

Syndrome de Purtilo

Syndrome de Purtilo et Déficit en XIAP.

Synonyme : Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X de type 1 ou de type 2, XLP 1, XLP 2

Dans les années 70, le Docteur Purtilo rapporte plusieurs observations de garçons développant une maladie sévère induite par la rencontre avec le virus de la mononucléose infectieuse (virus d'Epstein Barr ou EBV).

L'arbre généalogique de ces garçons indique clairement une transmission liée à l'X (garçons seuls atteints, mère « conductrice »). Alors que ce virus est responsable habituellement d'une infection, d'évolution simple (fièvre, angine, asthénie), il entraîne chez ces garçons des perturbations biologiques et des symptômes cliniques sévères.

L'importance de la réaction immunitaire anti-EBV observée chez ces garçons et la constatation d'une infiltration des tissus par des lymphocytes T CD8 anti-EBV amènent à l'appellation « syndrome lymphoprolifératif lié à l'X » (« X linked lymphoproliférative disease » ou « XLP ») ; la maladie est toutefois souvent dénommée syndrome de Purtilo.

Elle est rapportée ultérieurement à une mutation dans le gène SH2D1A, situé comme attendu sur le chromosome X. Comme après chaque identification génétique d'une maladie, l'étude des symptômes observés dans les familles permet de mieux cerner les différentes formes de la maladie. Deux constatations sont alors faites :

1. Le virus d'Epstein Barr n'est pas toujours associé au déclenchement de la maladie
2. Des garçons présentant des symptômes très similaires n'ont pas de mutation dans le gène SH2D1A. Une autre mutation est alors identifiée dans le gène XIAP, lui aussi sur le chromosome X. Les deux maladies possèdent beaucoup de similarité, mais aussi quelques différences. Elles sont désormais appelées syndrome lymphoprolifératif lié à l'X de type 1 (syndrome de Purtilo) ou de type 2 (syndrome XIAP)

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Classiquement, les syndromes XLP 1 ou XLP 2 sont évoqués devant un garçon présentant des symptômes et des perturbations biologiques, associés à la présence du virus d'Epstein Barr.

Le plus souvent, il s'agit d'un « syndrome d'activation lympho-histiocytaire », proche de celui observé dans les lympho-histiocytoses familiales : fièvre, altération de l'état général, augmentation de la taille du foie, de la rate, perturbations biologiques diverses avec diminution du taux de globules blancs, globules rouges et surtout plaquettes ; altération de la coagulation, forte élévation du taux de ferritine, perturbation du bilan hépatique, élévation du taux de triglycérides.

L'étude du myélogramme retrouve un processus « d'hémophagocytose » c'est-à-dire la destruction des cellules sanguines par des macrophages activés, entourés de lymphocytes T activés.

Une particularité des syndromes XLP 1 et 2 est aussi de présenter un taux abaissé d'une population de lymphocytes T particulier, les « NKT ». Le diagnostic formel est apporté par l'étude génétique sur l'un ou l'autre des deux gènes incriminés.

Toutefois, comme évoqué en introduction, ces deux maladies sont parfois de présentation différente (tableau).

Le syndrome d'activation macrophagique est souvent d'intensité modérée dans la forme XLP 2. Le syndrome XLP 2 peut aussi se compliquer d'une diarrhée chronique (tableau).

A l'inverse, le risque d'hypogammaglobulinémie ou de lymphome observé dans le XLP 1 ne l'est pas dans le XLP 2.

Symptômes	XLP 1 (syndrome de Purtilo)	XLP 2 (syndrome XIAP)
Lien avec le virus d'Epstein Barr*	+	+
Syndrome d'activation lympho-histiocytaire	+	+
Sévérité du syndrome lympho-histiocytaire	+	+/-
Hypogammaglobulinémie	+	+/-
Lymphome	+	-
Cytopénie persistante**	+/-	+
Splénomégalie	+/-	+
Colite sévère	-	+

*Inconstant, **En l'absence d'un syndrome lympho-histiocytaire,

+ : Souvent observé ; - : Jamais observé ; +/- : Plus rarement observé

DIAGNOSTIC

En cas de suspicion d'agammaglobulinémie liée à l'X, on peut établir un diagnostic au moyen de différents tests.

Dans cette maladie, les taux de toutes les immunoglobulines (IgG, IgM et IgA) sont nettement diminués ou nuls dans le sang (NB : les taux normaux varient selon l'âge de l'enfant). Comme les bébés normaux n'ont que de faibles taux d'immunoglobulines au cours des premiers mois de la vie, il peut être difficile, avant l'âge de six mois, de distinguer un bébé avec agammaglobulinémie liée à l'X d'un nouveau-né normal.

Dans certains cas, on peut effectuer des tests pour évaluer les réponses du bébé en termes de production d'anticorps. On peut, par exemple, analyser le sang du patient pour voir s'il a répondu aux vaccins classiques (comme les vaccins contre la diphtérie et/ou le tétanos) en produisant des anticorps spécifiques. On peut également vacciner l'enfant avec ces vaccins inactivés (tétanos, polio, pneumocoque, ...) puis procéder aux analyses.

Le résultat de laboratoire le plus caractéristique de l'agammaglobulinémie liée à l'X est l'absence de lymphocytes B dans le sang. De nombreux laboratoires sont capables de déterminer si le sang du patient contient des lymphocytes B. Ce test est le plus fiable puisqu'il est relativement peu influencé par l'âge, des vaccinations antérieures ou par les immunoglobulines que le nouveau-né a reçu de sa mère via le placenta.

Enfin, il est désormais possible d'analyser le gène BTK pour voir s'il contient des erreurs ou mutations.

MÉCANISMES DE LA MALADIE

Les protéines SAP et XIAP sont toutes deux importantes dans la régulation de la réponse des lymphocytes T après différentes stimulations et particulièrement celles liées à la présence du virus d'Epstein Barr.

En leur absence, les lymphocytes T CD8 prolifèrent de façon incontrôlée, s'accumulant dans différents tissus et pouvant induire une activation des macrophages.

TRAITEMENT

Le diagnostic est généralement porté à l'occasion d'une poussée de la maladie où l'activation et la dérégulation des lymphocytes T CD8 sont associées aux symptômes cliniques.

La première étape est alors de contrôler l'activation des lymphocytes T par un traitement immunosuppresseur, adapté à l'intensité de la symptomatologie. Si le virus d'Epstein Barr est détecté, un traitement simultané par anticorps anti-lymphocytes B (dans lesquels se multiplie ce virus) aide à la mise en rémission. Une fois cette rémission obtenue, seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet une guérison de la maladie.

Auteur Pr. Stéphane BLANCHE

(Unité d'immuno-Hématologie & Rhumatologie pédiatriques - Necker)