

Hemophagocytose
Activation macrophagique
Activation lympho-histiocytaire

« Hemophagocytic syndrome »

Observation 1

- Parisien 31 ans
- 25/10/00: « grippe »
- 6/11/00: Fièvre (C3G)
- 9/11/00:

Bicytopenie

IHC aiguë

Etat de choc

Le jour le plus long ...

- Moelle: **Hémophagocytose**
- PBH: **SALH + LNH T**
- Le soir: **VP16 + Dauno**

⇒ **RC à 40 mois**
(après chimio + Allo BMT)

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

- 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 – 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 - 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

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 - Présentation biologique

- **Hémogramme**

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

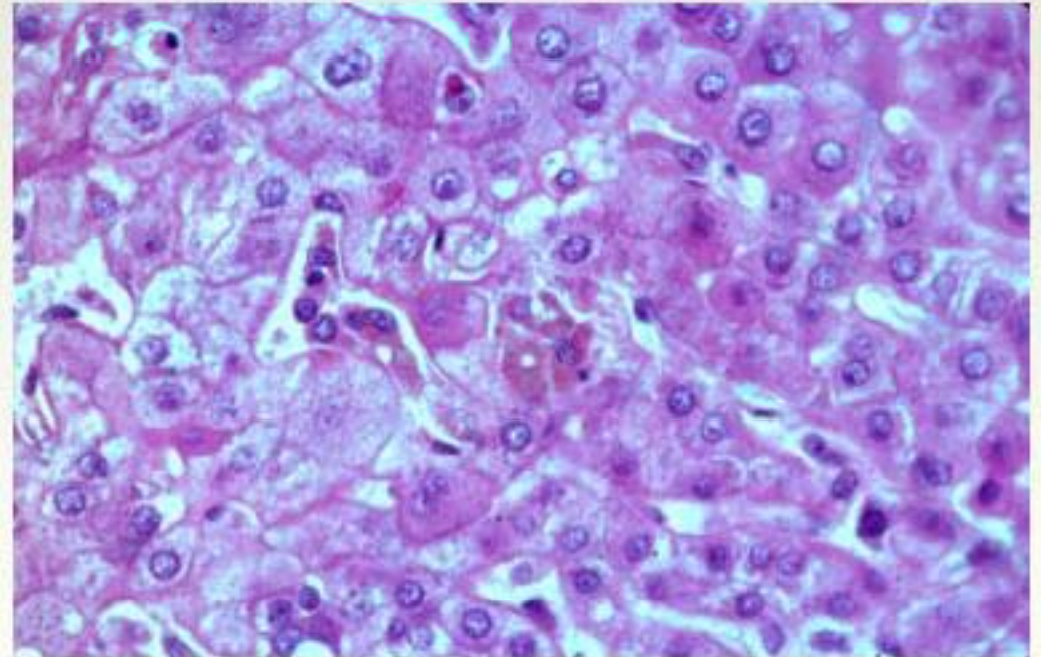
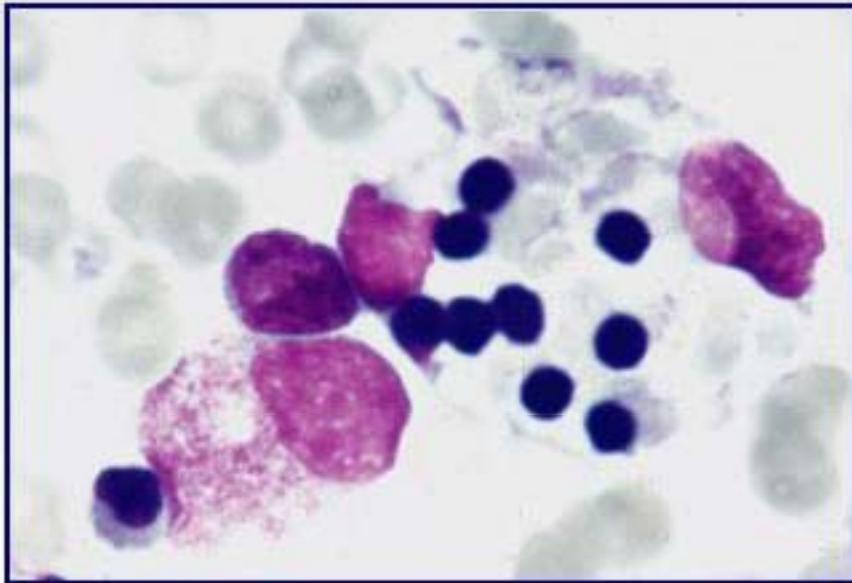
- **Et ...**

