

# Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome In Children: A Case Report

S. El moudden, I. JERRAR, S. abourazzak, S. CHAOuki, M.HIDA

Service de Pédiatrie, CHU HASSAN II de FES

**Abstract:** Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), a rare genetic disorder, is a non-malignant, non-infectious lymphoproliferation that alters immune system homeostasis by altering FAS-mediated lymphocyte apoptosis. In the past few years, the diagnosis of ALPS was always confused with other idiopathic autoimmune pathologies such as Evans syndrome (which combines autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytosis), histiocytosis or systemic lupus erythematosus. In this article, we present a case of a child aged 2 years and 7 months, who presented with prolonged fever associated with a tumor syndrome consisting of polyadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly and recurrent cytopenia. After eliminating other diagnoses, the diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome was retained by the demonstration of the FAS mutation on genetic study.

**Keywords:** Pediatrics, autoimmunity, lymphoproliferative syndrome

## Introduction:

Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun est une affection rare, qui se caractérise par un défaut d'apoptose des lymphocytes, résultant principalement de la mutation de la voie apoptotique médiée par le gène FAS,

Dont l'échec de l'apoptose conduit à une hyperplasie lymphoïde avec une augmentation et accumulation de cellule T auto réactive, ce qui déclenche la réaction auto-immunitaire généralisée, avec un risque accru de malignité.

Généralement le syndrome lymphoprolifératif auto-immun touche les enfants avec une médiane d'âge de 24 mois, la manifestation clinique la plus commune est le syndrome lymphoprolifératif fait de poly-adénopathies associées à une hépatosplénomégalie qui doit durer et persister pendant 6 mois et une cytopénie persistante tout en éliminant une cause infectieuse ou néoplasique.

Dans notre article, on rapporte le cas d'un enfant de 2 ans et 7 mois, qui présente un syndrome lymphoprolifératif fébrile pendant 8 mois, aucune étiologie infectieuse ou néoplasique n'a été mise en évidence, et le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence de la mutation FAS sur étude génétique.

L'objectif de cet article est de montrer qu'on doit penser au Syndrome lymphoprolifératif auto-immun devant un enfant qui présente organomégalie et cytopénie auto-immune persistante.

## Case report:

On rapporte le cas d'un enfant de 2 ans et 7 mois, issu d'un mariage consanguin premier degré, pas de cas similaire dans la fratrie, qui a présenté depuis l'âge de 18 mois une poly adénopathie avec fièvre prolongée récurrente et des diarrhées récidivantes et une hyperhidrose, associé à un retard staturopondéral de -2DS, et un retard des acquisitions psychomotrices,

L'examen Clinique a mis en évidence un enfant fébrile, avec un retard staturopondéral à -2 DS, un abdomen distendu avec une hépatomégalie et splénomégalie énorme, l'examen des aires ganglionnaires a objectivé une poly-adénopathie inflammatoire de consistance ferme d'environ 3 cm au niveau cervicale, angulomandibulaire bilatérale et au niveau

inguinale en bilatérale, ces adénopathies étaient mobiles à la palpation et non inflammatoire, le tout évoluait dans un cadre de fièvre à 38° et une altération de l'état général.

Plusieurs diagnostics ont été évoqués tels que: lymphome, EBV, CMV, leishmaniose, un déficit immunitaire, un syndrome lymphoprolifératif auto-immun ou une maladie métabolique.

Un bilan biologique a révélé une pancytopénie avec une anémie normochrome normocytaire régénérative, thrombopénie et neutropénie, et une lignée lymphocytaire normale.

Au bilan inflammatoire: une VS accélérée à plusieurs reprises (125 à la 1ère heure/140 à la 2ème heure), avec une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines, par contre les AAN (anticorps antinucléaires) et anticorps anti-DNA natifs sont négatives, le test de Coombs était négatif aussi.

Les sérologies virales sont négatives, notamment EBV, CMV et VIH. Le bilan physiologique à la recherche d'une tuberculose était négatif. Au médullogramme et à la biopsie ostéomédullaire il y avait une absence de cellules néoplasiques, après ces résultats une biopsie ganglionnaire a été pratiquée et qui a montré: un effacement de l'architecture ganglionnaire dont l'étude immunohistochimique a éliminé le diagnostic d'un lymphome, cependant la biopsie a montré une élévation de l'index de prolifération, ce qui a fait penser à un syndrome lymphoprolifératif auto-immun, et ce qui a été confirmé par l'étude génétique par la mise en évidence d'une mutation du gène FAS de la voie apoptotique

Après avoir retenu le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif auto-immun, le patient a été mis sous corticothérapie à raison de 2mg/kg par jour, avec plusieurs transfusions vu l'anémie profonde que rechute rapidement après transfusion, puis une perfusion d'immunoglobuline a été indiquée, le traitement par le Mycophénolate Mophétel (MMF) est en cours de discussion.

