

CONFRONTATIONS ANATOMO-CLINIQUES

A PROPOS D'UN CAS DE DÉFICIENCE IMMUNITAIRE
CHEZ UN ENFANT ZAÏROIS : SIDA ?B. MASSART⁽¹⁾, J. P. MISSON⁽²⁾, P. HENRIVAUUX⁽³⁾, J. BONIVER⁽⁴⁾

RÉSUMÉ

Ce garçon est décédé à l'âge de 10 mois ; il était né à terme de parents zaïrois, tous deux atteints de SIDA. Dès le huitième jour de vie, l'enfant a présenté des phénomènes infectieux récurrents. L'exploration a essentiellement montré une hépatosplénomégalie et une hypogammaglobulinémie. Une encéphalopathie s'est progressivement développée. L'enfant est décédé dans un tableau de bronchopneumonie, que confirme l'autopsie. En outre, l'examen histologique montre une importante déplétion lymphocytaire thymique, ganglionnaire et splénique, la trame de soutien gardant un aspect normal. Le contexte clinique et les analyses histologiques sont comparables avec le diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise, transmis *in utero* ou durant la période néonatale, sans toutefois pouvoir exclure formellement le diagnostic d'un syndrome d'immunodéficience congénitale. Le problème du diagnostic différentiel est discuté.

INTRODUCTION

Dans la littérature récente (1, 18, 20, 21), est décrite l'histoire de quelques enfants en bas-âge, atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), dont les parents présentent aussi un SIDA ou font partie des groupes de populations à haut risque. Chez ces enfants, on décrit une immunodéficience cellulaire avec inversion du rapport entre T helper/T suppressor et une hypergammaglobulinémie polyclonale.

L'enfant zaïrois dont nous rapportons ici l'observation anatomo-clinique a présenté au cours des premiers mois de la vie une hypogammaglobulinémie, intéressant les différents types d'immunoglobulines, accompagnée d'infections multiples et d'une encéphalopathie. Le diagnostic de SIDA a été établi chez les deux parents, quelques mois après le décès de l'enfant. Ce cas pose le problème du diagnostic

différentiel entre une immunodéficience congénitale et le SIDA (transmis *in utero* ou durant la période néonatale).

OBSERVATION

Il s'agit d'un garçon de race noire, né de parents zaïrois, et décédé à l'âge de 10 mois. Au moment de l'accouchement, on suspecte chez la mère une bronchopneumonie tuberculeuse ; le père présente depuis quelques mois des douleurs abdominales vagues ; les multiples examens réalisés n'ont pas permis d'en préciser l'étiologie.

L'enfant est né à terme et pesait 2 kg 100. Dès l'âge de deux semaines, il présente des épisodes fébriles accompagnant des otites moyennes aiguës récurrentes.

À l'âge de quatre mois, l'enfant est hospitalisé pour exploration d'une fièvre persistante. L'examen clinique montre une hépato-splénomégalie. Le foie déborde de 1,5 cm sous le rebord costal et la rate de 2 cm ; on constate en outre que les réflexes archaïques sont toujours présents avec une hypotonie et une hyperreflexie ostéo-tendineuse.

Les bilans biologique et immunologique montrent :

— une anémie hypochrome microcytaire ferritive (globules rouges : 3.870.000/mm³ ; hémoglobine : 7,5 g/100 ml ; hématoctrite : 23,2 % ; volume globulaire : 60 μm³ ; fer sérique : 53 μg/100 ml ;

— une leucopénie relative (globules blancs : 7.900/mm³) avec inversion de la formule hématocyttaire (lymphocytes : 19 % ; polyméaires neutrophiles : 74 %) ;

— un taux normal de plaquettes ;

— une augmentation modérée du fibrinogène à 291 mg/100 ml ;