- **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



SALH – Critères diagnostiques – Tsuda 1997

- 1. Fièvre > 1semaine**
- 2. Cytopénie ≥ 2**
- 3. Histiocytose médullaire > 3%**
+ Hémophagocytose médullaire et / ou foie, rate, GG

3 critères = SALH

SALHs acquis

- **EBV**
 - **primoinfection fatale** (Japon, Taïwan)
- **Autres infections**
 - **herpesvirus** (HHV8, HHV6, CMV, HSV, VZV)
 - **germes intracellulaires** (histoplasmosse, mycobactérie ...)
 - HIV (?)
- **Hémopathies**
 - **LNH-T** (EBV +/-)
 - **MdH** > LNH-B ...
- **Autres maladies**
 - **Lupus systémique**, Still, ACJ ...
 - Gaucher, Niemann-Pick ...
 - Intolérance aux protéines dibasiques

SALH: Etiologies infectieuses

VIRUS

- EBV
- Autres Herpesvirus
- Parvovirus B19
- HAV
- Influenza
- Adénovirose
- Rubéole

BACTERIES

- Mycobactéries
- Salmonelle
- Brucelle
-

PARASITES

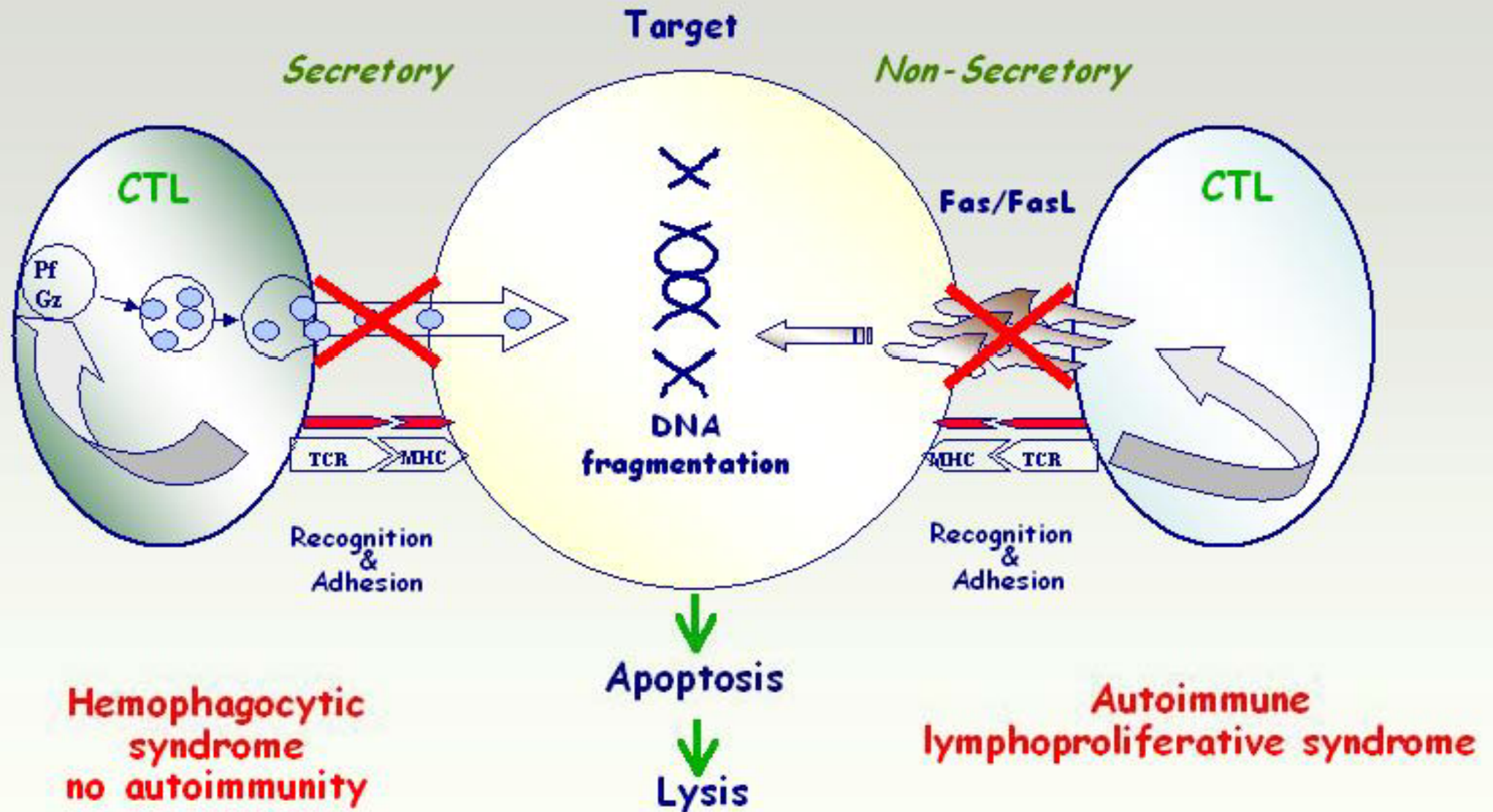
- Leishmaniose
- Paludisme
- Babesiose

MYCOSES

- Histoplasmose

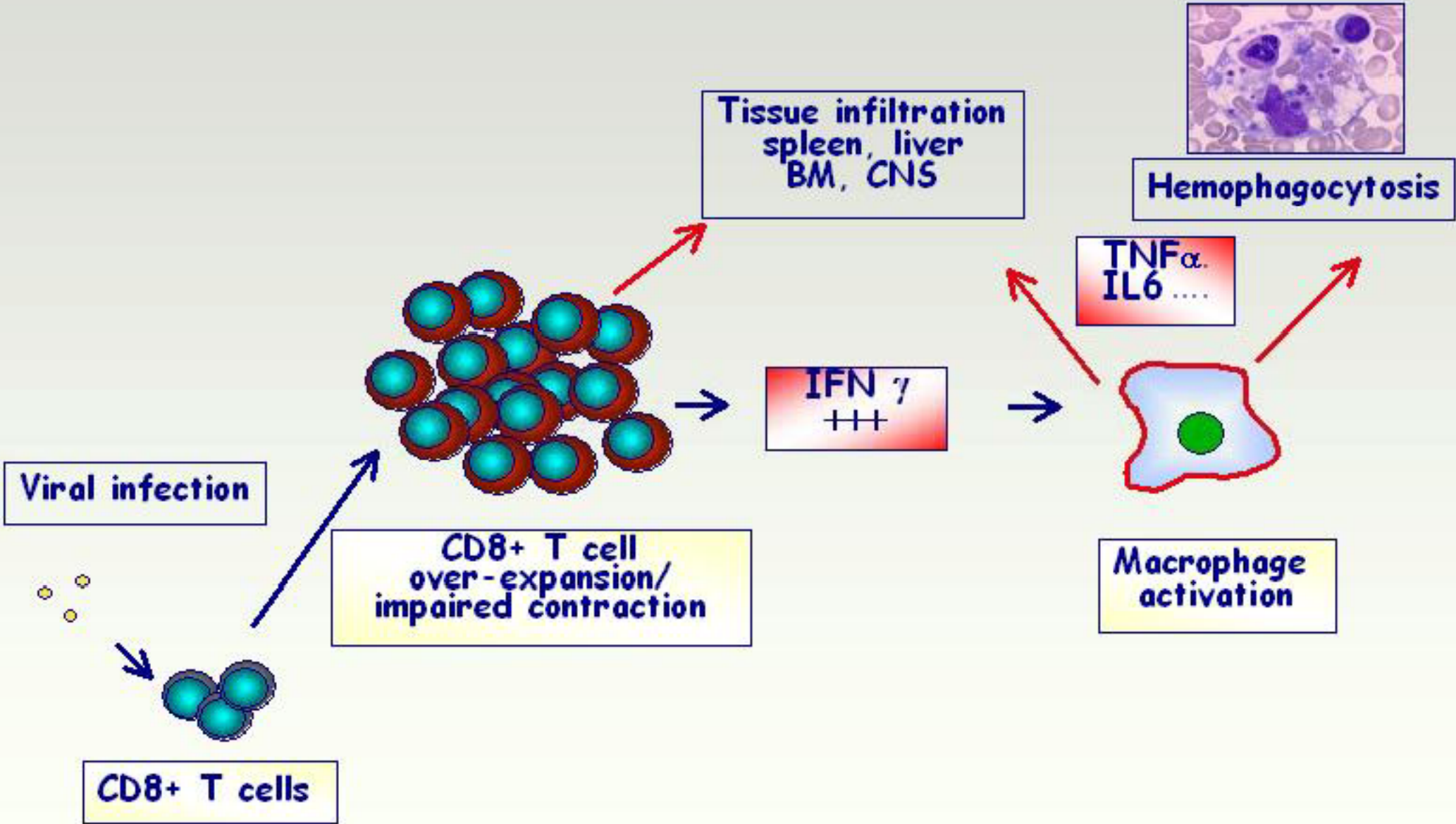
Lymphocyte cytotoxicity pathways

G. Ménasché, A. Fischer



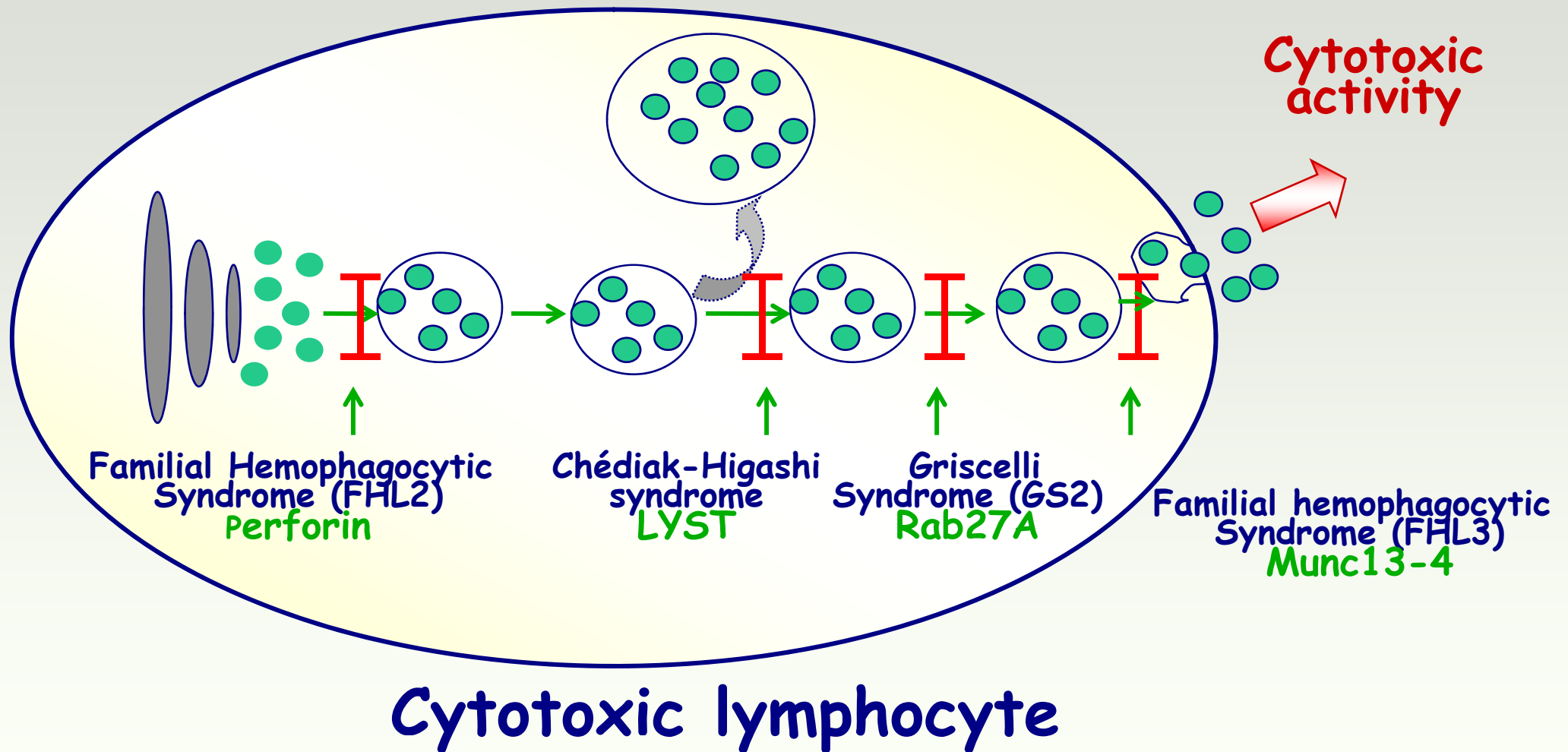
Hemophagocytic syndrome (HS)

