

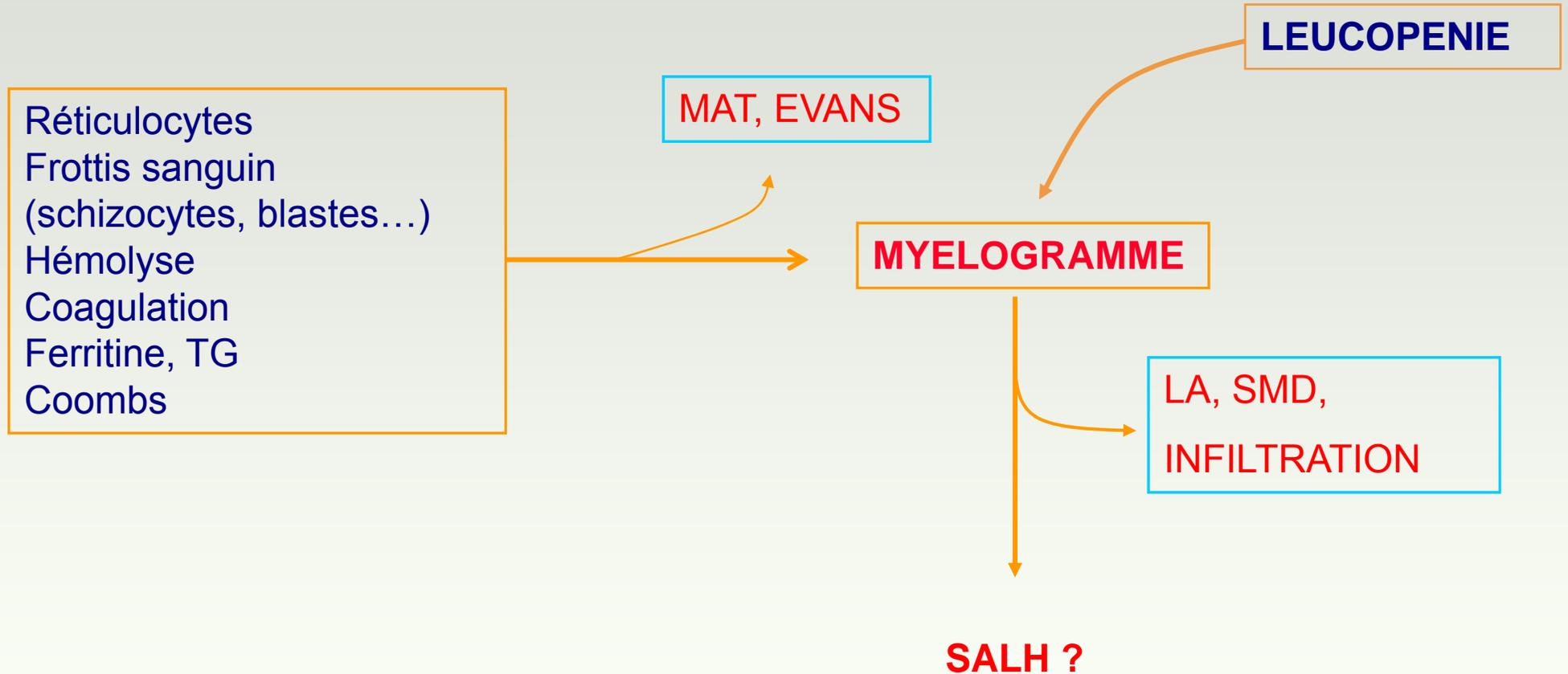
CYTOPENIES FIEVRE

+/-

Défaillance respiratoire
Défaillance neurologique
Défaillance rénale

.....

Cytopénies fébriles



Hemophagocytose
Activation macrophagique
Activation lympho-histiocytaire

« Hemophagocytic syndrome »

SALH - Historique

1939 Scott & Robb-Smith

- Histiocytic medullary reticulosis
- *Fatal disease in adults*

1952 Farquhar et al.

- Familial haemophagocytic reticulosis

1979 Risdall et al.

- Virus-associated hemophagocytic syndrome
- Benign histiocytic proliferation

1983 Jaffe et al.

- Cytokines / activated T cells

• **Fin des années 80**

- "histiocytose maligne"

- **SALH constitutifs**
- **SALH acquis**
 - > infections
 - > hémopathies

SALH – Présentation Clinique

	Tsuda 1997	Tiab 1996	Albert 1992	Reiner 1988
n	23	23	47	23
Fièvre	100%	100%	100%	100%
HM		50%	73%	39%
SM	35%	76%	60%	35%
GG	70%	33%	40%	48%
Peau	26%	21%		26%

SALH - Présentation biologique

- **Hémogramme**

- **Anémie** 100%
peu régénérative
marqueurs d'hémolyse
transfusions ++
- **Thrombopénie** 91%
faible rendement
- **Neutropénie** 78%

