

---

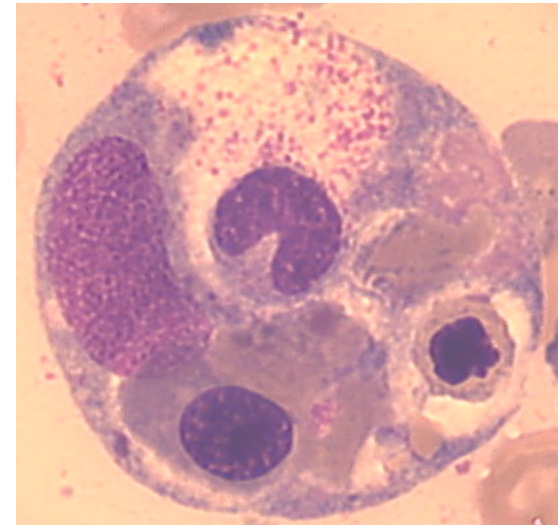
# Manifestations respiratoires au cours du syndrome d'activation macrophagique

---

GRRR-OH

16 décembre 2010

Amélie SEGUIN



# Présentation habituelle

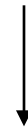
## ■ Clinique

- ❑ Fièvre
- ❑ Organomégalie
- ❑ Éruption cutanée
- ❑ Atteintes pulmonaire et neurologique?

## ■ Biologie

- ❑ Cytopénies : thrombopénie ++
- ❑ Perturbations du bilan hépatique : cytolysse ++
- ❑ Hyperferritinémie, hypertriglycéridémie
- ❑ Élévation LDH,
- ❑ Hypofibrinogénémie, CIVD
- ❑ Insuffisance rénale

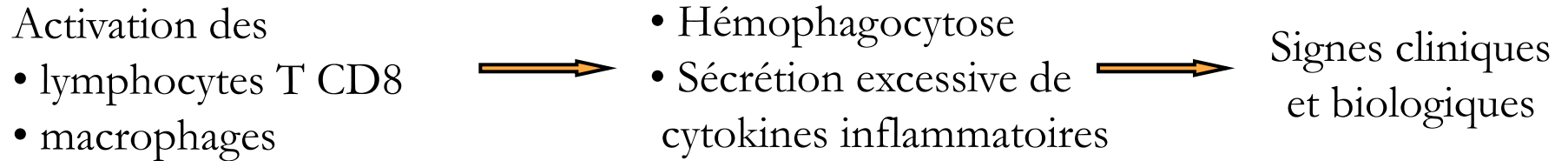
Défaillance  
multiviscérale



Décès

- HÉMOPAHOCYTOSE : MO, foie, ganglions, rate, liquides biologiques...

# Définition



Syndrome d'activation lympho-histiocytaire SALH

- Formes familiales, **primaires**
- Formes **secondaires**
  - Infections
  - Maladies systémiques (SAM)
  - Néoplasies
  - Autres

# Physiopathologie

*Activation lymphocytaire T CD8 (T<sub>C</sub>) conduisant à une activation macrophagique et à une libération accrue de cytokines inflammatoire*

- Hémophagocytose Cytopénies
  
  - Augmentation des taux sériques de
    - IL-6
    - IL-1
    - TNF- $\alpha$
    - IFN- $\gamma$
    - IL-18
    - Fas
    - **IL-2R<sub>s</sub> (CD25<sub>s</sub>): activation T**
- Fièvre, AEG  
hypoalbuminémie Hypertriglycémie  
hypofibrinogénémie
- Atteinte hépatique Cytopénies
- Organes infiltrés par ces cellules activées et polyclonales Organomégalie

---

# Diagnostic

- Parfois difficile car anomalies cliniques et biologiques peu spécifiques et inconstantes
  - Score diagnostique établi pour les enfants à partir de
    - Signes **cliniques**
    - Signes **biologiques**
    - Éléments relatifs à leur **physiopathologie**
  - Souvent utilisé pour les formes secondaires de l'adulte malgré une présentation clinico-biologique un peu différente
-

# Score diagnostique

## *Critères HLH 2004 (enfant)*

- **Fièvre**  $>38.5^{\circ}\text{C}$ ,  $>7\text{j}$
- **Splénomégalie**
- **Bicytopénie**
  - Thrombopénie  $< 100 \text{ G/L}$
  - Anémie  $< 9 \text{ g/dL}$
  - Neutropénie  $< 1 \text{ G/L}$
- **Hypertriglycéridémie** ( $> 3 \text{ mmol/L}$ )  
et/ou **hypofibrinogémie** ( $< 1.5 \text{ g/L}$ )
- **Ferritinémie**  $> 500 \mu\text{g/L}$
- **Hémophagocytose**
- Élévation de l' **IL-2Rs** ( $> 2400 \text{ U/L}$ )
- Diminution ou absence de **cytotoxicité des cellules NK**



SALH si  
5 critères sur 8

# Diagnostic

## *Critères cliniques*

- **Fièvre** > 38.5°C: 85 à 100%
- **SMG:** 70% enfants, 30-40% adultes  
Très dépendante de la maladie sous-jacente
- **Atteinte cutanée** (maculeuse ou maculo-papuleuse)  
50% enfants, 26% adultes
- **Atteinte neurologique**  
63% enfants, quasi absente des séries adultes  
Convulsion, syndrome méningé, troubles de l' humeur,  
moteurs, sensitifs..
- **Atteinte pulmonaire:** 13 à 42%  
Infiltrats interstitiels diffus non spécifiques

