

# SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHOHISTIOCYTAIRE & PHÉNOTYPE HÉMOCHROMATOSE NÉONATALE

---

Béatrice NADAUD  
Sophie COLLARDEAU-FRACHON



# Cas clinique : Lyon GH Est

- Mme G, pas d'ATCD, 2<sup>ème</sup> grossesse (1<sup>er</sup> enfant en bonne santé)
- Cs à 36SA+2j pour contractions
  - Echo : ARCF
- A 36SA+3J j : persistance ARCF => césarienne en urgence
- A la naissance :
  - LA teinté,
  - Mauvaise adaptation à la vie extra-utérine
  - Pâleur extrême, hypotonie
  - Intubation à 25 minutes de vie

# Cas clinique (2)

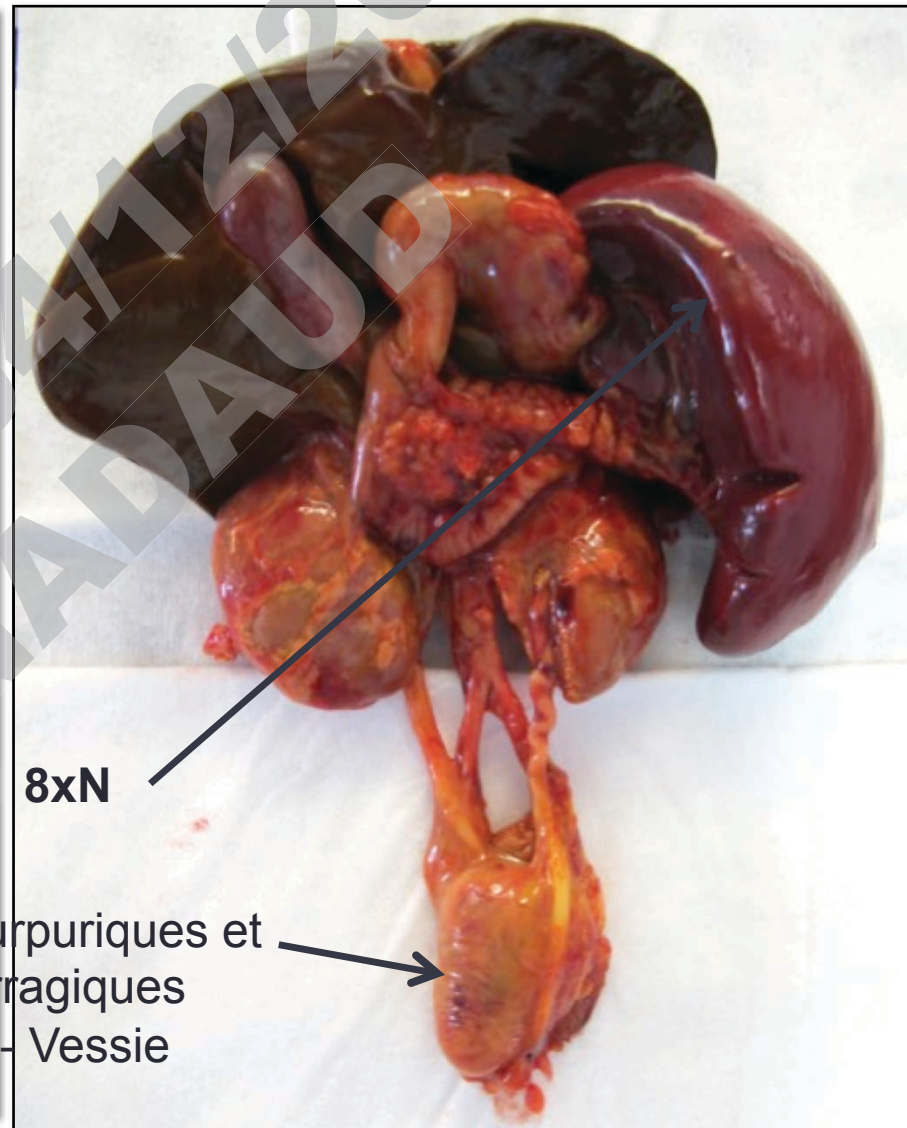
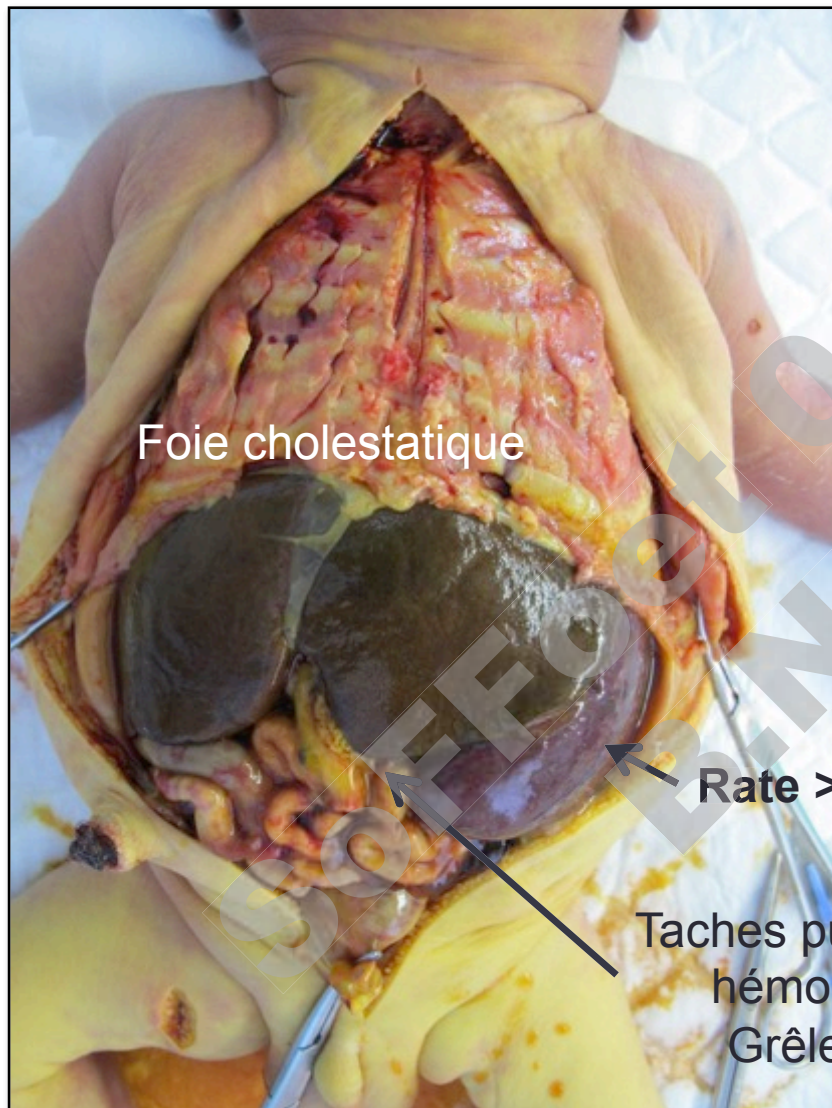
- Bilan biologique:
  - Pancytopénie (Hb 5g/L), CIVD, Test de Kleihauer et de Coombs => négatifs
  - IHC (ASAT 17N, ALAT 5N), AFP (18616) et hyperferritinémie (5609micromol/L)
  - ETF : hémorragie cérébrale unilatérale
  - Maladie de Gaucher, Niemann Pick A négative
- Bilan maternelle:
  - Strepto B+, Candida albicans +
  - VHB, VIH, toxoplasmose et rubéole négatives

