

UN CAS STIMULANT

Présentée par Julie Jourdan

8 décembre 2022

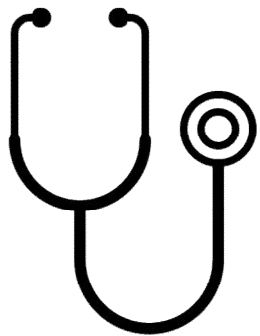
Collège d'Hématologie des Hôpitaux



Hôpitaux
Nord-Ouest

Mme T, 21 ans : antécédents

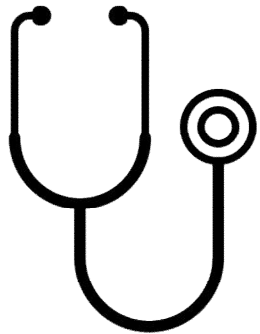
- **Syndrome de Kabuki**



Syndrome malformatif rare congénital :

- Retard de croissance pré et post natal
- Déficit intellectuel
- Variations morphologiques faciales
- Malformations squelettiques, cardiaques, rénales et oculaires
- Troubles immunitaires : maladies auto-immunes ou déficit immunitaire

Mme T, 21 ans : antécédents



- **Syndrome de Kabuki**

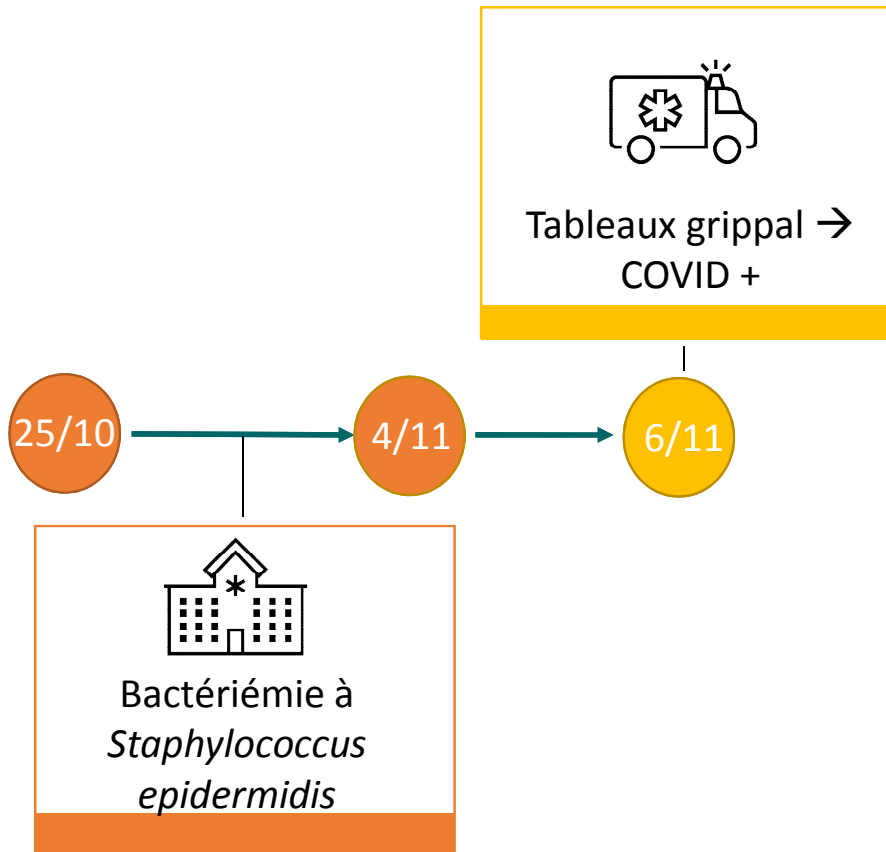
- Cardiopathie congénitale / valvulopathies
- Déficit immunitaire commun variable
- Nombreuses infections pulmonaires

