

CAEBV Disease

F Trimoreau, Limoges

Atelier Collège d'Hématologie, Paris, décembre 2023

Homme né en 2005

- Guinéen, arrivé en France en 2020 à 15 ans



- Inspiration salésienne «Donnez-moi des âmes, peu m'importe le reste».
- ATCD paludisme
- CS 2020 : Sérologie HIV HCV négative, HBV post vaccination
- De 2020 à 2023 : 3 Quantiférons indéterminés, sans immunodépression retrouvée, suivi RP normale
- Avril 2023 : RAS, en Bac professionnel commerce
- Pas de sortie du territoire

CS médecine générale

- Mai 2023 : Suivi path resp : asthénie, fièvre nocturne avec sueurs depuis 2 semaines associées à des maux de tête. Examen clinique normal.
- Bio : anémie microcytaire 10 g/dL, inflammatoire ? PNN 1,57 G/L plaq en amas, VS 38 mm, CRP 11,8 mg/L
- Disparition des signes généraux sous Paracétamol + supplémentation en fer (anémie mixte)

Urgences

- Juillet 2023 : récurrence des signes inflammatoires + pancytopenie fébrile
 - Hb : 8,2 g/dL, plaq : 25 G/L PNN : 0,8 G/L Ly : 0,8
 - LDH : 1254 U/L, Hapto : 0,1, Coombs négatif, Ferritine : 17350 ng/mL Bili : 22,3 μ mol/L
 - Hépatosplénomégalie

Médecine Interne

- Recherche schizocytes (0) de paludisme (neg), hémocultures (neg)
- Triglycérides : 6,72 g/L
- Tazocilline

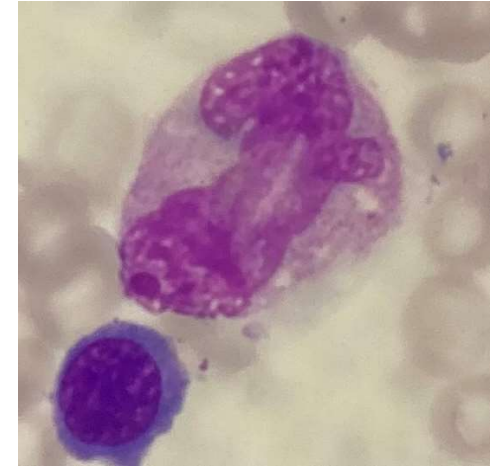
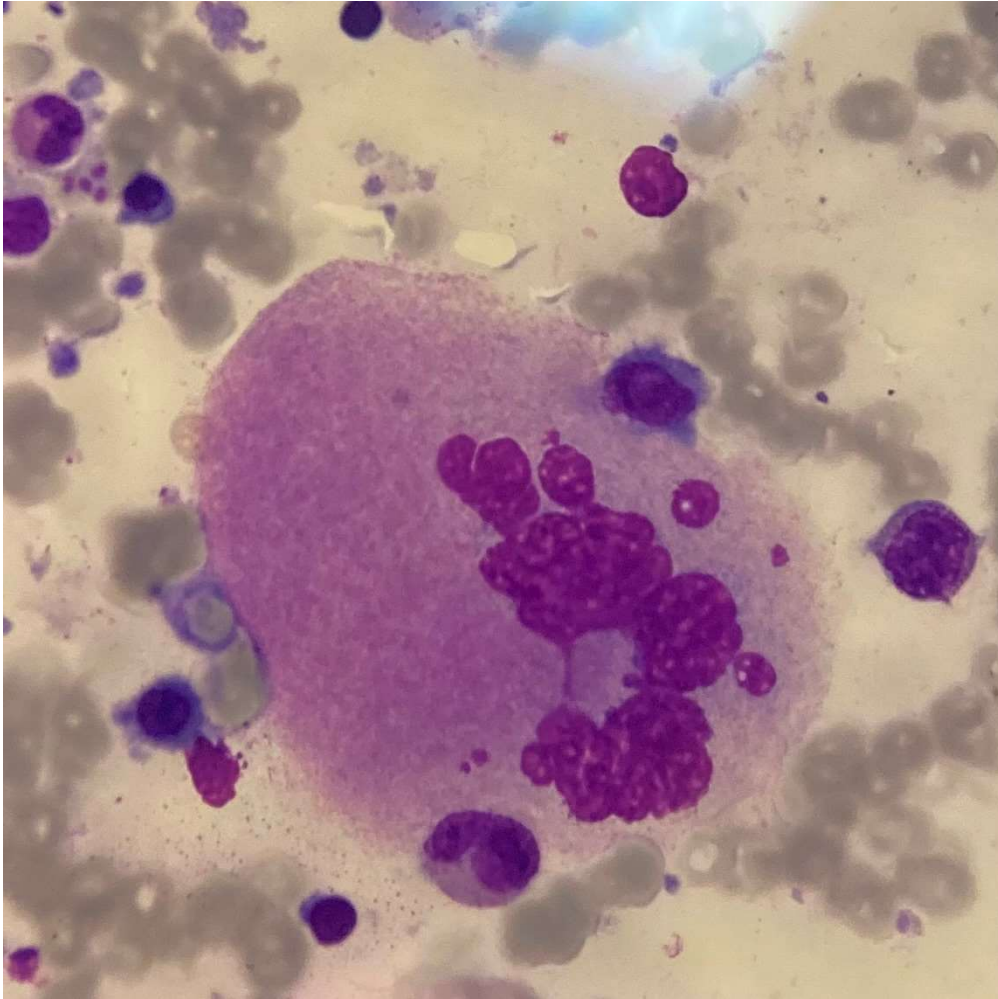
CMF 13 juillet (Ly 0,55 G/L)

| NC | Échantillon de tra (ID interne) | Analyse | Valeur | Alr Eta | N | Borne |
|----|------------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------|---|---------|
| | 23018778004 | Nom | Lymphocytes T CD3+ | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Mode de sélection | CD45 fort CD3+ | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Représente | 69 % de la pop. des lym@ | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Marqueur | CD4 | 0 Val | | |
| | 23018778004 | % | 67 % | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Marqueur | CD8 | 0 Val | | |
| | 23018778004 | % | 29 % | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Marqueur | CD5 | 0 Val | | |
| | 23018778004 | % | 100 % | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Marqueur | CD7 | 0 Val | | |
| | 23018778004 | % | 93 % | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Marqueur | TCR gamma-delta | 0 Val | | |
| | 23018778004 | % | 1 % | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Nom | Lymphocytes T CD4+ | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Marqueur | CD10 | 0 Val | | |
| | 23018778004 | % | 5 % | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Nom | Lymphocytes NK | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Mode de sélection | CD16+ ou 56+/CD3- | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Représente | 21 % des lymphocytes | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Nom | Lymphocytes B | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Mode de sélection | CD45 fort/ CD19+ | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Représente | 7 % des lymphocytes | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Nom | Cellules T cytotoxiques | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Mode de sélection | CD16+ ou CD56+/CD3+ | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Représente | 16 % des lymphocytes | 0 Val | | |
| | ? | Rapport CD4/CD8 | 2.31 | 0 Val | | 1.5-2.5 |
| | ? | Taux de CD3 | 0.38 Giga/L | 0 Val | | |
| | ? | Taux de CD4 | 0.25 Giga/L | 0 Val | | |
| | ? | Taux de CD8 | 0.11 Giga/L | 0 Val | | |
| | 23018778004 | Conclusion CMF | {<PASDECLONET} | 0 Val | | |