# Diagnostic

## *Critères biologiques*

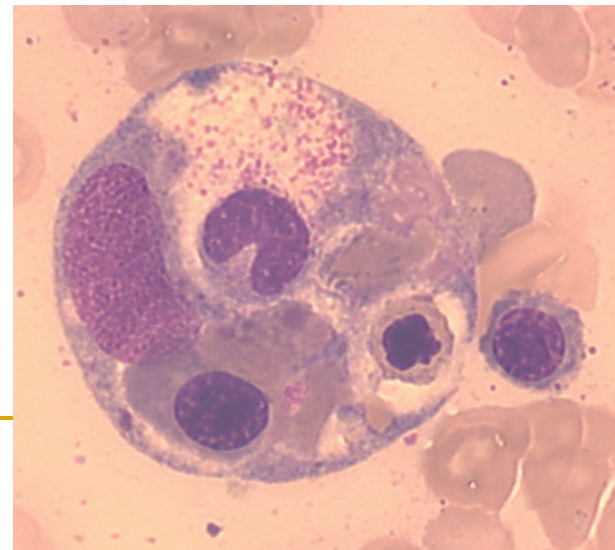
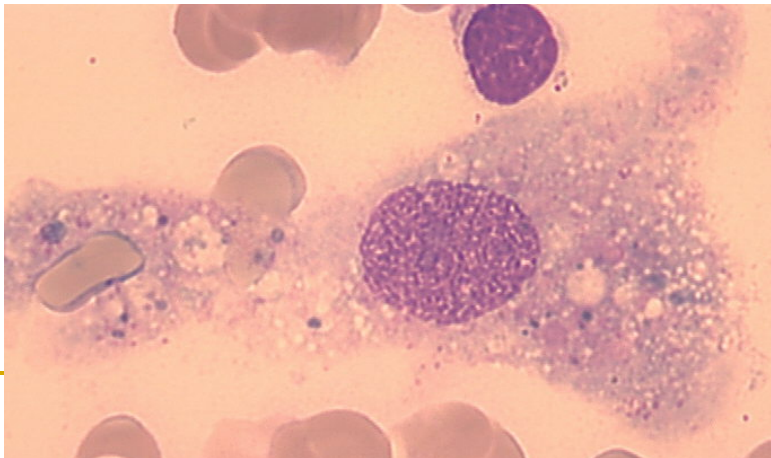
- **Cytopénies**
  - Thrombopénie **86.8%** Anémie **81.4%** Neutropénie **67.7%**
  - **Bicytopénie** chez l'adulte (selon HLH 2004) **32 à 79%**
  
- Atteinte hépatique (68%)
  - Peut être inaugurale. Parfois hépatite fulminante
  - Cytolyse dans 100% (5N), bili médiane 136  $\mu\text{mol/L}$
  
- Atteinte rénale: beaucoup moins documentée
  
- **Hyperferritinémie:** variable et pas de seuil chez l'adulte.
- **Hypertriglycémie** 90% enfants, ?? adultes
- **Hypofibrinogénémie** 80% enfants, 34% adultes?
- Augmentation LDH
- CIVD possible



