

Anticorps anti-NXP 2

Le cas de Katia L.

Alain Meyer, Joëlle Goetz, RL Humbel, Jean Sibilia
Services de rhumatologie et laboratoire d'immunologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Laboratoire Luxembourgeois d'immunopathologie

Histoire de la maladie

- Jeune femme de 22 ans sans antécédents particuliers
- Adressée en consultation de rhumatologie en mars 2014 pour une dermatomyosite résistante aux ttt
- Début de la DM en janvier 2012 : érythème en lunette du visage et des papules de Gottron associées à des myalgies proximales
- Apparition de calcifications au bras gauche, la cuisse droite et au bas du dos avec fistulisation

- Juillet 2012: AEG+++ ,déficit musculaire franc (périmètre marche < 5 m, montée des escaliers impossible)
- Après 6 mois de prednisone +HCQ: réapparition des papules de Gottron et S. musculaires au sevrage
- Rajout d' azathioprine mais pas d' efficacité
- IgIV :↓ des myalgies et myolyse mais faiblesse musculaire invalidante et progression de la calcinose
- Tacrolimus introduit mais sans effets, remplacement par rituximab:pas de nouvelles lésions de calcinose, fistules fermées mais déficit moteur +++ persistant

Consultation CHU Strasbourg puis hospitalisation pour réévaluation de la DM

Marche dandinante, amyotrophie racine des membres, déficit moteur +++, ne se relève pas si accroupie au sol

Calcinose sous-cutanée des bras, des cuisses, blindage du bas du dos avec 2 fistules fermées

Doigts effilés + mégacapillaires sous-onguéaux

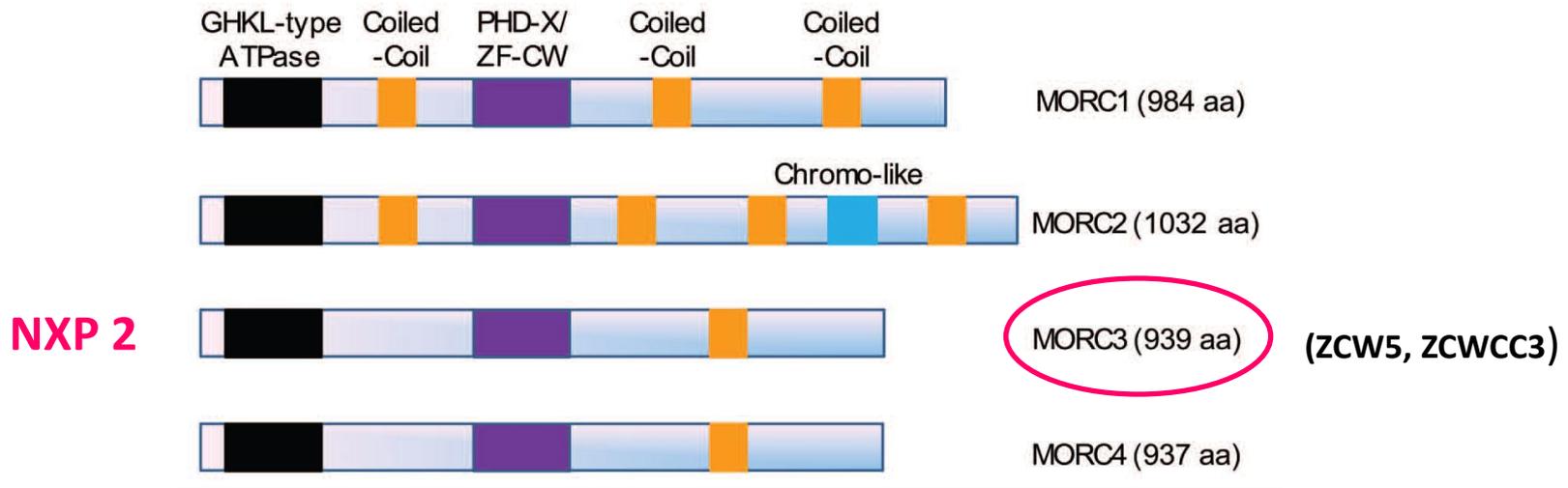


Autoanticorps des dermatomyosites

	Fréquence au cours des myopathies inflammatoires	Complication (s) grave(s)
Anti-Mi-2	Adulte: 9% Enfant: 3%	---
Anti-TIF-1γ	Adulte: 13-21% Enfant: 23-36 %	Cancer chez l'adulte Lésions cutanées sévères
Anti-MDA-5	Adulte:13-35% Enfant: 7-31%	Pneumopathie interstitielle Lésions cutanées sévères
Anti-SAE	Adulte: 5% Enfant: <1%	Dysphagie
Anti-NXP-2	Adulte: 2-7% Enfant: 23-25%	Calcinose

Antigène NXP 2 (*nuclear matrix protein 2*)

- Protéine MORC 3 de la famille MORC (*microorchidia*), localisée dans les corps PML, 140 kDa, 3 domaines



GHLK type ATPase : rôle dans métabolisme de l'ADN, transduction

Coiled-coil : rôle dans la transcription, réponse aux lésions de l'ADN

PHD-X/ZF-CW: reconnaissance des caractères épigénétiques d'ADN

GHLK : ADN gyrase, hsp90, histidine kinase, ADN mismatch repair enzyme mutL, PHD : plant homeodomain

Da-Qiang L et al Epigenetics 2013

Antigène NXP 2 (*nuclear matrix protein 2*)