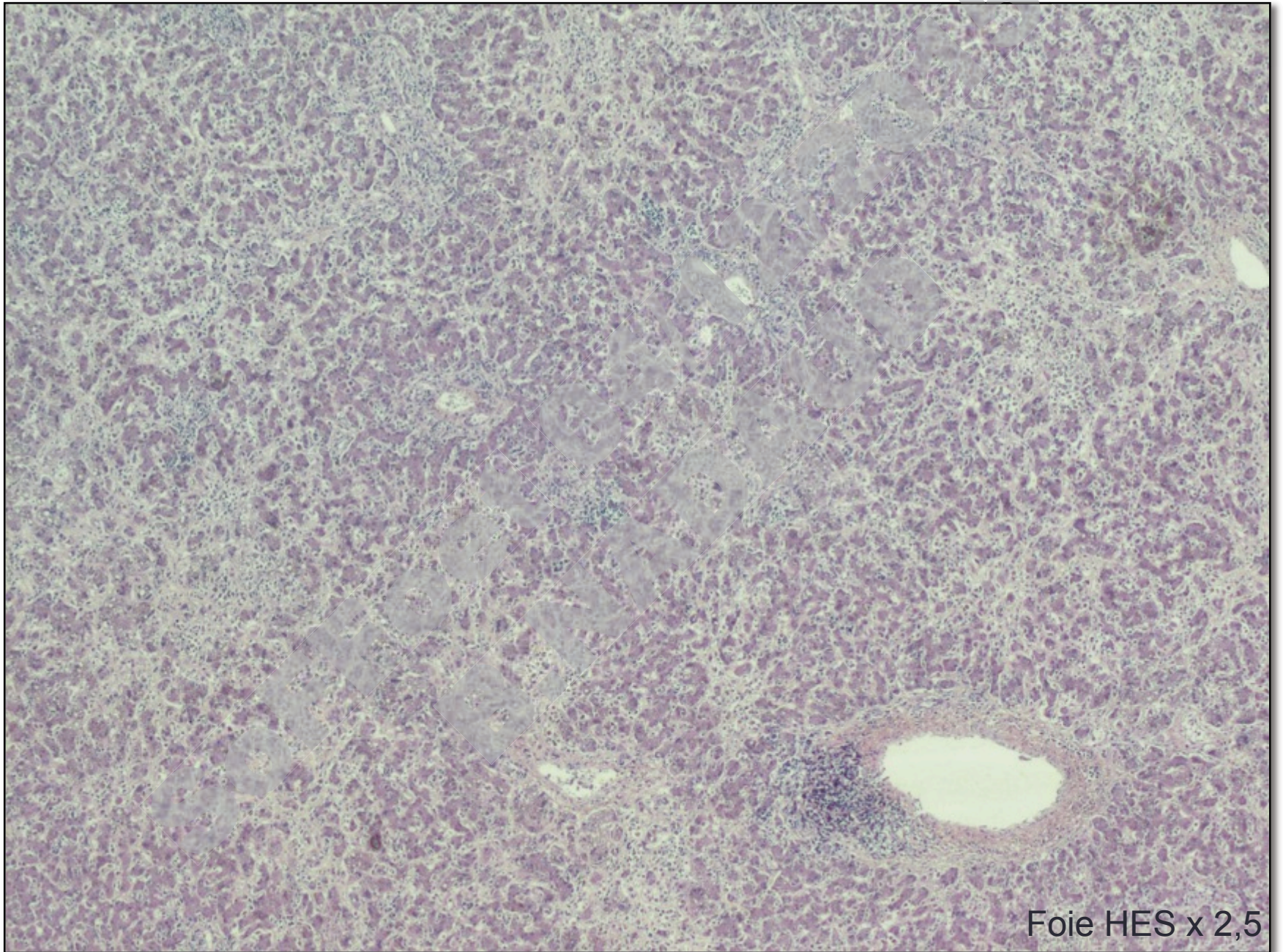
**=> Décès néonatal à J4**

# Examen autopsique

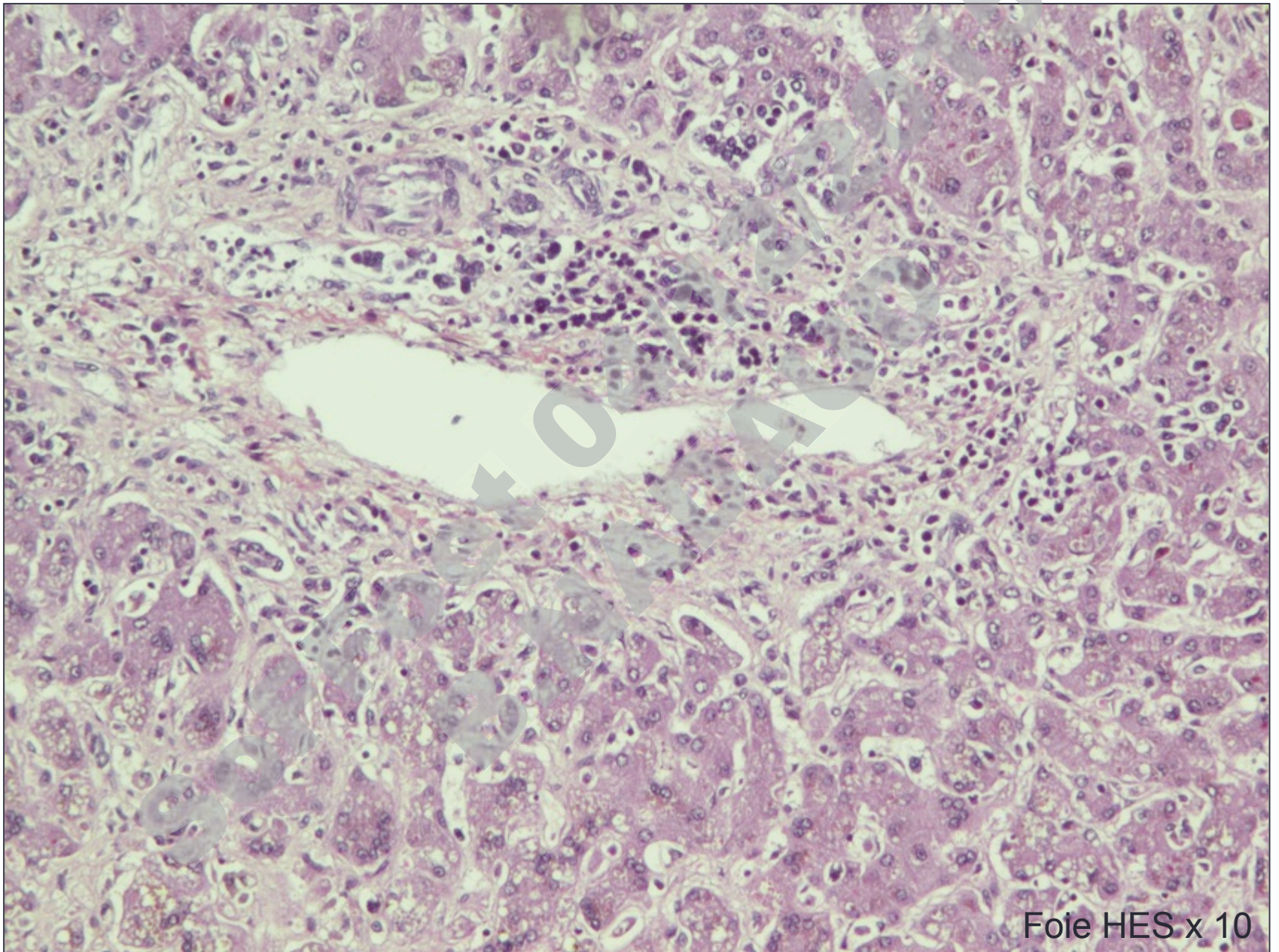


## Examen autopsique (2)

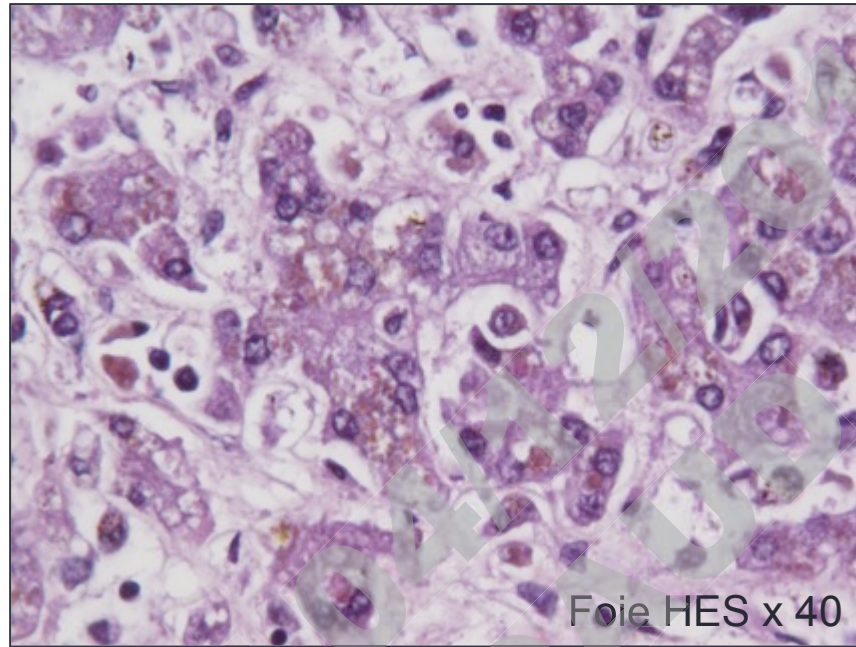




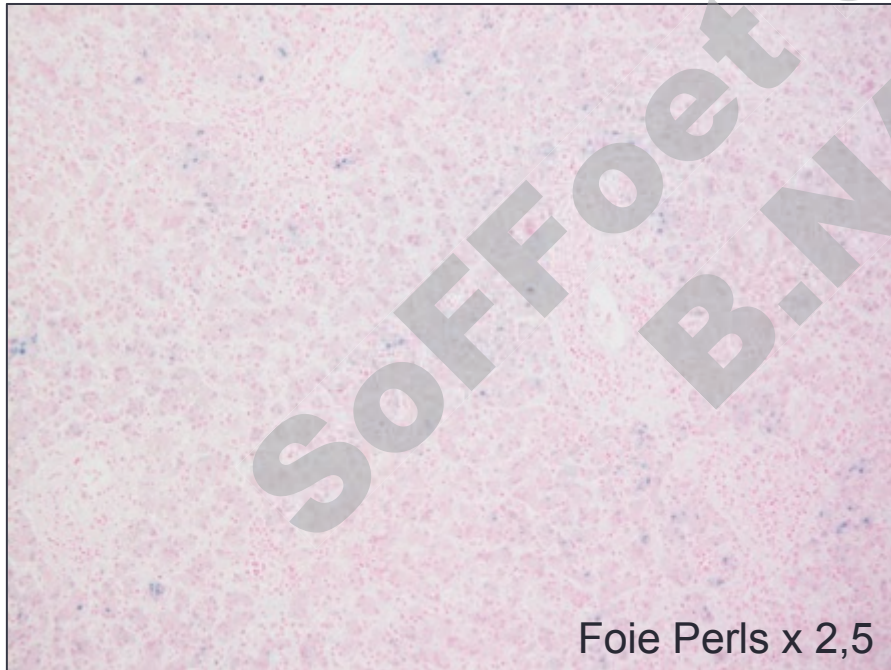