Pas de profil T anormal

Myélogramme

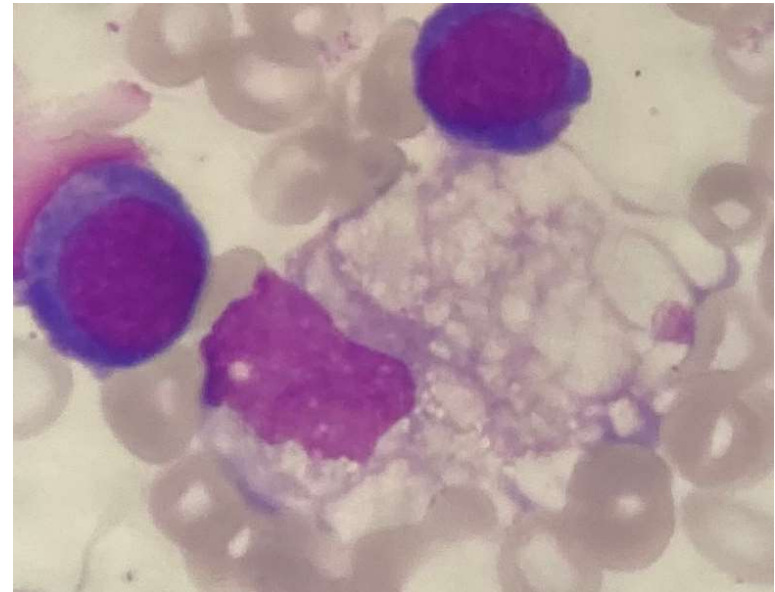
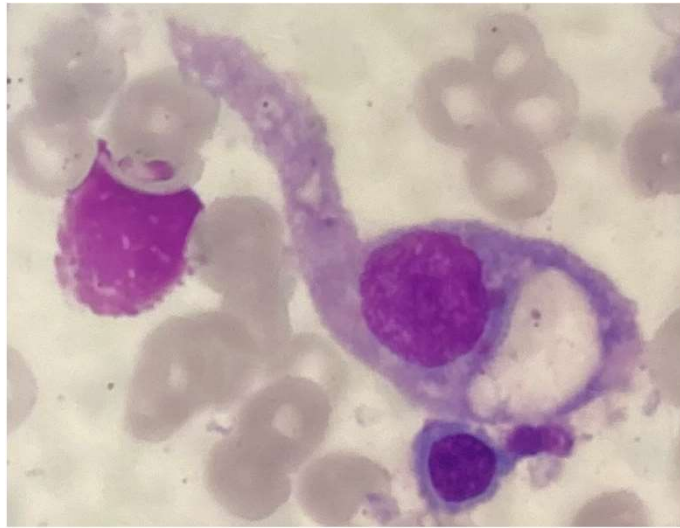
Mégacaryocytes présents, mégaloblastiques

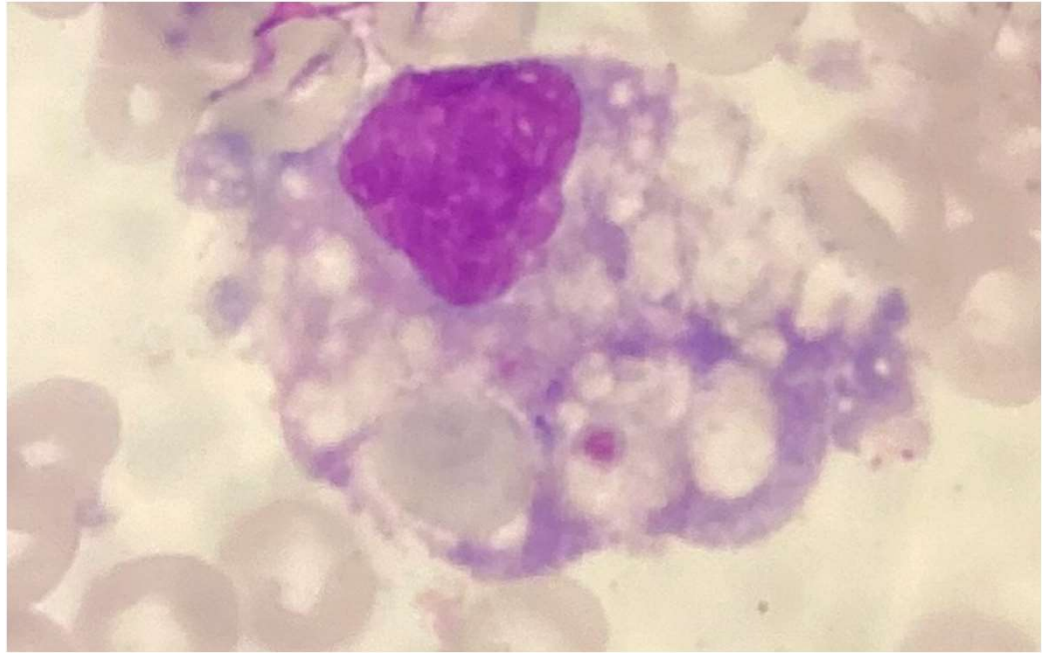
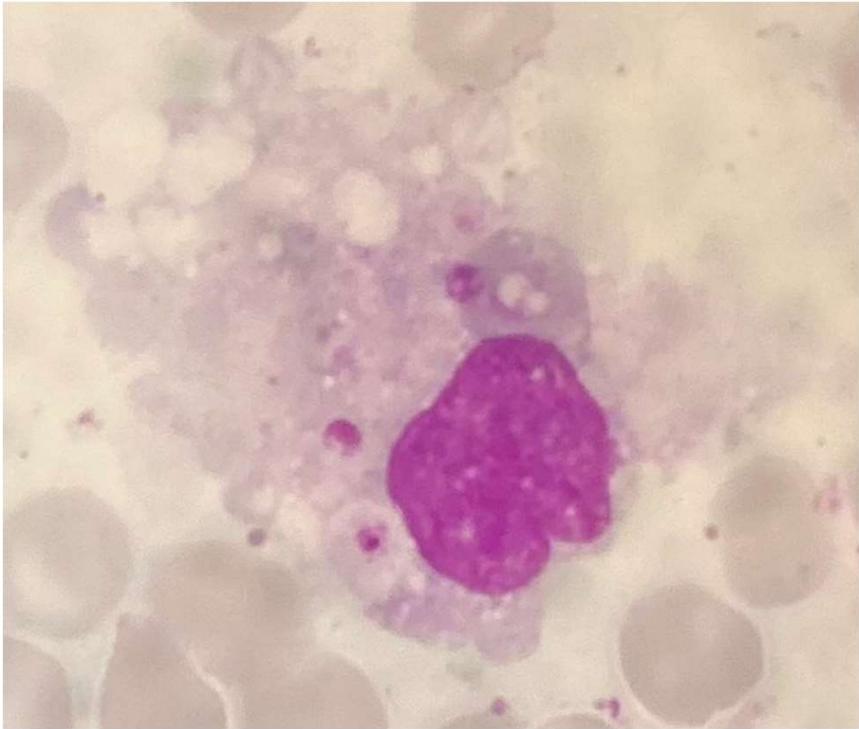


