

Déficit en Prolidase, une erreur innée rare de l'immunité. A propos d'un cas

A. Dehimi (1), M. Belghazi (1), B. Belaid (2), K. Okka (3), M. Fellahi (1), R. Djidjik (2), B. Bioud (1)

1. Service de pédiatrie, CHU Sétif. 2. Service d'immunologie, CHU Beni Messous. 3. Service de pédiatrie CHU Batna

Introduction

Le déficit en Prolidase (DP) est une erreur innée autosomique récessive du métabolisme causée par des mutations du gène PEPD codant l'enzyme prolidase D, entraînant des défauts dans le renouvellement du collagène et d'autres protéines contenant de la proline. Depuis sa première description en 1968 par Goodman [1], 35 allèles mutants responsables ont été signalés dans les quatre-vingt-dix cas dans le monde [2, 3]. L'incidence du DP est estimée à 1 à 2 par million de naissances. Le DP est classé dans la catégorie Maladies de dysrégulation immunitaire, Syndromes avec auto-immunité dans la classification phénotypique des erreurs innées de l'immunité humaine de l'IUIS 2019.

OBSERVATION

Patiente B. H, âgée de 16 ans, ayant présenté dans la petite enfance à partir de l'âge de 4 ans, des infections récurrentes du nez, des lèvres et de la muqueuse buccale, des angines répétées et des otites à répétition compliquées d'une surdité de transmission, traitées par des antibiotiques et une adénoïdectomie. A l'âge 12 ans, tableau d'ulcérations cutanées du nez et de la muqueuse buccale et nasale graves, chroniques et réfractaires.

L'examen clinique à l'âge de 16 ans montre une dysmorphie, un hypertélorisme, une racine large du nez. La fille présente également des ulcérations du nez et des lèvres, avec un lymphœdème de l'hémicorps gauche.

Le résultat du bilan immunologique a montré (Figure 1):

- Une élévation importante des IgG probablement en rapport avec une infection/inflammation chronique.
- Une légère leucopénie globale.
- Une légère diminution des lymphocytes T Naïfs associée à une diminution des lymphocytes B mémoire non-switchés

Diagnostic d'un déficit en prolidase posé à l'âge de 16 ans, suite au séquençage de l'exome confirmé par séquençage Sanger, objectivant une mutation d'un variant mononucléotidique homozygote affectant l'exon 12 du gène PEPD.

Le traitement du DP est symptomatique et il n'existe aucun régime recommandé ou curatif.

SPECIFIC PROTEIN MEASUREMENT

SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS

Method: nephelometry; System: BN ProSpec®			
IgG	18.4	g/L	4.87 - 13.3
IgA	1.58	g/L	0.60 - 3.37
IgM	0.63	g/L	0.49 - 2.01

MULTIPARAMETRIC FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS:

Samples were acquired on the BD FACSLyric™ System (3 Lasers; 4-2-2 configuration) and data were analyzed by BD FACSuite™ software V1.2

IMMUNOPHENOTYPING OF CIRCULATING HUMAN T-, B-, AND NK-CELL SUBPOPULATION

White Blood Cell Count (WBC)	5.000	cells/ μ L	6 700 - 14 000
Neutrophils.	55.92	%	46.40 - 75.60
Abs. Neutrophil Count	2.796	cells/ μ L	3 000 - 6 100
Eosinophils.	3.39	%	1.00 - 3.00
Abs. Eosinophil Count	170	cells/ μ L	0.00 - 400
Monocytes.	13.3	%	4.00 - 7.00
Abs. Monocyte Count	666	cells/ μ L	400 - 900
Lymphocytes.	21.6	%	8.00 - 39.0
Abs. Lymphocyte Count	1.081	cells/ μ L	1 200 - 2 300
CD3+ T cells	81.4	%	61.3 - 73.1
Abs. CD3+ T cell Count	880	cells/ μ L	1 169 - 2 071
CD4+ T cells	34.4	%	26.4 - 40.9
Abs. CD4+ T cell Count	372	cells/ μ L	554 - 1 109
CD8+ T cells	39.9	%	21.0 - 33.7
Abs. CD8+ T cell Count	431	cells/ μ L	423 - 900
CD4+/CD8+ Ratio.	0.86		0.85 - 1.76
CD19+ B cells.	12.6	%	7.73 - 16.8
Abs. CD19+ B cell Count	136	cells/ μ L	176 - 415
CD3-CD56+ NK cells.	4.94	%	11.4 - 27.6
Abs. CD56+ NK cell Count	53	cells/ μ L	232 - 789