Foie HES x 2,5



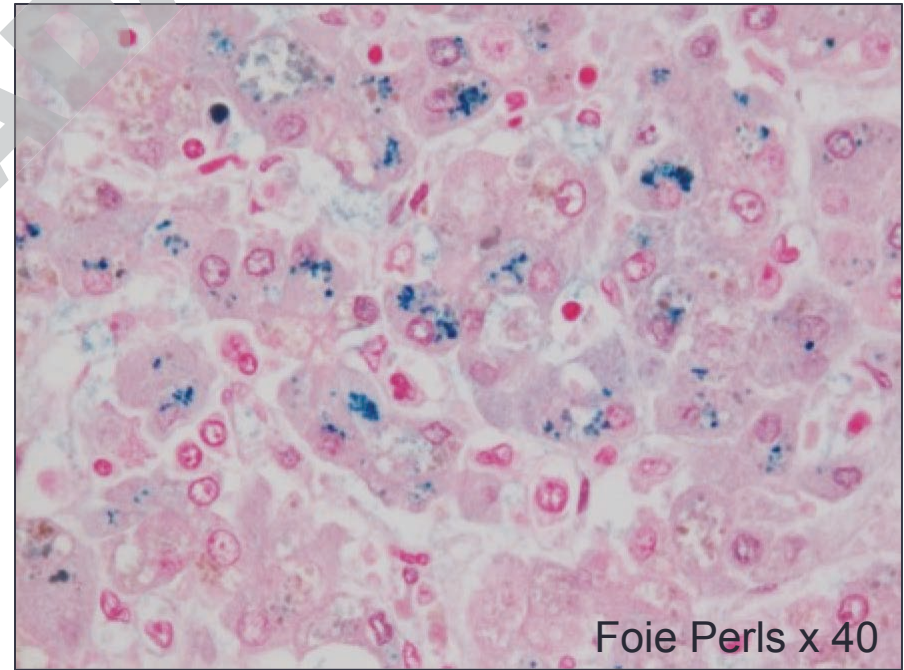
Foie HES x 10



Foie HES x 40

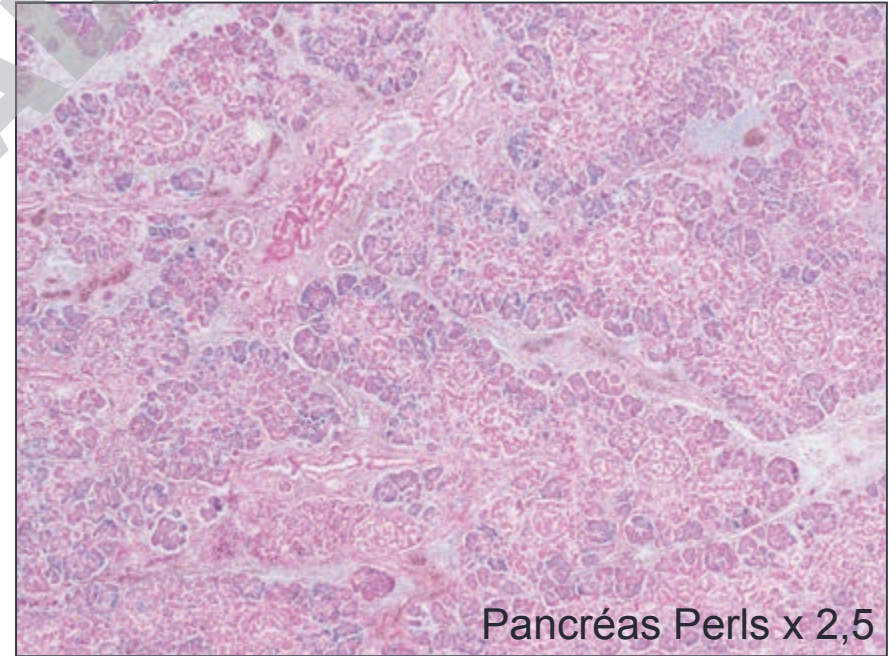
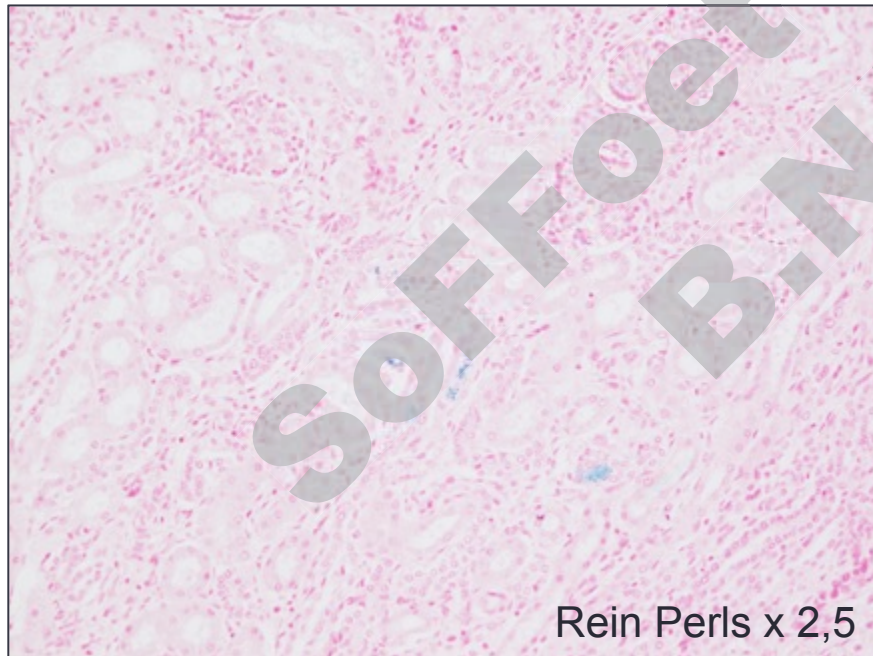
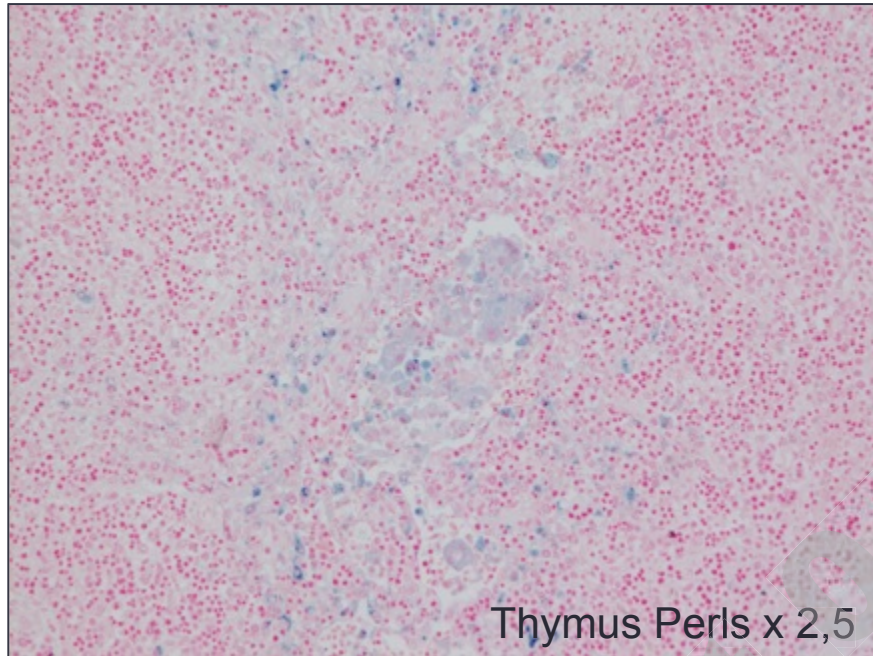


