

SYNDROME HEMOPHAGOCYTAIRE VIRO-INDUIT : UNE OBSERVATION D'EVOLUTION FATALE A EPSTEIN-BARR VIRUS

VIRUS-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTTIC SYNDROME. AN OBSERVATION WITH FATAL OUTCOME WITH EPSTEIN-BARR VIRUS

N. Ben Arab¹, M. Attar¹, B. Khemekhem Hammami¹, H. Ghorbel¹,
I. Maâloul¹, H. Karrav Hakim², M. Ben Temaâ¹.

1- Service des Maladies Infectieuses, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

2- Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.

CORRESPONDANCE :

Docteur Nozha Ben Arab.

Service des Maladies Infectieuses, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

Tel/ Fax : 00 216 74 246 906

E-mail : nozhabenarab@yahoo.fr

Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique est du à une prolifération d'histiocytes non néoplasiques exprimant une activité phagocytaire pour les précurseurs des cellules sanguines. Il est soit primitif soit secondaire surtout à des néoplasies, des maladies systémiques et des infections virales, bactériennes ou parasitaires. Nous rapportons une observation de syndrome hémophagocytaire associé à une infection à *Epstein-Barr virus* chez un homme de 33 ans, immuno compétent, d'évolution fatale.

Mots Clés : Hémophagocytose – *Epstein-Barr virus*.

Summary

Macrophage activation syndrome is a non neoplastic generalized histiocytic poliferation leading to phagocytosis of blood cells. This syndrome can be primary or secondary to neoplasia, immune diseases or infections – viral, bacterian or parasitary.

We report a 33 year old man, non immuno suppressed, with fatal outcome with Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome.

Key Words : Hemophagocytosis – *Epstein-Barr virus*.

INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique ou syndrome hémophagocytaire (SH) est une pathologie initialement décrite dans les années 1950 mais individualisée plus récemment, essentiellement depuis la description des hémophagocytoses post-virales par Risdall en 1979 [1]. Le SH est caractérisé par une prolifération disséminée de macrophages d'aspect cytologique bénin, phagocytant des éléments figurés du sang [2]. Il s'agit d'une pathologie grave, dont le pronostic est sévère et le traitement est encore mal codifié.

Afin d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques, le profil évolutif et les étiologies du syndrome hémophagocytaire, nous rapportons une observation de SH associé à une virose à *Epstein-Barr virus* (EBV) chez un adulte jeune non immunodéprimé.

OBSERVATION

Mr. K. M, âgé de 33 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, a été hospitalisé le 19 Septembre 2000 pour fièvre datant d'une semaine, accompagnée d'une altération de l'état général, puis secondairement d'un ictère conjonctival.

A l'admission, le malade était asthénique, fébrile à 40°C. L'ictère était cutanéomuqueux. L'état hémodynamique était stable. L'examen physique notait une splénomégalie arrivant jusqu'à l'ombilic et une hépatomégalie avec flèche hépatique à 15 cm, sans adénopathies périphériques palpables. Par ailleurs, l'examen clinique était sans particularités. Sur le plan biologique, l'hémogramme a révélé une bicytopenie avec une anémie hypochrome microcytaire arégénérative à 8,6 g/dl et une thrombopénie à 12.000/mm³.