- Syndrome d'Evans

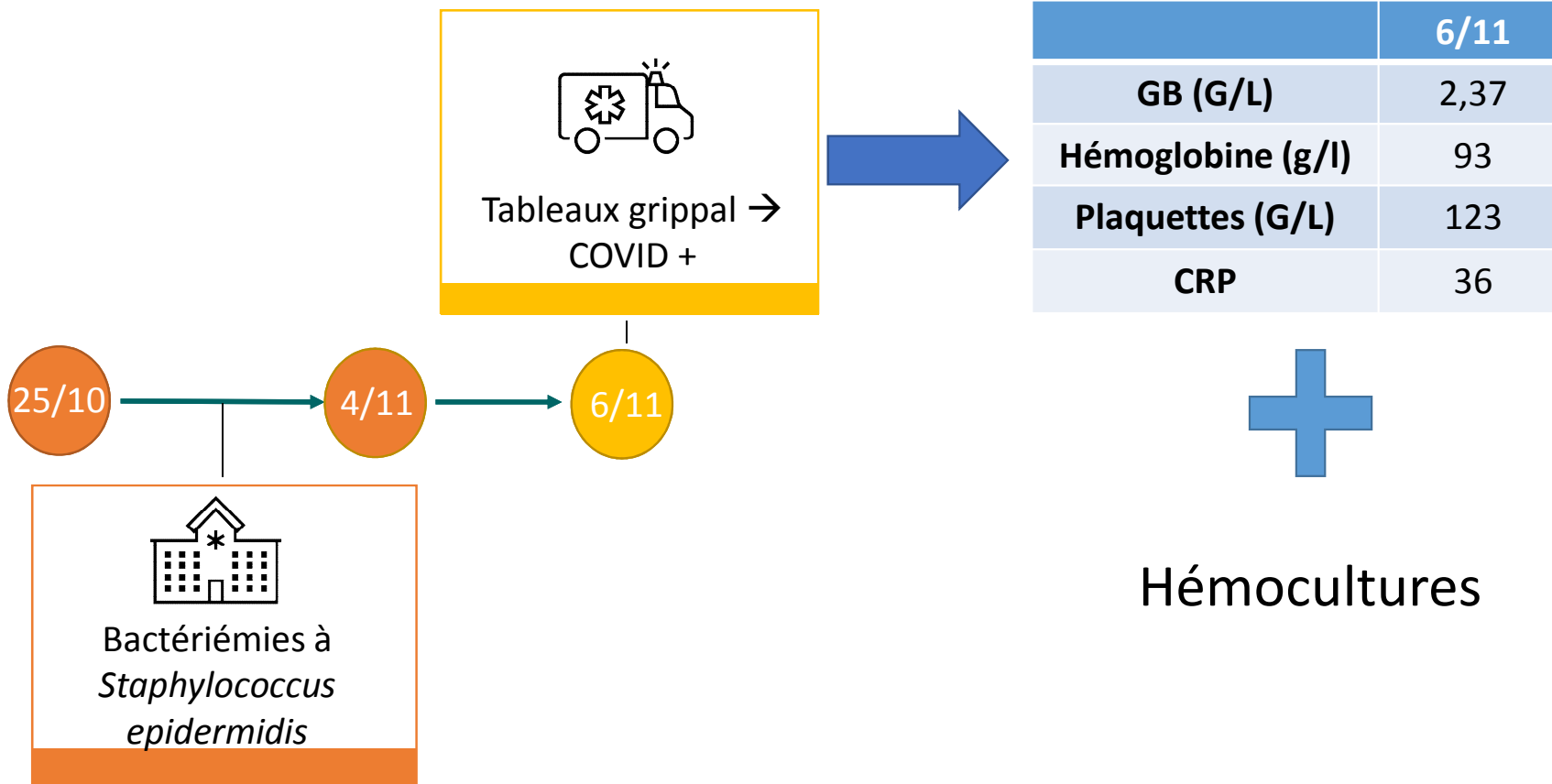
- DRESS Syndrome

- Lymphoprolifération EBV dépendant

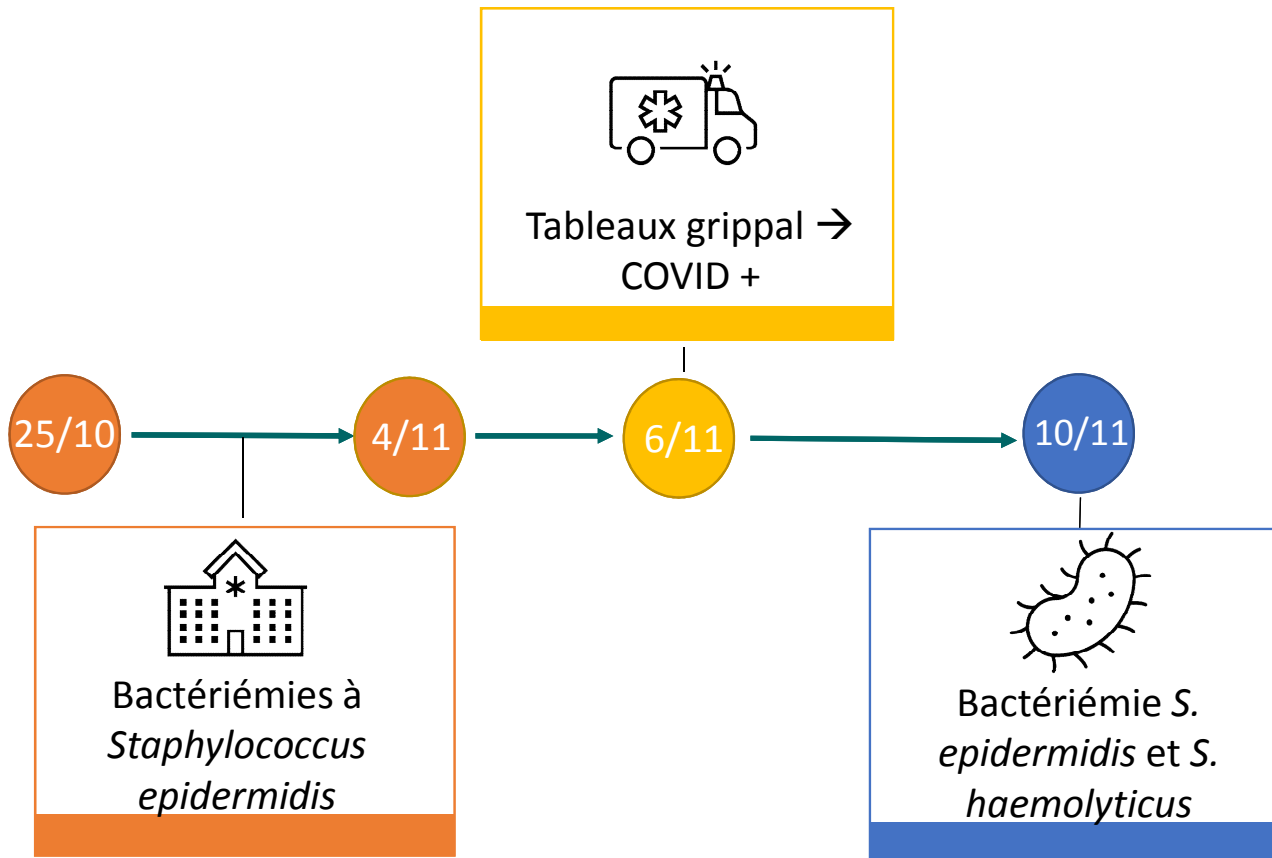
HISTOIRE CLINIQUE



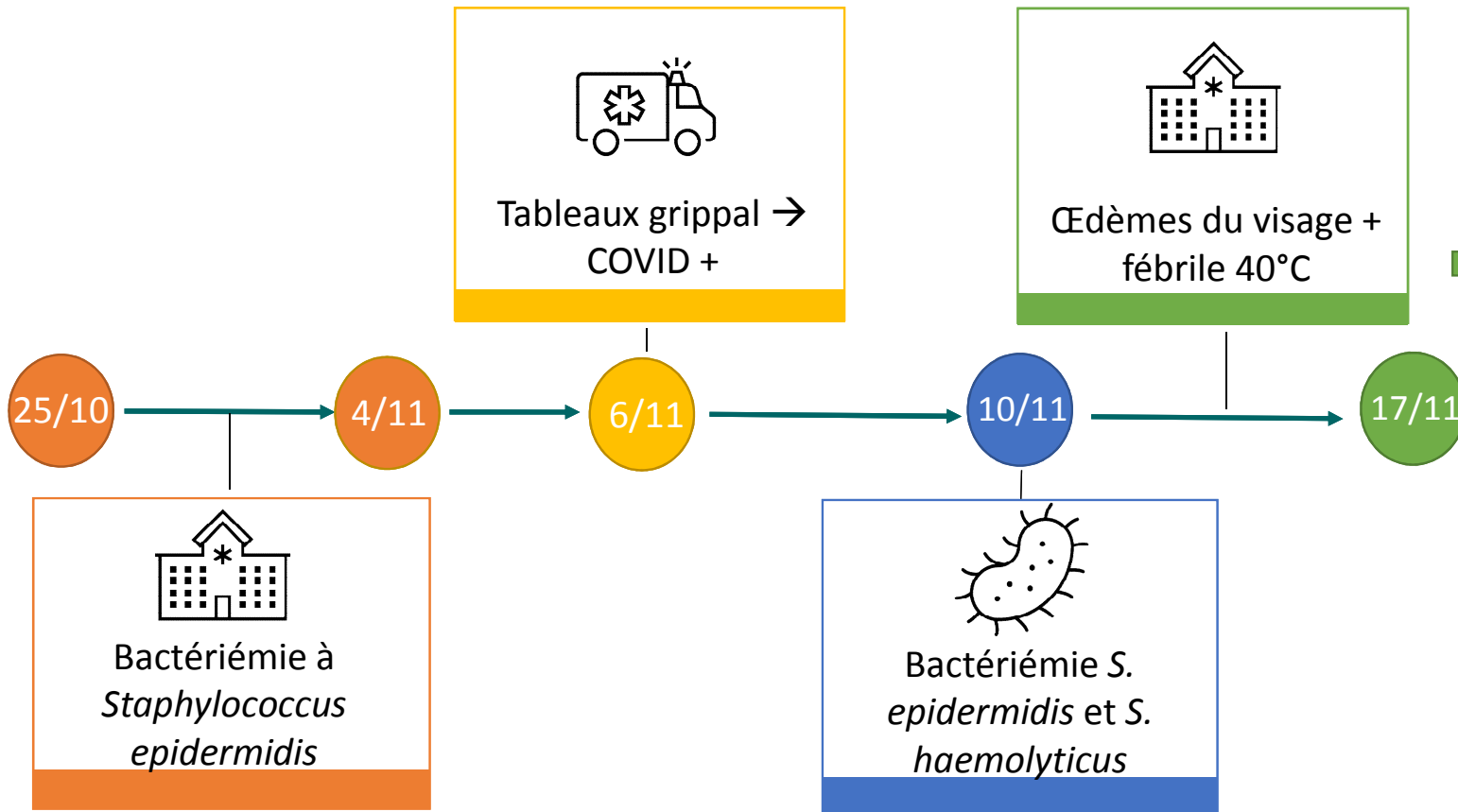
HISTOIRE CLINIQUE



HISTOIRE CLINIQUE



HISTOIRE CLINIQUE

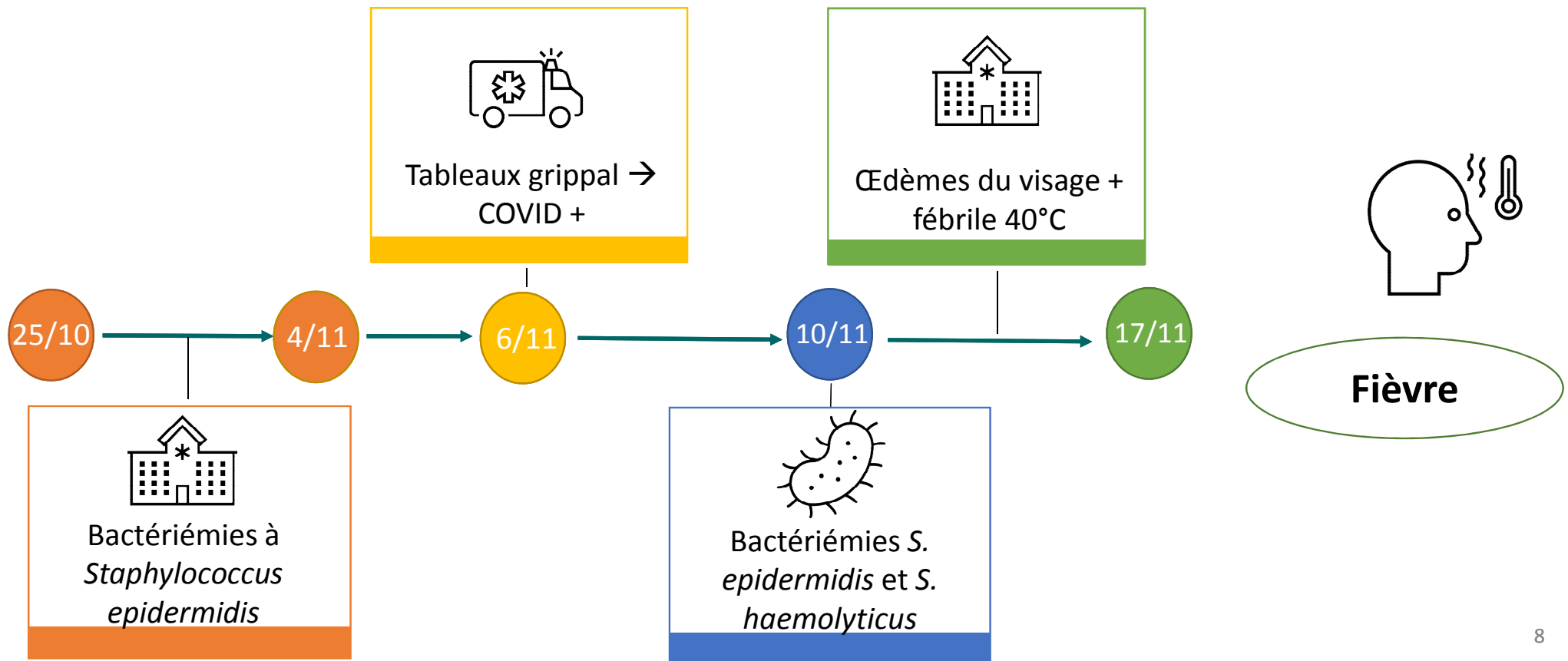


Œdèmes

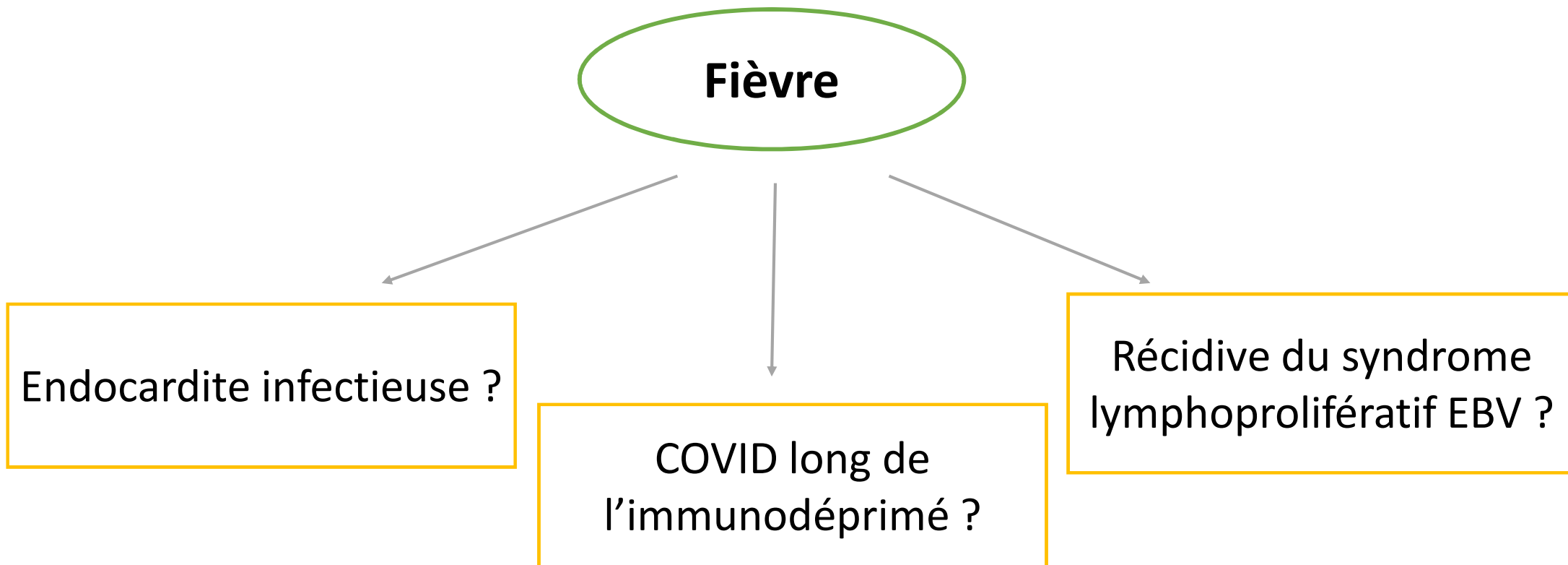
	17/11
Albuminémie (g/L)	21
Protéinurie (g/L)	3

➔ **Syndrome néphrotique**