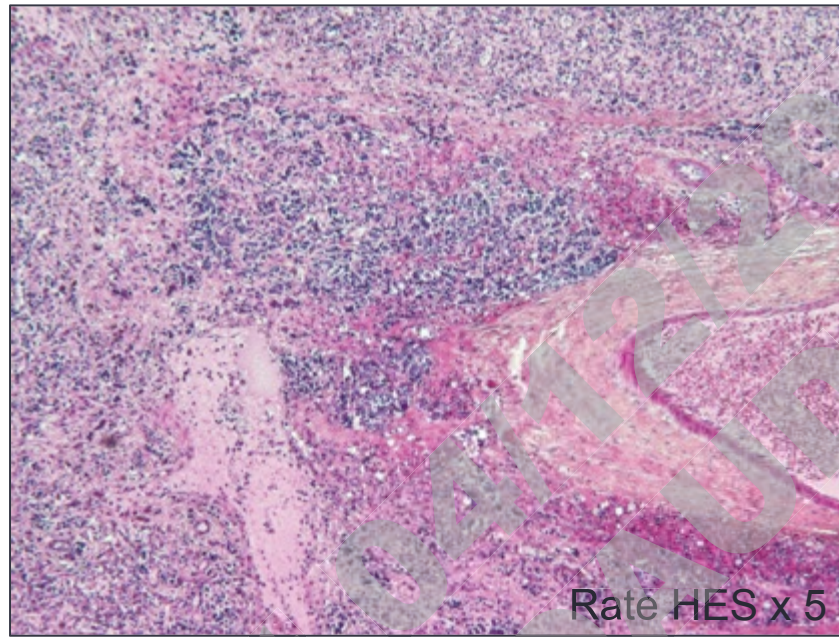
Foie Perls x 2,5



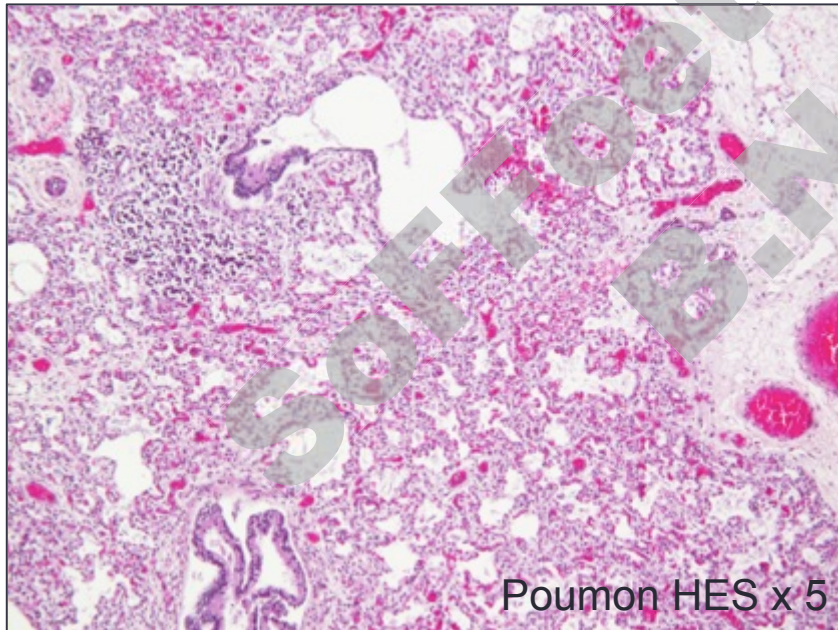
Foie Perls x 40



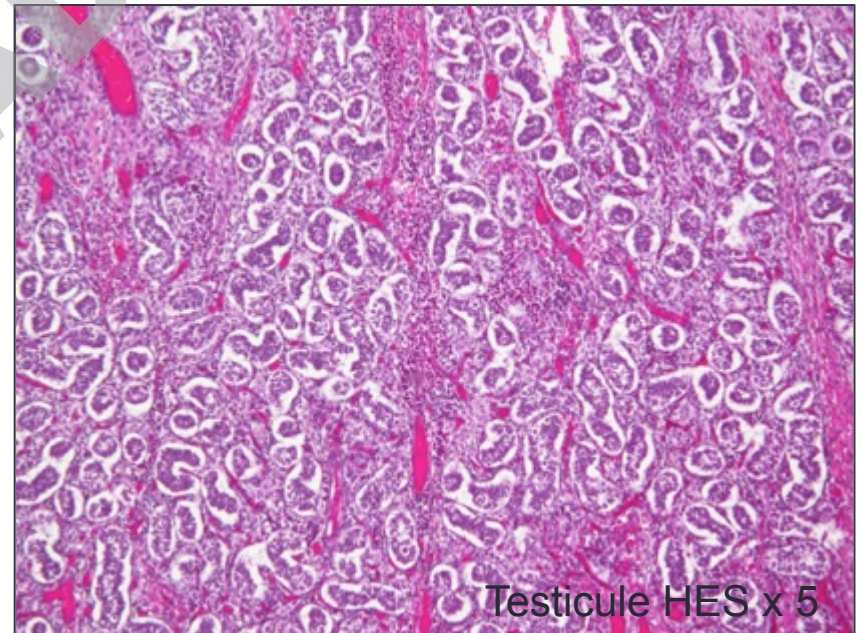




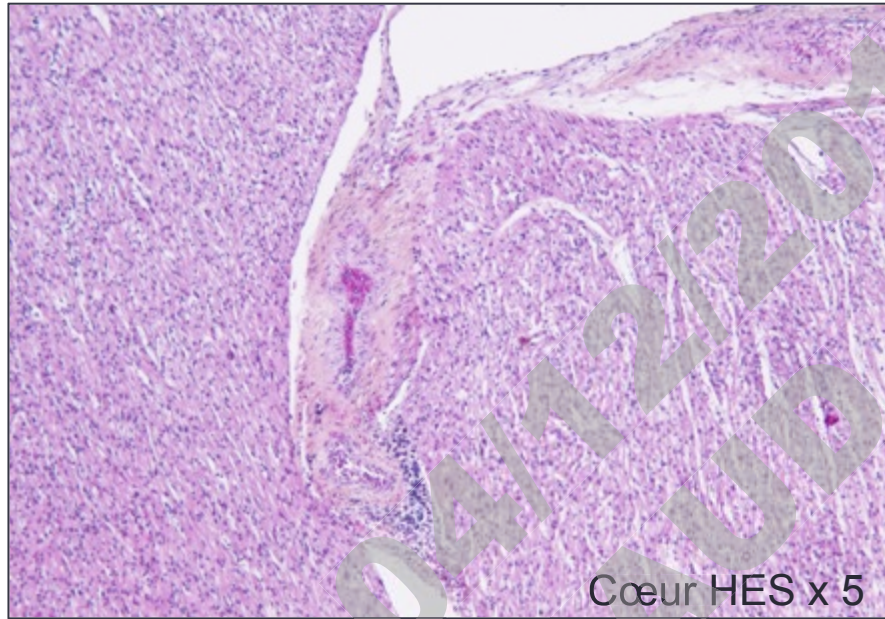
Rate HES x 5



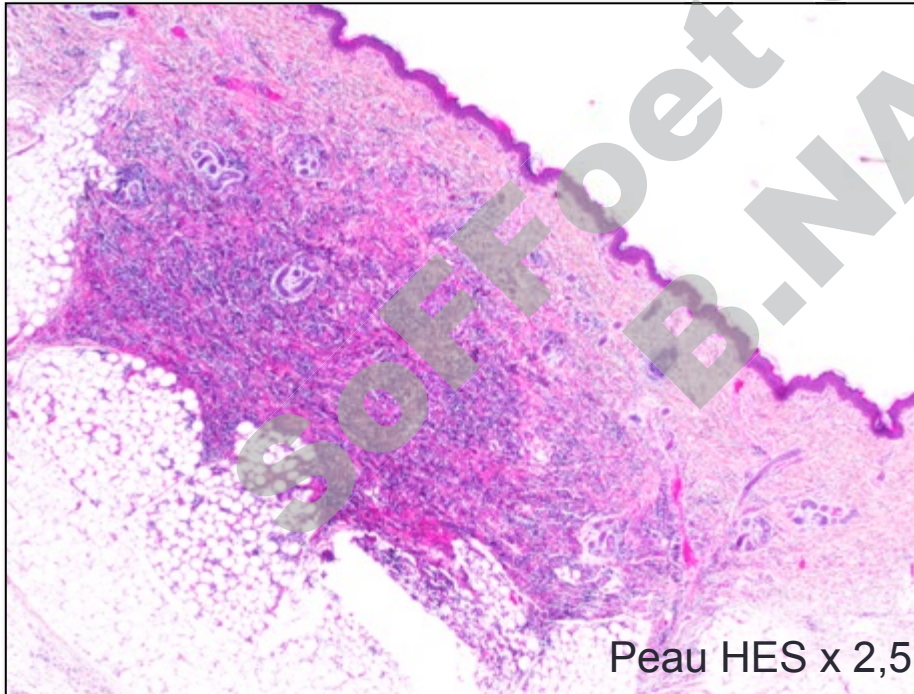
Poumon HES x 5



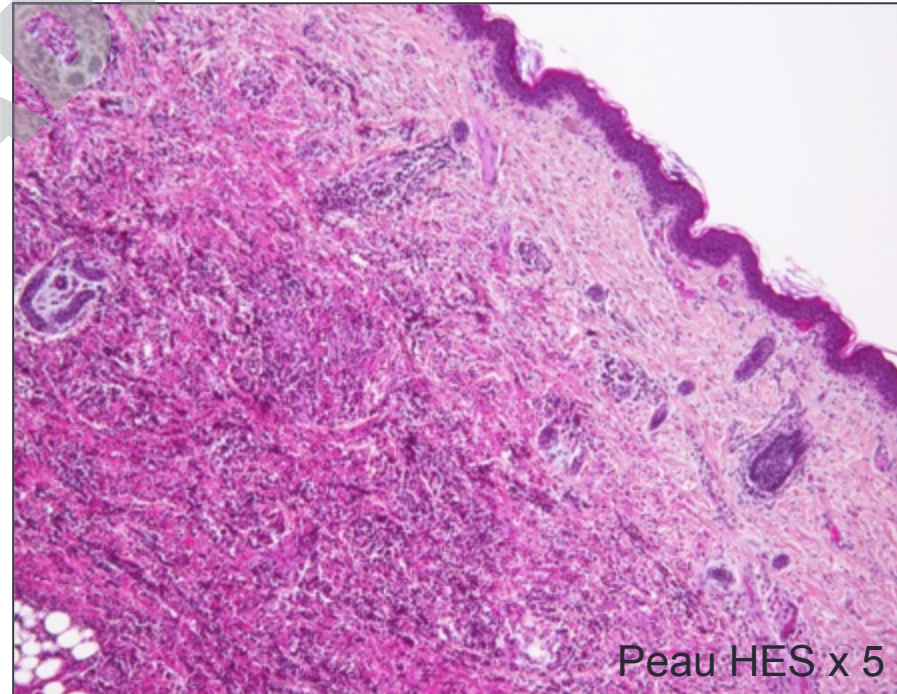
Testicule HES x 5



Cœur HES x 5



Peau HES x 2,5



Peau HES x 5

# Au total

- Infiltration massive multiviscérale par des éléments hématopoïétiques suspects
- Hémosidérose multiviscérale

**=>Phénotype hémochromatose néonatale + lymphoprolifération**

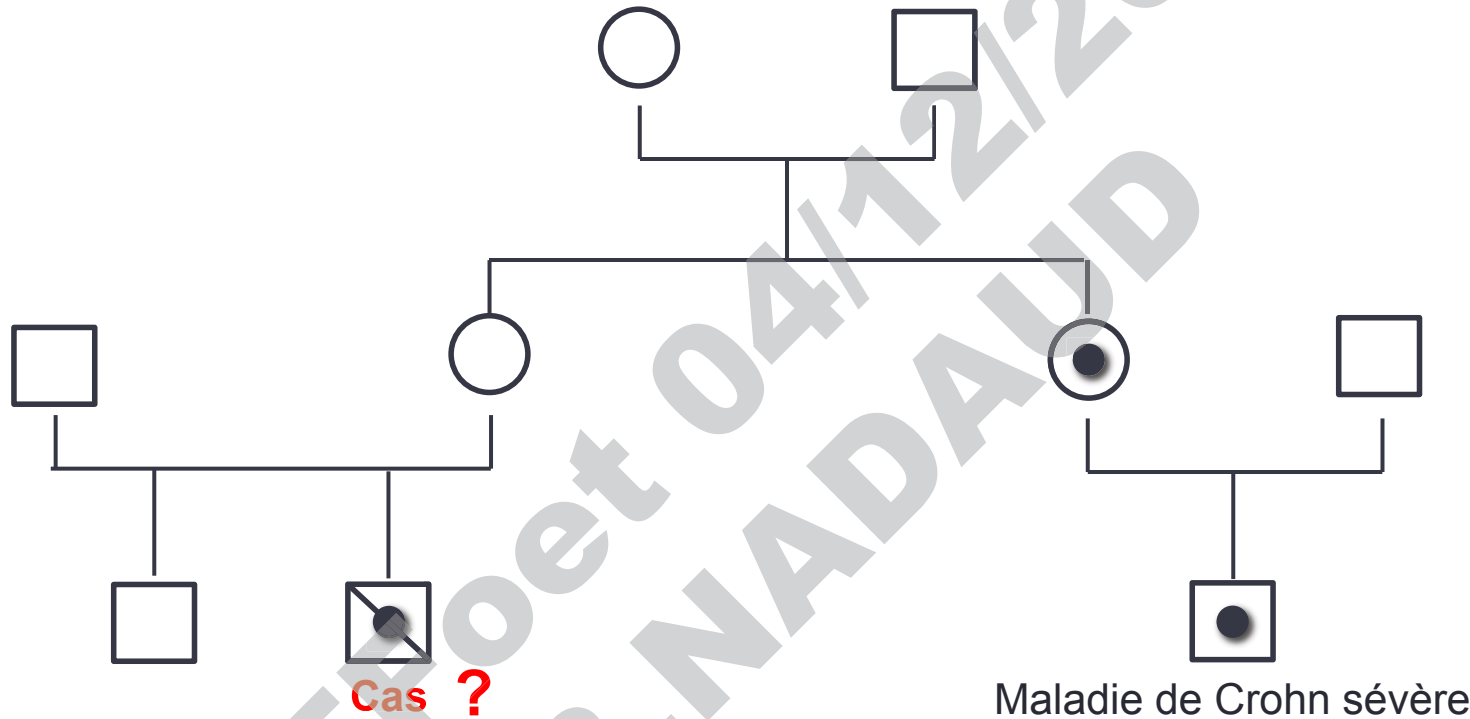
