



## Un syndrome d'activation macrophagique révélant un lymphome de Hodgkin *Macrophage activation syndrome revealing Hodgkin's lymphoma*

Mustapha Mechtoune<sup>1</sup>, Rajae Tissir<sup>1</sup>, Ilias Tazi<sup>1</sup>.

### Correspondance

Mustapha Mechtoune, MD

Courriel: dr.mechtoune@gmail.com

Service d'hématologie Clinique et de greffe de moelle osseuse, CHU Mohamed VI, Faculté de médecine de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc

### Summary

Macrophage activation syndrome (MAS) is a rare immunological syndrome, rapidly fatal in the absence of specific etiological treatment. It is defined by clinical, biological and cyto-histological criteria. Numerous etiologies have been described in MAS. It has been rarely linked with Hodgkin lymphoma (HL). We report the case of a young woman with a Hodgkin's lymphoma revealed by a macrophage activation syndrome.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, Macrophage activation syndrome, hemophagocytosis.

Received: June 4<sup>th</sup>, 2020

Accepted: December 22<sup>th</sup>, 2020

<sup>1</sup> Service d'hématologie Clinique et de greffe de moelle osseuse, CHU Mohamed VI, Faculté de médecine de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc

### Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome immunologique rare, d'évolution rapidement fatale en l'absence de traitement étiologique spécifique. Il est défini par des critères cliniques, biologiques et cyto-histologiques. Nombreuses étiologies ont été décrites dans le SAM, l'association à un lymphome de Hodgkin(LH) est exceptionnelle. Nous rapportons l'observation d'une jeune femme chez qui un syndrome d'activation macrophagique a révélé un lymphome de Hodgkin.

**Mots-clés:** lymphome de Hodgkin, syndrome d'activation macrophagique, hémophagocytose.

Reçu le 4 juin 2020

Accepté le 22 décembre 2020

### Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une maladie rare caractérisée par une réponse immune très exagérée, et non contrôlée, elle est potentiellement fatale si elle n'est pas rapidement prise en charge (1). Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive (1). Le SAM peut être primitif, parfois familial, en rapport avec un désordre au niveau du système immunitaire surtout les lymphocytes natural-killer NK ou T, ou secondaire et réactionnel à une pathologie sous-jacente. Le traitement de l'étiologie du SAM permet de contrôler l'évolution. Les hémopathies responsables de SAM réactionnels sont majoritairement des lymphomes T ou NK (2). L'association avec LH est exceptionnelle (2). Nous rapportons le cas d'un LH révélé par un SAM chez une jeune patiente.

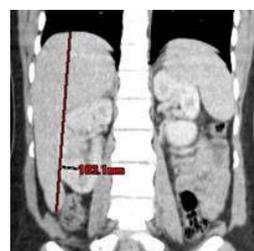
## Observation clinique

Il s'agit d'une femme âgée de 28 ans qui présente un mois avant son admission une asthénie avec un amaigrissement évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et de fièvre non chiffrée.