HISTOIRE CLINIQUE



HISTOIRE CLINIQUE



HISTOIRE CLINIQUE

Fièvre

~~Endocardite infectieuse ?~~

Imagerie : pas d'argument pour EI
Hémoculture de contrôle négative

HISTOIRE CLINIQUE

Fièvre



COVID long de
l'immunodéprimé ?



PCR COVID positive à J14

Charge virale sang : négative

Imagerie évocatrice d'une pneumopathie post-COVID bactérienne

HISTOIRE CLINIQUE

Fièvre

Récidive du syndrome
lymphoprolifératif EBV ?

Adénopathies au PET scan

HISTOIRE CLINIQUE

Récidive du syndrome lymphoprolifératif EBV ?

Charge virale EBV (sang)

= 359160 UI/mL = 5,56 Log

Pancytopénie

	18/11
GB (G/L)	1,58
PNN (G/L)	1,01
Hémoglobine (g/l)	77
Plaquettes (G/L)	99

Bilan d'hémolyse

	18/11
Haptoglobine (g/L)	< 0,1
LDH (UI/L)	> 2500
Bilirubine μ mol/L)	7
Schizocytes	Négatif
Test de Coombs	Négatif

HISTOIRE CLINIQUE

Récidive du syndrome lymphoprolifératif EBV ?