La VS était à 8 mm à la première heure. Le bilan hépatique était perturbé avec cytolysé (aspartate aminotransférase : 120 UI/l, alanine aminotransférase: 260 UI/l) et cholestase (phosphatase alcaline : 1300 UI/l, et bilirubine totale à 60 µmol/l). Il existait une fibrinopénie à 0,1 g/l avec des signes d'hyperconsommation (taux de prothrombine à 10%, produits de dégradation de fibrine > 20 µg/l), une hypertriglycéridémie à 5 g/l et une élévation des lactates déshydrogénases à 800 UI/l. L'électrophorèse des protéines sériques était normale. Le myélogramme et la biopsie médullaire étaient de richesse normale. Ils ont montré la présence de cellules histiocytaires sans anomalies morphologiques phagocytant des hématies et des érythroblastes. La radiographie thoracique était normale. L'échographie abdominale a montré une hépatomégalie et des signes d'hypertension portale. Le diagnostic de syndrome hémophagocytaire a été alors retenu et un bilan étiologique était entrepris. L'enquête microbiologique (les hémocultures, l'examen cytotactériologique des urines, les sérologies de Wright, de Widal et de la leishmaniose, les recherches de BK dans les crachats, urines, liquide céphalo-rachidien et moelle osseuse) s'est révélée négative. Sur le plan virologique, aucun marqueur des hépatites A, B et C n'a été retrouvé. La sérologie du virus de l'immunodéficience humaine était négative alors que les sérologies herpétique et du cytomegalovirus étaient en faveur d'une immunité résiduelle. La sérologie de l'EBV a mis en évidence la présence d'Ig M anti-VCA et d'Ig G anti-EBNA concluant à une réactivation à EBV. Une cause tumorale type lymphome a été éliminée par la biopsie ostéomédullaire. Devant la sévérité du tableau clinique et dans l'attente de l'enquête

étiologique, le malade a reçu un traitement antituberculeux (devant la suspicion d'une tuberculose des organes hématopoïétiques) et une antibiothérapie à large spectre englobant les agents antibactériens responsables du SH. L'évolution était marquée par l'altération de l'état général du malade, la persistance de la fièvre et l'accentuation de l'ictère avec installation d'un coma hépatique.

Le malade est décédé le 24 Septembre 2000 dans un tableau d'encéphalopathie hépatique avec syndrome hémorragique.

COMMENTAIRES

Le syndrome hémophagocytaire est lié à une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, ce qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Tous les âges peuvent être atteints. Sa prévalence est probablement sous-estimée.

Le syndrome hémophagocytaire (SH) est une entité clinique de début brutal, dominée par une altération fébrile de l'état général quasi constante et une organomégalie d'expression variable. L'hépatosplénomégalie est présente dans 40 à 70 % des cas rapportée dans la littérature [3]. Les adénopathies périphériques, absentes chez notre malade, sont rapportées dans 30 à 70 % des cas [4]. Les signes neurologiques (convulsions, irritation méningée, signes de localisation) sont rares mais peuvent parfois dominer le tableau clinique surtout chez l'enfant. Chez notre patient, une encéphalopathie hépatique est apparue au cours de l'évolution.

La biologie est peu spécifique mais caractéristique. L'hémogramme montre une bi ou une pancytopenie (75 % des cas) résultant de mécanismes multiples : infiltration tissulaire, libération de facteurs plasmatiques inhibant l'hématopoïèse (TNF α et interféron α), hémophagocytose médullaire, hémolyse, coagulation intravasculaire disséminée. L'hémostase décèle une hypofibrinogénémie, isolée ou associée à l'allongement des temps de prothrombine et de céphaline activée, voire à une réelle coagulation intravasculaire disséminée. Un taux élevé de ferritine supérieur à 1000 µg/l est un bon marqueur

de l'activité du SH [5]. L'altération de la fonction hépatique est presque constante et d'intensité variable. Une cytolysse précoce et une cholestase tardive sont fréquentes [6]. Les lactates déshydrogénases sont également fréquemment augmentées. Certains auteurs proposent d'inclure ce paramètre dans les critères diagnostiques de la maladie [7]. L'hypertriglycéridémie, présente chez notre malade, est souvent précoce et peut atteindre plus de 10 fois la normale.

