

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE ET TUBERCULOSE MULTIVISCÉRALE

Dominique Bibas ^{a,*}, Arnaud Klisnick ^b, Martine Chambon ^d,
Nicole Gazuy ^b, Jean-Louis Kemeny ^c, Jean Bonhomme ^a

1. Cas clinique

Un homme de 74 ans est hospitalisé en août 1998 pour altération de l'état général depuis 6 mois, qui s'est rapidement majorée. On observe alors des signes cliniques de déshydratation, une insuffisance rénale fonctionnelle (urée 65 mmol/l, créatinine 273 µmol/l) associés à une hyperleucocytose (25 G/l), les plaquettes sont en nombre normal (452 G/l). A J4, le patient présente de façon brutale des douleurs abdominales avec défense épigastrique, fièvre à 39°C et hypotension. La radiographie d'abdomen sans préparation montre un pneumopéritoine et l'exploration chirurgicale révèle une perforation d'ulcère à la face antérieure du duodénum, sans argument macroscopique pour une origine néoplasique.

L'évolution post-opératoire sous céfotaxime-métronidazole-amphotéricine B est marquée par un choc septique non documenté sur le plan bactériologique (leucocyturie sans bactériurie, hémocultures négatives) associé à une thrombopénie puis à une pancytopénie (hémoglobine 7 g/dl, leucocytes 3,7 G/l, plaquettes 30 G/l : voir tableau I). La recherche de signes biologiques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est négative (voir tableau I). Le myélogramme, effectué à J5, met en évidence un syndrome d'activation macrophagique (SAM) avec d'assez nombreuses images d'hémophagocytose touchant les trois lignées. Ces images sont également présentes sur les appositions de biopsie ostéomédullaire (BOM). Une échographie rénale permet d'observer une dilatation des cavités pyélocalicielles à gauche, associée à un aspect de pyélo-urétérite corticée par dérivation urétérale (urines pyéliquies stériles) à J9. Une corticothérapie est associée, dans le cadre du traitement du SAM. A J16, on observe une apyrexie et une régression des anomalies de l'hémogramme (hémoglobine 8,2 g/dl, leucocytes 22 G/l). Mais l'évolution devient rapidement défavorable avec reprise de la fièvre (39°C), cholestase (phosphatases alcalines 229 UI/l, γGT 235 UI/l), dégradation hémodynamique, sans point d'appel infectieux. L'examen anatomo-pathologique de la BOM permet la mise en évidence de lésions granulomateuses épithélioïdes et giganto-cellulaires, sans nécrose, évocatrices d'une infection à mycobactéries. La recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants dans les urines pyéliquies de J9 revient positive ; les cultures seront positives à *Mycobacterium tuberculosis* trois semaines plus tard.

Malgré la trithérapie antituberculeuse associée à la corticothérapie, le décès survient à J22. Une biopsie hépatique post mortem confirme l'existence de granulomes et permet la mise en évidence de nécrose caséuse. Les prélèvements de liquide de lavages broncho-alvéolaires restent stériles. Les recherches d'anticorps anti HIV 1+2, anti HBC, anti HCV sont négatives ainsi que la recherche d'antigène HBs alors que les anti EBV et Parvovirus B19 témoignent d'une infection ancienne (la recherche d'IgM anti CMV est négative) (voir tableau II).

^a Service d'hématologie biologique
^b Service de réanimation médicale polyvalente
^c Service d'anatomo-pathologie
^d Laboratoire de bactériologie-virologie
Hôpital Gabriel-Montpied
63003 Clermont-Ferrand cedex

*Correspondance

article reçu le 16 février, accepté le 20 mai 1999.

© Elsevier, Paris.

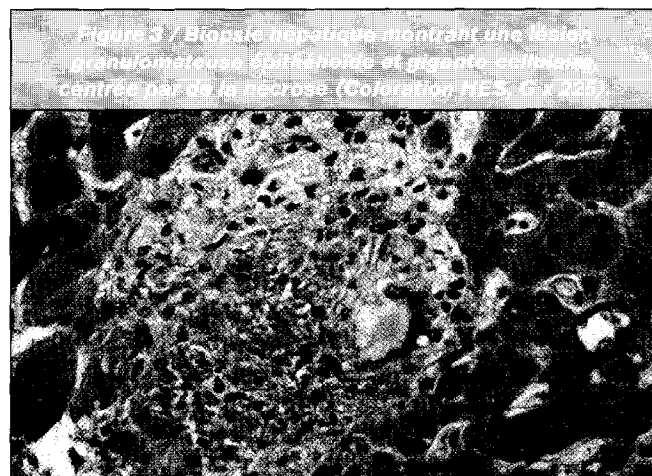
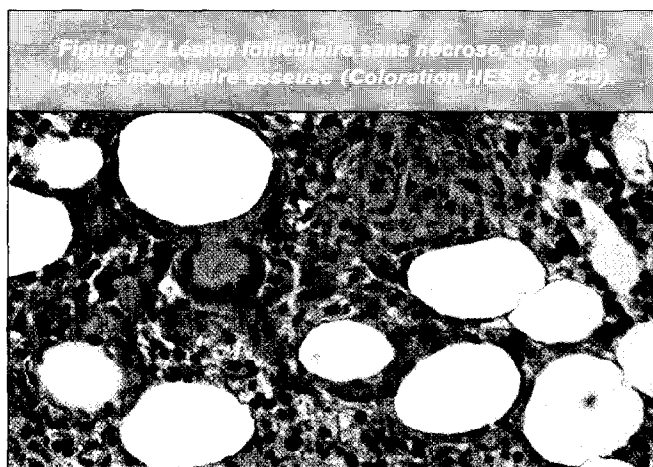
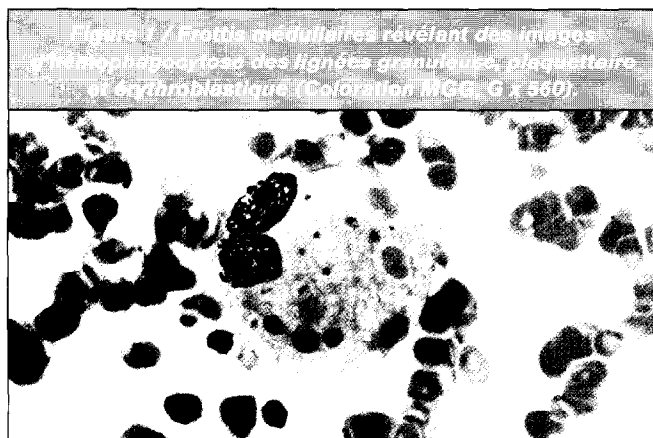
Tableau I / Principaux résultats hématologiques				
	J0*	J4	J15	J22
TCA (ratio)	1,88	2,11	1,32	3,56
TP (%)	52	49	61	55
Facteur II (%)	30	42	-	52
Facteurs VII+X (%)	37	36	-	51
Facteurs V	57	54	-	62
Temps de thrombine (ratio)	0,86	0,87	0,92	3,19
Temps de reptilase (ratio)				1,12
Héparinémie anti Xa HBPM				0,006 UI/ml
Fibrinogène (g/l)	2,3	2,6	2,7	2,5
D-Dimères (µg/ml)	0,25	<0,25		
Hb (g/dl)	10,4	7,0	8,2	8,1
Leucocytes (G/l)	10,3	3,7	22	40,7
Polynucléaires neutrophiles (G/l)	9,3	2,4	21,1	37,9
Plaquettes (G/l)	17	35	102	70

* J0 post-opératoire.

Tableau II / Résultats des différentes sérologies virales		
	Méthodes	Résultats
HIV 1 + 2	Enzygnost anti-HIV 1+2 plus (Dade Behring)	négatif
	HIV-1/HIV-2 (Axsym, Abbott)	négatif
Antigène HBs	Immunoenzymatique (Axsym, Abbott)	négatif
AC anti-HBc		négatif
Ac anti-virus hépatite C	Immunoenzymatique (Axsym, Abbott)	négatif
EBV	Immunoenzymatique (Dade Behring)	IgM négatif
		IgG 120 U/ml (infection ancienne)
Parvovirus B19	Immunoenzymatique (Biotrin)	IgM négatif
		IgG positif (infection ancienne)
CMV	Immunoenzymatique (Vidas, bioMérieux)	IgM négatif

