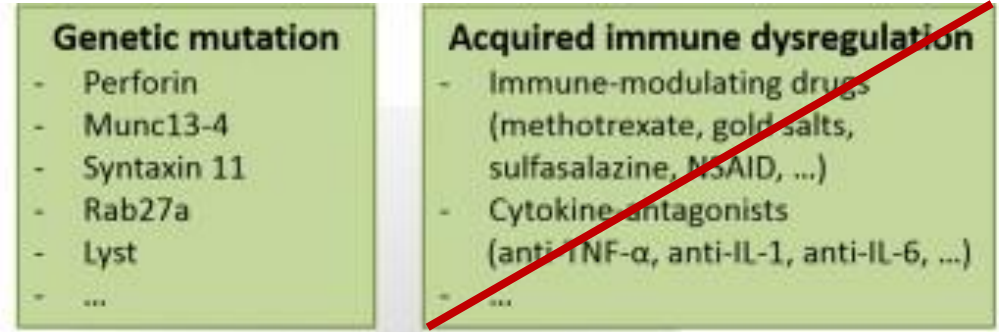


- Pas de prise médicamenteuse hors CTC/AZA

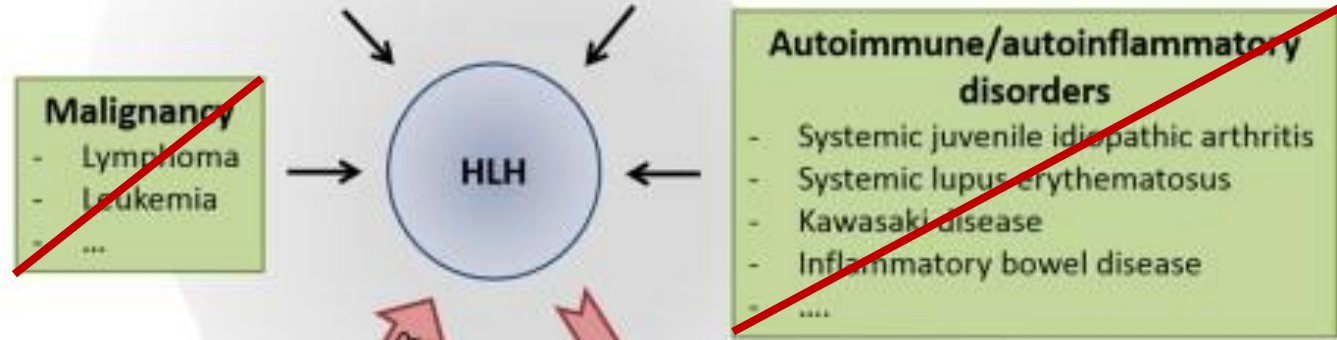
- Pas d'argument clinique
- Bilan auto-immun négatif

Un SAM ... oui mais pourquoi ?

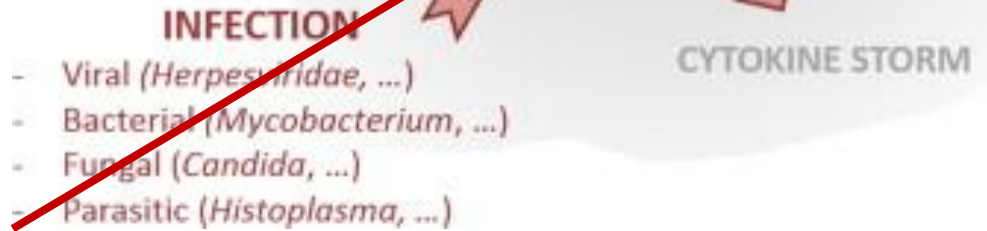
- BOM normale
- Caryotype normal
- Clonalités B et T négatives
- Pet-Scanner non informatif