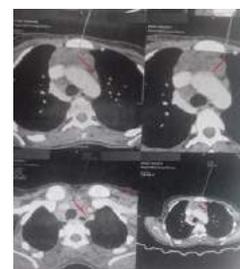
À l'examen clinique, l'état général est très altéré (stade OMS à 3), fébrile à 38 ° C. Il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire à l'admission ni d'hépatosplénomégalie à l'examen abdominal. Sur le plan biologique, elle présente une anémie (hémoglobine: 8,1g/dl) microcytaire (volume globulaire moyen (VGM) :78,5 fl) arégénérative, et une thrombopénie (9000 G/l), leucopénie (leucocytes : 1580 G/l) une neutropénie (PNN : 850 G/l), une lymphopénie (lymphocyte : 500 G/l. Un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation (VS) : 49 mm à la première heure, fibrinogène: 5,1 g/l, CRP : 86 mg/l), ainsi qu'une cytolyse hépatique (ASAT : 348UI/L, ALAT : 49UI/L, GGT: 96UI/L, phosphatases alcalines : 158 UI/L, bilirubine totale: 59 mg/l). Les LDH sont à 1234UI/L, les triglycérides à 5,72 mmol/l (N : 0,35–1,7) et la ferritinémie à 2017 g/l (N: 30–400). Le bilan infectieux est négatif (hémocultures, sérologie des germes atypiques, PCR de l'Herpes viridae, HSV1, HSV2, Parvovirus, virus varicellezona (VZV), CMV,EBV,HHV6 et 8, les BK crachats et le génexpert sont négatifs, les coprocultures et la PCR gastro intestinale sont négatives) . Le myélogramme est riche avec la présence de très nombreuses images d'hémophagocytose, compatible avec un SAM. Une adénopathie axillaire (de 1 cm x 1 cm de taille, mobile, fermes, indolore) est apparue une semaine après l'admission de la patiente; l'exérèse de l'adénopathie est réalisée en urgence. L'examen anatomopathologique met en évidence une architecture remaniée et infiltrée d'éléments inflammatoires essentiellement mononuclées disposés en nappes avec quelques cellules géantes et une fibrose de la pulpe ganglionnaire parsemée de rares cellules à noyaux augmentés de volumes avec un nucléole proéminent et un cytoplasme clair assez abondant et mal limité en faveur d'un LH scléronodulaire ainsi l'étude

immuno-histochimique trouve des anticorps anti CD 30 positifs, anticorps anti MUM1 positifs, anti CD15 négatifs et l'anti PAX 5 non concluant. Ce résultat est compatible avec une infiltration médullaire d'un LH. Le diagnostic de LH scléronodulaire stade IV b est retenu.

Dans le cadre du bilan d'extension et vu le manque de moyen dans notre contexte pour la réalisation d'un PET scanner ; une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne montre une atteinte ganglionnaire médiastinale et axillaire gauche associée à une hépato-splénomégalie homogène et des épanchements multiples (figure 1 et 2), les sérologies virales hépatite B, C, VIH sont négatifs et l'échocoeur trouve une fraction d'éjection à 75 %.



**Figure 1.** TDM thoracique : en coupe transversale montre des adénopathies médiastinales antérieure de 2,75cmx 1,79 cm et de 25,6 mm



**Figure 2.** Hépatomegalie homogène de 18,3 cm de la ligne medio-claviculaire de contours réguliers

La patiente a été mise sous 4 cures de dexaméthazone 40 mg / jour puis sous protocole ABVD (Doxorubicine 25 mg/m<sup>2</sup>/j, Vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup>/j, Bléomycine 10 mg/m<sup>2</sup>/j, Dacarbazine 375 mg/m<sup>2</sup>/j le J 1 et le J 15) pendant 8 cures avec une rémission partielle. Ce traitement a été complété par puis le protocole de deuxième ligne ICE (Etoposide 100 mg /m<sup>2</sup>/j IV J1 à J3, Holoxan 5g/m<sup>2</sup>/j à J2, Mesna 6g/m<sup>2</sup> à J2, Carboplatine formule AUC 5 à J2) pendant 4 cures avec une bonne évolution clinicobiologique.