- **Et ...**

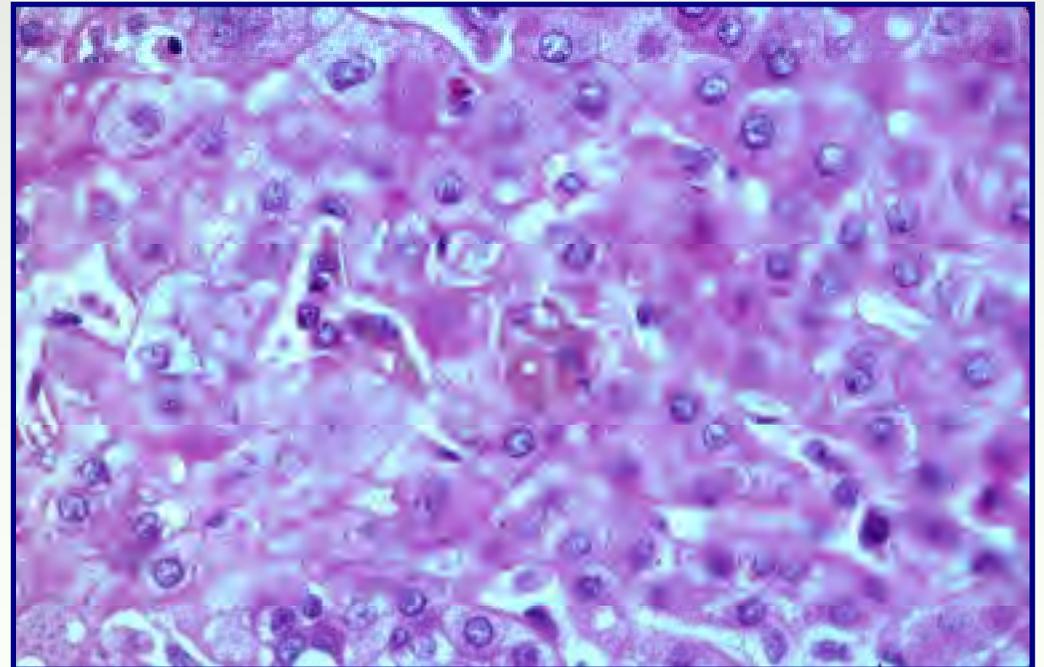
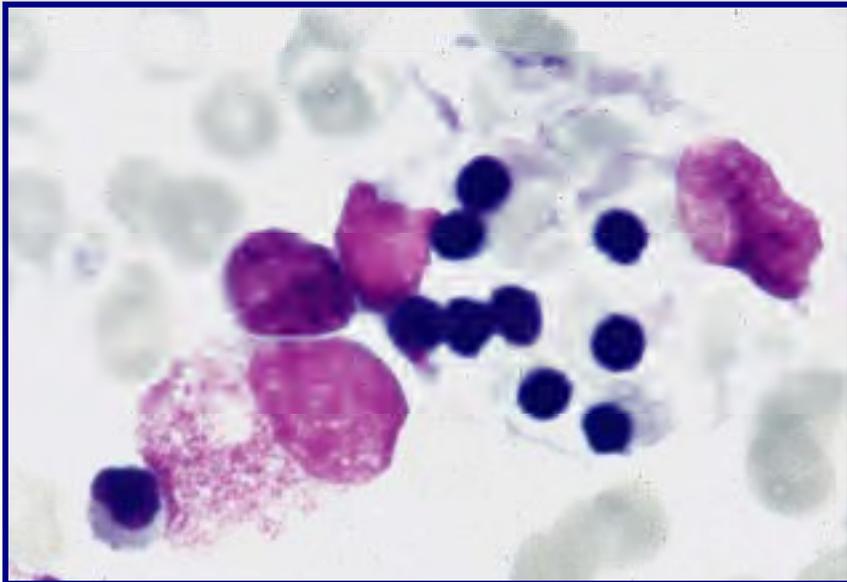
- **Hyperferritinémie**
- Hypertriglycéridémie
- Cytolyse / Cholestase
- Troubles Coagulation
- LDH
- Hyponatrémie

- Coombs, AAN

SALH - Diagnostic

- Histiocytose
- Hémophagocytose

- Moelle: hypocellulaire
- Ganglions: sinus
- Foie: sinus, espace porte
- Rate: pulpe rouge



Critères diagnostiques (Janka & Schneider)

1. Caractère familial / Déficit génétique
2. **5/8 critères:**
 1. Fièvre
 2. Splénomégalie
 3. ≥ 2 cytopénies
 4. Hypertriglycémie ou hypofibrinémie
 5. Ferritine $> 500 \mu\text{g/l}$
 6. sCD25 $> 2400 \text{ U/ml}$
 7. Diminution activité NK
 8. hémophagocytose