— une perturbation des tests hépatiques traduisant une cytololyse : transaminase glutamique oxaloacétique à 596 UI/l (valeurs normales : 20 à 40) ; transaminase glutamique pyruvique à 339 UI/l (valeurs normales : 10 à 30) ; gamma glutamyl transpeptidase à 891 UI/l (valeurs normales : 10 à 30) ;

— recherche sérologique d'une éventuelle infection par un des virus de l'hépatite : négative ;

— le taux des immunoglobulines A est inférieur à 10 mg% (valeurs normales : 22 à 48) et celui des immunoglobulines G est inférieur à 5 mg% (valeurs normales : 44 à 838) ; les immunoglobulines M sont modérément augmentées à 140 mg% (valeurs normales : 24 à 117) ;

— les épreuves cutanées à la candidine sont négatives malgré un muguet buccal concomitant ;

— le test de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine montre une courbe plate, difficilement interprétable en raison d'une corticothérapie appliquée à titre d'essai ;

— les tests de phagocytose sont normaux ;

— le taux de l'adénosine - desaminase (ADA) est normal ;

— la recherche d'auto-anticorps est négative.

La radiographie thoracique montre que le thymus est de petit volume ; la radiographie du cavum révèle que le tissu adénoïdien est de volume normal ; la biopsie hépatique montre une souffrance diffuse des hépatocytes ; certains sont nécrosés ; on constate en outre une importante stéatose diffuse.

La ponction médullaire met en évidence une hyperplasie de la lignée granulocytaire.

Enfin, la recherche d'une anomalie congénitale du métabolisme des hydrates de carbone ou des acides aminés est négative.

Evolution clinique.

L'enfant a présenté de nombreuses otites moyennes aiguës traitées par antibiothérapie et paracétèse (à huit reprises). À l'âge de sept mois, un diagnostic de une colite inflammatoire. L'enfant a souffert d'un muguet buccal à l'âge de neuf mois. On a observé une bronchopneumonie dans la période terminale.

Au point de vue neurologique, l'enfant a présenté dès le 5^e mois, une régression psychomotrice et un syndrome pyramidal franc. À la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien était limpide et contenait 10 lymphocytes par mm³ ; l'albuminorachie était nettement augmentée (111 mg/100 ml), la glycorachie était normale. Le liquide céphalo-rachidien ne montrait pas de gammaglobulines à l'électrophorèse. L'examen virologique du liquide céphalo-rachidien a révélé, à une seule reprise, une infection par le poliovirus de type III. Les examens bactériologiques ont été négatifs.

Les électroencéphalogrammes montraient des traces lents et désorganisés, avec activité paroxystique à expression multifocale.

Le scanner cérébral, réalisé à l'âge de 6 mois, était normal mais 2 mois plus tard, on constatait une dilatation ventriculaire modérée.

Les potentiels évoqués visuels et auditifs effectués à l'âge de 9 mois, montraient des troubles de conduction centrale laissant suspecter une pathologie de la substance blanche.

L'électromyogramme et l'étude des vitesses de conduction étaient normaux. Il n'y avait pas d'atteinte du système nerveux périphérique.

L'enfant décède à l'âge de 10 mois dans un tableau de bronchopneumonie.

En résumé, cet enfant zaïrois présente au cours des premiers mois de la vie des infections récurrentes (otites moyennes, muguet buccal, bronchopneumonie), une dégradation neurologique traduite par une régression psychomotrice et un syndrome pyramidal, des signes d'atteinte non spécifique et diffuse de la substance blanche, sans atteinte péripériphérique. Le bilan immunologique montre un déficit immunitaire combiné, humoral (diminution nette des

⁽¹⁾ Assistant, ⁽²⁾ Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège, Laboratoire d'Anatomie pathologique (Pr. E. H. Beetz).

⁽³⁾ Assistant à l'Université de Liège, Clinique et Pathologie des Maladies de l'Enfance (Pr. F. Grubelle).

⁽⁴⁾ Assistant, Université de Liège, Institut de Médecine Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge).

immunoglobulines A et immunoglobulines G) et cellulaire (anergie cutanée).

