



Déficit immunitaire combiné sévère atypique par déficit en RAG1. A propos d'un cas

A. Dehimi (1), M. Belghazi (1), B. Belaid (1), K. Okka (3), S. Hamdane (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 immunitaire combiné sévère (DICS) est un groupe hétérogène de défauts héréditaires impliquant le développement de lymphocytes T et/ou B. Nous rapportons le cas d'une fille atteinte d'un déficit immunitaire combiné sévère atypique causé par une mutation du gène RAG1.

Observation

La patiente Z.C âgée de 11 ans, née de parents non consanguins. Au cours de ses premières années de vie, elle n'a eu qu'une stomatite aphteuse. Elle n'a pas eu de problèmes de santé importants tels que pneumonie, otite, sinusite, diarrhée chronique qui suggèrent une déficience immunitaire dans les premières années. À partir de l'âge de 08 ans, elle présentait des infections respiratoires à répétition. Les parents ont consulté chez plusieurs médecins arrivant à un pneumologue libéral, qui a orienté l'enfant vers notre service.

L'examen clinique a révélé un retard staturopondéral important avec un hippocratisme digital.

La TDM thoracique a objectivé des nodules pulmonaires sous pleuraux bilatéraux et des lésions interstitielles du lobe moyen et du lobe supérieur droit.

Le résultat du bilan immunologique a montré un déficit immunitaire combiné sévère atypique (Figure 1)

L'étude génétique a objectivé une mutation homozygote du gène RAG1

Discussion

Les mutations des gènes RAG1/2 provoquent une immunodéficience et une dysrégulation allant d'une immunodéficience combinée sévère comme le syndrome d'Omenn (SO) à des immunodéficiences plus légères. La fréquence de la déficience en RAG dans le DICS est difficile à estimer, car les patients peuvent présenter une maladie infectieuse, des manifestations dermatologiques, rhumatologiques ou hématologiques.

Récemment, un groupe de patients présentant certains des défauts génétiques responsables du DICS atypique comme celui de notre patient, présentant un nouveau phénotype d'immunodéficience combinée a été décrit par Schuetz et al. L'âge de la présentation et l'absence relative d'infections graves mettant la vie en danger montrent que les cellules T et B restantes fonctionnent pour conférer une certaine protection à ces enfants jusqu'à un âge médian de 8 ans dans le groupe DICS atypique. Français Ici, nous décrivons le cas d'un patient qui a d'abord présenté un tableau immunologique et clinique d'ALPS avec hypergammaglobulinémie, splénomégalie, cytopénie auto-immune, augmentation des lymphocytes T doublement négatifs, IL-10, IL-18 et sFasL élevés qui reproduisent les caractéristiques cliniques de l'ALPS. Le patient a été diagnostiqué à l'âge de 11 ans et a développé certaines complications telles que PG, bronchopneumonie entre 14 et 16 ans. Les mutations nulles des gènes RAG1 et RAG2 entraînent le phénotype T-B-SCID.

Cependant, les mutations RAG hypomorphes ont été associées à un spectre de phénotypes cliniques et immunologiques qui incluent le SO avec érythrodermie, lymphadénopathie, éosinophilie, augmentation des taux sériques d'IgE et présence de lymphocytes T autologues, oligoclonaux et activés ; DICS perméable/atypique, avec un nombre variable de cellules T et B mais sans les caractéristiques typiques de le SO ; déficit immunitaire combiné à apparition retardée avec granulome et/ou auto-immunité (CID-G/A); DICS avec expansion des lymphocytes, qui est souvent associé à une infection à cytomégalovirus ; et dans un seul cas de lymphopénie T idiopathique CD4+, se présentant avec une varicelle étendue et une pneumonie récurrente, et une auto-immunité à apparition précoce. De plus, De Ravin et al. ont rapporté des mutations RAG hypomorphes présentées avec une maladie granulomateuse médiane destructrice. Les manifestations pléomorphes du déficit en RAG s'expliquent en partie par l'activité RAG résiduelle, avec des mutations nulles produisant un phénotype DICS et des mutations hypomorphes se présentant de manière plus variable.