La physiopathologie du SH est encore hypothétique. De nombreux facteurs intriqués interviennent dans le déclenchement des différents phénomènes immuno-hématologiques. La survenue d'une hémophagocytose est clairement favorisée par l'existence d'un déficit immunitaire constitutionnel ou acquis, présent dans 20 à 87 % dans les séries de la littérature [1, 3, 8,9]. Notre observation est particulière par le terrain de survenue. Le SH est souvent déclenché par une infection virale du groupe des Herpès virus, essentiellement le cytomégalovirus et l'EBV. Chez les malades immunodéprimés, le cytomégalovirus prédomine très largement, notamment après transplantation rénale [8]; l'EBV, le virus *Herpes simplex* type 1, le virus *varicelle-zona* et le *Myxovirus para influenzae* sont beaucoup plus rarement en cause [8,10]. En l'absence d'immunodépression évidente sous jacente, l'EBV est l'étiologie prédominante [8, 11,12]. Chez notre malade, il s'agissait d'une réactivation virale à EBV diagnostiquée par la sérologie. Chez l'immunodéprimé, le diagnostic de l'infection à EBV peut être délicat. En effet, la sérologie est d'interprétation difficile sur ce terrain. Elle peut être prise en défaut du fait de l'apparition retardée des anticorps. Ainsi, le diagnostic fait appel à des techniques sophistiquées, comme la mise en évidence de l'ADN viral par biologie moléculaire au niveau des tissus. L'EBV pourrait intervenir soit par induction de la production de cytokines (interleukine 18) par les lymphocytes T infectés par le virus, soit par immortalisation d'un clone cellulaire responsable de la prolifération de ces mêmes cytokines [11,13]. Cette interleukine provoque l'hypersecretion de TNF α et d'interféron

gamma par les lymphocytes T et les cellules NK avec pour conséquence une augmentation de leur activité cytotoxique. Ce syndrome a également été observé en association avec d'autres infections bactériennes [14, 15, 16, 17], parasitaires [18] ou fongiques [19], dans le lupus érythémateux systémique [9] et lors de certaines affections malignes [17,20], notamment les lymphomes malins et particulièrement les lymphomes T. Devant un syndrome d'activation macrophagique, la recherche d'un lymphome sous jacent est primordiale. La biopsie ostéo-médullaire n'est pas suffisante pour éliminer cette pathologie, d'autant plus que ces formes avec syndrome d'activation macrophagique infiltrent rarement la moelle de façon diffuse.

Le diagnostic repose sur les données anatomopathologiques (biopsies ganglionnaire et hépatique et parfois même après splénectomie) [9].

Dans toutes les séries, la mortalité du syndrome hémophagocytair est élevée, de l'ordre de 49 % [4]. En fait, le pronostic vital dépend de plusieurs paramètres : précocité du diagnostic, positivité du bilan étiologique, mise en route précoce d'un traitement anti-infectieux adapté et du statut immunitaire antérieur. L'analyse de quelques grandes séries permet cependant de dégager certains autres facteurs de mauvais pronostic, indépendamment de l'étiologie. Ainsi, pour Kaito et al [2], le pronostic est plus sombre en cas de thrombopénie inférieure à $100.000/\text{mm}^3$, d'hyperferritinémie supérieure à $500 \mu\text{g/l}$, d'augmentation des produits de dégradation de la fibrine $> 10 \mu\text{g/l}$ et surtout de cholestase hépatique (bilirubine $> 22 \mu\text{mol/l}$, phosphatase alcaline $> 740 \text{ UI/l}$). Notre patient, décédé cinq jours après son hospitalisation, avait tous ces facteurs de mauvais pronostic. Par ailleurs, ce syndrome, lorsqu'il est associé à une infection par EBV, est le plus souvent fatal en l'absence de traitement. Il n'existe cependant pas d'essai thérapeutique et seules des recommandations peuvent être proposées, élaborées à partir de petites séries : etoposide et dexaméthasone sont la base du traitement, certains y ajoutent la cyclosporine A [11,21]. Le rôle des immunoglobulines n'est pas clair et reste discuté.