Charge virale EBV (sang)

= 359160 UI/mL = 5,56 Log

Pancytopénie

	18/11
GB (G/L)	1,58
PNN (G/L)	1,01
Hémoglobine (g/l)	77
Plaquettes (G/L)	99

Bilan d'hémolyse

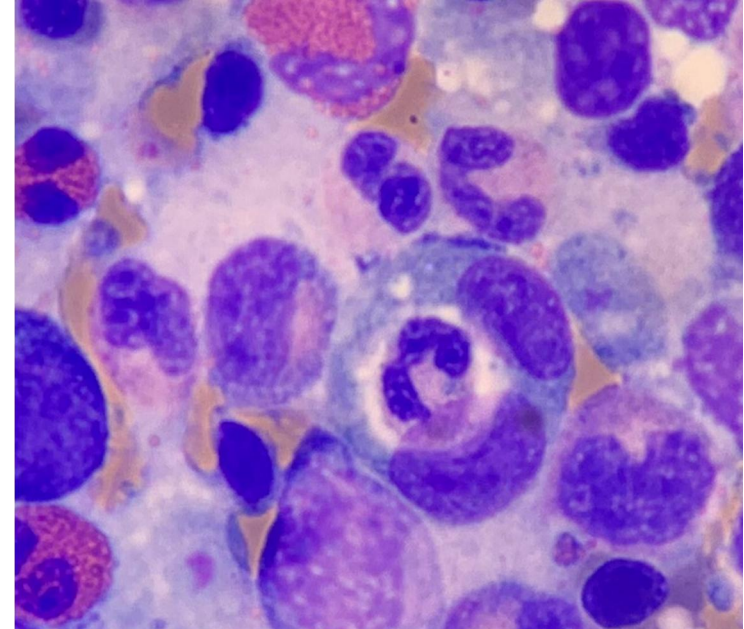
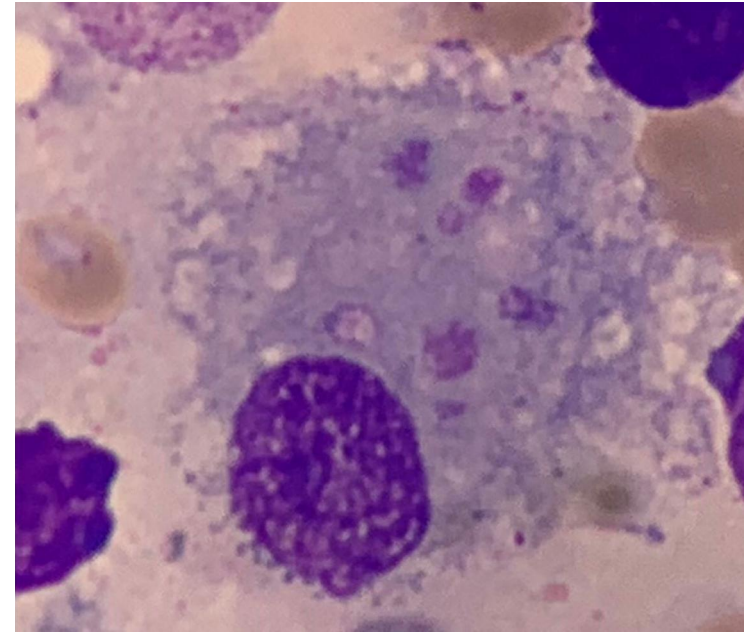
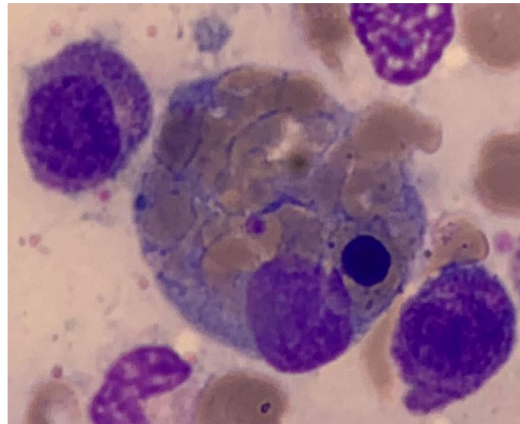
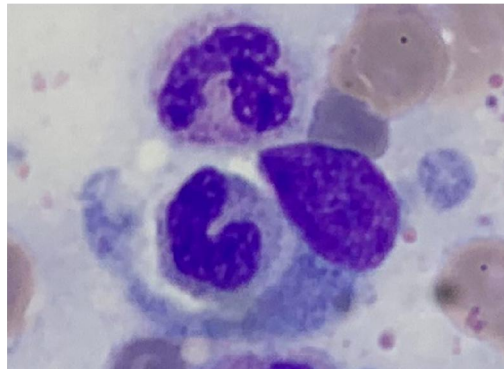
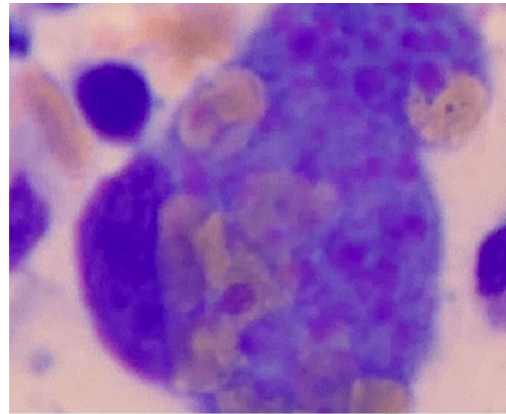
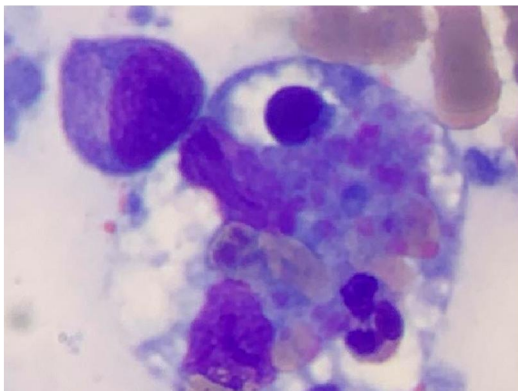
	18/11
Haptoglobine (g/L)	< 0,1
LDH (UI/L)	> 2500
Bilirubine μ mol/L)	7
Schizocytes	Négatif
Test de Coombs	Négatif