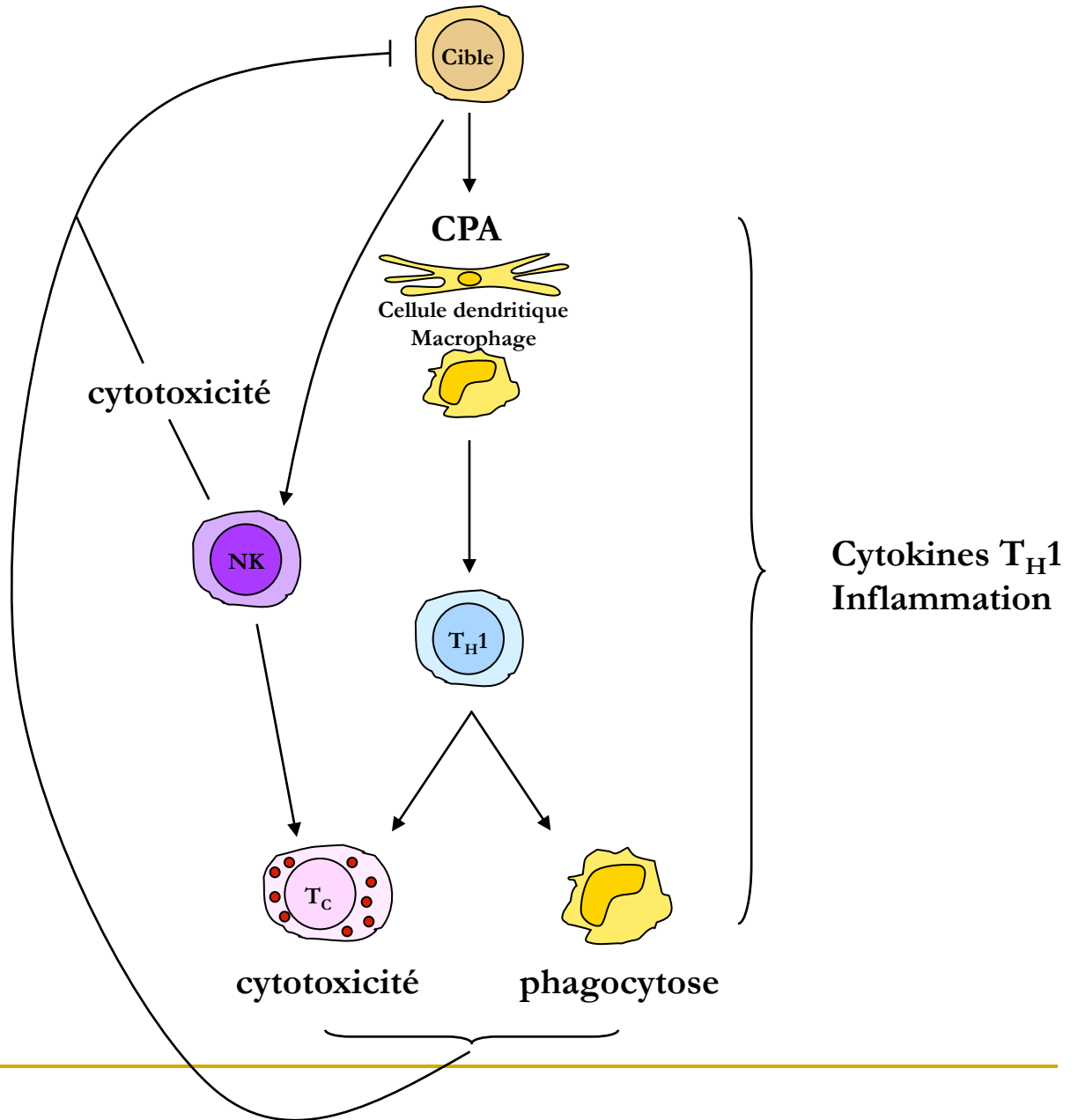
# Diagnostic

## *Hémophagocytose*

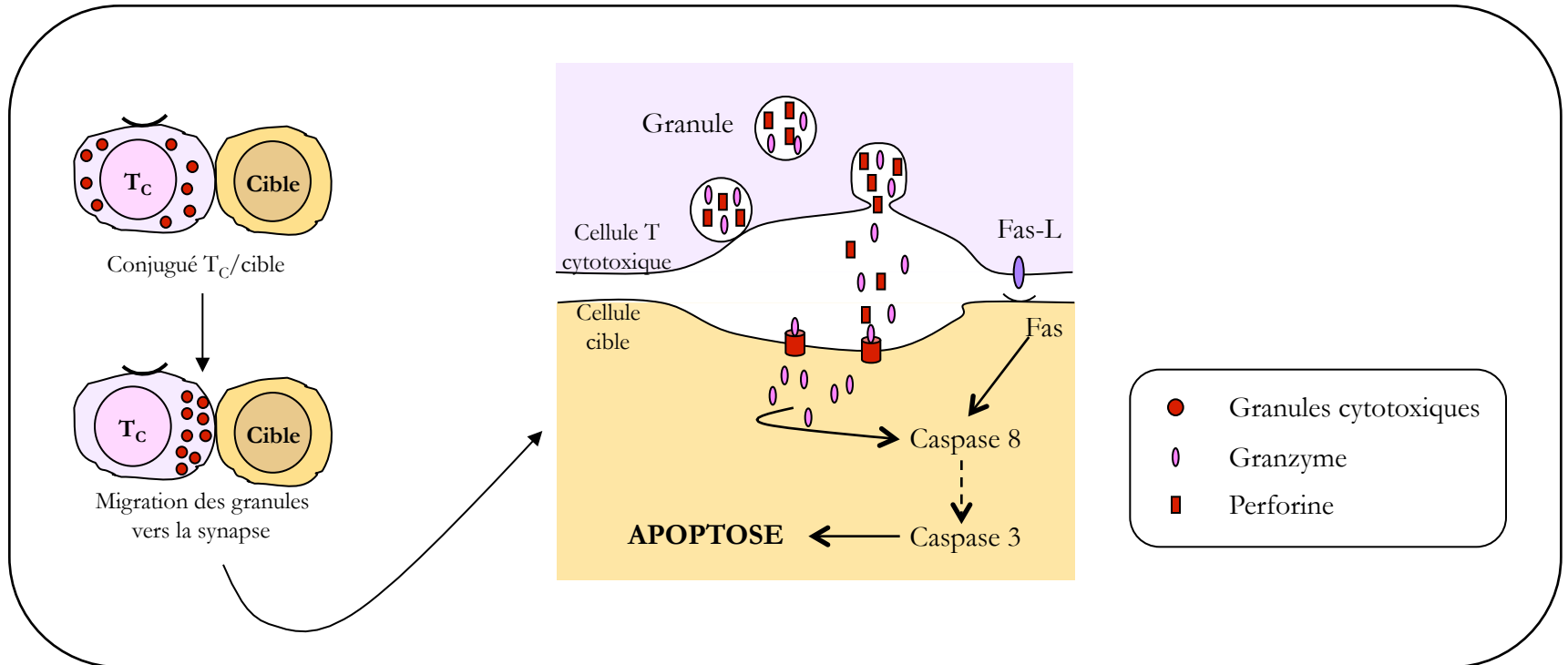
- Critère majeur MAIS:
  - Inconstante et parfois tardive (réitérer examen)
  - **pas de définition consensuelle**
    - Phagocytose de cellules hématopoïétiques
    - Quel type de cellules : GR + plaquettes ? Cellules nucléées obligatoires ?
    - Critère quantitatif ?