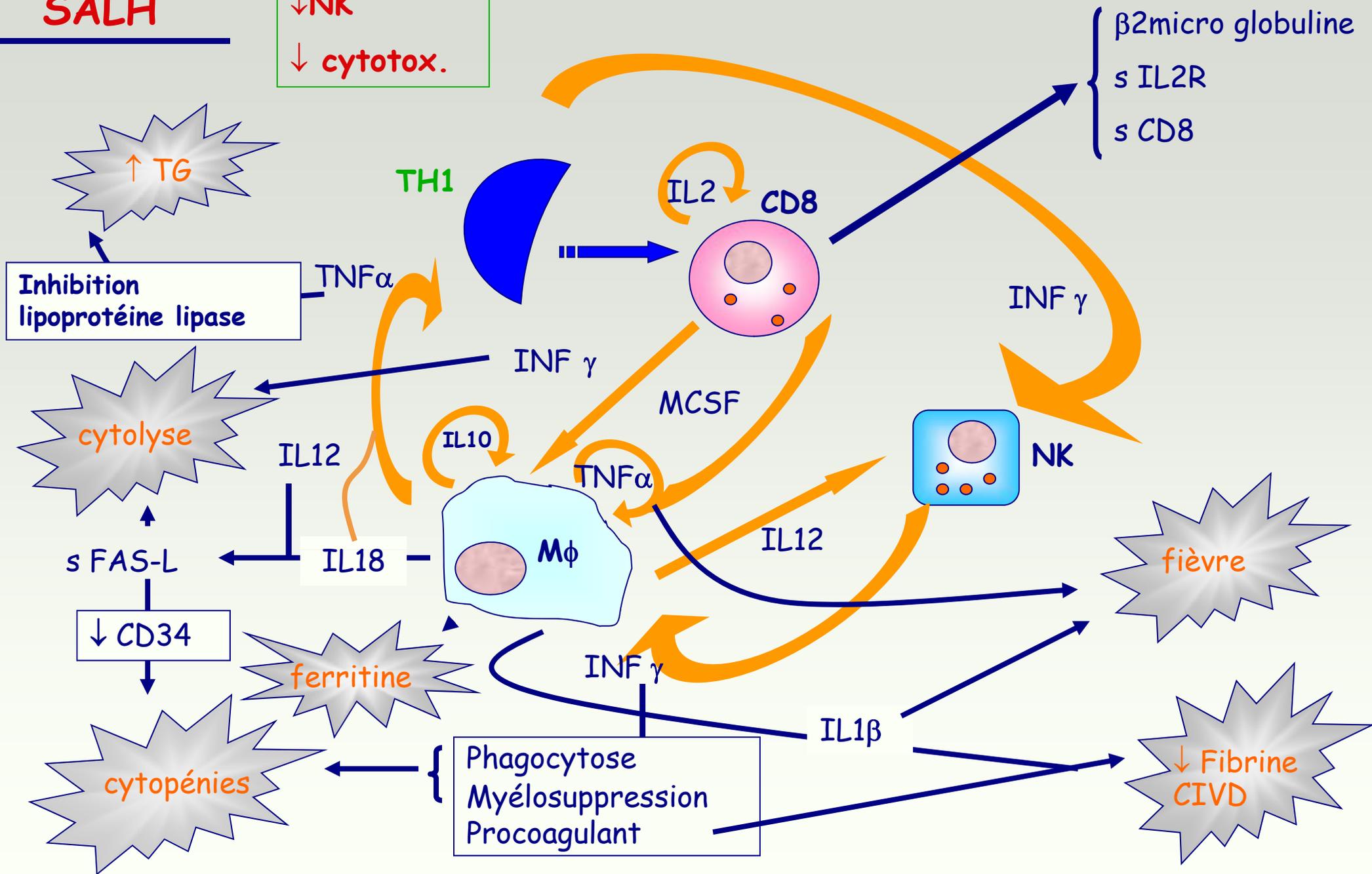
SALH - Présentation clinique

- Fièvre
- Hépato-Splénomégalie

- Foie - *cholestase, cytolyse*
- SNC - *obnubilation, "méningite"*
- Rein - *sd néphrotique*
(*LGM, collapsing glomerulopathy, MAT*)
- Poumon - *infiltrats interstitiels bilatéraux non systématisés*
- Coeur - *myocardite*
- Peau - *rash*
- Digestif - *hémorragie*