G. Ménasché, A. Fischer



HS associated molecular defects impair cytolytic activity

G. Ménasché, A. Fischer



Génétique de la Lymphohistiocytose Familiale

- **Génétique positionnelle**

- 17 familles
- 10/17 acceptent 10q21-q22
- ✓ annexine VII,
- ✓ calcineurine A,
- ✓ perforine

- **La perforine**

- mutations chez 8 / 8
- diminution CTL et NK (indép. de fas)
- absence de granules

Rôle de la perforine

Régulation de la réponse immunitaire Homéostasie lymphocytaire

- Souris PKO
 - viable -> adulte
 - SALH / virus peu pathogène
 - modulation / déplétion CD8
/ blocage TNF
/ blocage IFN γ
- Hypothèses
 - persistance des APCs
 - opposition à la mort cellulaire induite par l'activation

Observation 2

- **Alsacien 22 ans**
SM depuis 1984
Épisodes fébriles récurrents
- **04/02: « roséole »**
- **05/02:**
 - **40°, Dyspnée, Torpeur**
 - **ASAT: 30N, ALAT: 20N**
 - **LDH: 23000**
 - **TP 60%, TCA 43/32, Fg 2 g/l**
 - **Pancytopénie**

- **Ferritine: 20N**
- **Moelle + foie**
⇒ **Hémophagocytose**
- **HIV-**
- **Enquête infectieuse négative**
- **PCR EBV +**
- **Séroconversion tardive EBV**
- **Activation T**
- **Lymphocytose T $\gamma\delta$**

Observation 2

- **Echec VP16**
IgIV
Corticoides

⇒ **Splénectomie**

⇒ **SALH + EBER + $\gamma\delta$**

⇒ **RC à 36 mois**

- **Cousin maternel**
- **Splénomégalie**
- **Fièvre et cytopénies récurrentes**

- **Persistance T activés**
- **↓ cytotoxicité NK**
- **Perte sérologie EBV**
- **Absence B mémoires**

- **FLH ?... Perforine Normale**
- **XLP? ... Pas de mutation de SAP**

XLP – Syndrome de Purtilo

Primo EBV = SALH

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

SAP / SH2D1A

- Adaptateur de SLAM
 - ~ 60% des XLP
- ➔
- ↑ Activation T
 - ↓ Cytotoxicité
 - Perte B mémoires

Observation 3

- Camerounaise, 29 ans
- Fièvre 40°
- HSM (21 cm)
- Polyadénopathie

- Hb 5,1 g/dl arégénérative
- Plaquettes 54 000
- Fg 5,4; α_2 9,1;
- Alb 14; γ 20,2 + IgG λ
- ASAT 5N, ALAT 4N
- TP 63%, TCA 43/31

- Ferritine 8N; TG 4,5
- Moelle:
 - SALH
 - Plasmocytose
- VIH +
- Histologie ganglion:
 - CASTLEMAN
 - HISTIOCYTOSE SINUSALE

Observation 3

- **VP16 : 200 mg IV**
Relapse SALH à J10

- **Splénectomie**
 - ✓ Castleman
 - ✓ Microlymphome
 - ✓ SALH
 - ✓ Tuberculose

- **HAART + anti-TUB + VP16**
SALH & SDRA à J15 (USI)

- **CHVpP puis R-CHVpP**
RC à 30 mois

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 - 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 ?

