

Titre : Amylose AA chez un père et sa fille comme complication du syndrome PAMI associé aux mutations de PSTPIP1

Premier auteur : Brunger A

Revue: Amyloid

Reference: Amyloid. 2023 Oct 23:1-3. Online ahead of print

Lien vers pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870967/>

Lien vers l'article: <https://doi.org/10.1080/13506129.2023.2272556>

Introduction

Une équipe néerlandaise rapporte 2 cas d'amylose AA survenus chez un père et sa fille atteints du syndrome PAMI, un acronyme pour PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome (syndrome inflammatoire lié à une mutation de la protéine PSTPIP1).

Cas cliniques

Un homme âgé de 65 ans présentait depuis son enfance une polyarthrite, une furonculose, une acné profuse, un pyoderma gangrenosum, une ostéomyélite aseptique, ainsi qu'une splénomégalie et une neutropénie. À l'âge de 37 ans, un diagnostic provisoire de SAPHO (acronyme pour synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) a été posé. À l'âge de 40 ans, il a développé une diarrhée, une perte de poids et une perte progressive de la fonction rénale. Une biopsie rectale et une aspiration de graisse abdominale ont été réalisées, montrant des dépôts amyloïdes. Le typage immunohistochimique était positif pour l'amyloïde AA et excluait l'amylose AL et ATTR. Malgré un traitement à base de prednisolone, de colchicine et d'azathioprine, les taux de protéine C-réactive (CRP) et d'amyloïde A sérique (SAA) étaient toujours supérieurs à la limite supérieure de la normale (figure 1). Malheureusement, l'insuffisance rénale a progressé et il est décédé subitement à l'âge de 41 ans avant que la dialyse ne puisse être mise en place. Aucune analyse post-mortem n'a été effectuée.

Sa fille, née en 1986, a été hospitalisée à trois reprises pour une arthrite pyogénique stérile du genou gauche pendant son enfance (âge d'apparition : 8 ans). À l'âge de 12 ans, elle présentait une neutropénie sans cause évidente retrouvée et une hépatosplénomégalie. En outre, des épisodes fébriles récurrents et une augmentation persistante des taux sériques de CRP ont été signalés (figure 1). À l'âge de 22 ans, elle a développé un syndrome néphrotique. Une biopsie rénale et une aspiration de graisse abdominale ont été réalisées, montrant des dépôts amyloïdes positifs au rouge Congo qui, comme ceux de son père, ont été typés comme amyloïde AA. Un bilan diagnostique approfondi, comprenant une analyse génétique des maladies auto-inflammatoires et du gène de l'élastase neutrophile (ELA-2), a été réalisé sans identifier de cause génétique sous-jacente. Un traitement à la colchicine a été instauré, mais l'insuffisance rénale a progressé et une hémodialyse a été mise en place en 2013. Elle a été allogreffée d'un rein en 2018.

Devant la survenue d'une amylose AA dans un contexte de maladie inflammatoire dominante, une analyse génétique par séquençage nouvelle génération a été réalisée par exome en 2015. Une mutation E250K (c.748G > A) dans le gène PSTPIP1 (proline-sérine-thréonine phosphatase interagissant avec la protéine 1) a été retrouvée, déjà décrite dans le syndrome (PAMI) associée à la PSTPIP1 [1]. PSTPIP1 est une protéine phosphatase régulatrice qui module l'organisation du cytosquelette et la production d'IL-1 et qui est principalement exprimée dans les tissus hématopoïétiques. Les mutations du gène PSTPIP1 entraînent une sécrétion accrue d'interleukine-1b (IL-1b) en raison d'une liaison accrue de PSTPIP1 à la pyrine [1]. La patiente a reçu du canakinumab en 2019 sans efficacité sur la CRP qui s'est normalisée sous anakinra.

Discussion

Le syndrome PAMI est une maladie auto-inflammatoire autosomique dominante associée à des mutations hétérozygotes du gène PSTPIP1 p.E250K ((c.748G > A) ou p.E257K (c.769G > A) [1]. Contrairement à la maladie de PAPA, Le syndrome PAMI se caractérise par une inflammation systémique sévère, une (hépatosplénomégalie, une pancytopénie (en particulier une neutropénie sévère), un retard de croissance, une hyperzincémie et des taux très élevés de calprotectine sérique.