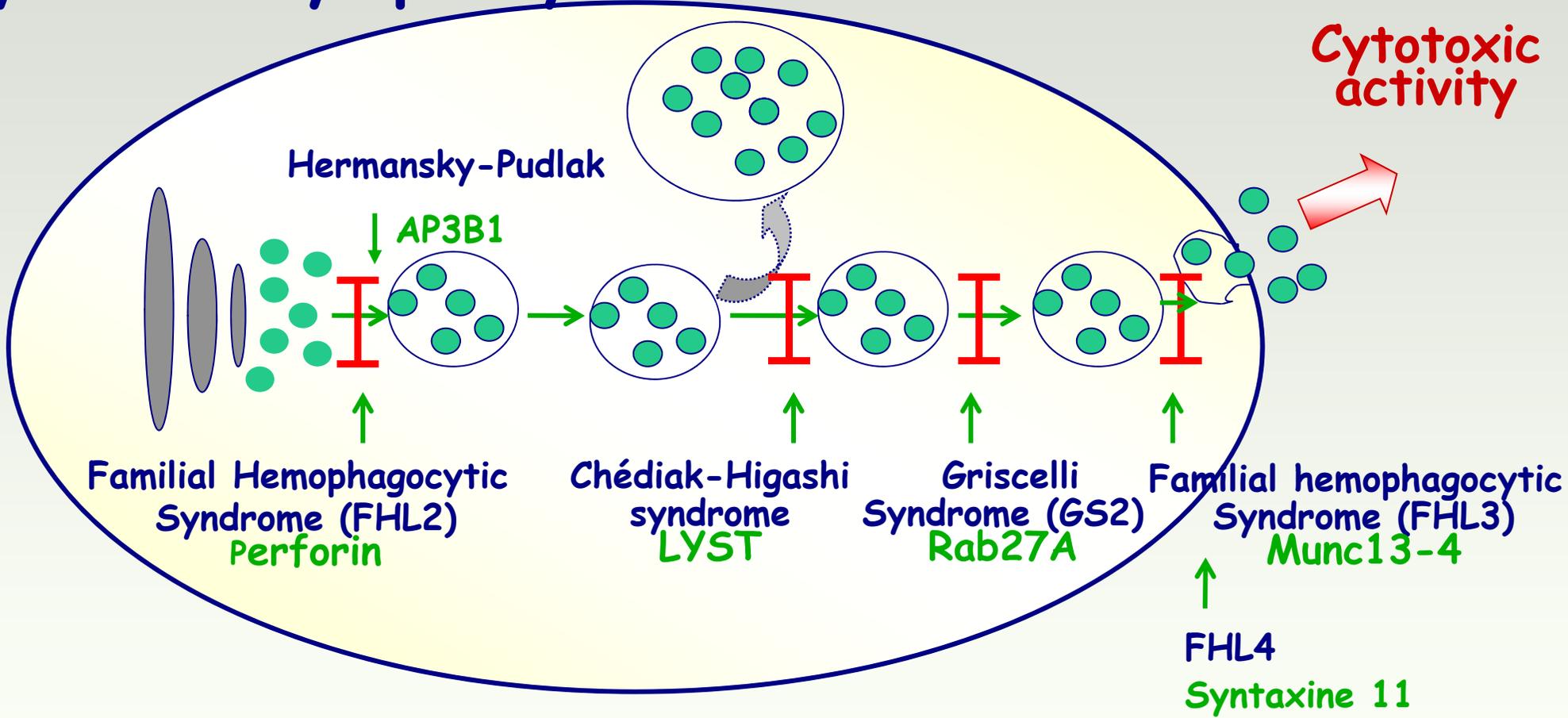
SALH

↓NK
↓ cytotox.



HS associated molecular defects impair cytolytic activity

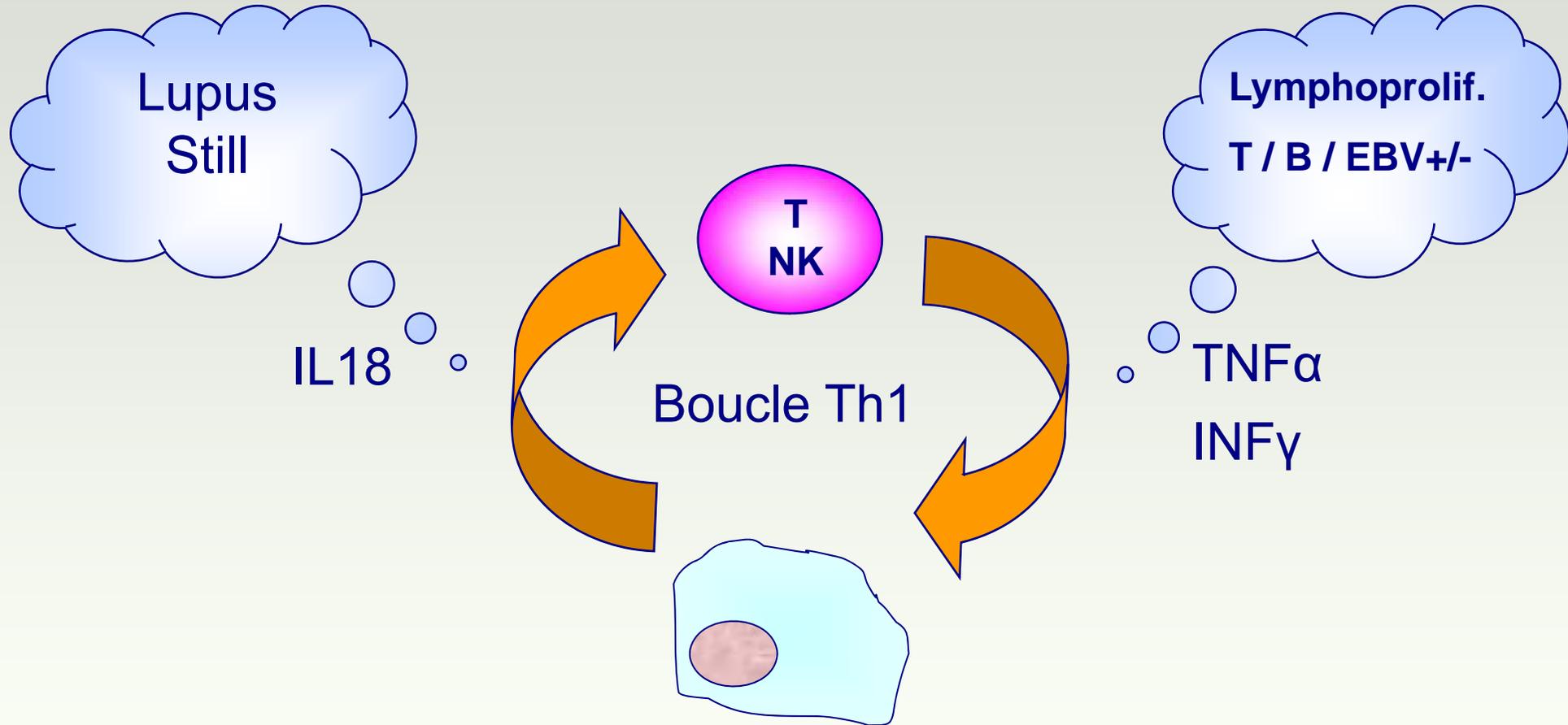
Cytotoxic lymphocyte



SALHs acquis

- **Hémopathies**
 - **LNH-T** (EBV +/-)
 - **MdH** > LNH-B ... (endovasculaire, CD5+, ASIE)
- **EBV**
 - **primoinfection fatale** (Japon, Taïwan)
- **Autres infections**
 - **herpesvirus** (HHV8, CMV, HSV, VZV), **Parvovirus B19**
 - **germes intracellulaires** (histoplasmosse, mycobactérie ...)
 - HIV (?)
- **Autres maladies**
 - **Lupus systémique, Still, ACJ** ...
 - ? Gaucher, Niemann-Pick ... ?
 - ? Intolérance aux protéines dibasiques ?

SALH acquis: « l'eau au moulin » ?