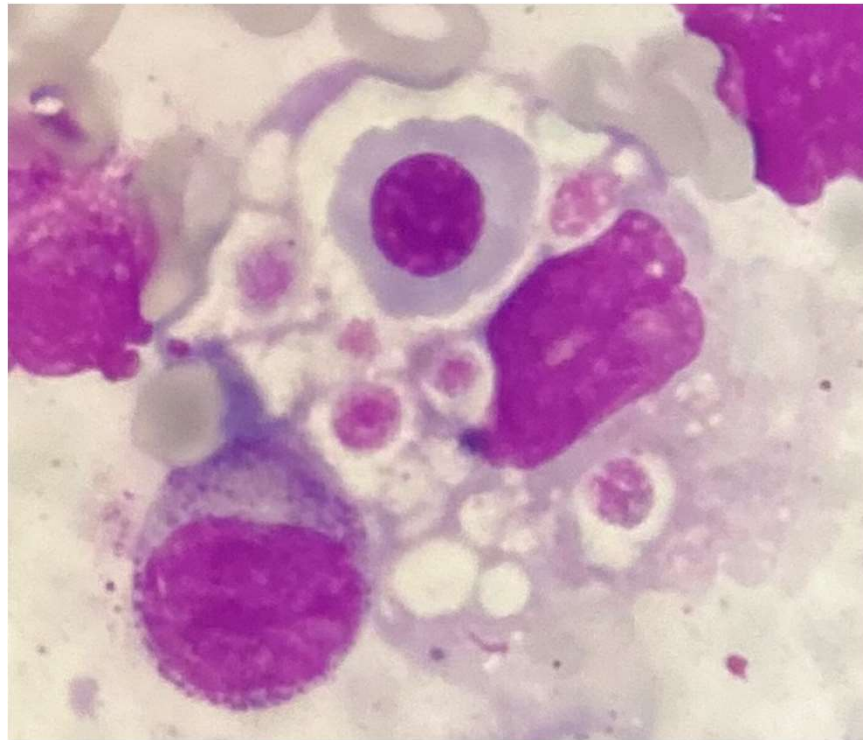
Folates : 3,24 ng/mL
(3,89-26,8)

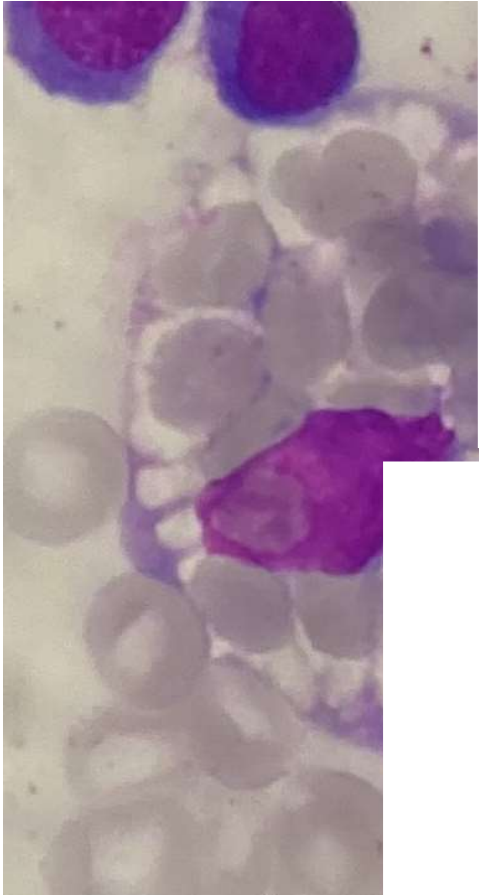
Macrophages ?

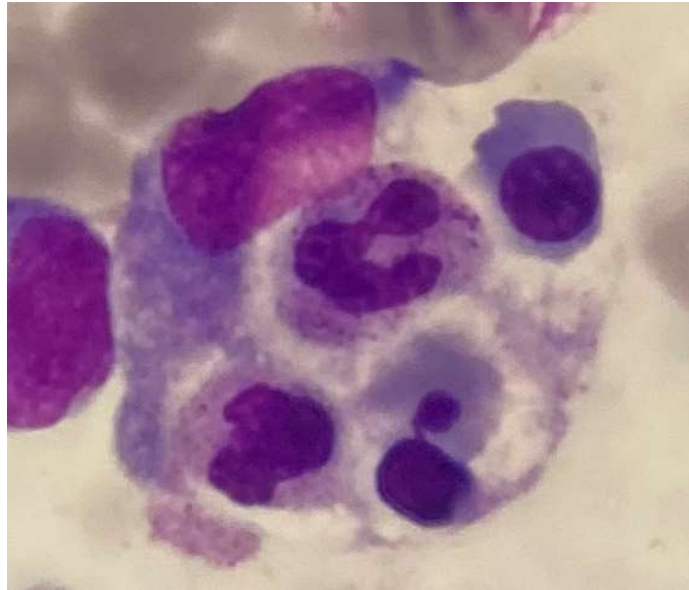
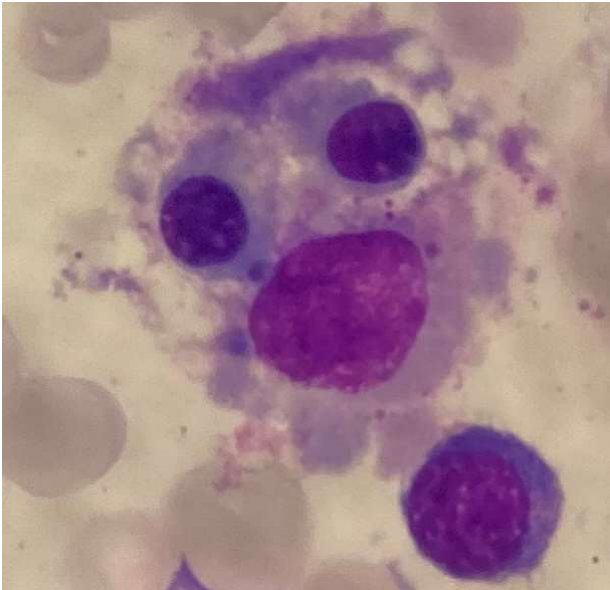