EXTENDED T CELL IMMUNOPHENOTYPING

CD4+CD45RA+ T cells/CD4+ T cells	45.1	%	33.0 - 66.0
CD4+CD45RO+ T cells /CD4+ T cells	55.0	%	
CD8+CD45RA+ T cells /CD8+ T cells	71.4	%	61.0 - 91.0
CD8+CD45RO+ T cells /CD8+ T cells	29.2	%	
RTE CD4+CD45RA+CD31+ T cells /CD4+ T cells	29.0	%	25.8 - 68.0
TCM CD4+CD45RA-CCR7+ T cells/CD4+ T cells	43.3	%	30.9 - 45.3
Naive CD4+CD45RA+CCR7+ T cells/CD4+ T cells	31.9	%	43.3 - 63.2
TEM CD4+CD45RA-CCR7- T cells/CD4+ T cells	24.3	%	4.20 - 16.3
TEMRA CD4+CD45RA+CCR7- T cells/CD4+ T cel	0.50	%	0.10 - 2.10
TCM CD8+CD45RA-CCR7+ T cells/CD8+ T cells	15.8	%	14.0 - 36.9
Naive CD8+CD45RA+CCR7+ T cells/CD8+ T cells	27.9	%	37.0 - 69.4
TEM CD8+CD45RA-CCR7- T cells/CD8+ T cells	30.5	%	2.40 - 15.5
TEMRA CD8+CD45RA+CCR7- T cells/CD8+ T cel	25.8	%	3.90 - 27.3

EXTENDED B CELL IMMUNOPHENOTYPING

CD27-IgD+ Naive B cells/B cells	76.3	%	48.4 - 77.9
CD27-IgD+ Unswitched Memory B cells/B cells	3.42	%	4.60 - 10.2
CD27-IgD- Switched Memory B cells/B cells	13.7	%	3.30 - 9.60
CD24+CD38++ Transitional B cells/B cells	4.19	%	1.35 - 5.50
CD24-CD38++ Plasmablast/B cells	1.71	%	0.46 - 5.80
CD21low, CD38low B cells/B cells	2.65	%	0.90 - 3.50

Figure 1. Résultats du bilan immunitaire de la patiente B. H

Discussion

Les personnes atteintes de DP présentent une morbidité sévère et une mortalité précoce, généralement due à des infections. 90 patients atteints de DP ont été rapportés dans la littérature, et neuf sont décédés avec une infection comme cause principale.

Les patients atteints de DP présentent une bactériémie, des infections cutanées et des cellulites, avec des infections fréquentes par les virus, le pseudomonas aeruginosa et les champignons, ces derniers étant des infections généralement observées dans les déficits immunitaires combinés ou innés. Une diminution de la chimiotaxie des neutrophiles a été signalée. De plus, la prolidase est nécessaire à la maturation des récepteurs IFN de type I. Les patients atteints de DP manquent d'activité PEPD, ce qui conduit à l'inhibition des réponses immunitaires dépendantes du récepteur IFN de type I, qui sont essentielles à l'amplification de l'immunité innée et à la mobilisation de l'immunité adaptative en réponse à l'infection.

Les anomalies immunitaires mesurées en laboratoire rapportées dans la littérature comprennent des taux élevés d'IgG, IgA, IgM et IgE. L'hypergammaglobulinémie est probablement secondaire à des infections récurrentes ou à une dysrégulation immunitaire.

Des rapports sur la dysrégulation immunitaire chez les patients atteints de DP ont été publiés, notamment un patient atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin à apparition très précoce. De plus, une association entre le lupus érythémateux disséminé et la DP a été décrite avec des symptômes courants tels que l'anémie, la thrombocytopenie, l'hypergammaglobulinémie,

Nous avons observé une déficience des lymphocytes T Naïfs associée à une diminution des lymphocytes B mémoire non-switchés. La proline endommagée dans la DP, en tant que signal de danger endogène, pourrait conduire à une signalisation dérégulée de l'inflammasome et à une hyperinflammation. Un autre mécanisme possible reliant la DP à une activité immunitaire dérégulée est le facteur de transcription du facteur nucléaire kappa B (NF κ B), qui représente un réseau essentiel pour la coordination des réponses inflammatoires. L'activité de la prolidase est inversement associée à l'activité du NF κ B. Curieusement, les complexes qui coopèrent dans l'activation ou la régulation physiologique de l'activité du NF κ B varient dans leurs rôles en fonction du type de cellule ou de la voie de signalisation impliquée.

La patiente présente une présentation classique de la DP, comprenant des traits du visage dysmorphiques, des ulcères cutanés chroniques et graves

Conclusion

Le déficit en Prolidase est un trouble complexe avec un large spectre clinique de présentations et de gravité. Le DP, avec ses composantes immunitaires, peut être classé comme un trouble primaire de régulation immunitaire.

Références

- Goodman SI, et al. Am J Med. 1968;45(1):152-9.
- Spodenkiewicz M, et al. an updated review. Biology (Basel). 2020;9(5):1-18.
- Ferreira CR, et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; pp. 1993-2022.
- Nora Alrumayyan et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology (2022) 18:17