Myélogramme

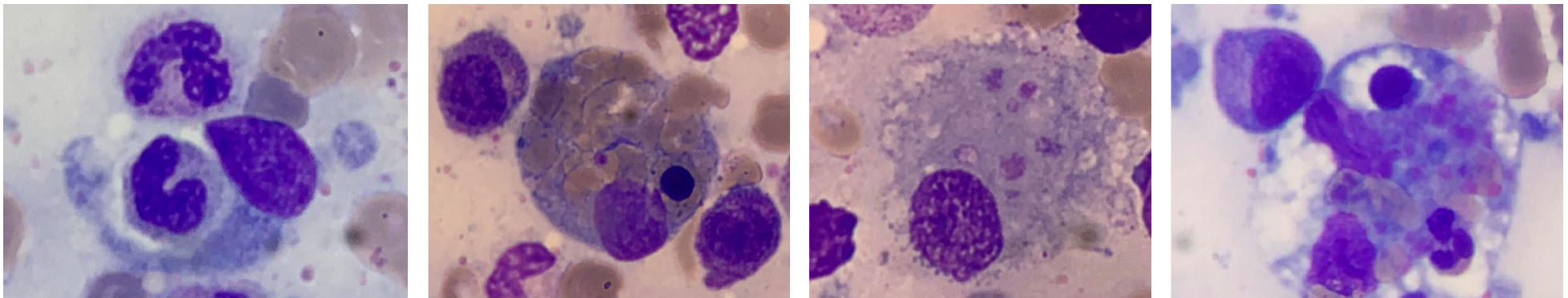


CYTOLOGIE



MYÉLOGRAMME

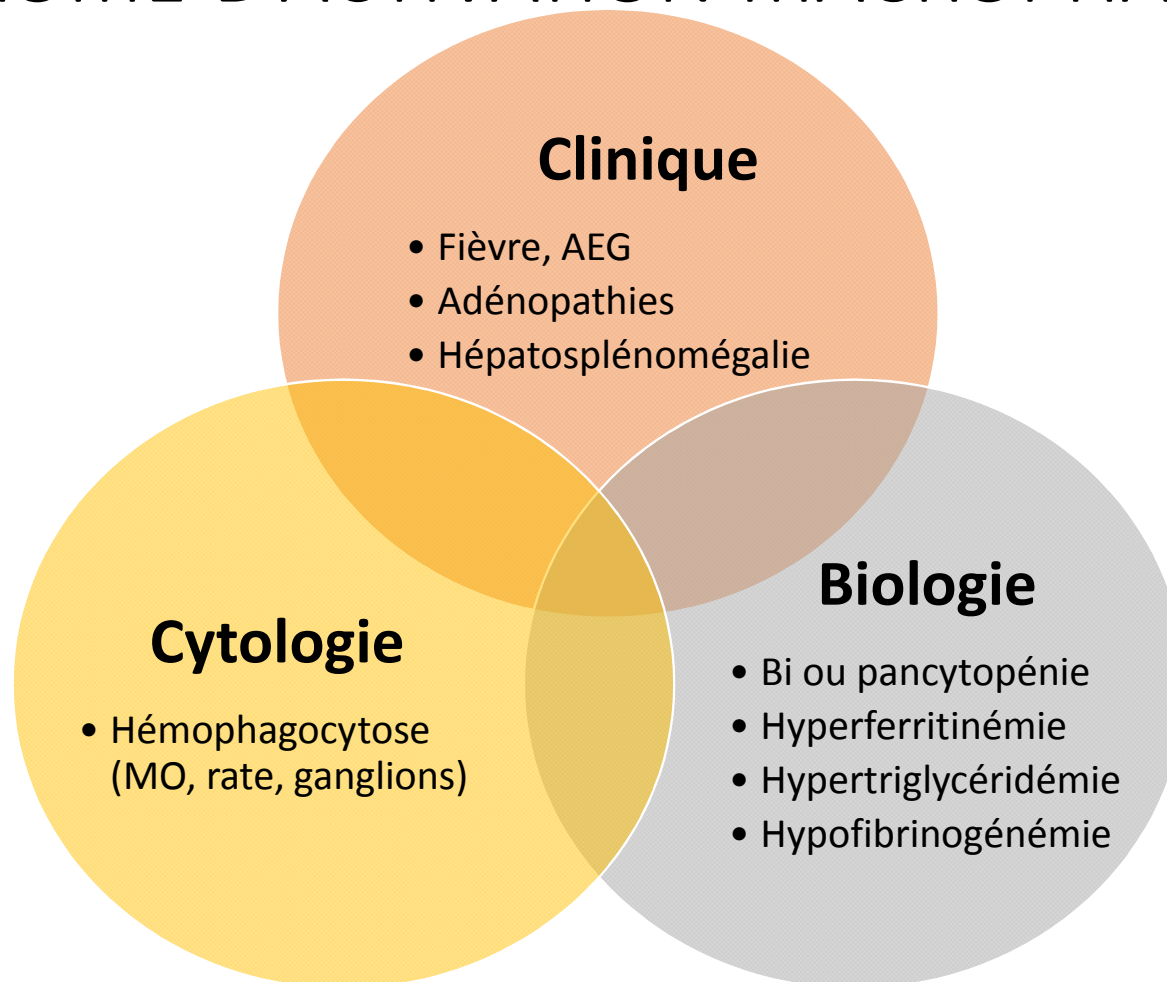
- Nombreux macrophages avec de fréquentes images d'hémophagocytose (leucocytes, globules rouges, précurseurs érythroblastiques, plaquettes) évoquant un **syndrome d'activation macrophagique**