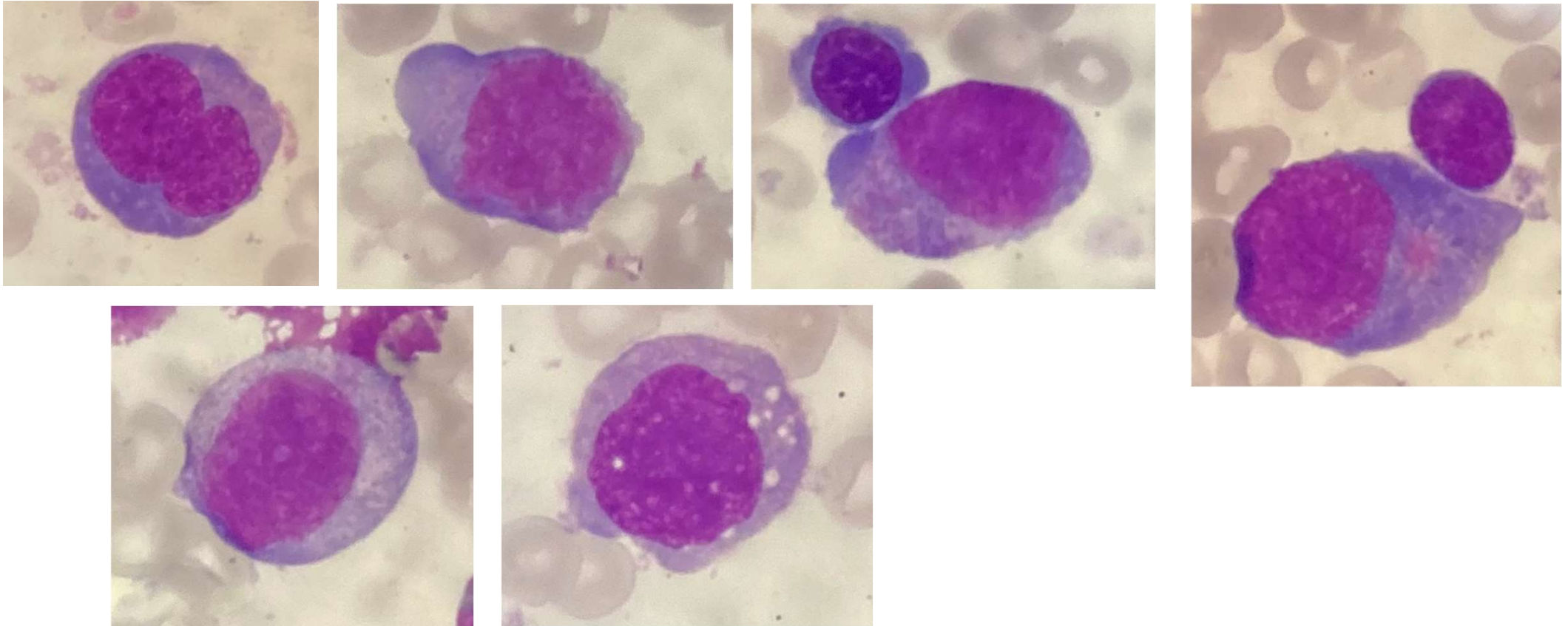






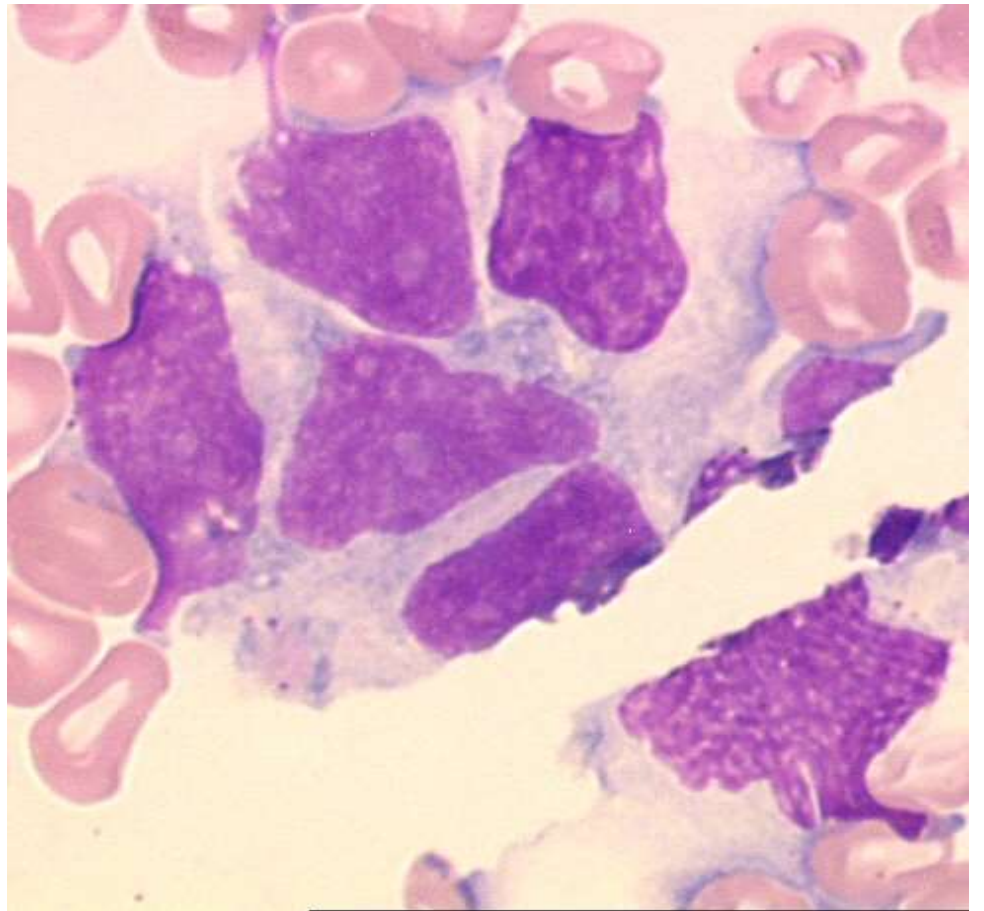
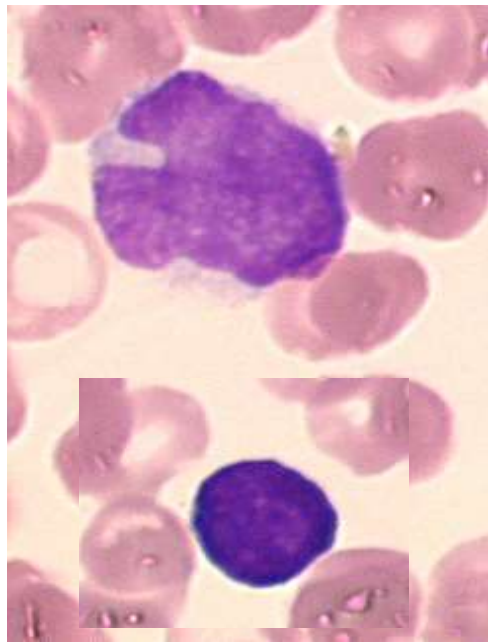
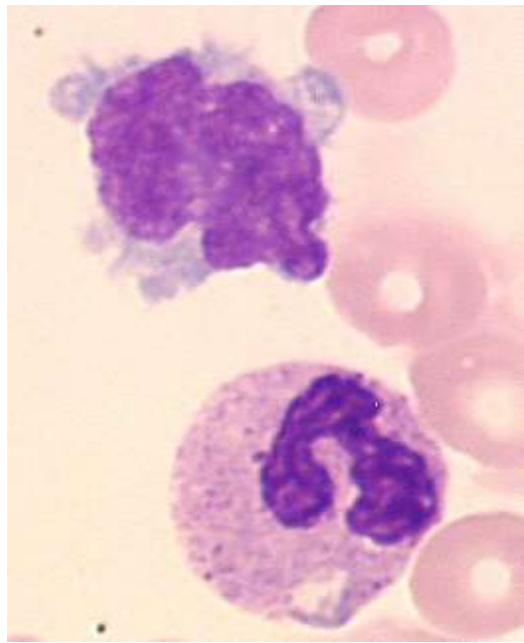


Cellules lymphoïdes anormales ?