CONCLUSION

Le syndrome hémophagocytaire viro-induit constitue le prototype de l'activation lymphohistiocytaire. Un tableau associant une organomégalie fébrile avec pancytopénie survenue au cours de l'évolution de pathologies variées peut révéler un SH. Le myélogramme permet de confirmer le diagnostic. L'enquête étiologique doit s'articuler autour de la triade immunodépression – hémopathie – infection. L'évolution est souvent fatale.

Références

1. REINER A.P, SPIVAK J.L. Hematophagic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of literature. *Medicine* 1988; 67: 369 – 388.
2. KAITO K, KOBAYASHI M, KATAYAMA T. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults : analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59 : 247-53.
3. ALBERT A, AZGUI Z, BUISINE J, et al. Macrophage activation syndrome. *Nouv Rev Fr Hématol* 1992; 34 : 435 – 41.
4. KARRAS A, HERMINE O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne* 2002 ; 23 : 768 – 778.
5. ESUMI N, IKUSHIMA S, HIBI S. High serum ferritin level as marker of malignant histiocytosis and virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1987; 61 : 2071 – 6.
6. BERAUD V, KONE-PAUT I, SEBAHOUN G. Syndrome d'activation des macrophages manifestations cutanées. *Ann Dermatol venerol* 1995 ; 12:632 –6.
7. STEPHAN JL, KONE-PAUT I, GALAMBRUN C. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorder. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001; 40(11) : 1285 – 92.
8. RISDALL RJ, Mc KENNA RW, NESBIT ME, KRIVIT W, BALFOUR HH , SIMMONS RL, et al. Virus- associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44 : 993 – 1002.
9. SAILLER L, DUCHAYNE E, MARCHOU B, et al. Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles : étude rétrospective chez 99 patients. *Rev Med Interne* 1997 : 18 ; 855 – 864.
10. FENAUX P, JOUET JP, ZANDECKI M, et al. Syndrome hémophagocytaire associée à une virose à virus herpes simplex. *Nouv Rev Fr Hématol* 1986; 28 : 303 – 307.
11. STAHL J.P, PAVESE P, BRION JP. Infections aiguës graves à Virus Epstein-Barr. *Réanimation* 2005 ; 14 : 245 – 247.
12. SULLIVAN JL, WODA BA, HERROD HG, KOH G, RIVARA FP, MULDER C. Epstein-Barr virus associated hemphagocytic syndrome : virological and immuno pathological studies. *Blood* 1985: 65(5); 1097 – 1104.
13. FISMAN DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-608.
14. DEBATTY D, ASDRUBAL J, MENECHIER – OSSIA L, CLAVIER M, LATRASSE J. Syndrome d'activation macrophagique lié à une légionellose. *Med Mal Infect* 2002 ; 32 : 251 – 2.
15. EL KHOURY N, LASSOUED K, PELLE G, et al. Syndrome d'activation macrophagique associé à une septicémie à *Escherichia coli* : à propos d'un cas. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : 688-91.
16. SINAYA L, CORNE P, COMBES N, AMALRIC-DIOP A, JONQUET O. Syndrome d'activation macrophagique et fièvre typhoïde sévère. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 162 – 169.
17. TIAB M, MECHINAUD F., HAMIDOU M, GAILLARD F, RAFFI F, HAROUSSEAU JL. Syndromes hémophagocytaires. Une série de 23 observations. *Ann Med Interne* 1996 ; 147 (3) : 138 – 144.
18. KILANI B, AMMARI L, KANOUN F, BEN CHAABANE T, ABDELLATIF S, CHAKER E. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Intern J Infect Dis* 2006 ; 10 (1) : 85-86.
19. RISDALL RJ, BRUNNING RD, HERNANDEZ JI, GORDON DH. Bacteria- associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54 : 2968 – 2972.
20. FALINI B, PILERI S, De SOLAS I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990 ; 75(2) : 434 – 444.
21. IMASHUKU S, KURIYAMA K, TABATA Y, HASHIDA T, IWAHAI A, KATO M, et al. Management of severe neutropenia with cyclosporin during initial treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2000; 36: 339-346.