- Leucémies congénitales ??
  - T21et Leucémie mégacaryocytaire transitoire
  - Sd de cassures chromosomiques
    - Bloom (1 cas de Brest , Pr P Marcoelles)

# Discussion

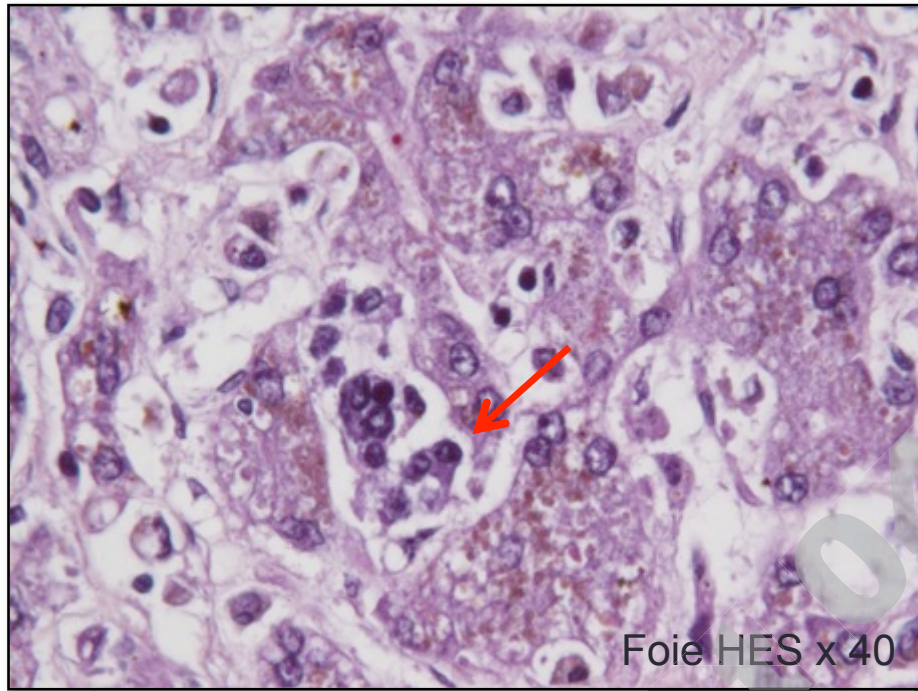
- Diagnostics évoqués
  - Prolifération lymphocytaire maligne :
    - Éliminés par le Pr TRAVERSE – GLEHEN

SoFFoet 04/12/2015  
B.NABDAUD

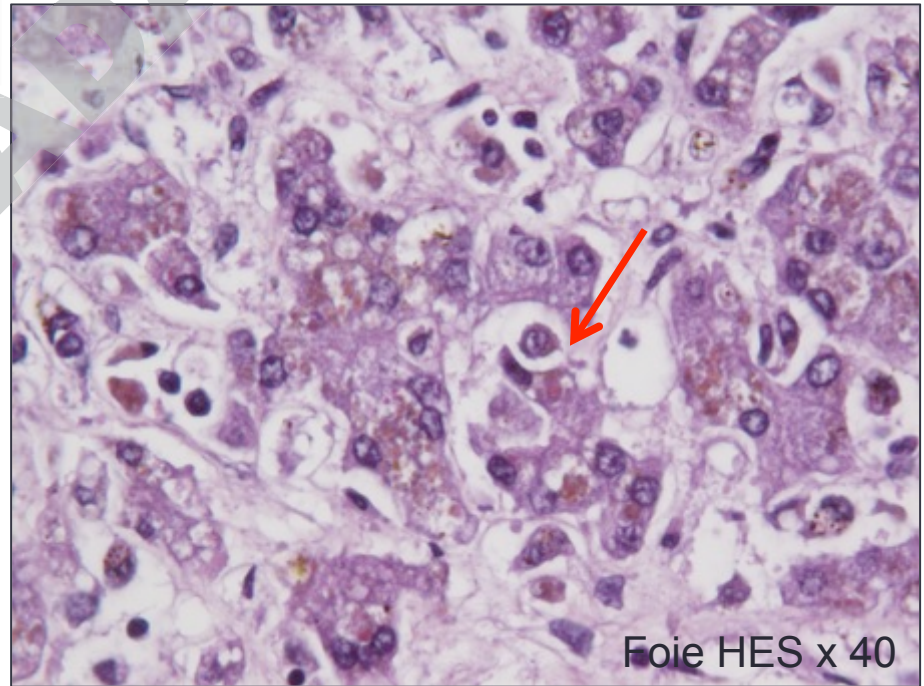
# Appel clinicien / Enquête familiale



⇒ **Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X type 2**  
mutation *XIAP* (mutation c.219G>A)

