



# GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE LIÉE A L' X SECONDAIRE À UNE INACTIVATION ASYMETRIQUE DU CHROMOSOME X CHEZ UNE PATIENTE ÂGÉE.



M.BELALA, B.BELAID, A.BOUKABOUS, H.SAKHRI, M.TAHIR, B.BENGANA, R.DJIDJIK.

## INTRODUCTION:

La granulomatose septique chronique (CGD) est une maladie familiale rare due à un déficit immunitaire primitif du métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires. Le défaut de fonctionnement du complexe NADPH oxydase membranaire des phagocytes entraîne un tableau clinique d'infections fongiques et bactériennes sévères à répétition, en général, dès le plus jeune âge. La forme génétique, la plus fréquente et vraisemblablement la plus grave, est celle liée à l'X, affectant le gène CYBB codant l'élément redox de l'oxydase, gp91phox ou Nox2.

## OBJECTIFS DU POSTER:

- Présenter une entité rare de CGD chez une femme adulte suite à une inactivation secondaire du chromosome X.
- Expliquer les mécanismes possibles à l'origine de cette présentation tardive de la CGD.

## OBSERVATION:

Il s'agit de la patiente K M âgée de 62 ans ayant comme antécédents personnels une polyarthrite rhumatoïde séropositive et familiaux un enfant de sexe masculin atteint de CGD et décédé suite à une aspergillose pulmonaire.

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 56 ans où la patiente a commencé à présenter des infections à répétition de localisation ORL (pharyngites), pulmonaires (bronchites), urinaires (cystites et pyélonéphrite) et cutanée (10 épisodes d'abcès ano-rectal en un an et demi)

Le bilan biologique de première intention a mis en évidence une hyperleucocytose à 17000/ul à prédominance neutrophile (81% soit 138000/ul)

Ce qui a poussé la recherche d'un déficit immunitaire primitif du métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires : la granulomatose septique chronique.

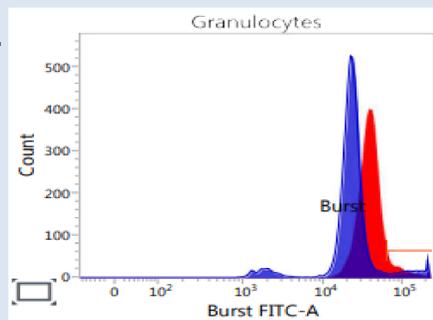
## RESULTATS:

Le test d'oxydation de la dihydro-rhodamine (DHR) après stimulation par la PMA (Phorbol Myristate Acetate) effectué à notre niveau est revenu comme suit :

Healthy control : 90.9 %

Patient : 11.6 %

NB: ce test a été effectué également chez les deux filles de notre patiente et est revenu sans anomalies.



## DISCUSSION:

Ce phénomène d'inactivation du chromosome X (ICX) peut être expliqué par plusieurs causes dont la sélection hémizygote et l'acquisition de mutations dans une CSH.

La sélection hémizygote s'explique par l'avantage concurrentiel pour toutes les cellules qui expriment un phénotype parental (Cette théorie a été exposée par Abkowitz et al)

Le groupe de Fey et al et celui de Gale et al ont démontré que le biais de l'inactivation du chromosome X est plus grand dans le sang périphérique (granulocytes, cellules B et cellules T), par rapport à d'autres tissus (muqueuse gastro-intestinale et la thyroïde) ce qui suggère que le profil de biais de l'ICX est spécifique au tissu analysé.

Fey et al ont été les premiers à suggérer que le biais de l'ICX est corrélé avec l'âge.

Christensen et al ont analysé les cellules sanguines périphériques de 71 paires de jumeaux monozygotiques âgées de 73 à 93 ans et ils ont constaté qu'avec l'âge, une des populations cellulaires devient prédominante pour la plupart des femmes. Ils ont également observé une forte tendance pour la même lignée cellulaire à devenir prédominante chez 2 co-jumeaux. Cela suggère que les facteurs génétiques liés au chromosome X influencent la cinétique des cellules souches hématopoïétiques humaines

Des cas similaires ont été décrits dans la littérature dont la plupart ont été associés aux maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, lupus discoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dysthyroïdies auto-immunes, purpura thrombopénique auto-immun, myasthénie, arthrite juvénile), par ailleurs on n'a pas rapporté des cas associés à une polyarthrite rhumatoïde comme dans notre observation.

AUTEURS	AGE	CLINIQUE	IMMUNOLOGIE	GENETIQUE
T.Alberdi et al	1 mois	Gastroentérites, <u>panniculite</u> au talon, adénopathies cervicales bilatérales et abcès retro-pharyngés.	Le test d'oxydation de la DHR est revenu à <1%	Mutation hétérozygote de l'exon 5 (c.469C>T), inactivation du chromosome X
Vuong A. Nayima et al	15 ans	Abcès cutanés au niveau du tronc et des extrémités	Le test d'oxydation de la DHR est revenu à 10%	Mutation hétérozygote du gène CYBB (c.1359DelG), phénomène de lyonisation extrême.
M. Singla et al	16 ans	Aspergillose pulmonaire	Le test d'oxydation de la DHR est revenu à <10%	Mutation hétérozygote de l'intron 3 du gène CYBB.
Gargouri L et al	18 mois	Hépatite auto-immune séronégative, Ostéoarthrite du coude, infections cutanées, pneumonie	Le test d'oxydation de la DHR est revenu à <10%	Non fait (l'évolution était fatale).
M. Belala et al (notre cas)	56 ans	Infections ORL, pulmonaires et cutanées Polyarthrite rhumatoïde.	Le test d'oxydation de la DHR est revenu à 11.6 %	

## CONCLUSION:

La granulomatose septique chronique chez le sujet âgé représente un défi diagnostique et thérapeutique rare.

Ce cas illustre l'importance d'un diagnostic précis basé sur des analyses génétiques et fonctionnelles pour expliquer les manifestations atypiques de la CGD.

Chez l'adulte les infections invasives sont rares, tandis que les maladies auto-immunes sont fréquentes.

Le diagnostic précoce de cette pathologie, même en âge avancé, est essentiel pour éviter les complications graves et offrir une meilleure qualité de vie.

## REFERENCES:

- Inflammatory and autoimmune manifestations in X-linked carriers of chronic granulomatous disease in the United Kingdom, Alexandra C & al Publication: Journal of Allergy and Clinical Immunology August 2017.
- Autoimmune Manifestations in a Cohort of Female X-linked Chronic Granulomatous Disease Carriers Author: Mary Ann Miranda, Jennifer Leiding Publication: Journal of Allergy and Clinical Immunology February 2022
- Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease Author: Suk See De Ravin & al Publication: Journal of Allergy and Clinical Immunology December 2008
- AYACHI, Sami. Étiologie du biais de l'inactivation du chromosome X (ICX) dans les cellules sanguines des femmes vieillissantes: sélection hémizygote et acquisition de mutations somatiques. 2023.
- Lewis EM, Singla M et al. X-linked chronic granulomatous disease secondary to skewed X chromosome inactivation in a female with a novel CYBB mutation and late presentation. Clin Immunol. 2008
- Gargouri L et al. Hépatite auto-immune associée à une granulomatose septique chronique chez une fille de 2 ans [Auto-immune hepatitis in chronic granulomatous disease in a 2-year-old girl]. Arch Pediatr. 2015
- Chronic Breast Abscess in a Previously Healthy Adolescent Female Due to X-Linked Chronic Granulomatous Disease with Extreme Lyonization Nayima, Vuong A. et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 135, Issue 2, AB185