SALHs (*Saint-Louis, 1-2000 à 10-2002*)

n = 25

- **HIV- (n = 12)**

Lymphoprolifération

✓ LNH T:	3
✓ B:	2
✓ NK:	1
✓ PTLD-EBV:	2
✓ PTLD-HHV8:	1
✓ MDH:	1

Infection

✓ Tuberculose	1
« primitif »	1

- **HIV+ (n = 13)**

Lymphoprolifération

✓ MDH:	6
✓ MCD:	3
✓ LNH HHV8:	2

Infection

✓ Tuberculose	1
✓ Histoplasmose	1

SALH - Atteinte Hépatique

- **30 cas**

<i>C. de Kerguenec, AJG 2001</i>	Médiane	Range
ASAT (x N)	5	0.3 - 125 *
PAL (x N)	2.7	0.2 - 47
Bilirubine (x N)	1.4	4 - 681
TP (%)	56	8 - 145
Albumine (g/L)	28	13 - 47
Hémoglobine (g/dL)	7.4	5 - 14
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	1.7	0 - 25
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	33	5 - 901
Triglycérides ($\mu\text{Mol/L}$)	4.7	0.6 - 43
LDH (x N)	3.2	0.1 - 290
Ferritine ($\mu\text{g/ml}$)	5045	455 - 58000

SALH - Atteinte Hépatique

- **30 cas**

C. de Kerguenec, AJG 2001

- **Critères d'inclusion**

- ✓ Hémophagocytose médullaire
- ✓ Atteinte hépatique
- ✓ Biopsie hépatique

Diagnostic étiologique: 50%

• Lymphome	8
• MdH	3
• LLC	1
• Herpes	1
• CMV	1
• Tuberculose	1
Total	15

XLP – Syndrome de Purtilo

Primo EBV = SALH

- Décès ~ 60%
- 1. Hypogamma.
2. LymphoProl. EBV
3. Vascularite
- Mort à 30 ans

SAP / SH2D1A

- ~ 60% des XLP
- ~ 40% des XLP

XIAP

- ↑ Activation T
↓ Cytotoxicité
Déficit NK-T

SALH: Mr N'Guy..

Vietnamien, 19 ans

- ATCD fam = 0
- 30/7: 40°, myalgies
- 16/8: H° HSM, érythème palmo-plantaire, oedeme
- Pancytopénie, LDH, CPK, cytolyse, cholestase,
- Ferritine 14000, PS = SALH
- IRA et défaillance hémodynamique

Réa SL

- VP 16 = transformé
 - HIV/ HHV8 –
 - EBV ancien, PCR herpes, parvo, adeno, cox Virus –
 - AAN -
 - Parasite, mycose, intra ϕ -
 - BOM: SALH
- J10 = SALH
 - PBH: SALH
 - Biopsie cutanée: RAS
 - VP16
- J15 = SALH
 - Biopsie musculaire RAS
 - VP16

SALH: Mr N'Guy..

- Splénectomie à J12

LNH B endovasculaire

SALH acquis: prédisposition ?

- SALH plus fréquent dans les lymphoprolifération de l'ID (HIV, PTLD)
- HIV déficit NK (Fogli 2004)
- Lupus déficit NK ? (Green 2005)

Homme 38 ans HIV+

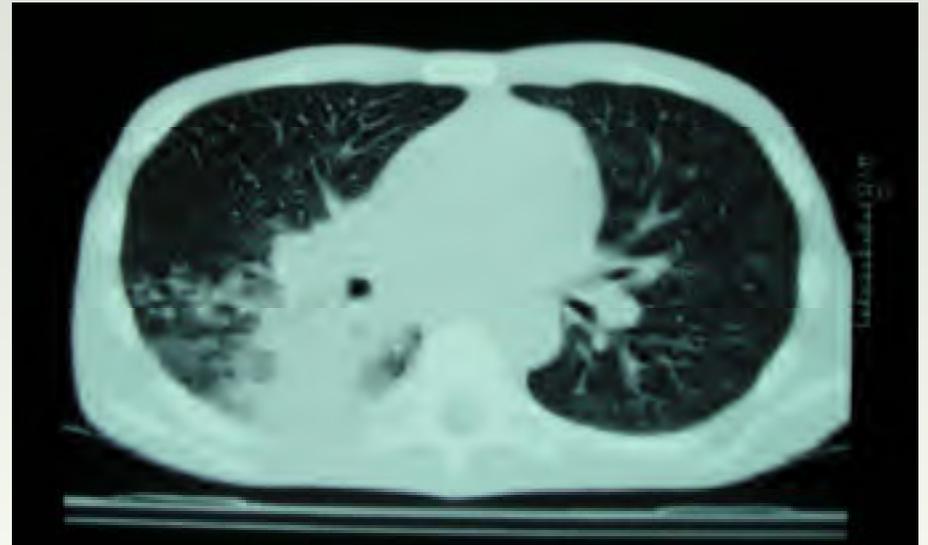
ex-cheminot, situation précaire, foyer

- Début 2004: CD4 = 69 /mm³
- Juillet 2004: Arrêt trithérapie
- Décembre 2004: AEG, -10 kg, Amoxicilline, -> grabataire

- Somnolent, GCS 15, T° > 40°, TA 14/10, FC 110, FR 25
- HSM ++ homogène, muguet, KS=0

- GB 1800, Hb 8.9, Plaq 31000
- paO₂ 87, pCO₂ 35, pH 7.45, lact -> 2.5
- Na⁺ 130, créat 164, ASAT 10N, LDH 10N
- TP 38%, Fib 1.6
- Ferritine > 10000