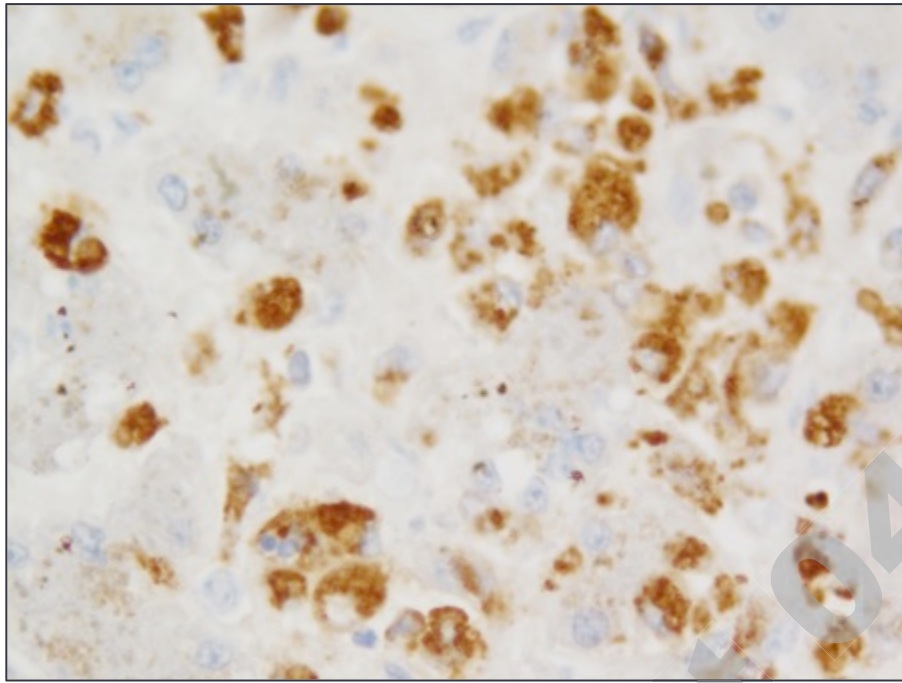


Foie HES x 40

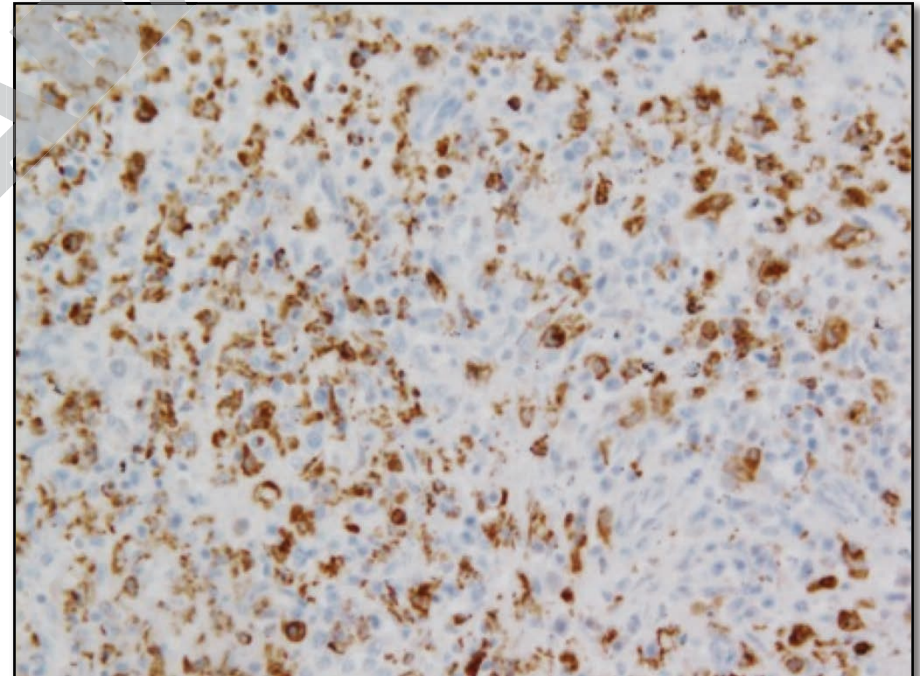


Foie HES x 40

SOFFOe  
B.N.A.  
12/2015  
AUD



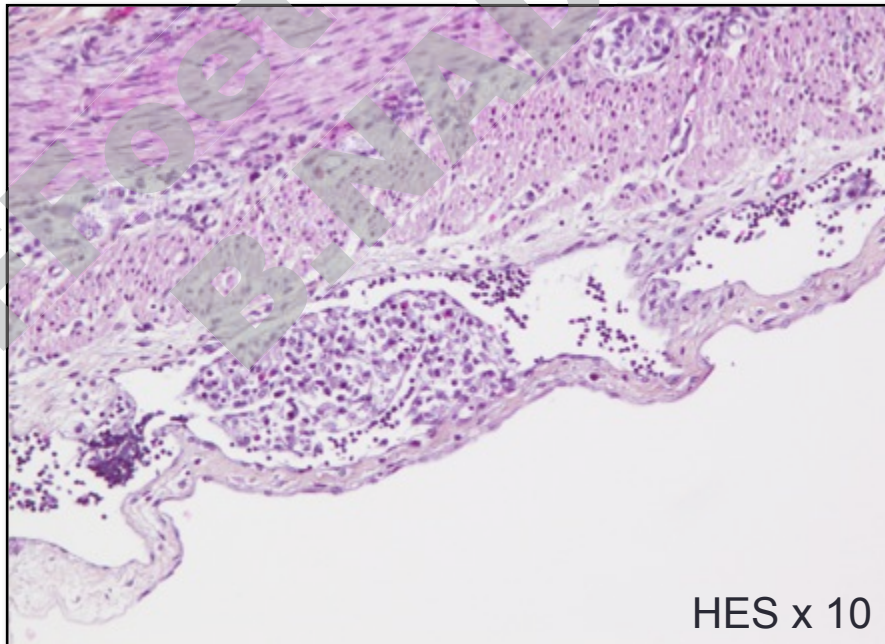
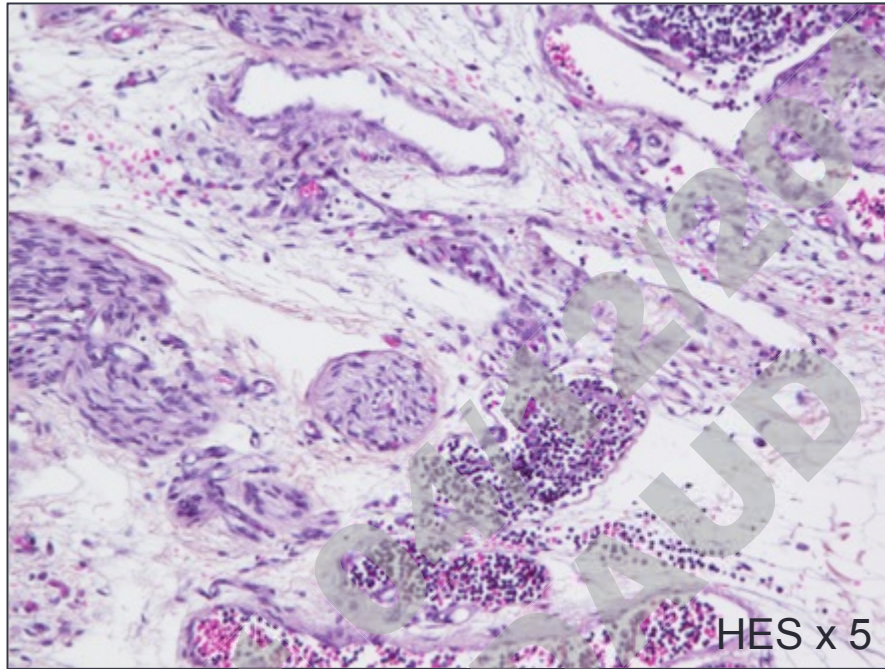
Foie IHC anti CD68 x 40