## Discussion

Le diagnostic de SAM est évoqué devant l'association de signes cliniques, biologiques et cytologiques. Les critères diagnostiques ont été récemment redéfinis (3). Les signes cliniques sont : la fièvre, l'altération de l'état général, la splénomégalie, l'ictère, l'hépatomégalie, les adénopathies sont fréquentes (4). Plusieurs anomalies biologiques sont décrites au cours des SAM, mais ils ne sont non pas spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer ce diagnostic, la bicytopenie et la pancytopenie sont constantes, la thrombopénie est généralement inférieure à 100000 /mm<sup>3</sup>. Notre patiente a présenté une pancytopenie profonde. L'anémie normochrome normocytaire arégénérative est généralement profonde et d'installation rapide (4). L'hypertriglycéridémie et l'hyperferritinémie sont les anomalies les plus évocatrices de SAM lorsqu'elles sont associées aux cytopénies (5), comme c'est le cas chez notre patiente. Une hypofibrinogénémie est rencontrée dans 35 à 85 % des cas (5). Cliniquement, l'ictère témoigne de l'atteinte hépatique ainsi le bilan hépatique est toujours perturbé au cours des SAM. Généralement le taux des LDH est élevé.

C'est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic de SAM. Il montre des images d'hémophagocytose qui sont indispensables au diagnostic (6). Le diagnostic positif de syndrome hémophagocytose est difficile et se base sur un ensemble d'arguments cliniques non spécifiques, l'Histiocyte Society a proposé un ensemble de huit critères dont cinq doivent être présents pour pouvoir établir le diagnostic (7). Généralement le bilan étiologique au cours des SAM est exhaustif (6).

Dans notre observation, les difficultés diagnostiques étaient dues à l'association exceptionnelle LH et SAM chez le sujet jeune. L'altération majeure de l'état général rendait les explorations délicates ainsi la négativité de tout le bilan étiologique. Récemment, le dosage des cytokines a été rendu très utile et indispensable pour confirmer le diagnostic, malheureusement non encore disponible dans notre pays. Le

dosage du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sCD25) est parmi les critères diagnostiques mais ce dosage ne se fait pas facilement dans la pratique courante par manque de moyens dans les laboratoires (8). L'interleukine 2 est un puissant modulateur de l'activation des lymphocytes T, B, NK et des macrophages. Son action est médiée par son récepteur spécifique : le sCD25, son augmentation est constante au cours des SAM (8).

L'interleukine 18 est une cytokine pro inflammatoire de la famille de l'interleukine 1. Ce médiateur est produit par les monocytes/macrophages et maintient une réponse immunitaire de type Th1 (9). Au cours des SAM, l'interleukine 18 est produite en excès (10).

Ainsi le diagnostic de SAM est retenu chez notre patiente, la recherche étiologique exhaustive dans le cadre du bilan étiologique était négative, au cours de son hospitalisation au service, la patiente avait développé une adénopathie axillaire permettant de diagnostiquer un LH à Cellularité mixte.

Dans une série de 34 cas de SAM avec LH, on note que il y a une prédominance masculine plus (11), nous rapportons le cas d'une patiente jeune et de sexe féminin. Le pronostic des malades est sombre lorsque le SAM lié à un lymphome par rapport aux autres étiologies, dans ces SAM, la médiane de survie était brève (83 jours), comme la survie globale (8%), par contre au cours des SAM dues à des infections virales la survie est proche de à 83% (11-12). Ce qui implique une prise en charge adaptée et urgente ainsi la mise en place d'un traitement immunomodulateur, avec une suppléance de tous les organes déficitaires avant de démarrer la chimiothérapie, puisque les perturbations biologiques du bilan hépatique et rénal chez notre patiente contre indique le démarrage de quelques molécules de chimiothérapie.

Généralement les SAM sont associés à des lymphomes T ou NK, la découverte d'un LH est une situation exceptionnelle (12). Sept cas ont été décrits de façon isolée, jusqu'à la série nationale de 34 patients rapportée par Ménard *et al.* (13). Le LH associé à un SAM semble une