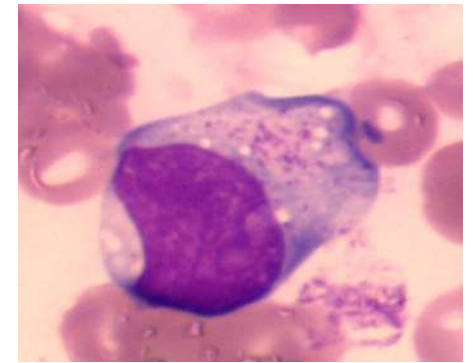
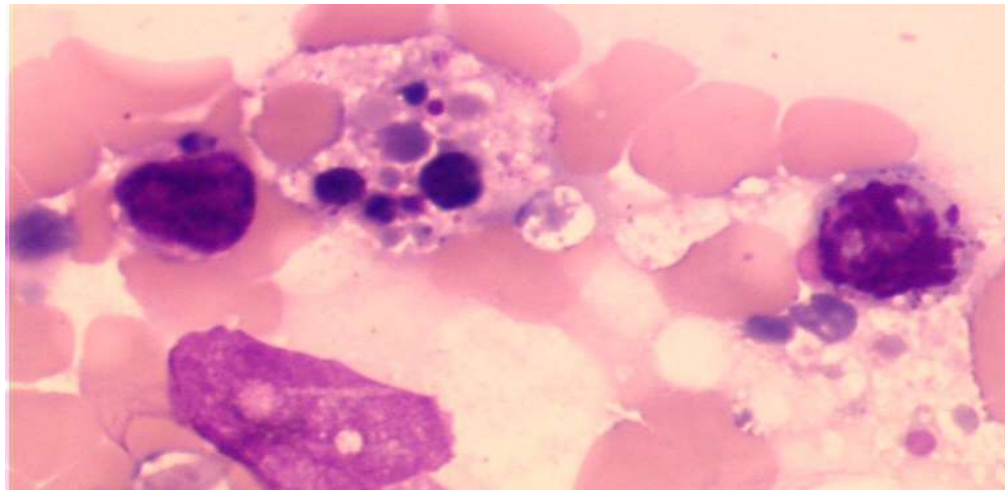
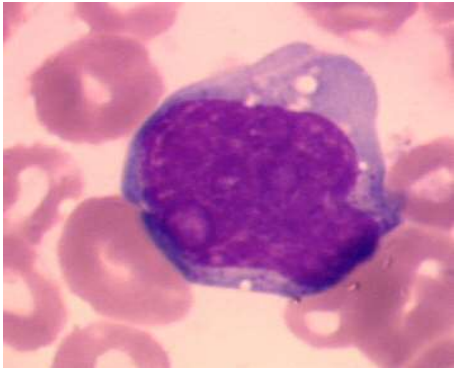


Précurseurs monocytaires dans le contexte de l'hémophagocytose

Envahissement médullaire par un Lymphome T (GD)



Envahissement médullaire par un Lymphome NK



Général Fusionner document principale

Résultats

Résultat Outils

Confirmer Valider Voir Image Afficher journal Archives V7 Dossier Compteur de cellules À téléphoner Téléphoner Population QC Affich graphique

Page principale Par... Dossier Journal Archives Dem... Associé Téléphone

Résultats du dossier 230281204 - Domaines sélectionnés: Tout

H_CYTO_MYE_COMMENTAIRE résultat de 26/10/2023 12:04, objet

Valeur: MSR HLRSGM

Analyse: H_CYTO_MYE_COMMENTAIRE Analyseur: H_Compteur_cellules

Échantillon: 23028120402 Seuil alerte: 0 État: Attendu

Seuil d'alerte manuel: ? Non

Commentaires

Externe:

Interne:

Détail Étendre OK Annuler

| | | | | |
|---|-------------|---------------------|---------|-------|
| R | 23028120402 | Aspiration | Facile | 0 Dsp |
| R | 23028120402 | Richesse | normale | 0 Dsp |
| | 23028120402 | Pro EB | 2.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | EB baso | 4.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | EB poly | 4.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | EB acidophile | 6.0 % | 0 Cnf |
| | ? | Erythrobl. totaux % | ? | 0 Ini |
| | 23028120402 | Myéloblastes | 2.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | Promyélocytes | 12.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | Myélo neutro | 8.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | Méta neutro | 20.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | Poly neutro | 22.0 % | 0 Cnf |
| | 23028120402 | Méta éosino | 2.0 % | 0 Cnf |
| | ? | Granuleux totaux % | ? | 0 Ini |
| R | 23028120402 | Lymphocytes | 10.0 % | 0 Dep |

23 : autres !

TEP : hypermétabolisme ostéomédullaire
pathologique associé à une
hépatosplénomégalie hypermétabolique



Réanimation

- altération de l'état respiratoire avec apparition d'une oxygéno-requérance et tachypnée persistante.
- Saturation à 95 % sous 3 l/min d'oxygène aux lunettes. L'auscultation est claire et symétrique.
- L'anémie est majorée à 6,10 g/dl.
- Transfusion stoppée (frissons)
- Remplissage
- Bilan étiologique du SAM

Syndrome d'activation macrophagique

- Etiologies secondaires

| | Positive Patients N = 162 (52.0%) |
|--|--------------------------------------|
| Hematologic malignancies | 92 (56.8%) |
| Hodgkin lymphoma | 17 (10.5%) |
| Non-Hodgkin lymphoma | 57 (35.2%) |
| T-cell lymphoma | 22 (13.6%) |
| B-cell lymphoma | 35 (21.6%) |
| Castleman disease | 17 (10.5%) |
| Other hematologic malignancies | 1 (0.6%) |
| Infections | 40 (24.7%) |
| Bacteria | 9 (5.5%) |
| Mycobacteria | 13 (8%) |
| Mycobacterium tuberculosis | 12 (7.4%) |
| Atypical mycobacteria | 1 (0.6%) |
| Virus | 10 (6.1%) |
| CMV | 6 (3.7%) |
| EBV | 2 (1.2%) |
| Other | 2 (1.2%) |
| Parasites* | 6 (3.7%) |
| Fungi† | 2 (1.2%) |
| Hematologic malignancies and infection | 6 (3.7%) |
| Systemic disease | 5 (3.1%) |
| SLE | 3 (1.8%) |
| Still's disease | 2 (1.2%) |
| Other | 0 |
| Solid cancer | 5 (3.1%) |
| Other/unknown underlying disease | 14 (8.6%) |

CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr virus; SLE = systemic lupus erythematosus.

*Toxoplasmosis, leishmaniasis, or plasmodium falciparum.

†*Pneumocystis jirovecii* or *Candida albicans*.

‡Myositis (n = 2), vasculitis (n = 2), relapsing polychondritis (n = 1).

- Hémocultures, ECBU, coprocultures : négatifs.
- Recherche de leishmaniose sur moelle : négative.
- Anticorps anti-noyaux : 1/160 avec un aspect moucheté en fluorescence. Les anticorps anti-ENA, anti-ADN natif et anti-nucléosome sont négatifs.
- Sérologies virales HIV, HCV, HBV, Parvovirus B19, HHV8 : négatives.
- Sérologies EBV et CMV sont en faveur d'une infection ancienne.