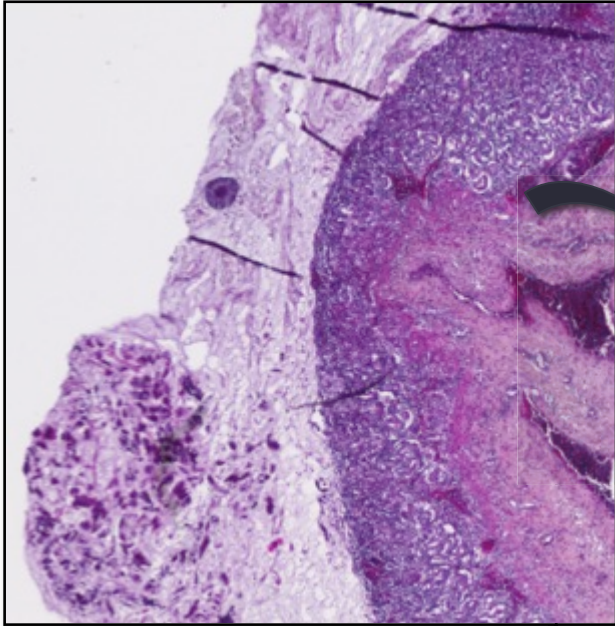


Rate IHC anti CD68 x 20

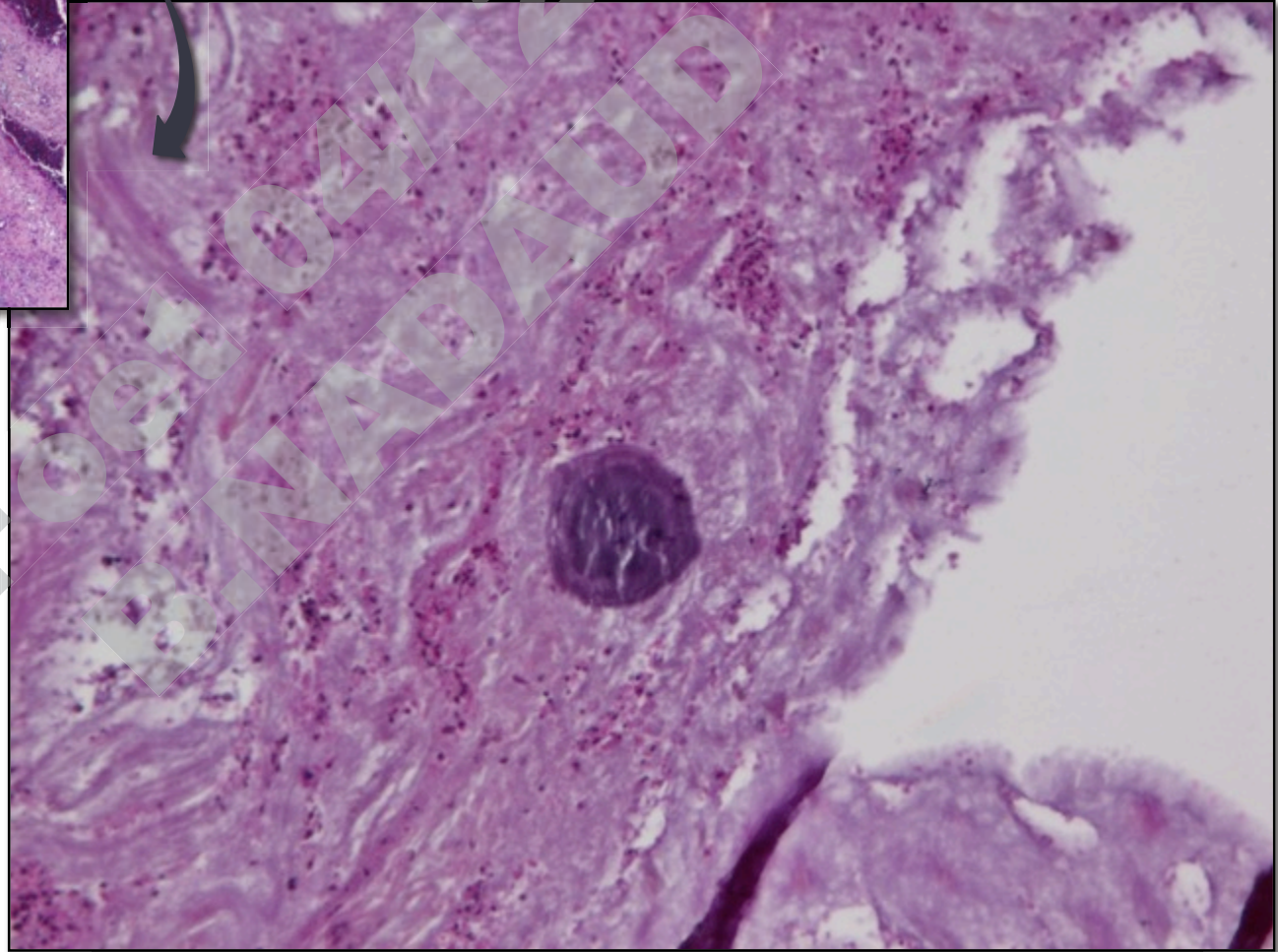
SOFFoet 04/12/2015  
B.NA PAUD







Présence d'actinomyces au niveau de l'estomac



## Au final :

- Sdr d'activation macrophagique avec hémophagocytose et hématopoïèse extra-médullaire ++
- Présence d'amas bactériens (TD)
- Pas d'arguments pour une Infection virale :
  - IHC anti-CMV et anti-HSV sont négatifs.
- Recherche EBER négative

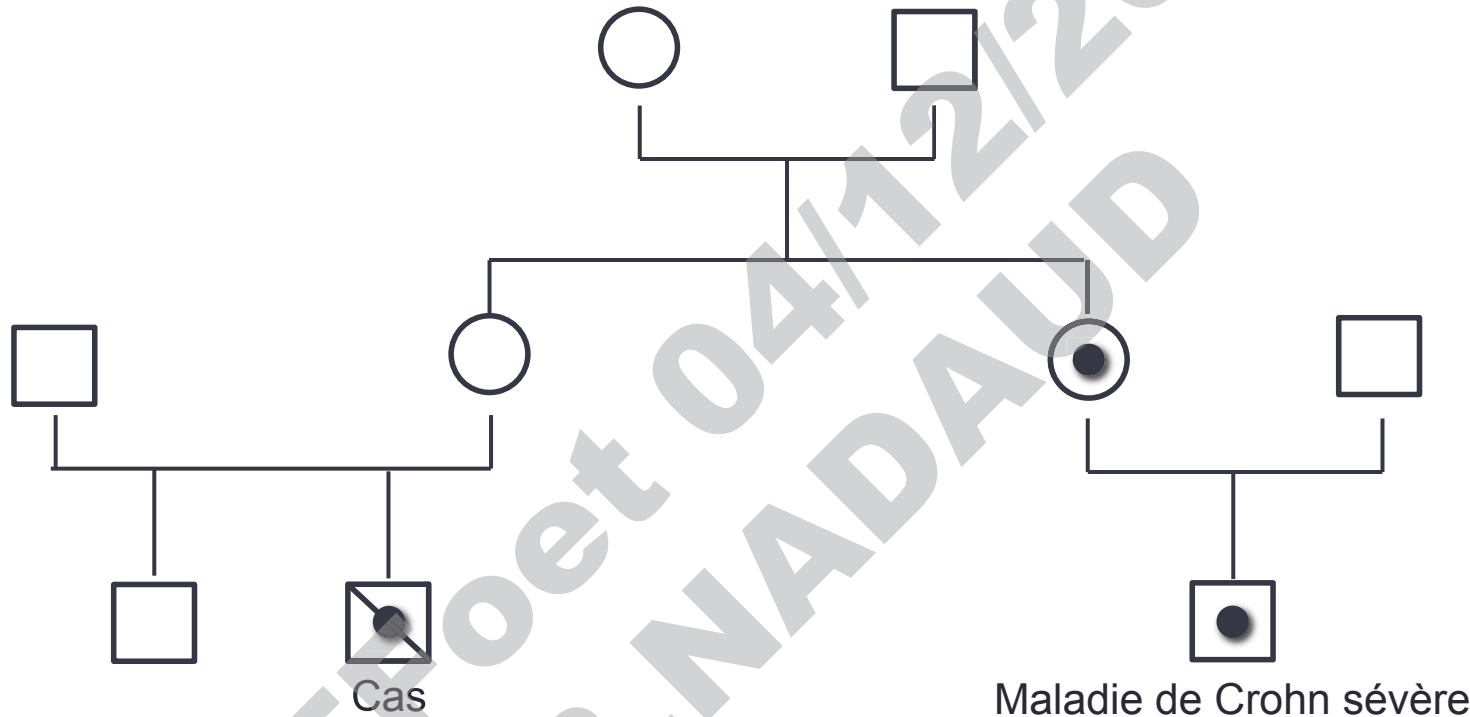
⇒ Geneviève de Saint Basile

Hôpital Necker Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75015 Paris, France

# Enquête familiale suite



⇒ mutation hémizygote  
gène *XIAP* (mutation c.219G>A)

⇒ Syndrome lymphoprolifératif lié à  
l'X type 2  
mutation *XIAP* (mutation c.219G>A)

# Sdr lymphoprolifératif lié à l'X et XIAP

- Déficit immunitaire héréditaire
- Réponse immunitaire inappropriée
  - primo-infection par le virus EBV le plus souvent
- Prévalence 1/1 000 000
- Liée à l'X
- Gènes :
  - **SAP** 60% (sdr de Purtilo de type 1), régule l'activation des lymphocytes T
  - **XIAP** (sdr de Purtilo de type 2) (X-linked inhibitor of apoptosis), inhibe l'apoptose des lymphocytes
- Diagnostic définitif : analyse génétique
- Traitement curatif : allogreffe

## Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency)