- Pas de prise médicamenteuse hors CTC/AZA



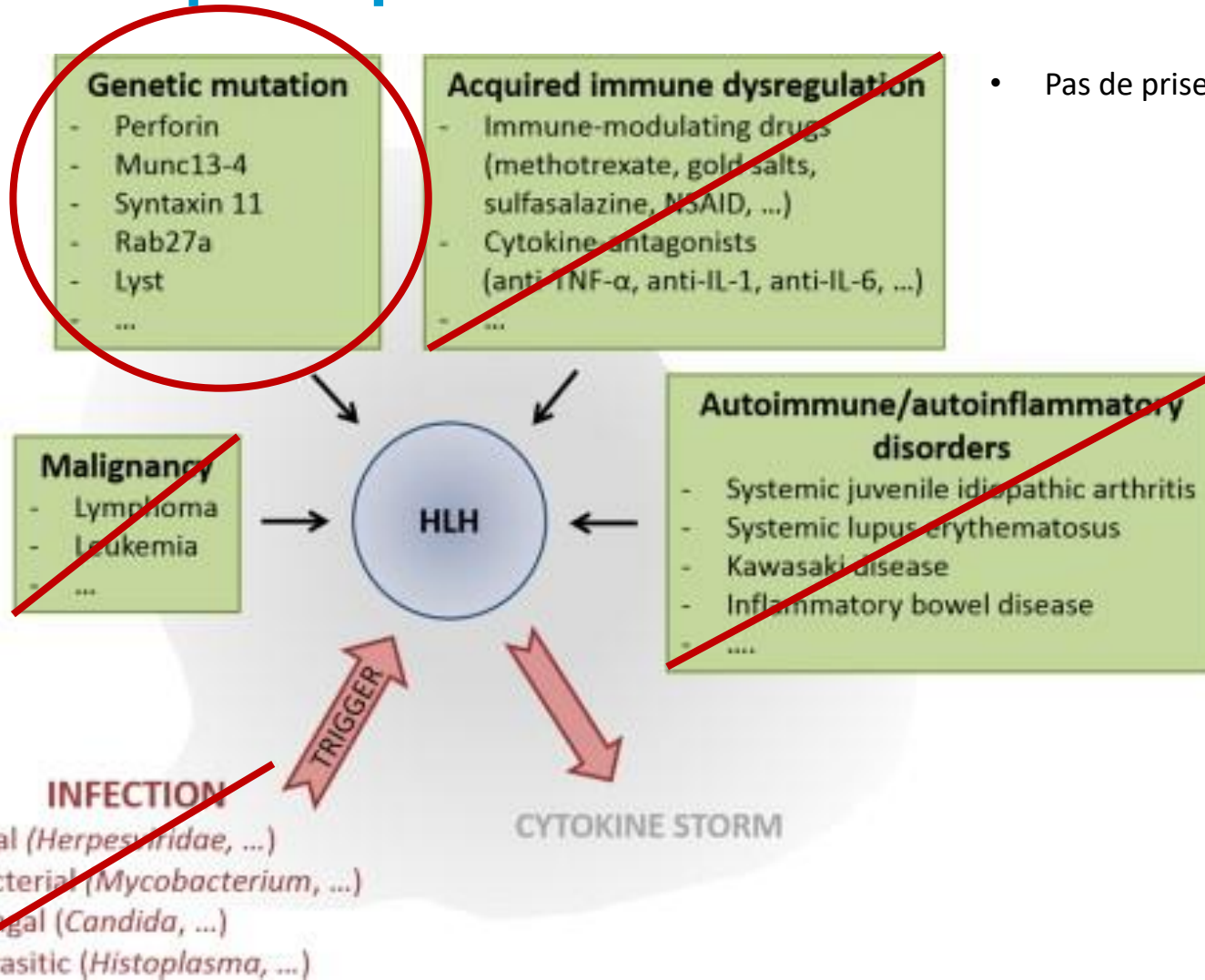
- Pas d'argument clinique
- Bilan auto-immun négatif



- Bilan infectiologique large :
 - Herpesviridae
 - VIH
 - BK, Histoplasme, Leishmania...
 - Intracellulaires...

> Négatif

Un SAM ... oui mais pourquoi ?