CHU DE LIMOGES

Ce document est peut-être incomplet - NE PAS CONSERVER -

♂ SOW YOUNOUSSA (SOW) # 01/06/2005 - [IPP: 901148749]

230210555
27/08/20
10:45
Définitive

Normes Unités

Renseignements sur dossier

Divers

Renseignement clinique Rajout d'analyse sur pvt du 27/08/2020 N° 200240220

Sérologie virale

EBV

| | | | |
|---------------|--------------------|-----|------|
| VCA IgG | Positif | | |
| Ratio VCA IgG | ▲ 50.55 | <1 | |
| EBNA IgG | ▲ 24.37 | <1 | |
| EBNA IgG | Positif | | |
| VCA IgM | Négatif | | |
| Ratio VCA IgM | <20 | <20 | U/mL |
| Conclusion | Infection ancienne | | |

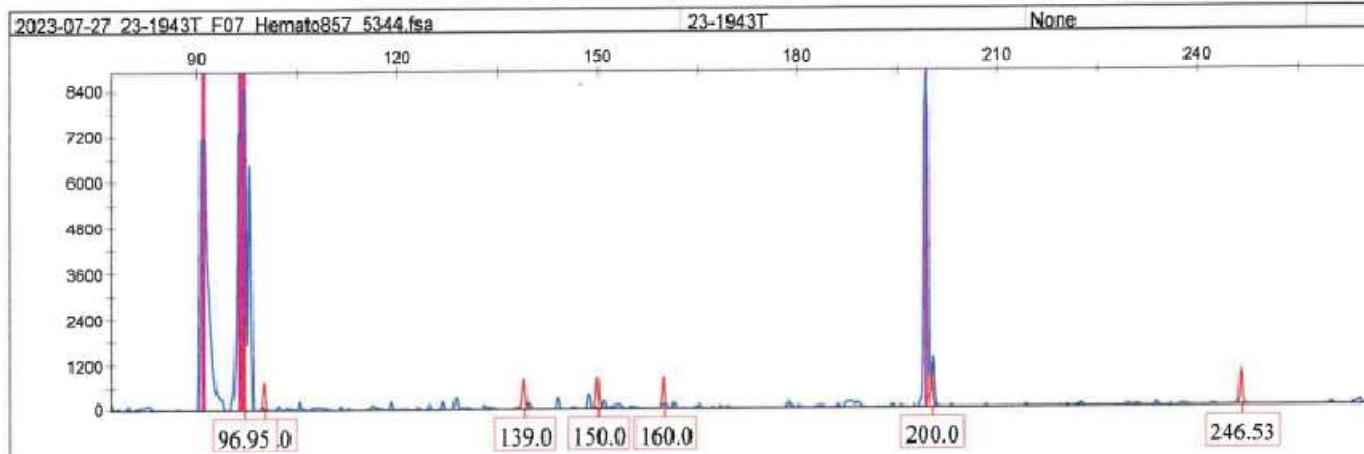
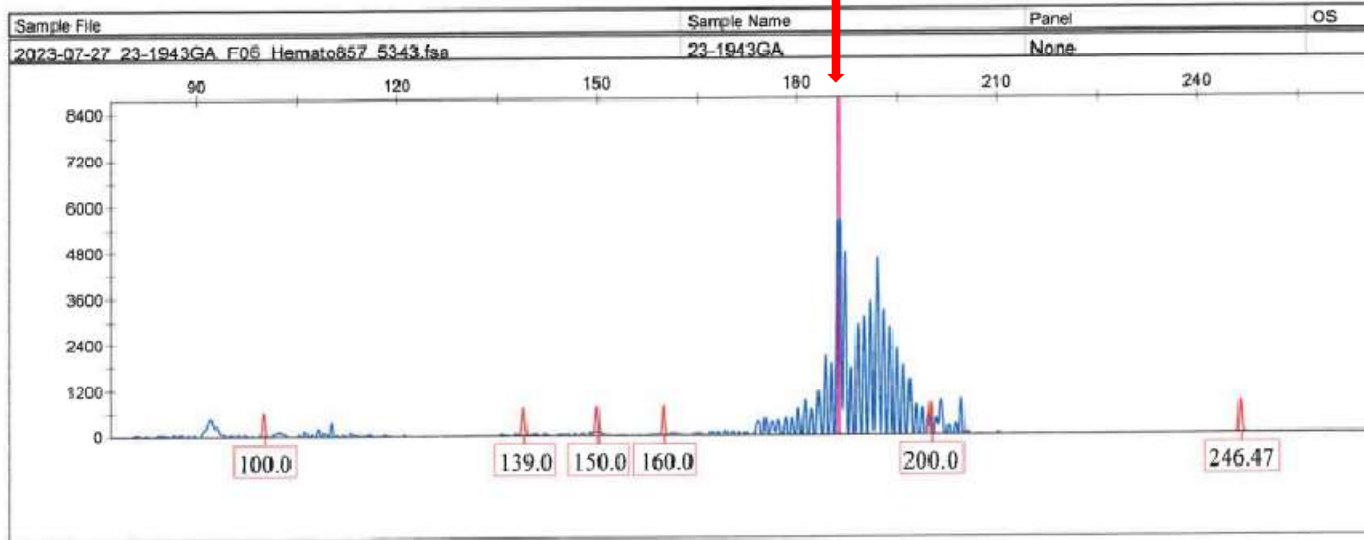
Sortie de Réanimation

- « les cytopénies sont en amélioration avec au bilan du 19 juillet des leucocytes à 1,89 G/l, plaquettes à 23 G/l, hémoglobine à 8,10 g/dl »
- « Syndrome d'activation macrophagique d'étiologie indéterminée en cours de bilan chez un patient de 18 ans d'origine Guinéenne sans antécédent. »

Hématologie

- Biologie Moléculaire sang : clonalité T +

Clonalite 5341a5344



Biopsie OstéoMédullaire

- Moelle réactionnelle avec hyperplasie des trois lignées et dysmyélopoïèse avec infiltrat macrophagique sans hémophagocytose notable. Présence d'EBV. Absence de signe en faveur d'un lymphome T.
- *R e l e c t u r e M P a r r e n s (B o r d e a u x) :*
 - *T C R β chaînes bêta des récepteurs T qui montre des **réarrangements polyclonaux du gène TCRB des chaînes bêta des récepteurs T.***
 - analyses moléculaires d'un panel de gènes dédié aux lymphomes T.
 - ***KMT2C ; ex7 ; c.918T>G ; p.(Tyr306Ter) , entrainant la présence d'un codon STOP prématuré et une perte de fonction probable de la protéine. (pas rapportée dans LNH T)***
 - ***Absence de détection de mutation dans les autres gènes du panel listés ci-dessus dans la limite du prélèvement analysé et des techniques utilisées.***

Virus ?

- Sérologie EBV Grenoble

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Technique d'immunofluorescence | |
| EA IgG (IF) | 640 |
| Technique d'immunofluorescence | |
| EA IgA (IF) | <40 |

Interprétation : Absence d'IgA anti-EA .
Titre d'IgG anti-EA élevé, compatible avec une réactivation de l'EBV.
A confronter au contexte clinique.