- Fonctions

Répression de la transcription médiée par SUMO 2

Implication dans la réponse aux lésions de l'ADN

Régulation de p53 et induction de la sénescence cellulaire

- Méthodes de détection

RIPA avec cellules HeLa ou NXP2 recombinante

ELISA : immunocapture avec anti-MORC3

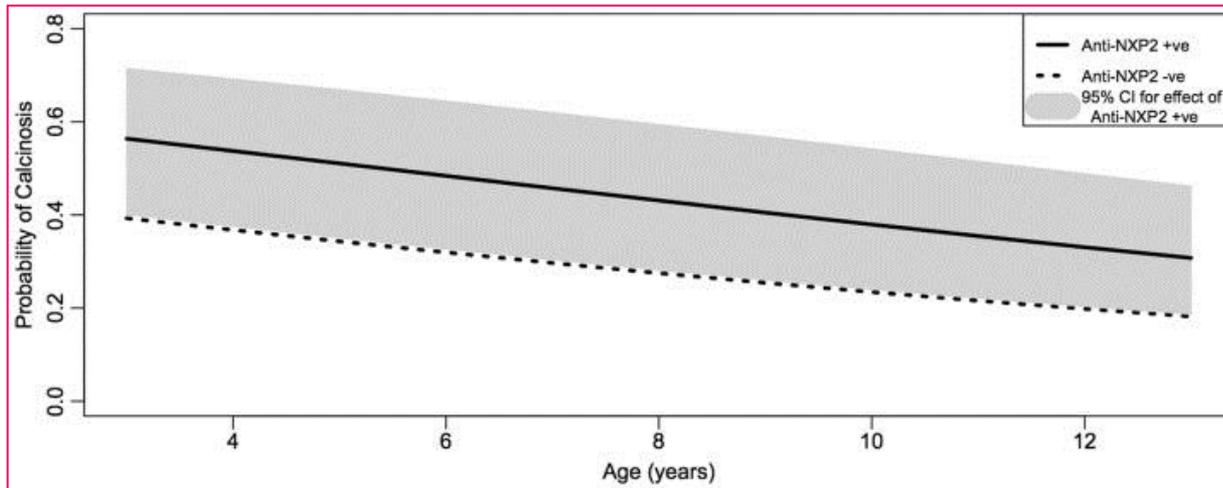
Immunodot : NXP 2 recombinante (D-tek, Euroimmun)

Les Ac anti-NXP2 chez l'enfant

- Marqueur de dermatomyosite juvénile : plus de 80% des enfants anti-NXP2 + ont une DMJ
- Fréquence : 20-25% dans myopathies inflammatoires
0-33% dans dermatomyosites juvéniles
- Marqueur de sévérité de la DMJ avec
 - un déficit moteur plus important
 - une absence de rémission à 2 ans
 - une calcinose

Les Ac anti-NXP2 chez l'enfant

- Association significative entre anti-NXP2 et calcinose
43% patients anti-NXP2+ développent une calcinose vs 30% NXP2- (OR 2,1, IC 95% : [1,10 - 4,01], $p = 0,025$)
- Effet des anti-NXP2 sur le risque de calcinose à l'âge au début de la maladie



Relation quasi linéaire entre l'âge au début de la maladie et le niveau de risque de survenue d'une calcinose

Tansley et al. Rheumatology 2014

Ac anti-NXP2 chez l'adulte

- Marqueurs de dermatomyosite : plus de 80% adultes anti-NXP2 + ont une DM
- Fréquence : 1.6 -17% dans myopathies inflammatoires
1.6 - 30% dans dermatomyosites
- Calcinose ? : 0 à 30% avec OR 15.5 [IC 95% : 2.01-119.9]
- Pneumopathie ? : 0 à 64%,
- Cancer ? : 0 à 43%

Valenzuela et al. JAMA Dermatol. 2014, Cerebelli et al. Arthritis Res Ther. 2012; Ichimura et al. Ann Rheum Dis., Betteridge et al. Ann Rheum Dis 2010.

Ac anti-NXP2 chez l'adulte : cancer?

Publications	Cancer	Type of cancer
Betteridge et al. 2010	0/13	
Cerebelli et al 2012	0/10	
Ichimura et al. 2012	4/8	Prostate, pancréas, poumon, vessie (tous stades IIIb-IV)
Fiorentino et al. 2013	9/37 24%	Colon, rein, thyroïde (2), poumon, prostate, LLC, Waldenstöm, carcinome indifférencié
Bodoki et al 2014	2/4	Ovaire (23 ans)*, LLC (53 ans)*

* Age au diagnostic de la maladie

Ac anti-NXP2 = facteur de risque de cancer (OR 2,5 [1,0-6,01] $p = 0,04$) pour Fiorentino comme le sexe masculin et l'âge : OR 2.9 [1.2 - 6.9]

Betteridge et al. Ann Rheum Dis 2010, Cerebelli et al. Arthritis Res Ther. 2012, Ichimura et al. Ann Rheum Dis. 2012, Fiorentino et al. Arthritis Rheum 2013, Bodoki et al. Autoimmunity Reviews 2014

Conclusion

- DM de l'adulte avec caractéristiques de l'enfant
Déficit musculaire +++, absence de rémission
à 2 ans, calcinose ++
- Pb thérapeutique +++
- Signification des Ac anti-NXP2 chez l'adulte?
Pb du risque de survenue d'un cancer