## Discussion:

Le syndrome lymphoprolifératif est une maladie génétique rare, héréditaire, autosomique récessive secondaire à une mutation dans la voie de l'apoptose FAS, (1) qui se caractérise par une lymphoprolifération non maligne et non infectieuse, qui survient chez des personnes de diverses origines raciales et ethniques (2) ou l'incidence et prévalence sont mal connues (3), avec une médiane d'âge de 24 mois (4)

La lymphoprolifération est la symptomatologie la plus fréquente est la plus commune dans le syndrome lymphoprolifératif auto-immun notamment la polyadénopathie, l'hépatomégalie et la splénomégalie, dans la littérature ils rapportent que plus de 80% des cas d'ALPS ont présenté une polyadénopathie; (5) selon Strus SE et Jaffe ES une splénomégalie modérée à énorme est retrouvée chez plus de 85% des cas (6),

Après la lymphoprolifération, l'auto-immunité est le signe le plus commun qui nécessite généralement une intervention médicale: tels que la cytopénie auto-immune, l'anémie hémolytique auto-immune AHAI avec un test de Coombs positif et la PTI (purpura thrombopénique idiopathique auto-immune), et l'hypergammaglobulinémie.

En cas de syndrome lymphoprolifératif auto-immun la lymphoprolifération doit être chronique, supérieure à 6 mois, après avoir éliminé toute cause néoplasique ou infectieuse (7),

Les critères diagnostiques révisés : (8)

Table 1. Revised Diagnostic Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome

**Required**

1. Chronic (>6 mo), nonmalignant, noninfectious lymphadenopathy or splenomegaly or both
2. Elevated CD3 $\beta$ , T-cell receptor  $\alpha\beta$ , CD4 $^+$ , CD8 $^-$  double-negative T cells ( $\geq$ 1.5% of total lymphocytes or 2.5% of CD3 $\beta$  lymphocytes) in the setting of normal or elevated lymphocyte counts

**Accessory**

**Primary**

1. Defective lymphocyte apoptosis (2 separate assays)
2. Somatic or germline pathogenic mutation in FAS, FASL, or CASP10

**Secondary**

1. Elevated plasma-soluble FAS ligand levels (>200 pg/mL)  
OR elevated plasma interleukin 10 levels (>20 pg/mL)  
OR elevated serum or plasma vitamin B12 levels (>1500 ng/L) OR elevated plasma interleukin-18 levels (>500 pg/mL)
2. Typical immunohistologic findings as reviewed by an experienced hematopathologist

3. Autoimmune cytopenias (hemolytic anemia, thrombocytopenia, or neutropenia) AND elevated immunoglobulin levels (polyclonal hypergammaglobulinemia)
4. Family history of a nonmalignant/noninfectious lymphoproliferation with or without autoimmunity

Abbreviations: CASP10, caspase 10; FAS, first apoptosis signal receptor; FASL, first apoptosis signal receptor ligand. A definitive diagnosis must meet both required criteria and at least 1 primary accessory criterion. A probable diagnosis can be made from the presence of both required criteria and at least 1 secondary accessory criterion.

La prise en charge des patients ALPS a pour objectif de traiter en premier lieu les cytopénies auto-immunes et d'éviter la splénectomie (9), le traitement de première intention est la corticothérapie pleine dose courte durée, pour éviter les effets secondaires de la corticothérapie long durée, Puis passage aux immunoglobulines (IVIgG). Le Mycophenolate mofetil est un traitement qui a prouvé son efficacité pour les cytopénies auto-immunes (10)

Le rituximab est aussi efficace selon la littérature, mais il n'est pas recommandé chez les patients qui ont eu une splénectomie vu le risque récurrent de sepsis (11).

Le sirolimus a aussi montré son efficacité dans le traitement des cytopénies réfractaires et en cas de syndrome lymphoprolifératif auto-immun qui ont mal répondu au traitement par les corticoïdes et les Immunoglobulines (12). Le pronostic des ALPS dépend de la sévérité de l'auto-immunité et ou de l'hypersplénisme associé (11). La cause majeure de la morbidité et la mortalité dans les ALPS est le sepsis et le développement de lymphome (13).

**Conclusion:**

Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun est une anomalie rare mais qui existe, L'objectif de cet article est de montrer qu'on doit penser au Syndrome lymphoprolifératif auto-immun devant un enfant qui présente organomégalie et cytopénie auto-immune persistante après avoir éliminé les causes infectieuses et néoplasiques.

**Bibliographie :**

1. Rieux-Laucat F. Live and let die at TEMRA. Blood. 2014;124(6):828–830.
2. Ören H. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Turk J Hematol. 2006;23(3):125–135.
3. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2011;118(22):5741–5751.
4. Deutsch M, Tsopanou E, Dourakis SP (2004) The autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith) in adulthood. Clin Rheumatol 23:43–44

5. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA (2010) Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol* 148:205–216
6. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM et al (2001) The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 98:194–200
7. Jackson CE, Puck JM (1999) Autoimmune lymphoproliferative syndrome, a Disorder of apoptosis. *Curr Opin Pediatr* 11:521–527
8. *Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an overview*. DR Matson, DT Yang. *Archives of pathology & laboratory medicine* 144 (2), 245-251, 2020
9. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2011;118(22):5741–5751.
10. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):55–63
11. Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleesing J, Choi J, Manno C, Rappaport E, Schwabe D, Sheen C, Sullivan KE, Zhuang H, Wechsler DS, Grupp SA. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2009;145:101-106.
12. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009. NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35–e40
13. Jackson CE, Fischer RE, Hsu AP, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. *Am J Hum Genet*. 1999;64(4):1002–1014.