A ce jour, en incluant ces deux patients, 45 patients ont été décrits avec le syndrome PAMI. Aucun cas d'amylose AA le compliquant n'avait été rapportée à ce jour.

Conclusion

Ces 2 cas illustrent l'importance de faire une analyse génétique par séquençage nouvelle génération en cas d'amylose AA survenant chez plusieurs membres d'une même famille pour rechercher une cause génétique de maladie inflammatoire chronique sous-jacente, en particulier responsable d'une maladie autoinflammatoire.

Enfin une analyse génétique étudiant le gène PSTPIP1 devrait être envisagé chez les patients présentant une neutropénie inexpliquée et des antécédents d'inflammation chronique, d'infections cutanées récurrentes et/ou d'arthrite.

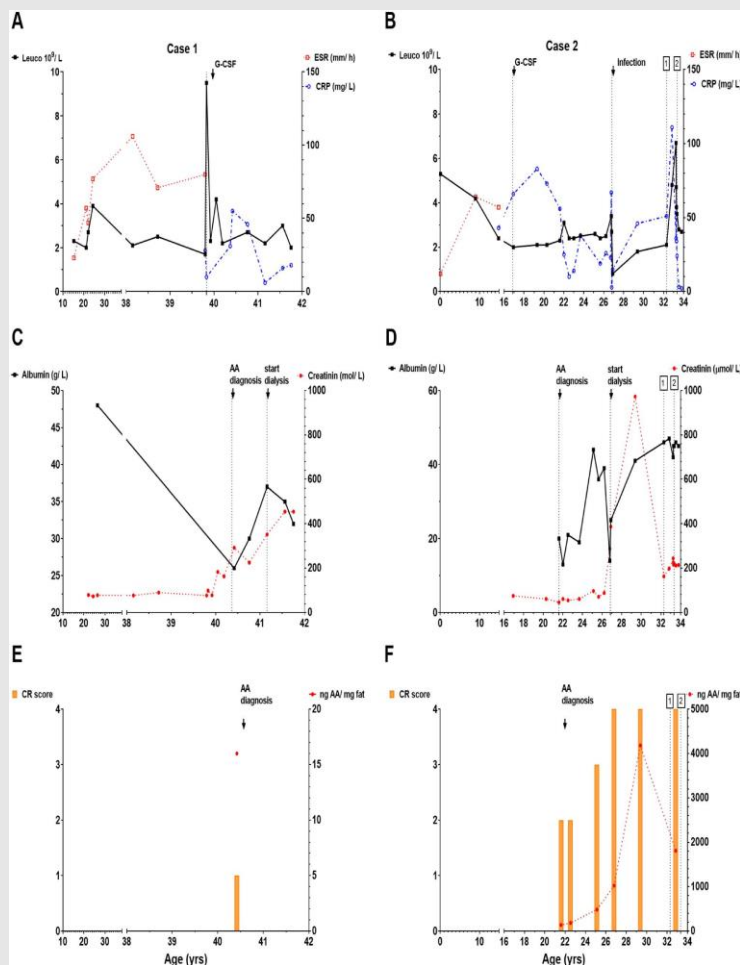


Figure 1. A, B. Leucocytes, ESR et CRP au cours du suivi chez le père (A) et (B) la fille. C, D. Taux d'albumine et de créatinine au cours du suivi chez le père (C) et la fille (D). E, F. Quantité d'amyloïde dans le tissu adipeux : tissu coloré au rouge Congo, classé de façon semi-quantitative (scores allant de 0 à 4) et concentration d'amyloïde A (N < 11,6 ng/mg de tissu adipeux) dans le tissu adipeux du père (E) et de la fille (F). Les numéros 1 et 2 (dans les panneaux B, D et F) représentent le début du traitement par le Canakinumab et l'Anakinra, respectivement. Abréviations : CR, rouge Congo.