# Physiopathologie

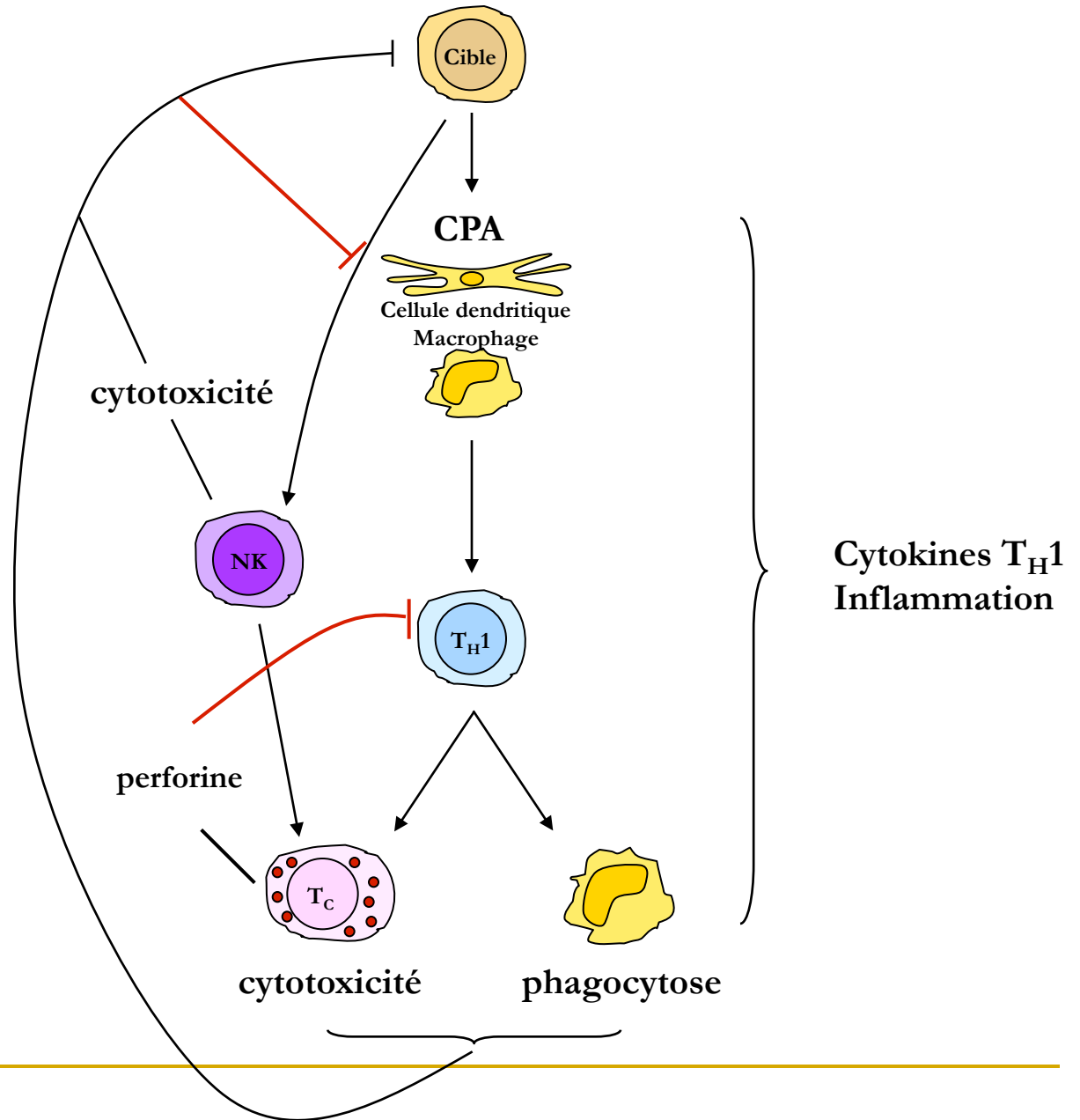


# Physiopathologie



Cytotoxicité par mécanisme perforine/granzyme  
Cellules T et NK

# Physiopathologie

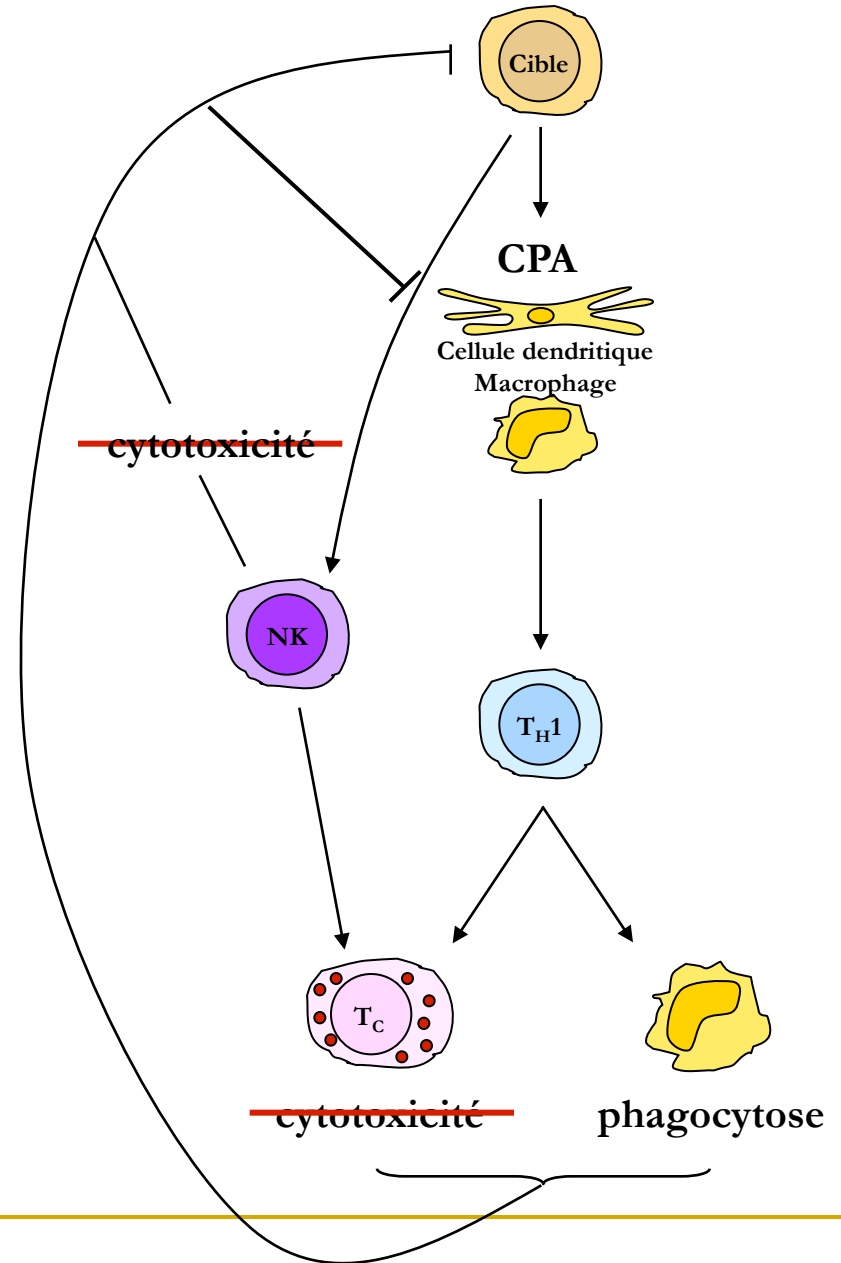


# SALH primaires

Défaut de cytotoxicité (T et NK)

- Déficit en perforine
- Anomalies du transport des granules cytotoxiques

Conduit à ...



