



HAL
open science

Sarcoidosis flare after autologous stem cell transplantation: An immune paradox?

A. Marchal, F. Charlotte, P. Maksud, J. Haroche, F. Lifferman, M. Miyara, S. Choquet, Zahir Amoura, F. Cohen Aubart

► To cite this version:

A. Marchal, F. Charlotte, P. Maksud, J. Haroche, F. Lifferman, et al.. Sarcoidosis flare after autologous stem cell transplantation: An immune paradox?. *La Revue de Médecine Interne*, 2017, 10.1016/j.revmed.2017.01.001 . hal-01472047

HAL Id: hal-01472047

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01472047>

Submitted on 20 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Aggravation d'une sarcoïdose après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : un effet paradoxal ?

Sarcoidosis flare after autologous stem cell transplantation : an immune paradox ?

Armance Marchal¹, Frédéric Charlotte^{2,3}, Philippe Maksud^{2,4}, Julien Haroche^{1,2}, François Lifferman⁵, Makoto Miyara^{1,2,6}, Sylvain Choquet⁷, Zahir Amoura^{*1,2} et Fleur Cohen Aubart^{*1,2}

(1) Service de Médecine Interne, Institut E3M, Centre National de Référence Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris-75013, France

(2) UPMC, Université Paris VI, Sorbonne Université, Paris-75013, France

(3) Service d'anatomo-pathologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris-75013, France

(4) Service de Médecine Nucléaire, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris-75013, France

(5) Service de Médecine Interne, Hôpital de Dax, Dax-40 180, France

(6) Département d'immunochimie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris-75013, France

(7) Service d'Hématologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris-75013, France

* Ont contribué de façon égale à ce travail

Correspondance à:

Docteur Fleur COHEN AUBART

Service de Médecine Interne, Institut E3M

Hôpital Pitié-Salpêtrière

47-83 Boulevard de L'hôpital

75651 Paris CEDEX 13

+33 1 42 17 82 42

Fax +33 1 42 16 58 04

fleur.cohen@aphp.fr

Mots clés: sarcoïdose, autogreffe, cellules souches hématopoïétiques, POEMS syndrome, granulome

Key words: sarcoidosis, autologous transplantation, hematopoietic stem cells, POEMS syndrom, granuloma

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt.

Nombre de mots dans le résumé : 153

Nombre de mots dans le texte : 1420

Nombre de tableaux : 1

Nombre de figures : 2

Nombre de références : 21

Légendes des Tableaux et Figures

Tableau 1. Revue des patients ayant présenté une sarcoïdose après transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Figure 1. Images en 18FDG TEP-scanner (a) Avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), montrant des hypermétabolismes des foyers ganglionnaires sus et sous diaphragmatique, de la surrenale gauche et de la thyroïde. La patiente n'avait reçu aucun traitement corticoïdes ou immunosuppresseur au moment de cet examen (b) Après autogreffe de CSH, révélant une majoration en taille et en nombre de l'intensité des hypermétabolismes ganglionnaires.

Figure 2. Biopsie ganglionnaire d'une adénopathie sus-claviculaire gauche montrant la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose entourés de fibrose compatible avec le diagnostic de sarcoïdose. HES x 10.

Résumé

Introduction

La sarcoïdose est une affection granulomateuse multi-systémique d'étiologie inconnue. L'apparition ou la majoration d'une granulomatose après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) a rarement été rapportée dans la littérature.

Observation

Nous rapportons le cas d'une patiente de 62 ans, ayant présenté une poussée de sarcoïdose dans les suites d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) réalisée dans le cadre d'un POEMS syndrome. La poussée de sarcoïdose a été mise en évidence par les examens d'imagerie et confirmée par l'obtention d'une histologie ganglionnaire ayant révélé la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires non nécrotiques. La patiente était asymptomatique et ne nécessitait pas de traitement.

Conclusion

Le diagnostic de granulomatose doit être envisagé dans les suites d'une TCSH devant une présentation clinico-radiologique compatible. La confirmation reste histologique. Les diagnostics différentiels de granulomatose doivent être éliminés. Chez un malade ayant une sarcoïdose devant bénéficier d'une TCSH, le risque d'aggravation de la sarcoïdose devra être considéré.

Abstract

Introduction

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disorder of unknown cause. Apparition or flare of previously diagnosed sarcoidosis following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has rarely been reported.

Observation

We report a 62-year-old woman who presented a radiological flare of sarcoidosis post autologous stem cell transplantation for a POEMS syndrome. Imaging findings and lymph node histology, which revealed non-caseating granuloma were consistent with the sarcoidosis diagnosis. The patient was asymptomatic and was kept free of treatment.

Conclusion

Sarcoidosis must be considered ahead of compatible clinico-radiological presentation occurring after HSCT. Sarcoidosis can mimic metastatic cancer or lymphatic relapse. Tissue biopsies and exclusion of differential diagnosis of granuloma diseases are warranted to confirm sarcoidosis diagnosis.

Introduction

La sarcoïdose est une affection granulomateuse multi-systémique d'étiologie inconnue touchant préférentiellement les poumons et les ganglions lymphatiques [1]. Le mécanisme physiopathologique, bien que non parfaitement élucidé, met en jeu les monocytes-macrophages ainsi que les lymphocytes T et associe probablement une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux [1,2,3].

Un lien entre sarcoïdose (ou réaction granulomateuse *sarcoïd-like*) et pathologies malignes, a été suggéré dans les années 70 [4,5,6]. Des granulomatoses peuvent compliquer les déficits immunitaires humoraux. La survenue d'une sarcoïdose après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) a rarement été rapportée dans la littérature : 5 cas ont été décrits après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour des leucémies myéloïdes chroniques et des lymphomes non-hodgkiniens [7,8,9,10]. Quatre cas après autogreffe de CSH ont également été décrits chez 3 patientes atteintes de cancer du sein et un patient atteint d'un cancer testiculaire [11,12].

Nous rapportons ici le cas d'une patiente ayant présenté une aggravation de sarcoïdose dans les suites d'une autogreffe de CSH pour un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et anomalies cutanées).

Observation

Il s'agissait d'une patiente de 62 ans, ancienne cadre dans les ressources humaines, dont les principaux antécédents étaient une thrombocytose connue depuis 2003, une hypothyroïdie substituée par L-thyroxine, un canal carpien droit opéré en 2009 et une hypertension artérielle traitée par vérapamil. La patiente présentait un tabagisme sevré estimé à 15 paquets-années.

Le diagnostic de POEMS syndrome avait été porté en 2012 devant l'existence d'une thrombocytose et d'une hypothyroïdie anciennes, associées à des signes cutanés typiques (angiomes tubéreux, hyperpigmentation des mains et des membres inférieurs, lipo-atrophie des boules de Bichat, hippocratisme digital et acrocyanose), et

une hépatosplénomégalie. Il n'existait pas de déficit sensitif ni moteur mais l'électro-neuro-myogramme montrait des anomalies des potentiels sensitifs compatibles avec une neuropathie sensitive. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montrait de multiples lésions ostéocondensantes vertébrales et iliaques gauches, ainsi que des adénopathies médiastinales, une hépatosplénomégalie et une lame d'ascite.

Un scanner avec tomographie par émission de positons au 18 FDG (TEP-scanner) réalisé en juin 2012 montrait des localisations hypermétaboliques multiples ganglionnaires médiastinales, surrénale gauche et thyroïdienne. L'électrophorèse des protéines sériques était normale de même que l'immunofixation, en dehors d'une augmentation polyclonale des immunoglobulines de type M. Le dosage des chaînes libres était normal avec un rapport kappa/lambda à 0.97.

Un myélogramme avait été réalisé et s'était avéré normal.

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) était augmenté à 6680 pg/ml en août 2012 (N < 500 pg/ml).

Une biopsie osseuse d'une lésion ostéocondensante de l'aile iliaque gauche montrait une plasmocytose CD138+ ainsi qu'une inversion du rapport kappa/lambda.

En raison de l'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal observé sur le TEP-scanner, atypique pour un POEMS syndrome, une biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie était réalisée en juillet 2012, montrant des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose.

L'évolution était marquée par la majoration des œdèmes des membres inférieurs et de l'ascite et l'apparition d'une protéinurie. La biopsie rénale était compatible avec une localisation rénale du POEMS **et ne montrait ni granulome épithélioïde ni infiltrat interstitiel.**

Devant cette aggravation, une autogreffe de CSH était réalisée en décembre 2014. Après un traitement de 4 semaines par dexaméthasone, la patiente était conditionnée par melphalan puis autogreffée le 10 décembre 2014. Les suites étaient émaillées par trois épisodes d'insuffisance cardiaque diastolique liés à des poussées hypertensives, ainsi qu'une infection du liquide d'ascite avec diarrhée glairo-sanglante fébrile à *Pseudomonas aeruginosa*, d'évolution favorable sous antibiothérapie.

En Juin 2015, la patiente était asymptomatique. L'ascite, les œdèmes des membres inférieurs et l'organomégalie étaient en franche régression. En revanche, le TEP-scanner montrait une très nette

majoration en nombre et en intensité de l'hypermétabolisme des adénopathies sus et sous diaphragmatique (Figure 1). Une nouvelle biopsie ganglionnaire d'une adénopathie sus-claviculaire gauche était réalisée en juin 2015, confirmant la présence de granulomes épithéloïdes et géantocellulaires sans nécrose, sans signe de malignité, sans anomalie histologique évocatrice de maladie de Castleman (Figure 2). Les colorations spéciales (Ziehl, PAS, Grocott) étaient négatives. Le QUANTIFERON® était négatif. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) était normale à 26 UI/l de même que la calcémie.

Le bilan étiologique était négatif et le diagnostic de sarcoïdose était retenu. Il n'y avait pas d'indication thérapeutique devant le caractère asymptomatique de cette granulomatose. Une simple surveillance était proposée.

Discussion et conclusion

Nous rapportons le cas d'une patiente autogreffée dans le cadre d'un POEMS syndrome, ayant présenté une progression métabolique de sarcoïdose ganglionnaire dans les suites de l'autogreffe de CSH. Le diagnostic de POEMS syndrome fut porté en juin 2012 en se basant sur les critères révisés de Dispenzieri de 2007 [13], sur l'association de trois critères majeurs : la polyneuropathie, l'augmentation du taux sanguin de VEGF, et les lésions osseuses ostéocondendantes ; et de 6 critères mineurs : l'organomégalie, la présence d'ascite, l'hypothyroïdie et l'hyperprolactinémie, les anomalies cutanées, l'œdème papillaire et la thrombocytose. L'apparition d'une sarcoïdose à la suite d'une TCSH a rarement été rapporté dans la littérature : 5 cas ont été décrit après allogreffe de CSH chez des patients atteints de leucémies myéloïdes chroniques et de lymphomes non-hodgkinien [7,8,9,10], et 4 cas après autogreffe chez 3 patientes atteintes de cancer du sein et un patient atteint d'un cancer testiculaire [11,12] (Tableau 1).

Trois cas ont suggéré la possibilité d'une transmission de la sarcoïdose par le donneur après allogreffe de CSH [8,9,10].

La sarcoïdose est une affection granulomateuse multi-systémique d'étiologie inconnue, caractérisée par la présence de granulomes épithéloïdes et géantocellulaires non nécrotiques, le plus souvent dans les organes

en contact avec l'environnement (peau, œil, poumon) ou les organes lymphatiques [1]. Le rôle de l'environnement a été suggéré par les études épidémiologiques, qui montrent une association entre sarcoïdose et expositions à certains agents organiques et inorganiques. L'agent initiateur pourrait être infectieux (*e.g.* les mycobactéries, *propionibacterium...*). Des facteurs génétiques sont également impliqués, tel que le système HLA II ou la molécule de costimulation BTNL2 [1,3].

La sarcoïdose est le résultat d'une réponse immunitaire incontrôlée. Les immunités innée et adaptative sont impliquées. L'interaction entre les lymphocytes T CD4+ et les cellules dendritiques est probablement un élément central de la pathogénie de la sarcoïdose. Les lymphocytes Th1 vont sécréter des cytokines, dont l'interleukine 2 et l'interféron gamma, qui vont amplifier la réponse cellulaire en recrutant lymphocytes et macrophages. Ces derniers prennent alors l'aspect de cellules épithélioïdes ou de cellules géantes multinucléées, présentes dans les granulomes. Parallèlement, les lymphocytes T régulateurs foxP3+ sont en pourcentage augmenté tout en n'arrivant pas à contrôler correctement la production d'interféron-gamma. L'immunité innée est probablement également importante comme en témoigne l'apparition d'une granulomatose chez les patients ayant une activation constitutionnelle du récepteur intracellulaire NOD2. Il a été suggéré que la transplantation de CSH pouvait réinitialiser le système immunitaire adaptatif et supprimer ainsi au long cours l'activité inflammatoire dans certaines pathologies, par reconstitution *de novo* du compartiment lymphocytaire T [14]. Après transplantation, il se produirait une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ naïfs, d'origine thymique, associée parallèlement à une diminution des lymphocytes T mémoires [15]. Alors que l'autogreffe de CSH a été proposée comme traitement de certaines maladies auto-immunes, elle pourrait paradoxalement favoriser l'apparition d'une granulomatose par altération des mécanismes de régulation du système immunitaire [16]. L'hypothèse émise par Loh *et al.* est un dysfonctionnement des lymphocytes Treg après TCSH, à l'origine d'une augmentation du nombre de lymphocytes T autoréactifs. **Il n'y a pas eu chez notre patiente d'étude spécifique des sous-populations lymphocytaires permettant d'étayer la physiopathologie de cette progression de la sarcoïdose.**

La sarcoïdose est caractérisée par un paradoxe immunologique associant une réaction inflammatoire locale à une anergie, résultant d'un déséquilibre entre lymphocytes T effecteurs et lymphocytes T régulateurs et en

particulier une augmentation des cellules T régulatrices dans le sang et les organes avec cependant une incapacité de celles-ci à supprimer totalement la sécrétion de TNF-alpha [17]. Les modifications immunitaires observées après TCSH pourraient ainsi favoriser l'apparition ou une poussée de sarcoïdose par modification de l'équilibre entre cellules T effectrices et régulatrices.

L'existence d'un lien entre sarcoïdose (ou réaction "*sarcoid-like*") et pathologies malignes, a été suggéré depuis maintenant plusieurs dizaines d'années, mais cette association reste controversée [18,19]. Brincker et Wilbeck ont été les premiers à rapporter une association statistiquement significative entre les deux [4,5,6]. Depuis, de nombreux cas de sarcoïdose ont été rapportés dans la littérature chez des patients présentant diverses tumeurs solides et hémopathies. Seul un cas de granulomatose inexpliquée a été rapporté chez un patient présentant un POEMS syndrome [20]. Baskaran *et al.* suggèrent que l'inflammation granulomateuse observée au cours de la sarcoïdose pourrait être initié par un antigène soluble associé à la tumeurs [21].

La corrélation entre sarcoïdose et TCSH dans un contexte de malignité reste donc à élucider. La compréhension du mécanisme sous-jacent de cette possible association pourrait nous permettre de mieux comprendre la pathogénie de la sarcoïdose.

En pratique clinique, cette observation montre que le diagnostic de sarcoïdose devrait être envisagé chez les patients semblant présenter une rechute ganglionnaire après TCSH. Le diagnostic de sarcoïdose devra être confirmé par une histologie compatible et l'exclusion des diagnostics différentiels.

Figures

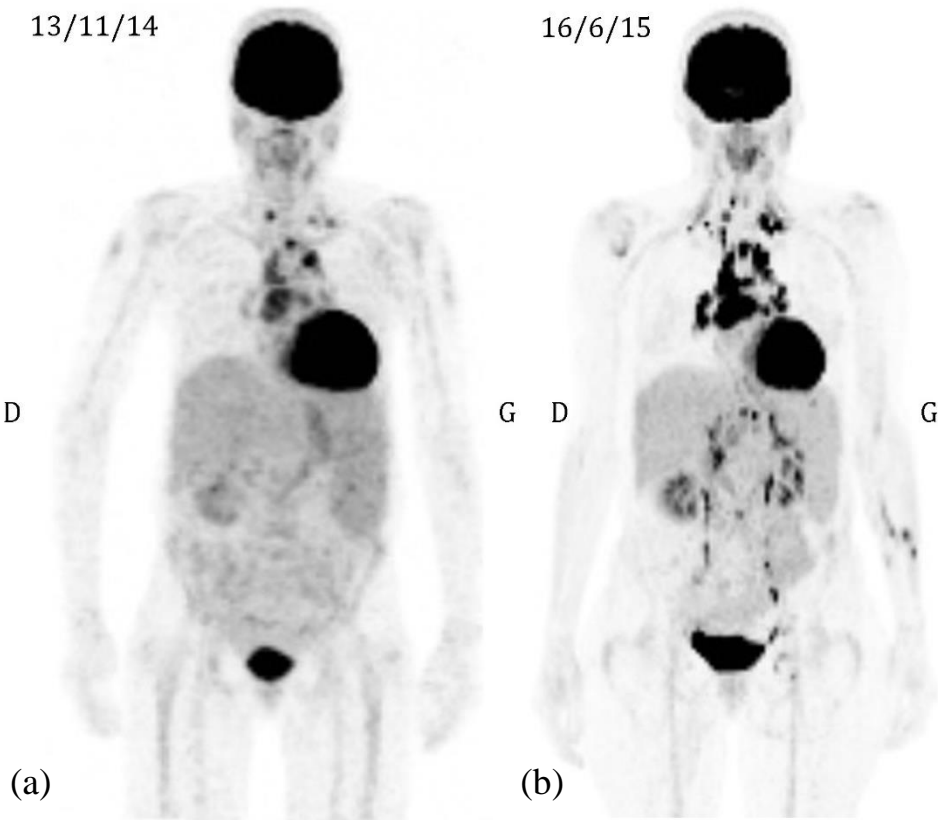


Figure 1

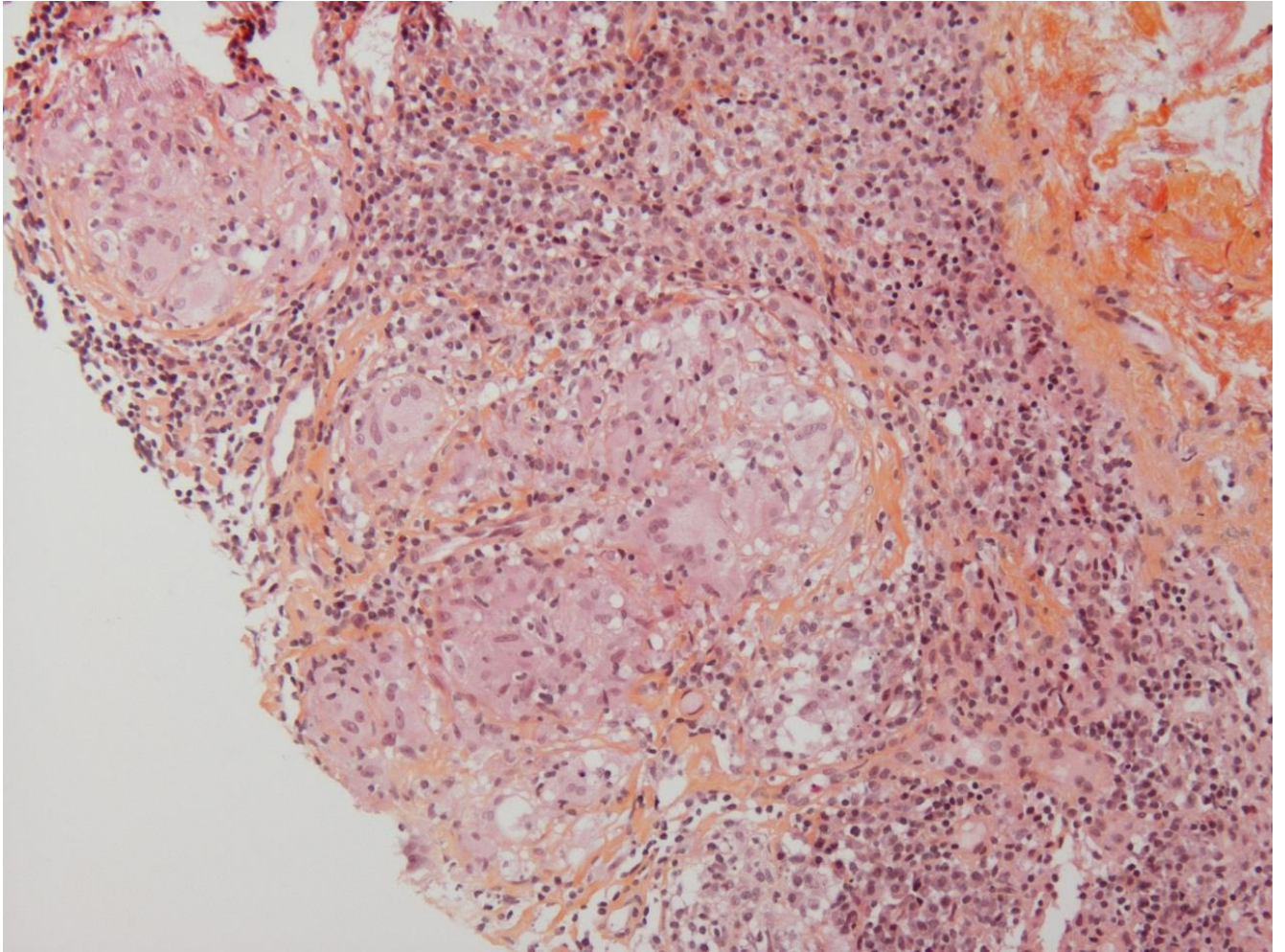


Figure 2

Tableau

| | Sexe | Age | TCSH | Néoplasie sous-jacente | Localisations de la granulomatose | Traitement de la granulomatose |
|-------------|------|-----|------|------------------------|---|--------------------------------|
| Cas 1 | F | 62 | Auto | POEMS | Ganglionnaire sus et sous diaphragmatique | Aucun |
| Cas 2 [7] | H | 34 | Allo | LNH | Pulmonaire | MP |
| Cas 3 [8] | H | 36 | Allo | LMC | Moelle osseuse | Aucun |
| Cas 4 [9] | F | 33 | Allo | LMC | Médiastinale et pulmonaire | MP |
| Cas 5 [10] | F | 37 | Allo | Lymphome B | Médiastinale et pulmonaire | MP |
| Cas 6 [11] | F | 51 | Allo | LMC | Pulmonaire | Prednisone |
| Cas 7 [11] | F | 50 | Auto | Sein | Hilaire et pulmonaire | Prednisone |
| Cas 8 [11] | F | 47 | Auto | Sein | Médiastinale et pulmonaire | Prednisone |
| Cas 9 [11] | F | 48 | Auto | Sein | Médiastinale | Aucun |
| Cas 10 [12] | H | 20 | Auto | Testicules | Médiastinale | Prednisone |

TCSH = transplantation de cellules couches hématopoïétiques ; F = Femme ; H = Homme ; Allo = Allogreffe ; Auto = Autogreffe ; LNH = Lymphome non-Hodgkinien ; LMC = Leucémie myéloïde chronique ; MP = Méthylprednisolone. POEMS

Tableau 1. Résumé des cas décrits de granulomatose post TCSH (dont le nôtre #1), avec les références

Déclaration d'intérêts : Aucun

Références

1. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67.
2. Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenie de la sarcoïdose. *Press Medicale* 2012;41:e275–87.
3. Ali MM, Atwan AA, Gonzalez ML. Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:747–55.
4. Brincker H, Wilbek E: The incidence of malignant tumors in patients with sarcoidosis. *Ugeskr Laeger* 1974;136: 2192-5
5. Brincker H. Interpretation of granulomatous lesions in malignancy. *Acta Oncol* 1992;31:85–9.
6. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986;54:467–73.
7. Heyll A, Meckenstock G, Aul C, Sohngen D, Borchard F, Hadding U et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 4: 161–4.
8. Tauro S, Mahendra P. Resolution of sarcoidosis after allogeneic bone marrow transplantation with donor lymphocyte infusions. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:757–9.
9. Schattenberg AVMB, Baynes C, Dijk MCRF van, Koster A, Cleef PHJ van, Preijers FWMB, et al. A mediastinal mass after donor lymphocyte infusion for relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1188–90.
10. Sundar KM, Carveth HJ, Gosselin MV, Beatty PG, Colby TV, Hoidal JR. Granulomatous pneumonitis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:627–30.
11. Bhagat R, Rizzieri DA, Vredenburgh JJ, Chao NJ, Folz RJ. Pulmonary sarcoidosis following stem cell transplantation: is it more than a chance occurrence? *Chest*. 2004;126:642-4.
12. Teo M, McCarthy JE, Brady AP, Curran DR, Power DG. A case of sarcoidosis in a patient with testicular cancer post stem cell transplant. *Acta Oncol*. 2013;52:869-71.
13. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21:285–99.
14. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefka J, Mujais S, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000;356:701–7.
15. Muraro P a, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005;201:805–16.
16. Loh Y, Oyama Y, Statkute L, Quigley K, Yaung K, Gonda E, et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: Role of conditioning regimen used. *Blood* 2007;109:2643–8.

17. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 2006;203:359-70.

18. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Knight EL. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2014;19:993–8.

19. de Charry F, Sadoune K, Sebban C, Rey P, de Parisot A, Nicolas-Virelizier E, Belhabri A, Ghesquières H, Ninet J, Faurie P. Association lymphome et granulomatose : à propos d'une série de cas. *Rev Med Interne*. 2016;37:453-9

20. Belkhrichia MR, El Moutawakil B, Amarti Riffi A, El Otmani H, Rafai MA, Slassi I. POEMS syndrome révélé par des granulomes hépatiques et péritonéaux: une association à un lymphome? *Rev Neurol* 2013;169:178-81.

21. Baskaran V, Goodwin A, Athithan L, Rinaldi CR, Addeo A. Case Report A Case of Abdominal Sarcoidosis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia. *Case Rep Hematol* 2013;2013:379898