Myelogramme: pauvre, macrophagie++



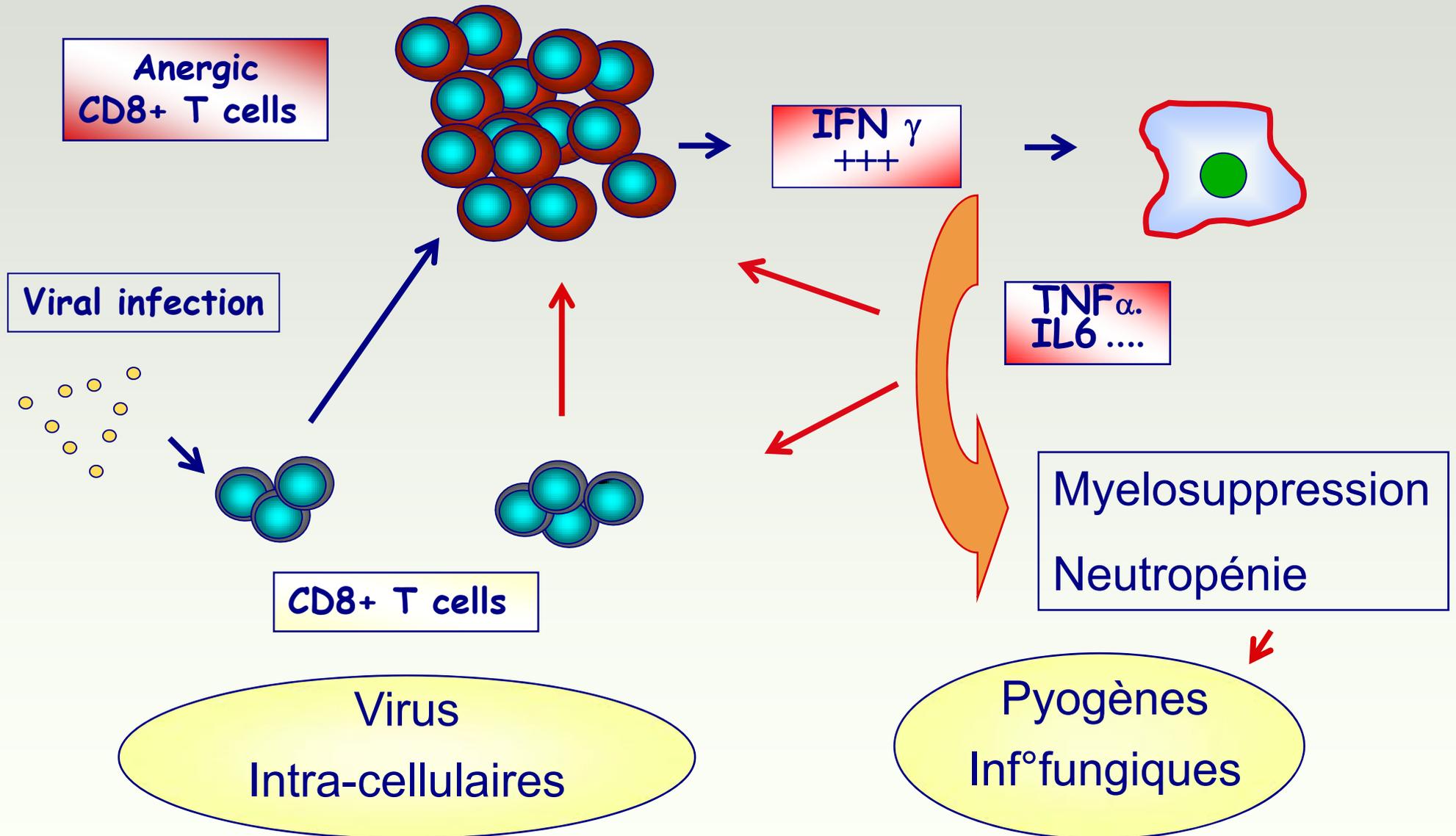
LBA: BAAR +++

Homme 38 ans VIH+ SALH, Tuberculose

- Ventilation assistée
- Mesures symptomatiques
- Anti-tuberculeux
- **VP16 150 mg**

- Apyrexie J3
- Evolution favorable
- Pancytopénie prolongée
- Auto-extubation J11

SALH et infections: « l'œuf et la poule »



SALH et infection

Algérien, 66 ans

- DID, Behcet (?) HIV-
- 10/1: toux + fièvre = ATB
- 24/1: H° PS, BOM = SALH
- Corticoïdes inefficaces
- 4/2: C4 idem VP16 efficace
- 7/2 hémorragie digestive
- 15/2 SALH:PBH

Leishmanie

- **Septicémie sténotropomonas**
 - **Aspergillose disséminée**
- décès

Ivoirien, 45 ans

- HIV-
- AHAI fébrile
- H°: GG+SM
- Biopsie GG: **Castleman HHV8+**
- Corticoïdes +/- efficace
- J10: SALH => VP16 Efficace
- J6 fièvre, AH, SM+++ LNH ?
- C4: frottis

Plasmodium F.