- Pas de prise médicamenteuse hors CTC/AZA

- BOM normale
- Caryotype normal
- Clonalités B et T négatives
- Pet-Scanner non informatif

- Pas d'argument clinique
- Bilan auto-immun négatif

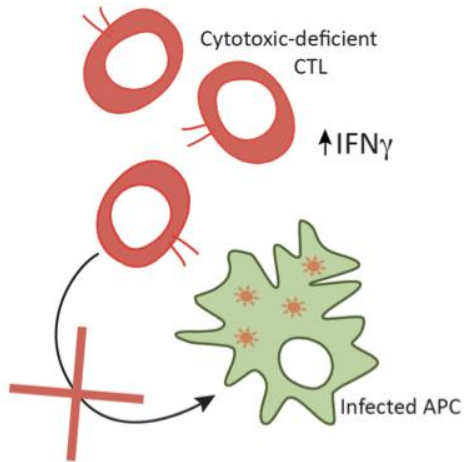
- Bilan infectiologique large :
 - Herpesviridae
 - VIH
 - BK, Histoplasme, Leishmania...
 - Intracellulaires...

> Négatif

Une HLH... même à l'âge adulte !

Sepulveda and de Saint Basile. Curr Opin Immunol 2017

Impaired perforin-dependent cytotoxicity

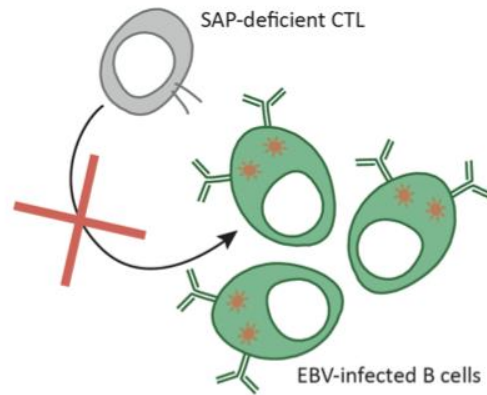


20 – 50%

- | | |
|--------|---------------|
| - FHL2 | <i>PRF1</i> |
| - FHL3 | <i>UNC13D</i> |
| - FHL4 | <i>STX11</i> |
| - FHL5 | <i>STXBP2</i> |
| - GS2 | <i>RAB27A</i> |
| - CHS | <i>LYST</i> |

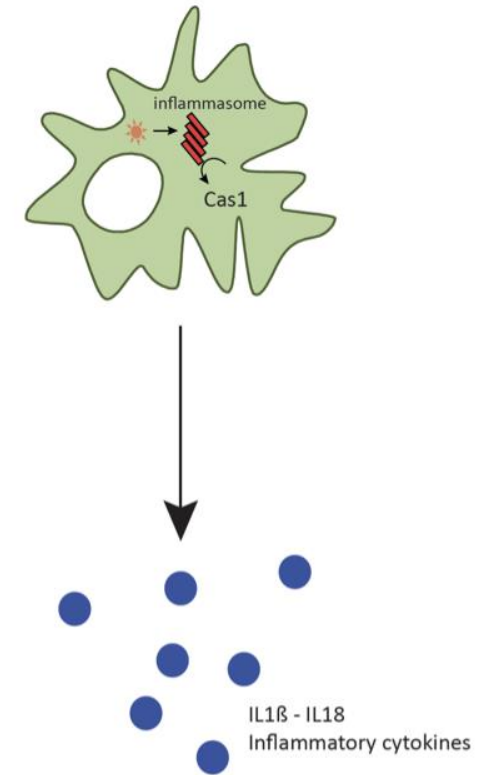
Impaired control of EBV infection

- XLP1 *SH2D1A*



Dysregulated inflammasome activity

- NLRC4
- XLP2 *BIRC4 ?*



Un SAM ... oui mais pourquoi ?

Bilan immunitaire complémentaire / CEDI Necker :