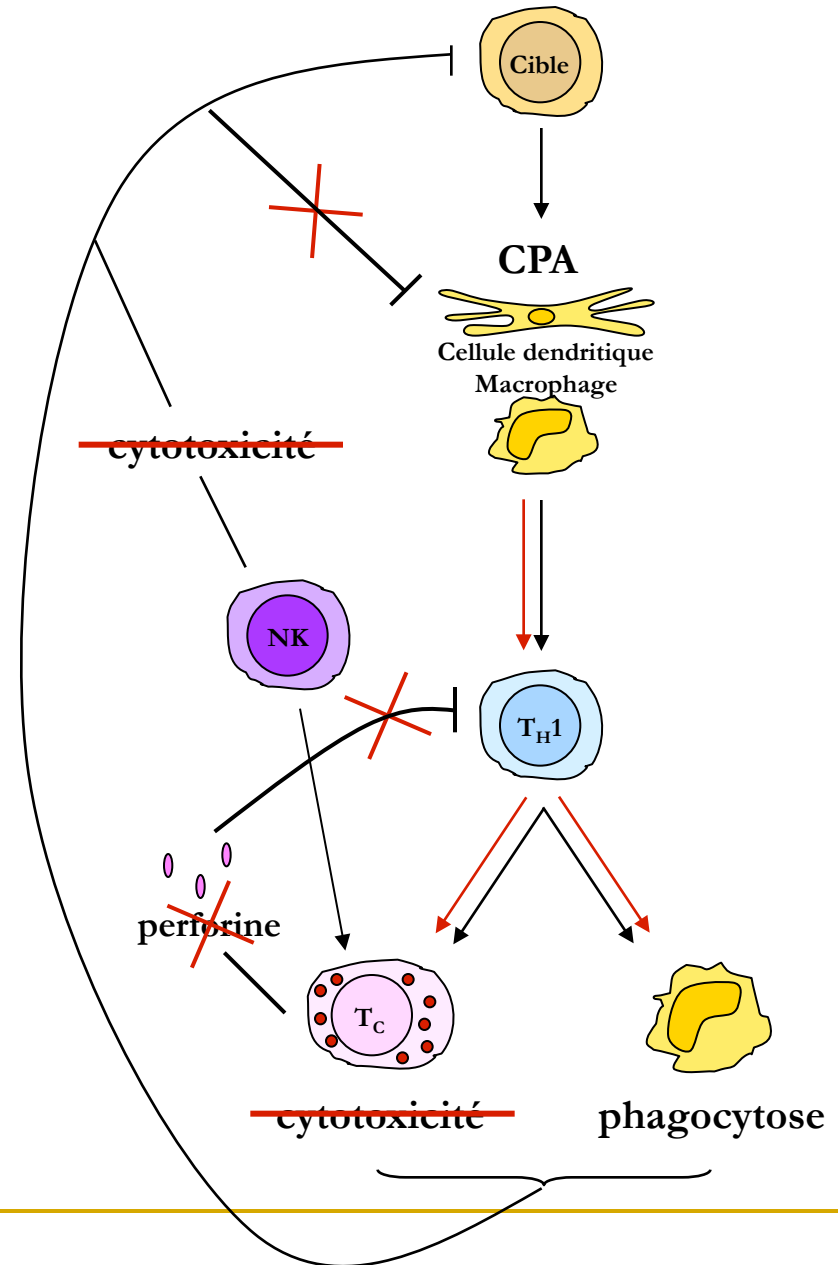
# SALH primaires

...

Défaut d'élimination des CPA

Défaut d'élimination des T activés  
lors d'un déficit en perforine

Et donc emballement de la réaction  
immunitaire



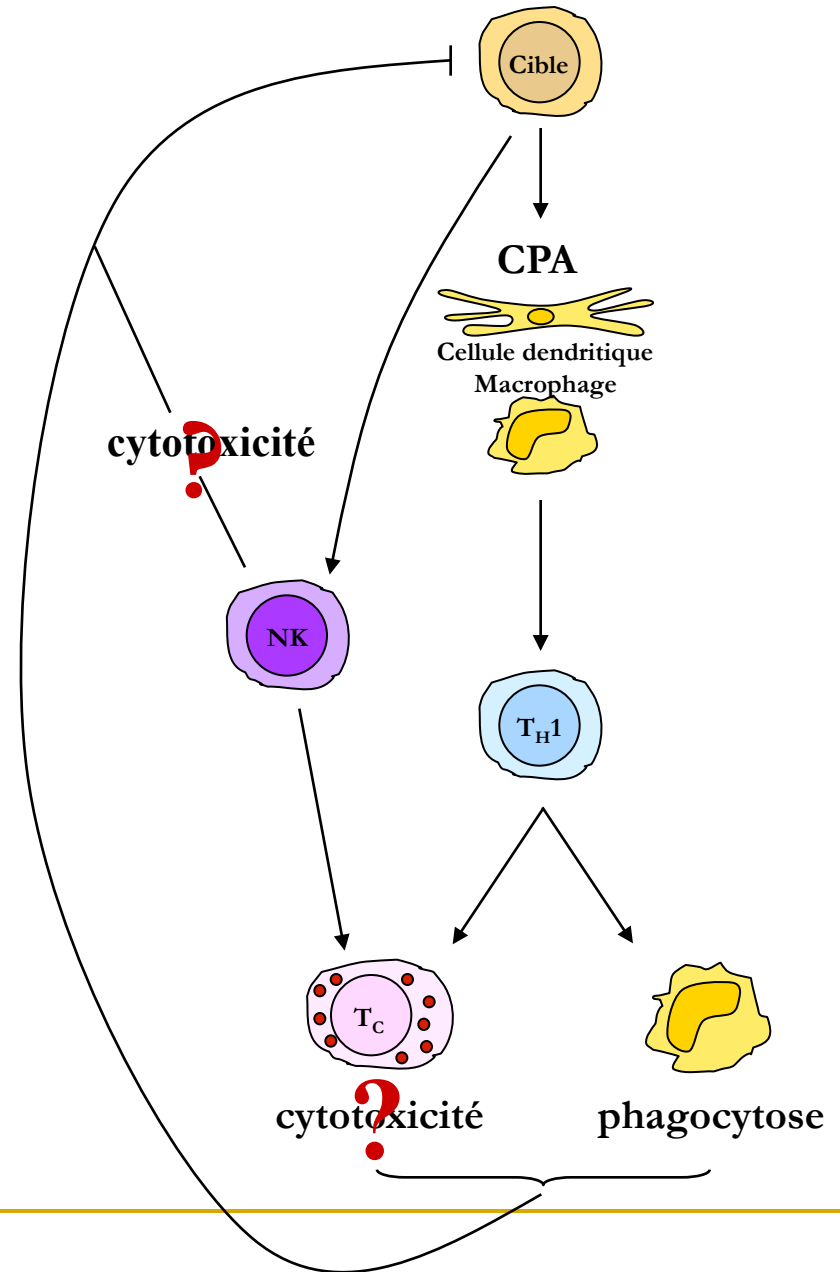
---

# SALH primaires

- SALH primaire survient donc si
    - Prédisposition génétique avec défaut de cytotoxicité
    - Et infection
  - Nécessité ++ d' un **facteur déclenchant**
  
  - **4 SALH primaires**
    - Familial hemophagocytic lymphohistiocytose (FHL)
    - Syndrome de Griscelli (GS2)
    - Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)
    - Syndrome de Purtillo ou syndrome lymphoprolifératif lié à l' X
  
  - Formes souvent graves (mortalité 100% sans traitement)
    - Protocole thérapeutique +/- suivi d' allogreffe MO
    - Survie 55% à 3 ans
-

# SALH secondaires

- Contexte habituel:
  - Infections
  - Néoplasies
  - Maladies systémiques
- Hypothèse d'une physiopathologie similaire
  - Immunodépression sous-jacente pas toujours prouvée mais très probable
  - Facteur déclenchant
- les 2 pouvant être de la même origine (ex: LNH, EBV...)