EBV

| | | | | |
|---|---|----------|---------|---------|
| <input type="checkbox"/> Charge virale EBV sur sang total | 2 | ↑ 919722 | ↑ 76892 | ↑ 27330 |
| <input type="checkbox"/> Soit Log | 2 | 5,96 | 4.89 | 4.44 |

HHV8

| | | | | |
|---|---|--|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> PCR sur Sang total | 2 | | | Non effectué |
|---|---|--|--|--------------|

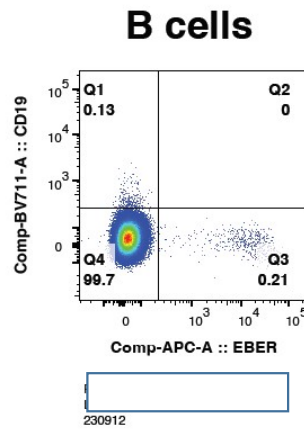
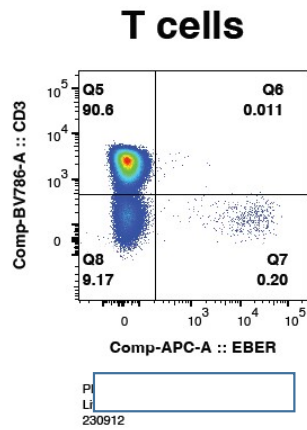


Biopsie hépatique

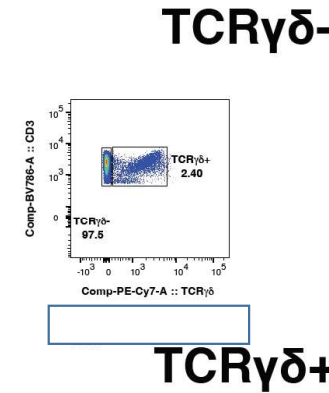
- **« au total, il s'agit d'un dossier difficile, où on observe un aspect de moelle riche dysmyélopoïétique et une infiltration minoritaire de cellules T CD8+ CD3+ CD56- EBV+ (EBER) atypiques. La biopsie hépatique intéresse un infiltrat peu abondant intra sinusoidal semblant de phénotype T cytotoxique CD3+ CD8+ CD56+ et EBV+. Une étude moléculaire et notamment cytogénétique doit être réalisée afin de mieux classer cette lésion (leucémie à cellules NK agressive ? maladie chronique active systémique EBV+ ? lymphome à cellules T EBV+ de l'enfant ?).**
- ***Une étude de clonalité (TCR bêta) et un NGS panel T sont demandés et feront l'objet d'un compte-rendu complémentaire. »***

FLOW-FISH (Necker, recherche cellules T ou NK qui sont EBV+ dans le sang) : positif sur des cellules NK circulantes

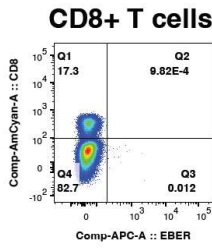
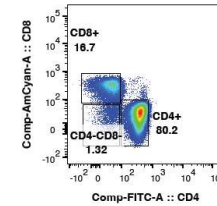
T cells
& B cells



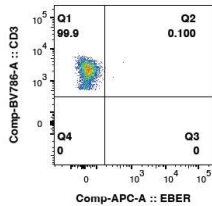
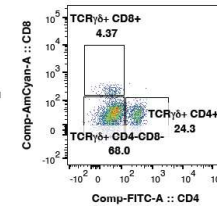
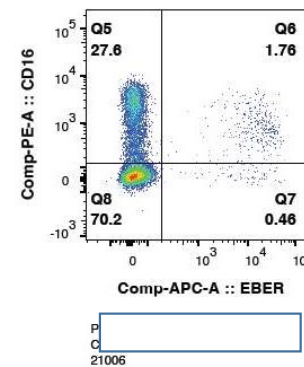
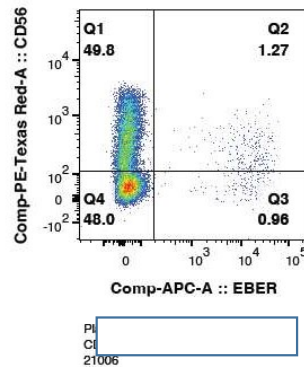
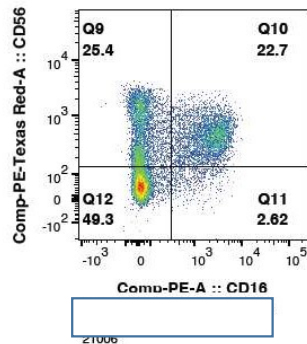
T cells



TCR $\gamma\delta$ +



NK cells

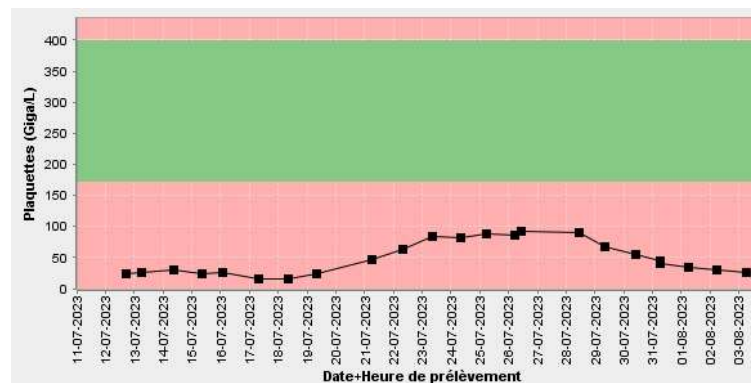


Relecture anapath moelle et foie :

- **« Devant la présentation clinique initiale d'hémophagocytose sévère associée à l'EBV avec hépatosplénomégalie ayant régressé sous traitement, sans autre atteinte, associé à un infiltrat EBV+ peu abondant médullaire et hépatique (sans pouvoir préciser si T ou NK qui sont EBER +) non clonal, est concordant avec l'hypothèse d'une maladie systémique chronique active EBV+ (CAEBV). La présence d'une mutation du gène KMT2C, bien que non spécifique, reste compatible avec cette hypothèse »**

Traitement

- Etoposide (mécanisme : délétion sélective des LT activés et suppression de la production de cytokines) efficace mais effet fin de dose



RCP immunopath (Limoges, St Louis, Necker)

- Neoral : échec
- Jakavi : échec
- RCP greffe 29 aout : décision validée d'allogreffe de moelle osseuse mais pas de donneur intra familial (frère en Guinée non compatible)
- Traitement « type LNH NK » (rationnel : freiner la prolifération NK EBV +) : Gemcitabine, Pembrolizumab (anti PD1, potentialise réponse T), Asparaginase
- Bonne réponse clinique

Chronic Active EBV Disease T ou NK Maladie chronique active systémique à EBV

Asie +++ (Japon)