Une information importante pour la discussion du diagnostic a été obtenue six mois après le décès de l'enfant : les deux parents ont été hospitalisés pour infections récurrentes ; la mère présente une bronchopneumonie tuberculeuse et le père développe une méningo-encéphalite cryptococcique. Une exploration immunologique des parents montre, entre autres, une lymphopénie, un effondrement du nombre des lymphocytes T circulants et une inversion des rapports OKT-4/OKT-8. Les tests de transformation lymphoblastique et la phytohémagglutinine sont négatifs. Ces résultats ainsi que le contexte (patients zérois et infection récurrentes) permettent d'établir le diagnostic de SIDA.

ANATOMO-PATHOLOGIE

A l'autopsie de l'enfant, il existe une bronchopneumonie confluente atteignant tous les lobes pulmonaires ; on note une cardiomégalie avec hypertrophie des deux ventricules (ventricule gauche : 1 cm d'épaisseur ; ventricule droit : 0,5 cm d'épaisseur), une dilatation de l'oreillette droite, des épanchements pleuraux (100 cc de liquide citrin à gauche, 2 cc de liquide hématique à droite), péricardique (30 cc de liquide citrin) et péritonéal (100 cc de liquide citrin fibreux) ; une hépatomégalie marquée (17,5 x 11,5 x 5 cm) et une splénomégalie modérée (7 x 4,5 x 1 cm). L'asphage présente des plages blanches épaissies disposées longitudinalement et des ulcères à fond induré. On retrouve dans la région iléo-cécale quelques ulcérations ovalaires à grand axe longitudinal (1 à 2 cm de grand axe), à fond blanc grisâtre induré, entourées d'un bourrelet rouge ferme. Le thymus et les ganglions sont petits. L'encéphale est sans particularité.

A l'examen microscopique, une bronchopneumonie confluente à différents stades est observée.

Le foie montre une stéatose à grosses gouttes. Les espaces portes sont d'aspect normal. Les cellules de Kupffer présentent une surcharge modérée en fer.

L'asphage et la jonction iléo-cécale montrent des ulcérations subaiguës de la muqueuse.

avec un tissu conjonctivo-vasculaire qui contient peu de cellules inflammatoires mononucléées. Aucun germe particulier n'est retrouvé.

Au niveau du système nerveux central, il existe une microspongiose du cortex cérébral sans signe de nécrose ni de surcharge.

Le thymus est petit (fig. 1) ; les travées interlobulaires sont épaissies et constituées d'adipocytes et de tissu conjonctif lâche. La démarcation entre zone corticale et zone médullaire est très estompée. A fort grossissement, la trame épithéliale est de structure normale, bien visible. On retrouve de rares corpuscules de Hassall, de petite taille. Il existe une déplétion marquée de la population lymphocytaire.

Dans les ganglions (fig. 2), la structure est également modifiée, on ne voit pas de follicules lymphoïdes corticaux, ni de démarcation entre la zone corticale et la zone médullaire. A fort grossissement, on remarque surtout les cellules de la trame réticulo-histocytaire, tandis que les petits vaisseaux sont très apparents. Les lymphocytes sont peu nombreux et ne montrent pas de signe de différenciation plasmocytaire. Dans la rate, la pulpe blanche est diminuée de volume et paraît déshabillée. Il persiste parfois un petit manchon lymphocytaire peu dense autour des artères centrofolliculaires. A fort grossissement, on voit surtout la trame réticulo-histocytaire de soutien. La pulpe rouge est congestive et contient quelques polynucléaires.

DISCUSSION

L'enfant qui fait l'objet de cette observation présentait un syndrome d'immunodéficience sévère atteignant les fonctions humorales et cellulaires. Cette pathologie se traduisait à l'examen anatomo-pathologique par une atrophie des organes lymphoïdes.