entité particulière. Tous les malades sont de stade IVb de la classification d'Ann arbor ce qui est le cas chez notre patiente. On note une association avec l'EBV dans 94% des cas (14). Enfin, l'évolution est rarement favorable. Au total, les formes de LH associées à un SAM se distinguent par une présentation proche des LH survenant chez les patients séropositifs pour le VIH. La présence de l'EBV soulève l'hypothèse d'un déficit immunitaire vis-à-vis de l'EBV puisque la détection de niveaux d'anticorps élevés contre les antigènes EBV chez les patients atteints de LH, ainsi les patients ayant des antécédents de mononucléose infectieuse présentent un risque élevé de survenue de LH (15). L'ADN d'EBV a été détecté dans 20 à 25% des biopsies de LH par PCR et FISH (15). Dans le cas de notre patiente, l'évolution a été favorable partiellement sous 8 cures du protocole ABVD (Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine) (14). C'est ainsi qu'après une évaluation du bilan biologique, la patiente a été mise sous chimiothérapie de deuxième ligne ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) avec une amélioration clinique et biologique (16).

## Conclusion

Le SAM est une pathologie rare et grave, dont la mortalité peut atteindre 50% des cas, le diagnostic est basé sur l'association des signes cliniques et biologiques non spécifiques, imposant la recherche cytologique d'une hémophagocytose et d'une enquête étiologique assez exhaustive, il peut être primaire ou secondaire à diverses affections. Dans notre cas sous examen, le SAM est secondaire à un LH.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

## Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont contribué de façon équitable à la réalisation de ce travail.

## Références

- Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation* 2009; **18** (4): 284–290.
- Hbib M, Benmiloud S, Rahmouni S, Tadmouri I, Abourazzak S, Chaouki S, *et al.* Syndrome d'activation macrophagique révélant un lymphome T sous-cutané chez un adolescent de 16 ans. *Pan Afr Med J* 2018; **31**. doi:10.11604/pamj.2018.31.74.14686/
- Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; **48** (2): 124–131.
- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infect Dis* 2000; **6** (6):601–668.
- Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, *et al.* Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care* 2012; **16** (2):R52.
- Karras A., Hermine O. Hemophagocytic syndrome. *Rev Med Interne* 2002 ; **23** : 768-778.
- Jaff N, Galicier L, Fardet L, Lambotte O, de Saint-Basile G, Coppo P. How do I treat an hemophagocytic syndrome. *Hématologie* 2016; **22** (3):218–233.
- Pasvolsky O, Zoref-Lorenz A, Abadi U, Geiger KR, Hayman L, Vaxman I, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a harbinger of aggressive lymphoma: a case series. *Int J Hematol* 2019; **109** (5):553–562.
- Singh N, Agrawal N, Mehta A, Panaych A, Sekhri R. CD38-Negative Myeloma with Anaplastic Morphology at Presentation: A Case Report. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018; **34** (2):362–364.
- Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; **34** (7): 1177–1187.
- Mánard F, Besson C, Rincá P, Lambotte O, Lazure T, Canioni D, *et al.* Hodgkin Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome: A Disorder Strongly Correlated with Epstein-Barr Virus. *Clin Infect Dis* 2008; **47** (4): 531–534.
- Martinaud C, Cournac J-M, Pons S, Gaillard T, Darles C, de Jaureguiberry J-P, *et al.* Syndrome d'activation macrophagique révélant une maladie de Hodgkin chez un sujet âgé. *La Revue de Médecine Interne* 2011; **32** (2):e15–17.

13. Ménard F, Besson C, Rincé P, Lambotte O, Lazure T, Canioni D, *et al.* Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. *Clin Infect Dis* 2008 ; **47** (4): 531–534.
14. Turpin A, Michot J-M, Kempf E, Mazon R, Dartigues P, Terroir M, *et al.* Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. *Bulletin du Cancer* 2018; **105** (1):81–98.
15. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019; **134** (7): 591–596.
16. Wolfrohm A, Delarue R. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes. *La Revue de Médecine Interne* 2017; **38** (10): 685–690.

**Voici comment citer cet article:** Mechtoune M, Tissir R, Tazi I. Un syndrome d'activation macrophagique révélant un lymphome de Hodgkin. *Ann Afr Med* 2021; **14** (2): e4160-e4164.