# SALH secondaires

## Terrains sous-jacents

<b>Néoplasies</b>	<b>86 (25)</b>
LNH et LH	46 (13)
Autres hémopathies	14 (4)
Cancers solides	5 (1)
<b>Immunodépression</b>	<b>118 (34)</b>
Greffe	22 (6)
Chimiothérapie	37 (11)
CT / IS	42 (12)
VIH	22 (6)
OH / cirrhose	7 (2)
Splénectomie	15 (4)
Autres	4 (1)
<b>Maladies de système</b>	<b>71 (20)</b>
LEAD	26 (7)
SJIA / Still	28 (8)
PR	3 (<1)
Crohn	1 (<1)
Autres	13 (4)
<b>EBV chronique</b>	<b>4 (1)</b>
<b>Sans circonstance favorisante retrouvée</b>	<b>74 (20)</b>

## Facteurs déclenchant

<b>Infections</b>	<b>141 (40)</b>
<b>Virales</b>	<b>72 (21)</b>
HSV / VZV	9 (2)
EBV	18 (5)
CMV	25 (7)
Parvovirus B19	8 (2)
Autres	12 (3)
<b>Bactériennes</b>	<b>58 (17)</b>
BGN	17 (5)
CGP	13 (4)
BK	4 (1)
Intracellulaires	4 (1)
Autres	2 (<1)
<b>Parasitaires</b>	<b>3 (1)</b>
Leishmanie	3
<b>Fongiques</b>	<b>8 (2)</b>
Candida	1
Aspergillus	4
Autres	3
<b>LNH</b>	<b>28/165 (17)</b>
<b>LEAD ou Still</b>	<b>20/165 (12)</b>

# Scores diagnostiques

## ■ HLH 2004 (enfant)

- ❑ Fièvre
- ❑ Bicytopénie
- ❑ Hémophagocytose
- ❑ SMG
- ❑ Hypertriglycémie et/ou hypofibrinogémie
- ❑ Ferritinémie
- ❑ Élévation de l'IL-2Rs
- ❑ Diminution ou absence de cytotoxicité des cellules NK

## ■ 2 proposés chez l'adulte

### ❑ Tsuda:

SALH si 3/3

### ❑ Imashuku:

+ ferritinémie > 1000 µg/L

+ LDH > 3N ou 1000 U/L

Ou 6 premiers critères du HLH 2004

- ❑ + immunodépression sous-jacente
- ❑ + facteur déclenchant

---

# Pronostic et traitement

- Mortalité 20 à 59%
- Facteurs pronostiques?

## Traitements

- Maladie sous-jacente et facteur déclenchant ++
  - Spécifique?
    - Corticoïdes
    - VP16
    - IgIV
    - Ciclosporine
-

# SALH en réanimation

- Sous-estimé?
  - Case report
  - Série autopsique
    - Images fréquentes d' hémophagocytose médullaire dans 35/107 autopsies
- Parmi les sepsis avec thrombopénie: jusqu' à 50% d' images d' hémophagocytose médullaire



*SALH vrai? Hémophagocytose réactionnelle?*

- 56 patients entre 1998 et 2009
  - Réanimation au diagnostic des SALH
  
- Motif d' admission
  - **Respiratoire 30.3%**,
  - neuro 21.4%, choc 17.8%, IRA 16.1%, hépatique 7.1%
  
- SOFA 6.5
  - **VM 58.2%**, amines 53.6%, EER 33.9%
  
- Mortalité 39.2%
  
- ID sous-jacente et facteurs déclenchant
  - HIV 32.1%, IS 35.7%, néoplasies 76.8%
  - Infections 41%, néoplasies elles-mêmes, inconnu 7%

- 56 patients entre 1998 et 2009
  - Réanimation au diagnostic des SALH
  
- Motif d' admission
  - **Respiratoire 30.3%**,
  - neuro 21.4%, choc 17.8%, IRA 16.1%, hépatique 7.1%
  
- SOFA 6.5
  - **VM 58.2%**, amines 53.6%, EER 33.9%
  
- Mortalité 39.2%
  
- ID sous-jacente et facteurs déclenchant
  - **HIV 32.1%**, IS 35.7%, **néoplasies 76.8%**
  - Infections 41%, néoplasies elles-mêmes, inconnu 7%

- 56 patients entre 1998 et 2009
  - Réanimation au diagnostic des SALH
  
- Motif d' admission
  - **Respiratoire 30.3%**,
  - neuro 21.4%, choc 17.8%, IRA 16.1%, hépatique 7.1%
  
- SOFA 6.5
  - **VM 58.2%**, amines 53.6%, EER 33.9%
  
- Mortalité 39.2%
  
- ID sous-jacente et facteurs déclenchant
  - HIV 32.1%, IS 35.7%, néoplasies 76.8%
  - Infections 41%, néoplasies elles-mêmes, inconnu 7%

- Incidence des manifestations pulmonaires?
  - Caractéristiques cliniques et radiologiques?
  - Origine?
    - Maladie sous-jacente?
    - Facteur déclenchant?
    - Manifestation spécifique su SALH?
  - Précoce ou tardive?
  - Dans le cadre d' une défaillance multiviscérale ou préalable?
-