Jana Pachlopnik Schmid,<sup>1-3</sup> Danielle Canioni,<sup>4</sup> Despina Moshous,<sup>1-3</sup> Fabien Touzot,<sup>3</sup> Nizar Mahlaoui,<sup>3</sup> Fabian Hauck,<sup>1,2</sup> Hirokazu Kanegane,<sup>5</sup> Eduardo Lopez-Granados,<sup>6</sup> Ester Mejstrikova,<sup>7</sup> Isabelle Pellier,<sup>8,9</sup> Lionel Galicier,<sup>10</sup> Claire Galambrun,<sup>11</sup> Vincent Barlogis,<sup>11</sup> Pierre Bordigoni,<sup>12</sup> Alain Fourmaintraux,<sup>13</sup> Mohamed Hamidou,<sup>14</sup> Alain Dabadie,<sup>15</sup> Françoise Le Deist,<sup>16</sup> Filomeen Haerynck,<sup>17</sup> Marie Ouachée-Chardin,<sup>18</sup> Pierre Rohrlach,<sup>19-21</sup> Jean-Louis Stephan,<sup>22</sup> Christelle Lenoir,<sup>1</sup> Stéphanie Rigaud,<sup>1,2</sup> Nathalie Lambert,<sup>1,23</sup> Michèle Milli,<sup>24</sup> Claudin Schiff,<sup>24</sup> Helen Chapel,<sup>6</sup> Capucine Picard,<sup>2,23,25</sup> Geneviève de Saint Basile,<sup>1-3</sup> Stéphane Blanche,<sup>3</sup> Alain Fischer,<sup>1-3</sup> and Sylvain Latour<sup>1,2</sup>

	XLP-1 (SAP)	XLP-2 (XIAP)
<b>Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)</b>	55%	76%
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	67%	33%
<b>Primo-infection EBV</b>	92%	83%
<b>Lymphome</b>	30%	0%
<b>MICI</b>	0%	17%
<b>Association SMG + cytopénies + fièvre</b>	7%	87%
<b>Evolution fatale</b>	33%	17%

Comparaison 33 cas XLP-1 et 30 cas XLP2

# Lymphohistiocytose hémophagocytaire

- = sdr d'activation macrophagique
- = sdr hémophagocytaire
- Réponse immunitaire exagérée ou mal contrôlée
- Activation et prolifération excessive de LT et de macrophages
- Potentiellement fatale

# Lymphohistiocytose hémophagocytaire

- Diagnostic : présence d'au moins 5 des 8 critères suivants (étude européenne HLH 2004)

Signes cliniques	Signes biologiques	Signes histologiques
<b>Fièvre</b> <b>Splénomégalie</b>	<b>Bicytopenie</b> (Hb <100G/l dans la période néonatale; plaquettes < 100G/l; PNN <1G/l) <b>Hypertriglycéridémie</b> (> 3 mmol/l, à jeun) et /ou hypofibrinogénémie (<1,5g/l) <b>Hyperferritinémie</b> (>500microg/l) CD25 soluble plasmatique (>2400UI/ml)	<b>Hémophagocytose</b> (moelle osseuse, rate ou ganglions)



# Lymphohistiocytose hémophagocytaire

- Acquis ou héréditaire (lié à l'X, AR)
- Déclenchés soit par agents infectieux ou soit par d'autres facteurs
- Différentes maladies / étiologies :
  - Primaire Héréditaire (6%)
    - Déficit immunitaire héréditaire : XLP (lié à l'X)
    - Lymphohistiocytose Familiale (5 types LHF1 à 5, AR)
  - Secondaire (76%)
    - Infections virales, bactériennes, fongiques
    - Lymphome
    - Maladie de système
  - Sans étiologie (18%)

# XIAP et LHF

IMMUNOBIOLOGY

## Brief report

**XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease**

Rebecca A. Marsh,<sup>1</sup> Lisa Madden,<sup>2</sup> Brenda J. Kitchen,<sup>2</sup> Rajen Mody,<sup>2</sup> Brad McClimon,<sup>3</sup> Michael B. Jordan,<sup>1,4</sup> Jack J. Bleesing,<sup>1</sup> Kejian Zhang,<sup>5</sup> and Alexandra H. Filipovich<sup>1</sup>

**Table 2. Summary of clinical presentations and laboratory findings of interest among patients with XIAP deficiency reported to date**

	Rigaud et al <sup>1</sup>	Zhao et al <sup>6</sup>	Marsh et al (current study)
No. of patients	12	1	10
Patients with HLH	11 (92%)	1	9 (90%)
Median patient age at presentation, y (range)	3 (0.5-20)	1.7	0.3 (birth to 8)
Patients with recurrent HLH or HLH-like illness	6 (50%)	1	6 (60%)
Patients with Epstein-Barr virus infection-associated HLH	8 (67%)	1	3 (30%)
Patients with hypogammaglobulinemia	4 (33%)	0	2 (20%)
Patients with lymphoma	0	0	0
NK cell function	Normal	Not Tested	Normal
Peripheral blood iNKT cell populations	Decreased	Not Tested	Normal
T-cell Fas-mediated apoptosis	Increased	Not Tested	Normal
T-cell restimulation-induced cell death	Increased	Not Tested	Increased

HLH indicates hemophagocytic lymphohistiocytosis; and NK, natural killer.

# Littérature :

## HN et sdr hémophagocytaire héréditaire

### FATAL SIBLING CASES OF FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS (FHL) WITH MUNC13-4 MUTATIONS: Case Reports

Tomohei Nakao, Takashi Shimizu, Takashi Fukushima, Makoto Saito, Miho Okamoto, Masatoshi Sugiura, Ken Yamamoto, Ikuyo Ueda, Shinsaku Imashuku, Chie Kobayashi, Kazutoshi Koike, Masahiro Tsuchida, Ryo Sumazaki & Akira Matsui

To cite this article: Tomohei Nakao, Takashi Shimizu, Takashi Fukushima, Makoto Saito, Miho Okamoto, Masatoshi Sugiura, Ken Yamamoto, Ikuyo Ueda, Shinsaku Imashuku, Chie Kobayashi, Kazutoshi Koike, Masahiro Tsuchida, Ryo Sumazaki & Akira Matsui (2008) FATAL SIBLING CASES OF FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS (FHL) WITH MUNC13-4 MUTATIONS: Case Reports, *Pediatric Hematology and Oncology*, 25:3, 171-180

Aucun cas de XIAP associé à un phénotype HN

*Pediatr Dev Pathol.* 1999 Jul-Aug;2(4):360-6.

### Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: clinical overlap with neonatal hemochromatosis.

Parizhkaya M<sup>1</sup>, Reyes J, Jaffe R.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Aug;29(2):215-20.

### Histiocytic-phagocytic infiltrates in the liver of an infant: a case clinically simulating perinatal hemochromatosis.

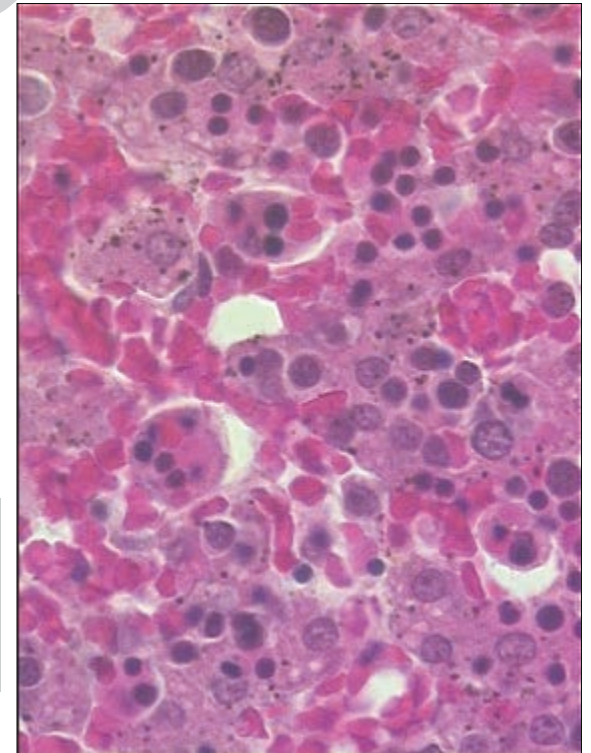
Senqer C<sup>1</sup>, Gonzalez-Crussi F.

En résumé, il faut penser à LHH héréditaire devant ...

**HN + SMG + Bi ou pancytopénie +  
hématopoïèse exagérée + macrophages activés**

**Macrophages activés =  
trop nombreux et volumineux avec  
images d'hémophagocytose (GR)  
empéripolèse (GB)**

**Macrophages activés à rechercher dans:  
Foie (sinusoïdes), rate, ganglions, MO, vaisseaux  
Au besoin s'aider d'IHC anti-CD68**



# HN et sd prolifératifs

- Leucémies congénitales
  - T21 et Leucémie mégacaryocytaire transitoire
  - Sd de cassures chromosomiques
    - Bloom (1 cas de Brest , Pr P Marcorelles)
- Sdr hémophagocytaire héréditaire

SOFFOET 04/12/2015  
B. NADDAUD

# MERCI

---

Aux membres de la SOFFOET,  
Aux services de Pathologie des Hospices Civils de Lyon.

SoFFoet 04/12/2015  
B.NADAUD