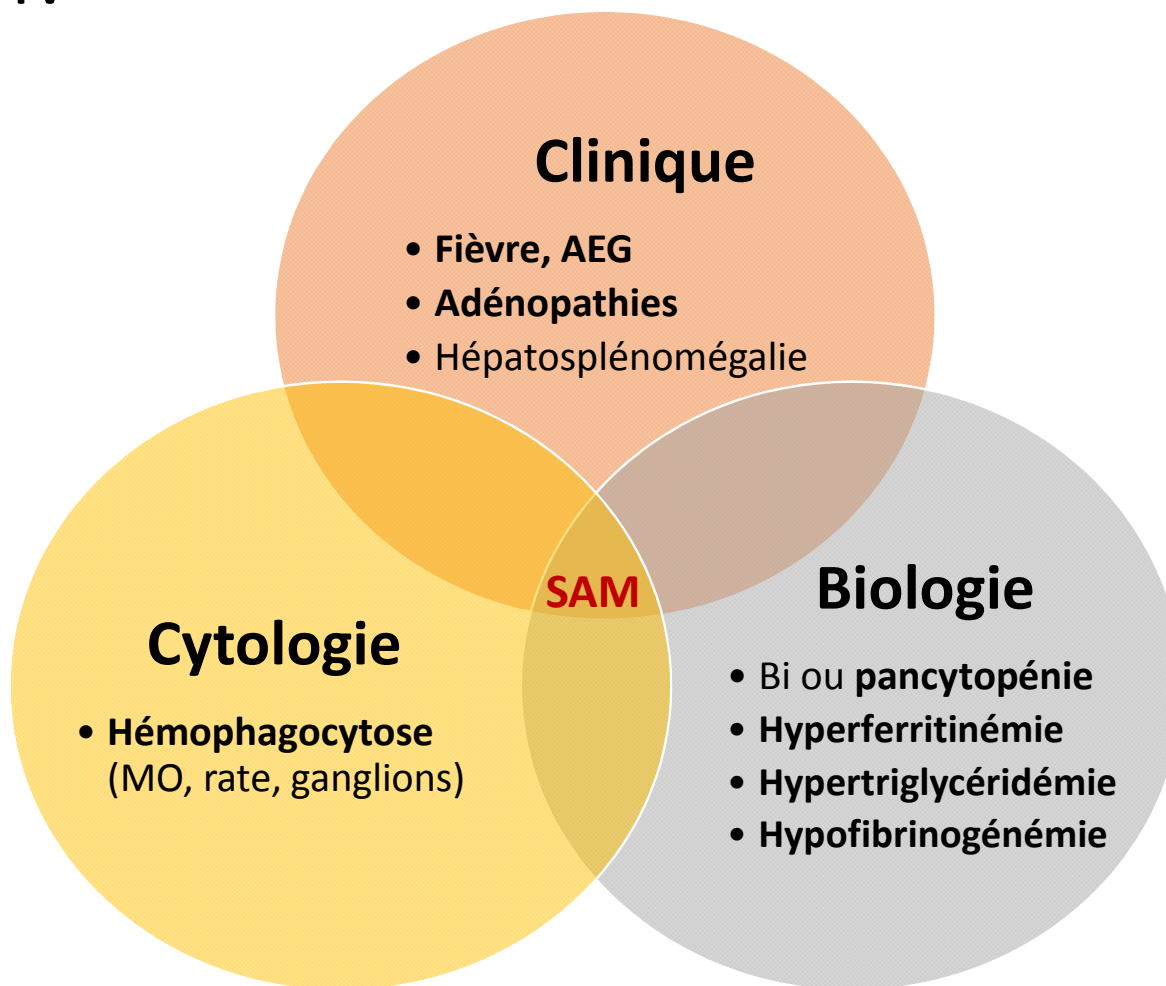


- **Absence d'infiltration lymphomateuse** (confirmé par immunophénotypage)



SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE





	18/11
Ferritine (µg/L)	2205
Triglycérides (g/L)	5,5
Fibrinogène (g/L)	2,1

Syndrome d'activation macrophagique

Primaire

- Pédiatrie
- Maladies héréditaires du système immunitaire

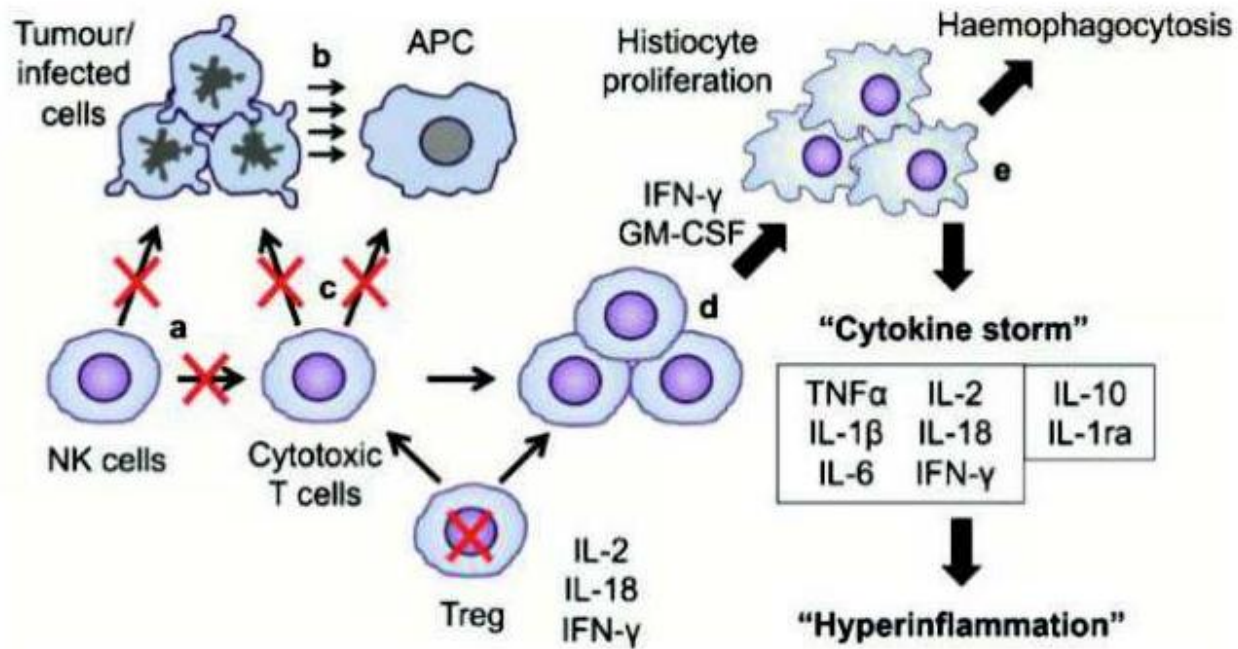
Secondaire ou réactionnel

- Post-infectieux (virus, bactérie, parasite, fongique)
- Néoplasie (lymphome +++)
- Maladies systémiques : auto-immunes ou inflammatoires
- Prise de médicaments (ATB, antiépileptiques)



1^{ère}
cause

Physiopathologie du SAM



Critères diagnostiques

HLH-2004
(Henter et al.¹)

¹Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31

HScore
(Fardet et al.²)

²Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2613-20.