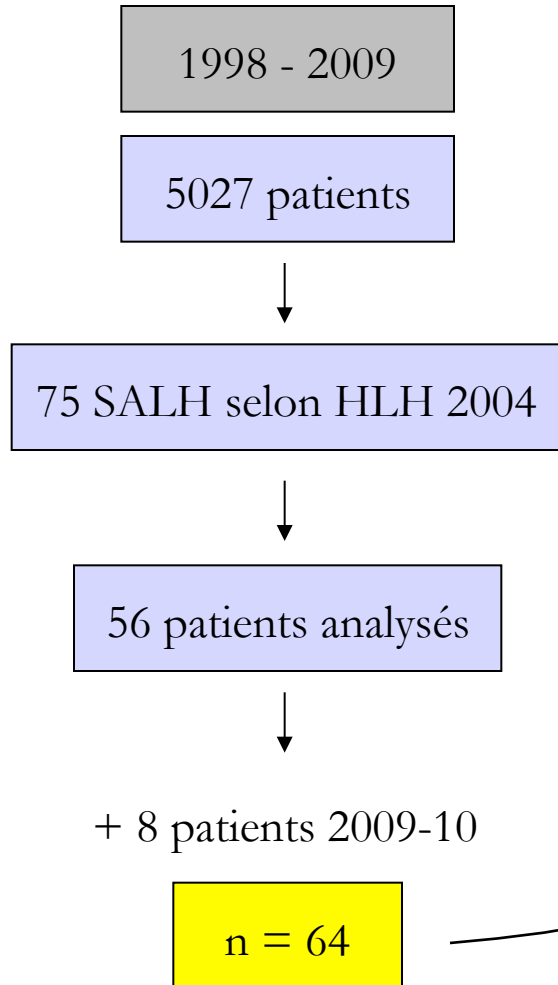
---

# Atteinte pulmonaire SALH

## Données de la littérature

- 13 à 42% dans les séries rétrospectives
  - En fait rarement évoquée et souvent décrite chez des patients en défaillance multiviscérale
- Infiltrats interstitiels diffus
- 2 modèles animaux (souris)
  - 1 seul montre une infiltration lymphocytaire T CD8 et hémophagocytose dans tous les organes dont les poumons

# Atteinte pulmonaire SALH



Anomalies respiratoires  
**59/64 patients**  
62 épisodes

Analyse des atteintes pulmonaires  
avant traitement du SALH

Âge 48 ans [35-56]  
Hommes 88%

Anomalies présentes

- **au diagnostic de SALH (50%)**
- après le diagnostic dans un délai de 7j [3,75-16]

# Atteinte pulmonaire SALH

## clinique

- Anomalies cliniques les plus fréquentes
  - Dyspnée, toux
  - Crépitants diffus ou en foyer
  - Syndrome pleural
- Fréquence respiratoire 30/min [24-36]

	<b>n (%)</b>
<b>symptômes</b>	
dyspnée	25 (40)
toux	48 (77)
expectoration	8 (13)
hémoptysie	6 (9)
douleur thoracique	0
<b>auscultation</b>	
crépitants diffus	23 (37,7)
crépitants en foyer	14 (23)
syndrome pleural	24 (39)
sibilants	5 (8)
normale	13 (21)

- Radiographie thoracique standard
  - Images alvéolaires et/ou interstitielles bilatérales (60%)
  - Épanchements pleuraux (31%)
- Scanner thoracique chez 53% des SALH analysés

	<b>n (%)</b>
adénopathies	20 (60)
épanchement pleural	19 (57,5)
condensations	15 (45)
nodules	14 (42)
verre dépoli	6 (18)
syndrome bronchique	1 (3)

- Prélèvements respiratoires dont 20 LBA, 12 ponctions pleurales
- 37 ETT

# Atteinte pulmonaire SALH

SAPS II	55 [44-80]	→	■ VM 54% pendant 4j [2-9]
SOFA	6 [4-7]		■ P/F 214 [138-330]
défaillances autres	2 [1-3]		■ Non ventilés: oxygène 4,5 L/min
mortalité	45%		

- **Immunodépression sous-jacente (87%)**

- VIH 40%
- Hémopathie malignes 46%

- **Facteur déclenchant (95%)**

- Infections 50% (n=19 virus, 12 bactéries, 8 champignons, 6 BK, 3 parasites)
- Hémopathie maligne 45%

- 8/20 LBA positifs → infection
- 7/12 liquides pleuraux positifs → hémopathie maligne
  
- Infection respiratoire prouvée ou fortement suspectée 26 (42%)
- Localisation spécifique d' une hémopathie maligne 12 (19%)
- Surcharge (cardiaque > rénale) 16 (26%)
- Embolie pulmonaire 2
- Pas d' étiologie 10 (16%)

---

# Conclusion

- Atteinte respiratoire fréquente et précoce lors d'un SALH nécessitant une réanimation au diagnostic
  - Présentation clinique et radiologique peu spécifique
  - Dans cette population particulière: souvent en lien avec la maladie sous-jacente ou une infection
  - Importance des épanchements pleuraux
  - Possible manifestation spécifique
  - En cours: analyse des SALH du service d'immuno-hématologie  
Atteinte pulmonaire en dehors de toute défaillance multiviscérale?
-