Conclusion

Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans la caractérisation des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression des gènes RAG1 et RAG2. Avec la mise en œuvre progressive du séquençage du génome entier, il est probable qu'une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression de RAG puisse aider à interpréter l'importance des variantes génétiques affectant les régions régulatrices des gènes RAG chez les patients présentant des déficits immunitaires.

Références

- De Ravin SS, et al. Blood. 2010;116:1263–71
- Schutz C, et al. Autoimmun Rev. 2010;9:477–82.
- Turkan Patoroglu, et al. J Clin Immunol (2014) 34:792–795

SPECIFIC PROTEIN MEASUREMENT

SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS

Method: nephelometry; System: BN ProSpec®

IgG	3.91	g/L	5.03 - 17.2
IgA	0.44	g/L	0.42 - 2.95
IgM	0.33	g/L	0.41 - 2.55

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

	Résultats	Unité	Normes	Antériorité
White Blood Cell Count (WBC)	3.460	cells/ μ L	6 700 - 14 000	
Neutrophils	59.6	%	38.7 - 76.7	
Abs. Neutrophil Count	2.063	cells/ μ L	2 600 - 6 000	
Eosinophils	0.41	%	1.00 - 4.00	
Abs. Eosinophil Count	14.2	cells/ μ L	0.00 - 400	
Monocytes	9.64	%	4.00 - 7.00	
Abs. Monocyte Count	334	cells/ μ L	400 - 900	
Lymphocytes	25.8	%	10.0 - 47.0	
Abs. Lymphocyte Count	893	cells/ μ L	1 200 - 2 800	
CD3+ T cells	71.3	%	62.1 - 76.5	
Abs. CD3+ T cell Count	637	cells/ μ L	1 297 - 2 480	
CD4+ T cells	48.8	%	28.5 - 41.4	
Abs. CD4+ T cell Count	436	cells/ μ L	621 - 1 258	
CD8+ T cells	11.7	%	22.5 - 32.4	
Abs. CD8+ T cell Count	104	cells/ μ L	509 - 1 050	
CD4+/CD8+ Ratio	4.19		0.92 - 1.73	
CD19+ B cells	10.4	%	9.23 - 18.2	
Abs. CD19+ B cell Count	92.6	cells/ μ L	247 - 578	
CD3-CD56+ NK cells	9.72	%	7.75 - 23.5	
Abs. CD56+ NK cell Count	86.8	cells/ μ L	203 - 584	
CD4+CD45RA+ T cells/CD4+ T cells	6.72	%	53.0 - 86.0	
CD4+CD45RO+ T cells /CD4+ T cells	93.4	%		
CD8+CD45RA+ T cells /CD8+ T cells	42.7	%	53.0 - 86.0	
CD8+CD45RO+ T cells /CD8+ T cells	57.5	%		
RTE CD4+CD45RA+CD31+ T cells /CD4+ T cells	6.90	%	25.8 - 68.0	
TCM CD4+CD45RA-CCR7+ T cells/CD4+ T cells	18.4	%	23.3 - 51.3	
Naive CD4+CD45RA+CCR7+ T cells/CD4+ T cells	3.69	%	39.9 - 71.8	
TEM CD4+CD45RA-CCR7- T cells/CD4+ T cells	75.5	%	2.65 - 9.90	
TEMRA CD4+CD45RA+CCR7- T cells/CD4+ T cel	2.40	%	0.07 - 1.65	
TCM CD8+CD45RA-CCR7+ T cells/CD8+ T cells	12.7	%	13.1 - 39.5	
Naive CD8+CD45RA+CCR7+ T cells/CD8+ T cells	16.8	%	36.1 - 72.3	
TEM CD8+CD45RA-CCR7- T cells/CD8+ T cells	57.6	%	2.00 - 16.8	
TEMRA CD8+CD45RA+CCR7- T cells/CD8+ T cel	13.0	%	1.35 - 21.5	
HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENE (HLA) CELL EXPRESSION				
HLA-DR (Classe II)				
On B cells & Monocytes				
Monocytes	100	%	90.0 - 100	
CD19+ B cells	100	%	99.0 - 100	

Figure 1 : Résultats du bilan de la patiente Z.C