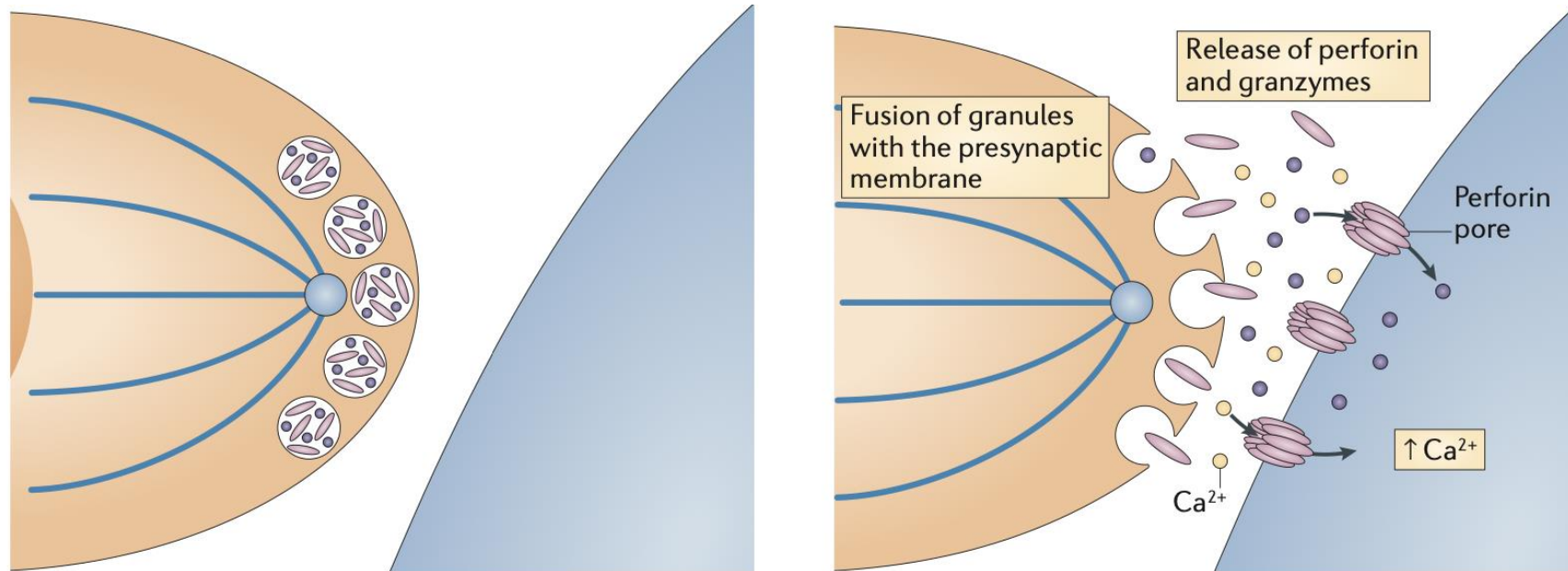
- Panel HLH déjà réalisé et considéré comme normal.
- TTL PHA normale, OKT3 non fait.
- Lymphopénie T CD4+ avec CD4+ naïfs.
- Lymphocytes T CD8+ à la limite basse de la normale
 - Augmentation des CD8+ naïfs.
 - Discret excès de lymphocytes modérément activés T CD8+
- Lymphopénie B marquée
 - Pourcentage très diminué de lymphocytes B de la zone marginale (2%)
- Lymphopénie NK
- Expression de la perforine non interprétable (faible nombre de lymphocytes NK et T CD8+ activés).
- Sérologie EBV positive en IgG VCA et négative en IgG EBNA



Une HLH... même à l'âge adulte !

Panel génétique HLH :