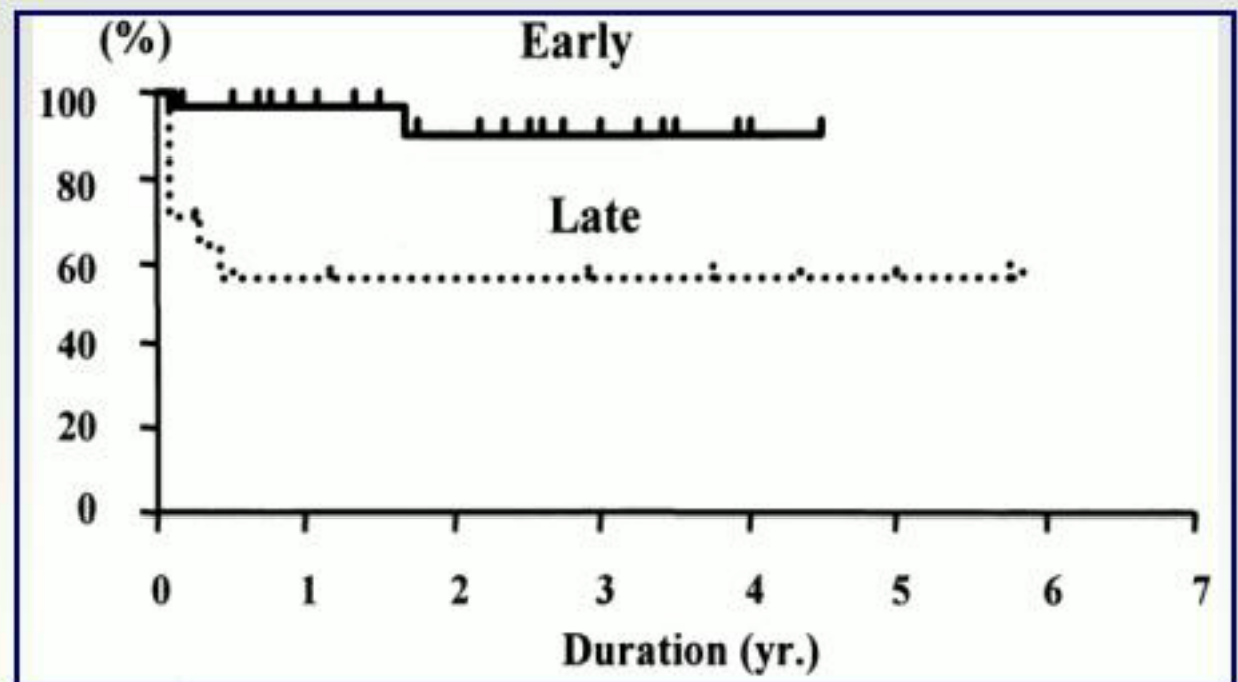
Analyse univariée

Délai: Diag. - Trait. (.01)

Délai: Diag. - VP16 (< .01)

Analyse multivariée

Délai: Diag. - VP16 (<.01)



Observation 4

Homme 38 ans HIV+ ex-cheminot, situation précaire, foyer

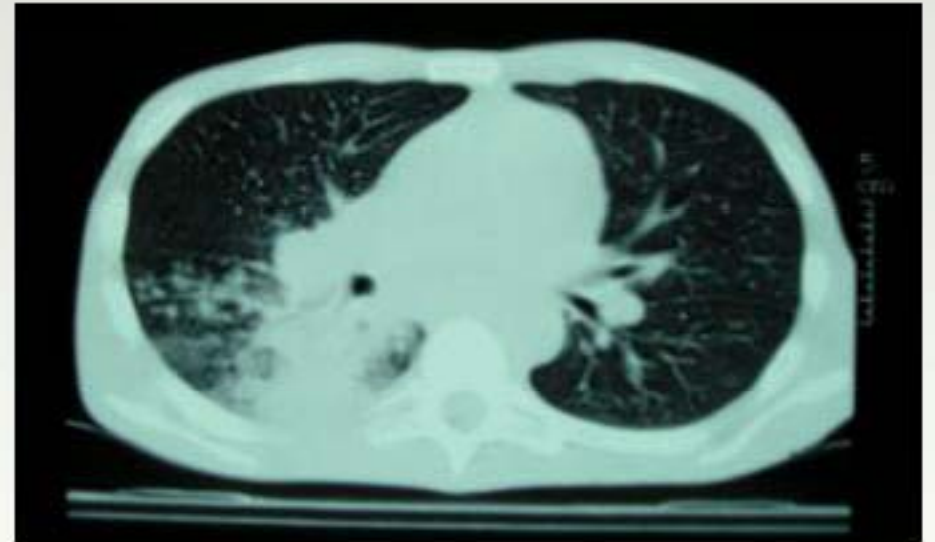
- Début 2004: CD4 = 69 /mm³
- Juillet 2004: Arrêt trithérapie
- Décembre 2004: AEG, -10 kg, Amoxicilline, -> grabataire

- Somnolent, T° > 40°, Dyspnée
- *HSM ++ homogène*, muguet, KS=0

- *GB 1800, Hb 8.9, Plaq 31000*
- paO₂ 87, pCO₂ 35, pH 7.45, lactates: 2.5
- Na⁺ 130, créat 164, ASAT 10N, LDH 10N
- TP: 38%, Fibrinogène: 1.6 g/l
- Ferritine > 10000

Observation 4

Myelogramme: pauvre, macrophagie ++



LBA: BAAR +++

Observation 4

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 = AEDS

Acute Etoposide Deficiency Syndrome