- Quinine + relai CELLTOP
- M3 mabthera + arrêt CELLTOP

RC à 12 mois

Table 1. Clinical characteristics of 26 patients with reactive hemophagocytic syndrome and systemic disease*

Patient no.	Age	Sex	Systemic disease	Clinical symptoms of RHS				Skin lesions	Trigger factor of RHS†
				Fever >38°C	Lymphadenopathy	Splenomegaly	Hepatomegaly		
1	72	F	RA	-	-	-	-	-	Both
2	46	F	SS	+	+	+	-	-	Infection alone
3	32	M	ASD	-	-	-	-	-	Onset alone
4	27	F	SLE	+	+	-	-	-	Onset alone
5	48	F	SLE	+	+	-	-	+	Both
6	63	F	ASD	+	-	+	-	-	Infection alone
7	48	F	MCTD	+	-	-	-	-	Infection alone
8	53	F	SLE	-	-	+	+	-	Infection alone
9	67	F	RA	-	-	-	-	-	Infection alone

TABLE 1. Prevalence of HPS and AAHS

Underlying diseases	SLE (n=350)	RA (n=136)	PM/DM (n=98)	Vasculitis (n=91)	SSc (n=88)	SS (n=37)	ACSD (n=26)	Others (n=188)	Total (n=1014)
Age (mean±s.d.)	37±14	62±12	54±14	55±19	44±15	54±12	34±16	44±17	46±13
Sex, female/male	293/57	104/32	72/26	62/29	78/10	36/1	22/4	142/46	807/207
HPS (%)	13 (5.1)	2 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (5.4)	3 (11.5)	0 (0)	30 (3.0)
AAHS (%)	15 (4.8)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7.7)	0 (0)	19 (1.9)

17	50	F	SLE + polymyositis	-	-	-	-	-	Both
18	62	F	SLE	+	-	-	-	-	Onset alone
19	34	F	SLE + myasthenia	+	-	+	+	-	No
20	59	M	PAN	-	-	-	-	-	Both
21	34	F	SLE	-	-	-	-	-	Onset alone
22	37	F	SLE	+	+	-	-	-	Both
23	17	F	SLE	-	-	-	+	-	Onset alone
24	41	M	ASD	+	+	-	-	-	Onset alone
25	72	M	ASD	+	-	-	-	-	Onset alone
26	60	M	PAN	+	+	-	-	-	Infection alone

* RHS = reactive hemophagocytic syndrome; F = female; RA = rheumatoid arthritis; SS = primitive Sjögren's syndrome; M = male; ASD = adult Still's disease; SLE = systemic lupus erythematosus; MCTD = mixed connective tissue disease; PAN = polyarteritis nodosa.
† Trigger factors are onset of systemic disease, infection, both, or no circumstance.

SALH et maladies systémiques

- 2 à 4 % des hospitalisations
- Mortalité: 20 à 38%
- Mauvais pronostic = infection

Quel bilan ?

1. Déficit immunitaire ?
2. Age du malade et durée des symptômes ?
3. Infection
4. Lymphome
5. Maladie systémique **clinique + AAN**

FROTTIS SANGUIN et MYELOGRAMME

Déficit immunitaire

- Histoire familiale
 - Lié à l'X → **Primo EBV** – sérologie + PCR
 - Autosomique R **Infection**
- Greffée → **PTLD - PCR EBV**
Infection
- HIV → **MdH – BOM, PBH**
Castleman – PCR HHV8, GG
Infection – ! Toxo (LDH + CPK)
- Maladie systémique très traitée
→ **Infection – CMV et EBV**

Infection

Virologie:

- Sérologie EBV + MNI test
- Sérologie CMV + PCR
- PCR pan herpes + EBV + HHV8
- +/- sérologie + PCR parvovirus

Parasitologie: myélogramme

- PCR toxo
- PCR leishmanie
- Frottis GE

Bactériologie:

- Recherche BK

Mycologie:

- Sérologie histoplasmosse
- Culture H (langue, tube D)

Et bien sur...

- Hémoc, ECBU
- +/- LBA
- +/- PBH

Lymphome

MdH, LNHT, Endovasculaire, Castleman HHV8

HISTOLOGIE

- Ganglion, masse
- Moelle
- Foie
- Peau
- Muscle
- splénectomie

SALH - Traitements

"symptomatique »

- ✓ **VP16**
150 mg/m² IV
- ✓ Corticoïdes
- ✓ Ciclosporine
- ✓ SAL

- ✓ Ig IV

"étiologique »

- ✓ TrT d'une infection
- ✓ Chimiothérapie d'un LNH
- ✓ antiCD20 / PTLD
- ✓ alloBMT / déficit génétique

SALH - Etoposide

- **EBV-HLH (Kyoto)**

S. Imashuku, JCO 2001

✓ Enfants & jeunes adultes

✓ Facteurs pronostiques ?

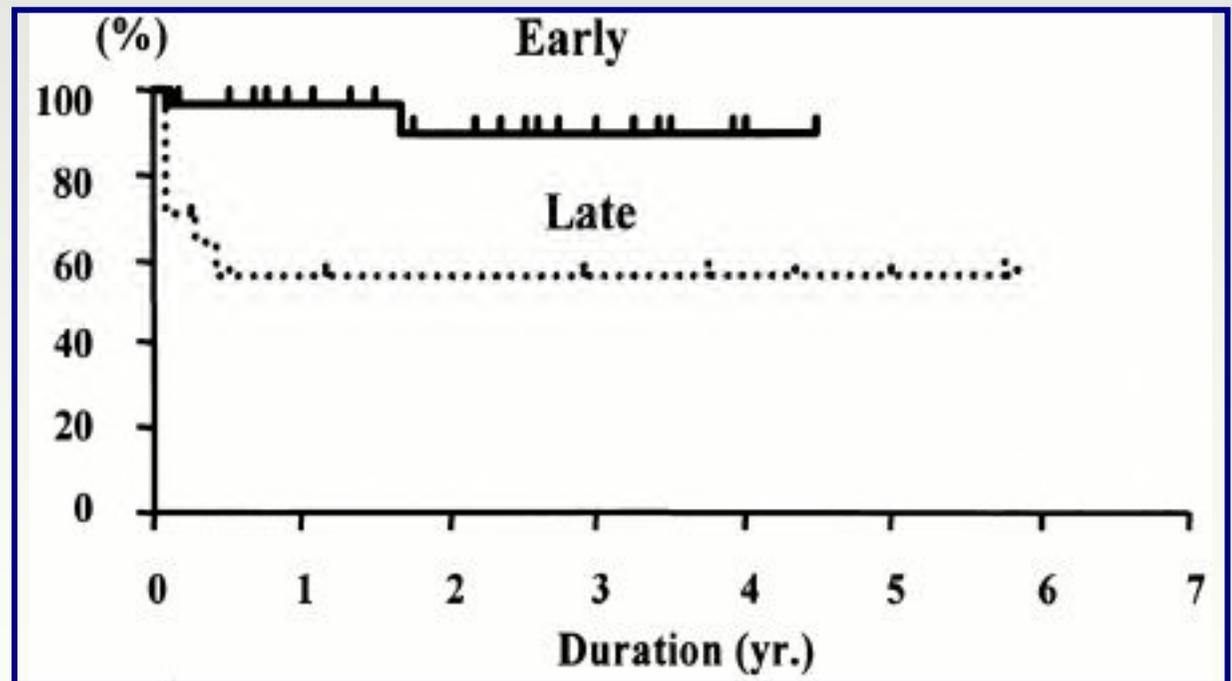
Analyse univariée

Délai: Diag. - Trait. (.01)

Délai: Diag. - VP16 (< .01)

Analyse multivariée

Délai: Diag. - VP16 (<.01)



Ig IV

- SALH peu sévère / Viro-induit
- Still ?
- Peu efficace au cours SLE ?

SALH - splénectomie

- Imashuku 2000:
 - 5 FHL réfractaire
 - 3/5 améliorations transitoires
- Enquête étiologique / Cytopénies réfractaires

Immunothérapie

- Anti-TNF α :
 - Infliximab: non étudié mais SALH sous infliximab au cours SOJIA
 - Etanercept: 2 cas AOSD mais 3 cas aggravés sous traitement
- Anakinra:
 - N'évite pas SALH au cours AOSD

Femme, 34 ans

- Crohn depuis 2003
 - Coloprotectomie 05/2006
 - Purinethol + Remicade

- 08/03/2008: fièvre
 - Bactrim puis Oroken inefficace

Hospitalisation, 20 mars 2008

- Frissons +++
- 1 ulcération labiale
- Pancytopénie
- HSM
- Cytolyse 30N + cholestase

Myélogramme
Hémophagocytose

– Arrêt Immunosuppresseurs + ATB

Réanimation, 22 Mars 2008

- Intubation sur troubles de la conscience et épuisement respiratoire
- Aggravation biologique + IHç
- CPK ↑↑↑
- Condensations pulmonaires bibasales
 - VP16
 - Zovirax + cancidas
 - Après Pvt infectieux
 - Fibro LBA
 - BOM
 - Biopsie musculaire

Diagnostic et leçons

- PCR HSV1 + (sang, LCR, LBA, peau)
- Sérologie HSV1: primo-infection

- VP16 « malgré » cause infectieuse
- SALH « malgré » Anti TNF

- S'assurer à distance de l'absence de
 - Déficit Immunitaire
 - Sd myélodysplasique

SALH = AEDS

Acute Etoposide Deficiency Syndrome

ETIOLOGIE

SALH

- Implication étiologique
- Implication thérapeutique

Femme, 34 ans

- Crohn depuis 2003
 - Coloprotectomie 05/2006
 - Purinethol + Remicade
- 08/03/2008: fièvre
 - Bactrim puis Oroken inefficace

Hospitalisation, 20 mars 2008

- Frissons +++
- 1 ulcération labiale
- Pancytopénie
- HSM
- Cytolyse 30N + cholestase

Myélogramme
Hémophagocytose

– Arrêt Immunosuppresseurs + ATB

Réanimation, 22 Mars 2008

- Intubation sur troubles de la conscience et épuisement respiratoire
- Aggravation biologique + IHç
- CPK ↑↑↑
- Condensations pulmonaires bibasales
 - Ig IV + VP16
 - Zovirax +
cancidas
 - Après Pvt
infectieux
 - Fibro LBA
 - BOM
 - Biopsie musculaire

Diagnostic et leçons

- PCR HSV1 + (sang, LCR, LBA, peau)
- Sérologie HSV1: primo-infection

- VP16 « malgré » cause infectieuse
- SALH « malgré » Anti TNF

- S'assurer à distance de l'absence de
 - Déficit Immunitaire
 - Sd myélodysplasique

Homme, 21 ans

- 2004 Crohn
CS puis Imurel
- Surdité familiale
1 frère BP
- 05/06 Angine, 38 5
MNI test +
Arrêt Imurel
2/6/6

- 4/6/6 SALH sévère
- Confirmation primo EBV
- Sd tumoral HSM
GG
Amygdale
- Nodule pulmonaire
- Eruption télangiectasique

- PCR EBV > 6 log

- CS 1mg/kg + Ig IV

➔ Inefficace

COMMENT AVANCER?

Les bonnes questions

- Traitement symptomatique urgent ?
- Complications infectieuses ?
- Lymphoprolifération EBV induite ?
- Déficit Immunitaire (Purtilo) ?

Se donner les moyens d'y répondre

- Stuporeux + dyspnéique → VP16
- LBA + PCR herpes virus +HC → ∅

- BOM + Biopsie GG

Arrêt CS + Anti-CD20

CS HD + ciclosporine