> Mutation homozygote A91V de PRF



Vaskoboinik, Nat Rev Immunol 2015



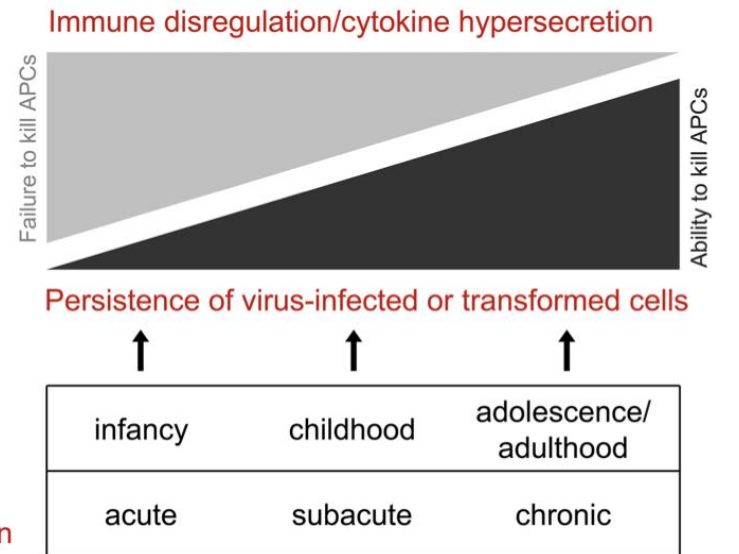
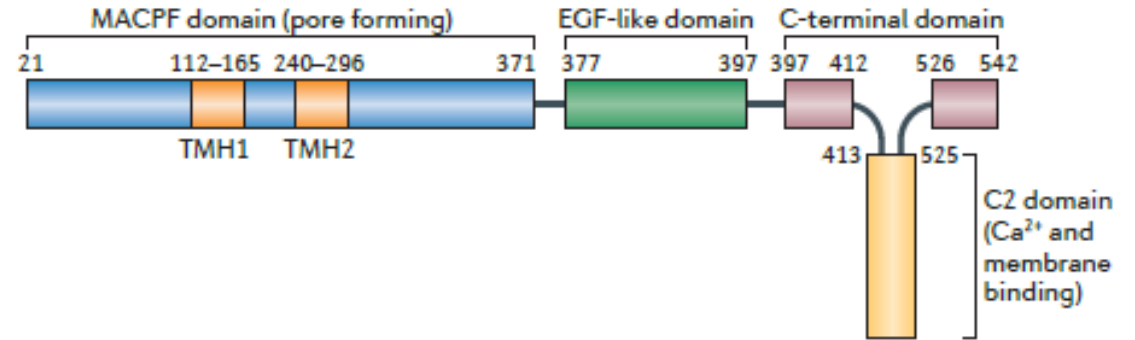
Une HLH... même à l'âge adulte !

Panel génétique HLH :

> Mutation homozygote A91V de PRF.

- Variant homozygote 0.2% dans la population générale
- Polymorphisme fréquent jusqu'à 10% de la population
- Impact fonctionnel de perte de fonction variable :
 - Formes frustrées de HLH^{1,2}
 - Localisation neurologique (CLIPPERS-like syndrom)³
 - Prédisposition aux hémopathies malignes⁴
 - Prédisposition maladies inflammatoires chroniques (AJI, SEP, NMO)⁵

d Perforin domain structure



Vaskoboinik, Nat Rev Immunol 2015

1. Mancebo et al, hematologica 2006
2. Zang et al., Blood 2014
3. Taieb et al., Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021
4. Chia et al., PNAS 2009
5. Vasterts et al., Rheumatology 2010

Suite de l'aventure :

- IRM cérébrale : pas d'anomalie significative
- Nouveau dosage de la perforine en cours

- Prise en charge thérapeutique par Ruxolitinib 15mg x2/j
 - Absence de récurrence de SAM
 - Discrète amélioration pulmonaire radiographique sans correction des EFR
- Projet d'allogreffe (frère et sœur hétérozygote pour mutation A91V PRF)

- Relecture de la 1^{ère} NGS 2018 : pas de mutation Rab27a, Syntaxin, Munc et PRF1 ?
 - > **Variant initialement considéré comme non pathogène !**



Conclusion :

- Cas exceptionnel de découverte d'un variant homozygote de la perforine à l'âge adulte
 - Ne pas hésiter à réaliser un panel NGS en l'absence d'étiologie de SAM
 - **Ne pas hésiter à FAIRE RELIRE / REFAIRE le bilan génétique en cas d'arguments forts pour une HLH**
 - Impact thérapeutique potentiel important (allogreffe de CSH & dépistage familial)
- Association HLH/pneumopathie granulomateuse non décrite
 - Rôle précipitant des IS dans la survenue du SAM ?
 - Diagnostic histo-radiologique de GLILD mais entité mouvante...
 - DICV associé ? Lymphopathies B décrites en association avec A91V PRF1
 - Impact potentiel d'infections virales récidivantes ?



Merci pour votre attention



RENCONTRES
EN IMMUNOLOGIE
& IMMUNOTHERAPIE
PRATIQUES
10 ANS

28 et **29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris