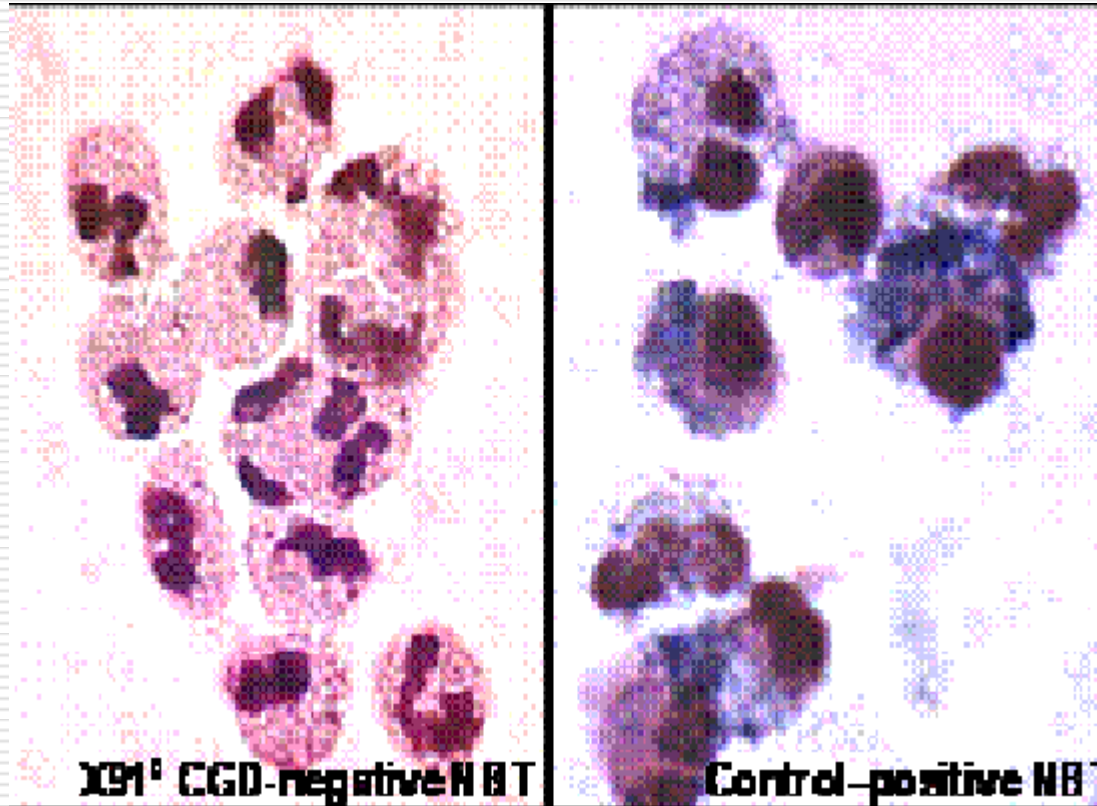

**A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME D'ACTIVATION
LYMPHOHISTIOCYTAIRE ASSOCIE A UNE INFECTION
A BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX CHEZ UN
NOURRISSON REVELANT UNE GRANULOMATOSE
SEPTIQUE CHRONIQUE ET UNE INTEGRATION
GENOMIQUE DU VIRUS HHV-6.**

Alexandre ARAUJO
Interne de pédiatrie de Grenoble
Mémoire de DES de Pédiatrie
08/10/2010

INTRODUCTION

- Granulomatose septique chronique.
 - Déficit immunitaire primitif de la phagocytose.
 - Anomalie du métabolisme oxydatif par dysfonction de la NADPH oxydase.
 - Infections fongiques et bactériennes répétées, granulomes tissulaires disséminés.
 - Champignons: Aspergillus (33% des infections).
 - Bactéries: SA, enterobactéries dont Salmonelles.
 - Pneumopathies, abcès et adénites surinfectées, sepsis...
 - Prévalence 1/200000 naissances. $\frac{3}{4}$ des cas révélés avant 5 ans, 14% après 10 ans. Winkelstein JA et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79:155-69.
 - Diagnostic: - Test au NBT
 - Génétique: 4 formes connues.
 - Liée à l'X: mutation du gène CYBB codant pour sous unité gp91phox (ou Nox2): 50% des cas, forme grave.
 - AR: 3 formes plus frustres, autres sous-unités.
 - Traitement: - prophylaxie antibiotique et antifongique.
 - greffe de moelle osseuse à discuter.
-

TEST AU NBT

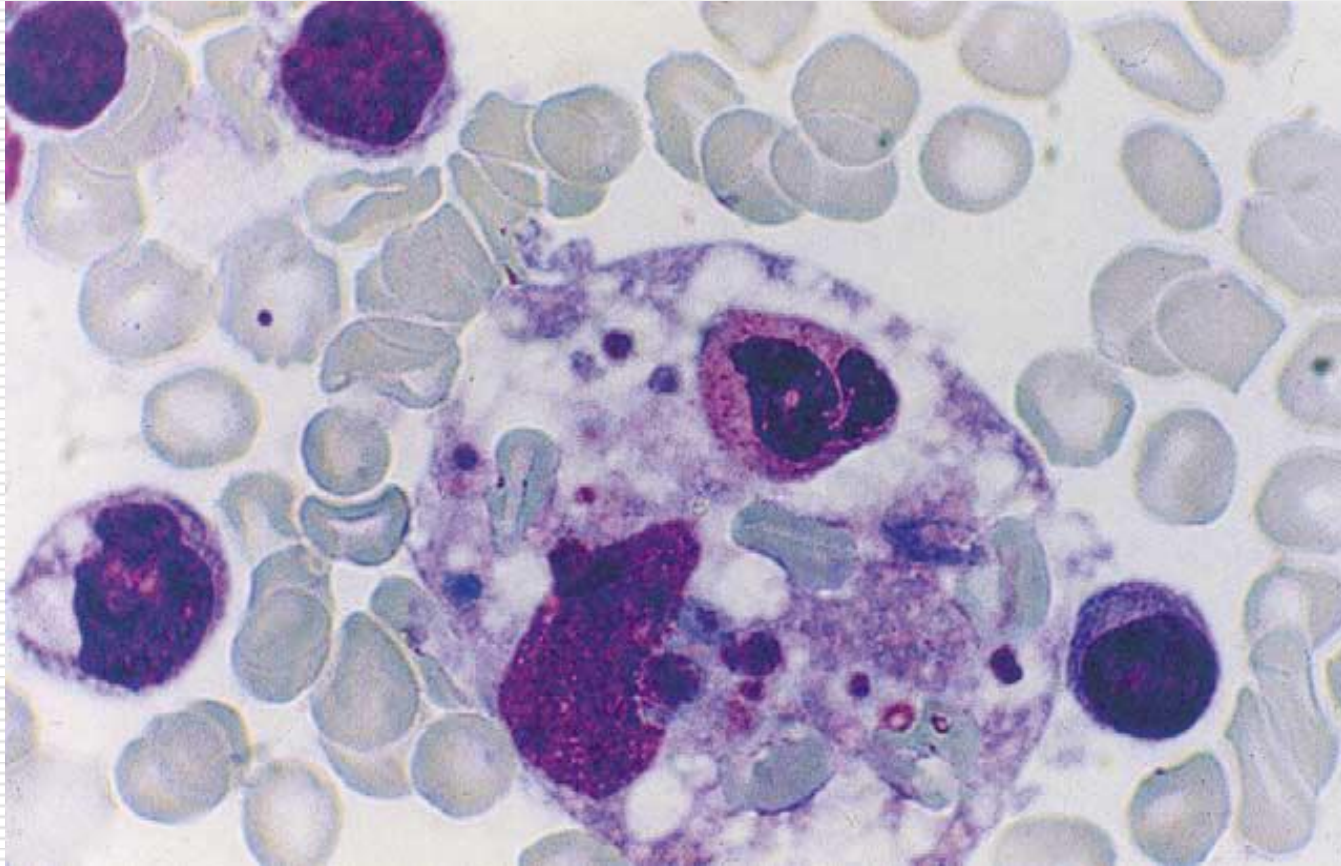


Département Biologie et Pathologie de la Cellule/Pôle Biologie Laboratoire agréé pour le diagnostic de la CGD , CHU GRENOBLE

INTRODUCTION

- Syndrome d'activation lymphohistiocytaire.
 - « Orage cytokinique » avec activation et prolifération non contrôlée de LT et macrophages.
 - Clinique non spécifique: fièvre, HSPM, ADP, éruption, neuro...
 - Biologie évocatrice: bi/pancytopenie, ↑LDH, ↑ferritine, cytolysse hépatique, ↑ triglycérides, ↓fibrinogène.
 - Cyto/histologie: myélogramme, LCR, ponction ggl... Erythrophagocytose, infiltration histiocytaire/macrophagique.
 - SALH primitifs: maladies génétiques: lymphohistiocytose familiale, maladie de Chediak-Higashi, maladie de Griscelli et maladie de Purtilo.
 - SALH secondaires: infections (EBV+++ , CMV, virus, bactéries, parasites, champignons), maladies chroniques=hémopathie maligne (lymphome+++), une maladie auto-immune (lupus), rarement une tumeur solide.
 - Traitement: corticoïdes, immunosuppresseurs, Ig polyvalente, +- greffe de moelle.
-

INTRODUCTION



Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. Rev Med Int 2002; 23:768-78

INTRODUCTION

- Virus HHV-6:
 - Famille des herpesvirus.
 - Virus ADN double brin, ubiquitaire.
 - Séroprévalence=90% chez adulte.
 - 2 variants A et B:
 - Variant B: asymptomatique, exanthème subit+++ , infection précoce (<2ans).
 - Variant A: infections tardives, sévères (méningo-encéphalites).
 - Immunodéprimés (VIH, greffes): pneumopathies interstitielles, rétinites, encéphalites, SALH.
 - Intégration génomique de HHV-6.
 - Charge virale sanguine > 6 log₁₀ copies/ml, charge virale LCR élevée.
 - Prévalence 1%, Variant A+++.
-

CAS CLINIQUE

- Nourrisson de 10 mois.
 - Famille caucasienne, pas de consanguinité.
 - 2 ainés sans atcd.
 - Atcd à 4 mois d'abcès cutané de la face à Serratia.

 - Hospitalisé pour GEA fébrile depuis 10 jours.
 - Examen clinique: masse inguinale droite et adenopathies régionales.
 - Echo: lésions hypoéchogènes, hétérogènes inguinale et paravésicale droites et adenopathies abdominales.
 - Bio initiale: syndrome inflammatoire avec CRP=250mg/l, GB=17,3G/l dont 9,3 PNN et cytolysse hépatique: TGO=250, TGP=120UI/l.
-

EVOLUTION PEJORATIVE RAPIDE

- Hépatosplénomégalie et insuffisance hépato-cellulaire (TP=44% et FV=56%).
 - Mutation en réanimation péd, substitution transfusionnelle et ATB probabiliste (ceftazidime, amikacine).

 - Leucopénie=2,1G/l, thrombopénie=84G/l, ↑LDH=2940UI/l, ↑ ferritine=16800µg/l.
 - Myélogramme: aspect de SALH, pas d'accumulation blastique. LCR: pas de signes SALH, stérile.
 - Corticothérapie IV (4mg/kg/j puis 2 puis 1mg/kg/j) et élargissement ATB: ciprofloxacine, tazo/pipe, cotrimoxazole.

 - Aggravation constante:
 - Insuffisance hépatique (TP=15%, FV=16%).
 - Défaillance multiviscérale: insuffisance rénale, convulsions généralisées, troubles de la conscience.

 - Mutation centre spécialisé, <72h après début de l'hospit.
-

TEMPS DIAGNOSTIQUES

- Bodyscanner: abcès multiples cérébraux, hépatiques, spléniques, inguinaux et paravésicaux.
 - Hémocultures positives à *Burkholderia cepacia complex*.
 - ➔ Granulomatose septique chronique, confirmée par test au NBT et génétique moléculaire: mutation gène CYBB en faveur d'une forme liée à l'X.
 - Transfusions leucocytaires x5.
 - Poursuite ATB et fluconazole.
 - PCR sanguine HHV-6 fortement positives chez l'enfant (6,7 log copies/ml) et la mère.
 - ➔ Intégration génomique de HHV-6.
 - Infection à HHV-6 infirmée par stabilité PCR sous ganciclovir et amélioration clinico-biologique après contrôle septicémie.
-

EVOLUTION

- Favorable à court terme et moyen terme:
 - Contrôle septicémie à BCC, régression des abcès.
 - Régression du SALH.
 - Pas de séquelles et en particulier neurologiques.

 - A long terme:
 - Pas de nouvel épisode d'infection bactérienne sous ciprofloxacine et cotrimoxazole.
 - Découverte de macronodules pulmonaires asymptomatiques.
Pas de germe sur le LBA ni sur ponction transpariétale.
Exérèse chirurgicale: champignon filamenteux au direct, culture fongique et PCR panfongiques non contributives.
 - ➔ Régression sans disparition complète sous voriconazole puis posaconazole.

 - Projet thérapeutique:
 - Infections sévères.
 - Donneur de moelle intrafamilial HLA-identique potentiel.
 - ➔ Allogreffe de moelle osseuse géno-identique.
-

EVOLUTION

- Greffe réalisée à 12 mois post diagnostic.
 - Conditionnement d'immuno-chimiothérapie par busulfan, cyclophosphamide et alemtuzumab.
 - Suites de greffe simples:
 - Sortie d'aplasie à J+19.
 - Pas de GVH sous prophylaxie par ciclosporine et mycophénolate mofetil
 - Virémie transitoire et asymptomatique à adénovirus traitée par cidofovir.
 - Septicémie à E.Coli à J+70, simple.

 - A 18 mois post-greffe:
 - Prise de greffe satisfaisante: chimérisme 100% donneur.
 - Immunité: tests au NBT normaux, pas d'infections notables.
 - Stabilité radiologique des nodules pulmonaires malgré l'arrêt de la prophylaxie antifongique à 6 mois post-greffe.
 - Va bien.
-

DISCUSSION

□ Fait clinique singulier.

- Association GSC/SALH rare.
 - Cas décrits mais pas de « série ».
 - Pas de données sur incidence.
 - « SALH rarement observé dans la GSC. »
- Infection sévère à *Burkholderia cepacia*.
- Intégration génomique de HHV-6.

□ Un lien évident? *Burkholderia cepacia* complex:

- BGN, complexe de 9 espèces, pathogènes opportunistes.
 - Mucoviscidose+++.
 - GSC: émergence de BCC dans l'écologie des infections bactériennes. Infections redoutables: 20% des décès sur sepsis/PPT, 2^{ème} cause après *Aspergillus*.
 - Cause infectieuse connue mais rare de SALH.
-

DISCUSSION

□ Cascade d'évènements.

- La GSC favorise l'infection à BCC.
- L'infection à BCC provoque le SALH:
 - Incapacité à phagocyter et détruire le BCC entraîne une prolifération de macrophages et une stimulation de l'activité phagocytaire.
 - Le syndrome de réponse inflammatoire systémique provoque un état d'hypercytokinémie (TNF α , IL-1, IL-6) qui favorise l'activation hémophagocytaire.

□ Littérature:

- 2 case-report sur association GSC/SALH/BCC:
 - Cas adulte, GSC par mutation gène CYBA (p22phox).
 - Cas pédiatrique: test au NBT concluant, pas de génétique.
 - Pas de corrélation génotypique GSC et risque survenue SALH.
-

DISCUSSION

□ Virus HHV-6 et SALH.

- Virus découvert en 1986.
- 1^{er} cas de SALH associé au HHV-6 rapporté en 1990.
Huang LM. Human herpesvirus-6 associated with fatal haemophagocytic syndrome. Lancet 1990; 336(8706):60-1.
- Moins fréquents que d'autres herpesvirus (EBV+++).
- Description surtout chez sujets immunodéprimés+++ (greffes).

□ Intégration génomique et pathologie?

- Infections congénitales à HHV-6: intégration génomique parentale > transmission transplacentaire.
 - Prolifération cellulaire maligne? Sd lymphoprolifératifs?
 - Pas de données dans la littérature sur lien avec SALH, pas de cas cliniques comparables rapportés.
 - Chez notre patient, pas de récurrence à distance du SALH malgré PCR HHV-6 sanguines qui restent fortement positives.
- Pas d'arguments pour relation entre HHV-6 et SALH chez cet enfant.
-

CONCLUSION

- Situation clinique complexe:
 - Présentation brutale et sévère, défaillances d'organes graves, démarche diagnostique compliquée.

 - Association rare de diagnostics rares.

 - Découverte fortuite de l'intégration génomique de HHV-6.

 - Enjeu fondamental des travaux sur HHV-6.
-