Amérique du Sud

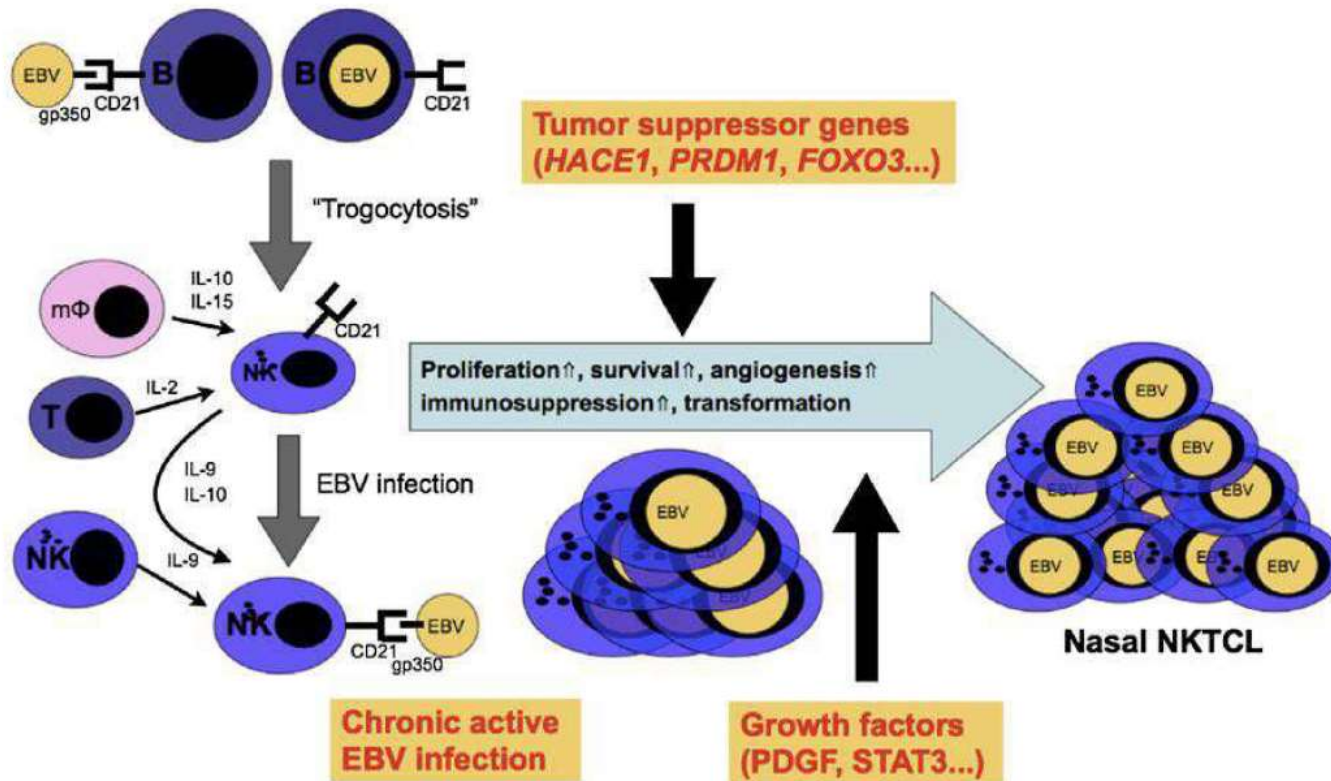


- EBV : virus des cellules B (Rc : CR2 = CD21)
- Les cellules NK n'expriment normalement pas de CD21
- **Trogocytose** ? lors d'un contact rapproché avec une cellule B activée, les cellules NK peuvent acquérir, par transfert de membrane plasmique, le récepteur CD21 et ainsi être infectées par le virus EBV.

LNH NK/T: toujours lié à l'EBV

Best Practice & Research Clinical Haematology 26 (2013) 57-74

Upper aerodigestive tract, e.g. tonsil, nasopharynx



Démarche diagnostique

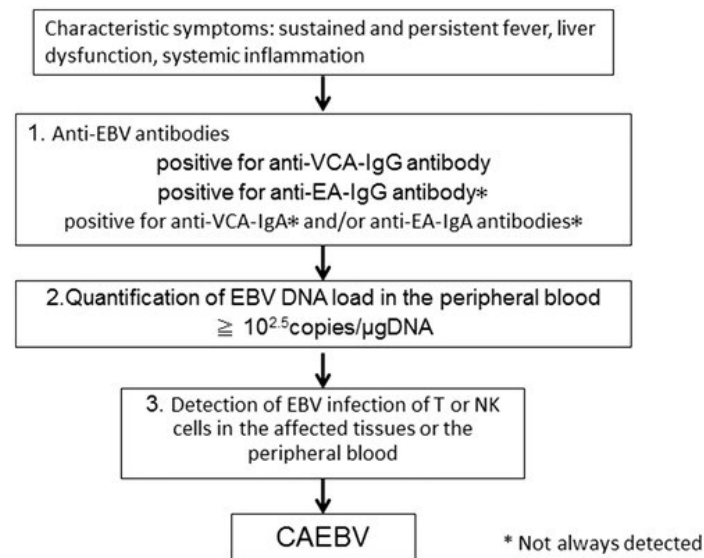


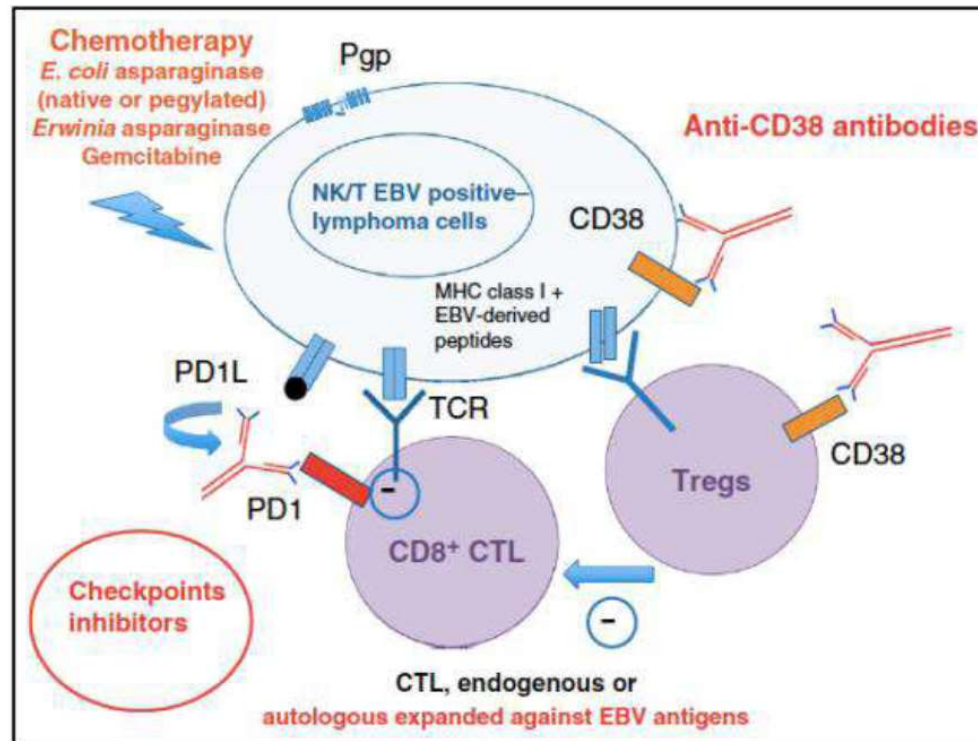
Table 1. Diagnostic criteria for CAEBV by the Research group of Measures against Intractable Diseases by Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

Rationnel thérapeutique

A major turning point in NK/T-cell lymphoma?

BLOOD, 27 APRIL 2017 • VOLUME 129, NUMBER 17

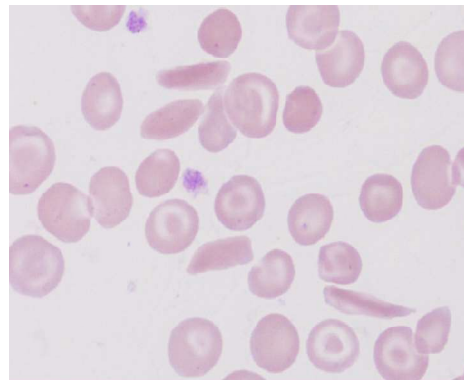
Arnaud Jaccard¹ and Olivier Hermine² ¹CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LIMOGES; ²ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS



Maladie méconnue en Afrique ?



- Comme le fut la drépanocytose : 1910, J Herick observe pour la première fois au microscope des hématies falciformes chez un étudiant noir originaire des Antilles. La communication est présentée à Washington, à la réunion annuelle de l'Association des Médecins Américains



- Reconnue en Afrique dans les années 50