Quel diagnostic doit-on évoquer en présence d'un tel syndrome d'immunodéficience ? Chez l'enfant en bas-âge, on doit penser en premier lieu à une immunodéficience congénitale (2, 5). Les principales affections de ce type ont fait l'objet d'un article récent publié dans cette revue (2). Les données cliniques et anatomo-pathologiques permettent d'exclure d'emblée



FIG. 1. Aspect microscopique du thymus à faible grossissement (x 60). Les limites entre le cortex et la région médullaire sont estompées. On constate une rarefaction des populations lymphocytaires et des corps de Hassall ; la plupart des cellules sont épithéliales.

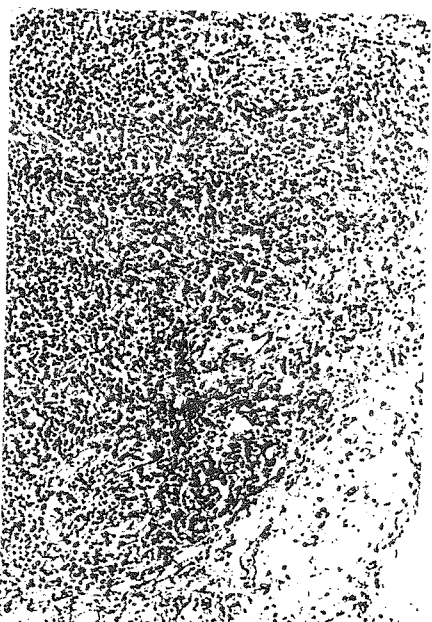


FIG. 2. Aspect microscopique d'un ganglion lymphatique (x 60). La densité cellulaire est faible ; aucun follicule lymphoïde n'est visible. La trame et les vaisseaux sont apparents.

La dysplasie thymique (où l'on observe une anomalie morphologique de la trame non lymphoïde), le syndrome de Di George, l'ataxie-télangiectasie et le syndrome de Wiskott-Aldrich qui s'accompagnent de diverses malformations et de manifestations cliniques et para-cliniques qui ne sont pas retrouvées ici.

On peut également éliminer le syndrome d'immunodéficience sévère avec déficit en ADA (adénosine désaminase) puisque le taux de cette enzyme était normal. Il est peu probable qu'il s'agisse d'un syndrome d'immunodéficience sévère combinée classique, sans anomalie enzymatique, car souvent dans ces cas, les anomalies immunologiques (hypogammaglobulinémie, lymphopénie) sont plus marquées que dans notre observation.

Restent à envisager le syndrome de Nezelof (où il existe une déficience sévère en cellules T et des anomalies variables des lymphocytes B) et le groupe des immunodéficiences « variables » où le désordre immunologique concerne d'abord les lymphocytes T et secondairement, les lymphocytes B. L'exploration immunologique réalisée au cours de l'hospitalisation de l'enfant n'a pas été suffisamment approfondie pour juger avec précision des désordres immunitaires atteignant respectivement les lignées lymphoïdes B ou T.

À côté des immunodéficiences congénitales, il existe un certain nombre de désordres immunitaires acquis. En particulier, de nombreux virus peuvent être responsables d'altérations graves de l'équilibre immunologique. Dans le cas présent, le contexte familial permet d'évoquer une autre étiologie. Rapprochons en effet que six mois après le décès de l'enfant, un diagnostic de SIDA a été établi chez les parents, qui sont tous deux zéirois. Les tests immunologiques obtenus étaient comparables à ceux décrits récemment par Clumeck et coll. (6, 7) dans une série de cas de patients d'origine zéiroise explorés en Belgique.

Le syndrome présenté par notre patient pourrait-il entrer dans le cadre de cette maladie ? Quelques enfants atteints de SIDA ont été décrits récemment (1, 6, 7, 8, 20, 21). Il s'agissait d'enfants nés de mères issues de populations à risques et qui, dans certains cas, ont présenté un SIDA. Le poids de naissance de ces enfants était généralement peu élevé. Les nour-

rissons présentaient des infections récidivantes. L'examen clinique révélait surtout une hépatosplénomégalie, des adénopathies et un retard psychomoteur. Le bilan immunologique montre d'habitude un déficit important de l'immunité cellulaire : inversion du rapport lymphocytes T helper/lymphocytes T cytotoxiques supprimeurs, absence ou diminution de réponse mitogénique spécifique ou non. Le plus souvent, les taux des IgG sont nettement accrus tandis que les IgA sont augmentées dans une moindre mesure. Toutefois, un des cas décrits récemment présentait une hypogammaglobulinémie avec chute des taux d'IgA et d'IgG (20). Le cas rapporté ici est analogue à cette dernière observation : une hypogammaglobulinémie intéressant les IgG et les IgA a été constatée alors que le taux des IgM était proche des valeurs normales. Les tests d'immunité cellulaire *in vitro* montraient une absence de réaction aux mitogènes non spécifiques. Malheureusement, l'évaluation des lymphocytes T totaux et des sous-populations lymphocytaires T périphériques n'a pu être réalisée. Il n'est donc pas possible d'affirmer que cet enfant répond aux critères immunologiques décrits dans le SIDA.

Au point de vue anatomique, les autopsies décrites dans des publications récentes (6, 7, 10, 19, 22) montrent généralement une déplétion lymphocytaire des organes lymphoïdes, une involution du thymus avec raréfaction des corps de Hassall, des signes d'hépatite non spécifique, des ulcérations du tube digestif et des lésions spécifiques ou non spécifiques du système nerveux central. Les observations rassemblées chez le patient décrit ici sont analogues à celles publiées dans la littérature.

L'observation clinique, le contexte familial, les données biologiques et les observations anatomo-pathologiques permettent de proposer l'hypothèse suivante : l'enfant présentait un SIDA, comme ses parents. Un agent pathogène, peut-être viral, serait transmis à l'enfant au cours de la vie intra-utérine ou après la naissance (1, 4, 9, 13, 15, 16, 17). Le virus de type HTLV (Human T Leukemia Virus), responsable de certaines leucémies lymphoïdes, serait-il identique ou analogue à cet agent encore mal connu ? La question est actuellement à l'étude (13, 15, 16, 17).

BIBLIOGRAPHIE

- ANNAN, A. J., WARA, D. W., DRITZ, S., COWAN, M. J., WEINREIB, P., GOLDMAN, M., PERRINS, H. A. — Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*, 1983, I, 956-958.
- BAUDRIHAÏVE, M. E. — Les déficits immunitaires : Mécanismes fondamentaux et implications cliniques. *Rev. méd. Liège*, 1984, **38**, 566-577.
- BEHR, J., WEINSTEIN, W., DEREGGONO, P., VERRI, M. A. — Progressive multifocal leukoencephalopathy in acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 492-493.
- BORN, M., VON DERHEIM, K., DEINHART, F. — Presence of viral antibodies to the human lymphoma-leukemia virus in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Europ. J. Clin. Microbiol.*, 1984, **3**, 77-78.
- BORZY, M. S., SCHULTE-WISSERMANN, H., GILBERT, E., HOROWITZ, S. D., PELLETT, J., HONG, R. — Thymic morphology in immunodeficiency diseases: results of thymic biopsies. *Clin. Immunol.*, 1979, **12**, 31-51.
- CLUMECK, N. — Acquired immune deficiency syndrome in Belgium. *Europ. J. Clin. Microbiol.*, 1984, **3**, 59-60.
- CLUMECK, N., SONNET, J., TELMAN, H., MASCART-LESQVE, F., DE BRUYERE, M., VANDERPERRE, P., DASSNOY, J., MARCELLIS, L., LAMY, M., JONAS, C., ECKMANS, L., NOEL, H., VANHAEVEBEEK, M., BITZLER, J. P. — Acquired immunodeficiency syndrome in african patients. *New Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 492-497.
- ELIE, R., LAROCHE, A. C., ARNOUX, E., GUERIN, J. M., PIERRE, G., MALTERRANCHE, R. — Thymic dysplasia in acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1983, **308**, 841.
- GRÄNBERG, M. P., FRANSTOJ, P. — Clinical and epidemiological survey of acquired deficiency syndrome in Europe. *Europ. J. Clin. Microbiol.*, 1984, **3**, 55-58.
- IOACHIM, H. L., LENSER, C. W., TAPPER, M. L. — The lymphoid lesions associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. surg. pathol.*, 1983, **7**, 543-553.
- KOSTANOVSKY, M., KANG, Y. H., GRIMLEY, P. M. — Disseminated tubuloreticular inclusions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ultrastruct. Pathol.*, 1983, **4**, 331-336.
- LANE, H. C., MASUR, H., EDGARD, L. C., WHALEN, G., ROOK, A. H., FAUCI, A. S. — Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 453-458.
- LEAVITT, R. D. — Searching for the cause of the acquired immune deficiency syndrome. *Europ. J. Clin. Microbiol.*, 1984, **3**, 79-84.
- MARCHE, C., KERBAUM, S., SAIVOT, A. G., NÉGUÈSE, Y., BOUTON, C., DIEBOLD, J., REGNIER, B., VITTECO, D. — Histopathological study of lymph node in patients with lymphadenopathy or acquired immune deficiency syndrome. *Europ. J. Clin. Microbiol.*, 1984, **3**, 75-76.
- MARX, J. L. — Human T-cell leukemia virus linked to AIDS: patients with the new immune disease show evidence of infection by human T-cell leukemia virus. Does the virus cause the disease? *Science*, 1983, **220**, 806-809.
- MAURICE, J. — Des chercheurs français identifient un deuxième rétrovirus peut-être au cause dans le SIDA. *J. amer. méd. Ass.*, Ed. Bége, 1983, **21**, 12-14.
- MAURICE, J. — Un lien entre le « Human T-cell leukemia virus » et le SIDA, toujours suspecté. *J. amer. méd. Ass.*, Ed. Bége, 1983, **21**, 14-16.
- QUESKE, J., MINNEROP, A., COOPER, R., THOMAS, K., DE LA CRUZ, A., AHUJER, H., GUERRERO, I., JOSHI, V. V., DESOSTO, F. — Immune deficiency syndrome in children. *J. amer. méd. Ass.*, 1983, **249**, 2345-2349.
- REICHERT, C. M., O'LEARY, T. J., LEVENS, D. L., SIBRELL, C. R., MARCHER, A. M. — Autoepithelioid in the acquired immune deficiency syndrome. *Amer. J. Pathol.*, 1983, **112**, 357-382.
- RUBINSTEIN, A., SICRUC, M., GUPTA, A., BERNSTEIN, L., KIEN, N., RUBINSTEIN, E., SPIGLAND, I., FRUCHTER, L., LITMAN, N., LEE, H., HOLLANDER, M. — Acquired immunodeficiency with reversed T4 T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *J. amer. méd. Ass.*, 1983, **249**, 2560-2566.
- SCOTT, G. B., BRICK, B. E., LETERMAN, J. G., BLOOM, F. L., PARKS, W. P. — Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *New Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 76-81.
- SEEMAGER, T. A., LAROCHE, C., RISSO, P., MALEBRANCHE, R., ARNOUX, E., GUERIN, J. M., PIERRE, G., DUPUY, J. M., GARTNER, J. G., LAPP, W. S., SPIRA, T. J., ELIE, R. — Precocious thymic involution manifest by epithelial injury in the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum. Pathol.*, 1984, **15**, 469-474.

*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr B. Mascart, Laboratoire d'Anatomie pathologique, 1, Rue des Bonnes Villes, 40210 Liège.