Critères diagnostiques

HLH-2004

HLH-1994

Score > 5/8 : en faveur d'un SAM

TABLE I. Revised Diagnostic Guidelines for HLH

The diagnosis HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled

- (1) A molecular diagnosis consistent with HLH
 - (2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five out of the eight criteria below)
- (A) Initial diagnostic criteria (*to be evaluated in all patients with HLH*)

Fever
Splenomegaly
Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood):
Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L)
Platelets $< 100 \times 10^9/L$
Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$
Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (i.e., ≥ 265 mg/dl)
Fibrinogen ≤ 1.5 g/L
Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes
No evidence of malignancy

(B) New diagnostic criteria

Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)
Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/ml

Critères diagnostiques : HScore

Table 4. The HScore

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000)
Triglyceride (mmoles/liter)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (gm/liter)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/liter)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (i.e., glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

† Defined as a hemoglobin level of ≤9.2 gm/dl and/or a leukocyte count of ≤5,000/mm³ and/or a platelet count of ≤110,000/mm³.

Table 5. Probability of hemophagocytic syndrome according to the HScore*

HScore	Probability of hemophagocytic syndrome, %
90	<1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	>99

* The best cutoff value for HScore was 169, corresponding to a sensitivity of 93%, a specificity of 86%, and accurate classification of 90% of the patients.

Etudes des performances diagnostiques

HLH-2004

4 critères diagnostiques :

Se = 95%

Sp = 93,6%

5 critères diagnostiques :

Se = 95%

Sp = 88 %

4 critères diagnostiques avec hyperferritinémie > 3000 µg/L et fièvre à 38,2°C :

Se = 97,5 %

Sp = 96,1 %

Mme T

**HLH-2004
Score =5**

HScore

- Fever
- Splenomegaly
- Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood):
 - Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L)
 - Platelets $< 100 \times 10^9/L$
 - Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$
- Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
 - Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (i.e., ≥ 265 mg/dl)
 - Fibrinogen ≤ 1.5 g/L
- Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes
- No evidence of malignancy
- (B) New diagnostic criteria
 - Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)
- Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
- Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/ml

229

Probabilité SAM
> 96%

Mme T, étiologies

COVID



Evolution de son
syndrome
lymphoprolifératif EBV

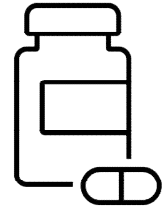


Transformation en lymphome de haut grade ?

Biopsie ganglionnaire : non contributive

Biopsie ostéo-médullaire : en cours

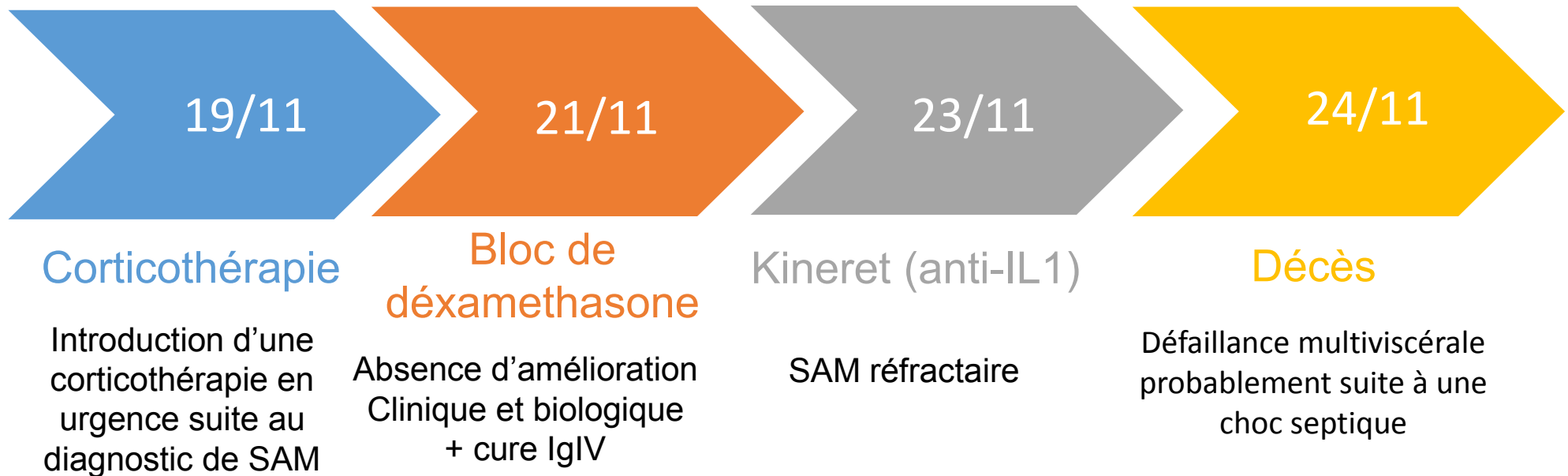
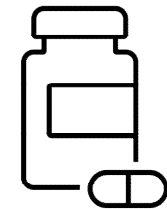
Traitements



1. Identification et traitement de la cause
2. Corticoïdes +/- IgIV
3. SAM génétique ou SAM secondaire sévère : étoposide (SNC et défaillance d'organes)
4. SAM ne répondant pas au traitement : ajout d'un inhibiteur de l'IL-1 et/ou d'une dose de cyclosporine A

Traitements autres : antibiothérapie, vasopresseurs, produits sanguins labiles peuvent être nécessaire mais non curatifs

||| MME T



Hno

**Hôpitaux
Nord-Ouest**



Merci de
votre
attention