2. Discussion

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité rare associant fièvre, splénomégalie et/ou hépatomégalie, bicytopenie ou pancytopenie profonde, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie,



augmentation des LDH, et parfois troubles de l'hémostase (CIVD) [5, 7, 9]. Il est dû à une activation non spécifique du système monocytemacrophage, avec infiltration tissulaire par des macrophages normaux, et peut compliquer diverses affections, en particulier néoplasiques ou infectieuses [7, 9, 10]. Nous rapportons ici un cas de SAM secondaire, compliquant une tuberculose multiviscérale de découverte histologique fortuite. Cette étiologie est classiquement citée mais peu rapportée puisqu'une dizaine de cas seulement ont été décrits ces trente dernières années [6, 12]. Les signes d'appels sont ici digestifs, très polymorphes,

peu spécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile. La localisation tuberculeuse gastroduodénale est exceptionnelle et le mode de découverte par perforation gastro-duodénale est très rare [2].

D'un point de vue hématologique, le myélogramme est généralement suffisant pour poser le diagnostic de SAM devant des images d'hémophagocytose mais ne permet pas, le plus souvent, de faire le diagnostic étiologique, d'où l'intérêt d'associer une BOM d'emblée, dans certains contextes particuliers notamment : les patients des services de réanimation présentant fièvre et pancytopenie inexpliquées, ou bien en cas de suspicion d'hémopathie lymphoïde, de néoplasie, dans un contexte fébrile depuis plus de dix jours chez un sujet antérieurement sain [7, 12].

Notre observation pose le problème de la corticothérapie devant des images d'hémophagocytose sans diagnostic étiologique précis [7, 8]. Ainsi, dans un contexte septique inexpliqué, avec fièvre depuis plus de dix jours et pancytopenie, une tuberculose hématogène doit être évoquée systématiquement. La myéloculture doit être systématiquement associée au myélogramme et un traitement anti-tuberculeux d'épreuve doit se discuter au moindre doute car l'évolution spontanée est rapidement fatale [1, 3, 7, 10, 12]. L'intérêt de cette observation est également de montrer que cette étiologie devient plus fréquente, chez des patients sans antécédent particulier mais dont le système immunitaire est déficient (processus viral associé non exclu) [4, 5]. Les mécanismes expliquant l'association d'une tuberculose systémique et le syndrome d'activation macrophagique sont mal connus et impliquent certainement l'immunité cellulaire et la sécrétion de cytokines [6, 7, 11, 12].

Références

- [1] Baraltes M.A., Domingo P., Gonzales M.J., Aventin A., Coll P., Tuberculosis associated hemophagocytic syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome, Arch. Intern. Med. 158 (1998) 194-195.
- [2] Biadillah M.Ch., Alyoune M., Hafiani M., Mourid A., Tuberculose gastroduodénale, à propos de six cas, Ann. Gastroentérol.Hépatol., 28 (2), 1992, 57-60.
- [3] Campo E., Condom E., Miro M.J., Cid M.C., Romagosa V., Tuberculosis associated hemophagocytic syndrome, Cancer, 58 (1986), 2640-2645.
- [4] Cassim K.M., Gathiram V., Jogassari V.B., Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis, reactive histiocytic haemophagocytic syndrome and tuberculosis hypersplenism, Tubercle and lung disease, 74 (1993), 208-210.
- [5] Eliopoulos G., Vaiopoulos G., Kittas C., Fessas P., Tuberculosis associated hemophagocytic syndrome complicated with severe bone marrow failure and disseminated intravascular coagulation, Nouv. Rev. Fr. Hématol., 34 (1992), 273-276.
- [6] Lam K.y., Ng W.F., Chan A.C.L., Miliary tuberculosis with splenic rupture : a fatal case with hemophagocytic syndrome and possible association with long standing sarcoidosis, Pathology, 26 (1994), 493-496.
- [7] Laroche C., Syndrome d'activation de l'adulte, Hématologie, 4 (1998), 374-380.
- [8] Monier B., Fauroux B., Chevalier J.Y., Leverger G., Nathanson M., Costil J., Tournier G., Miliary tuberculosis with acute respiratory failure and histiocytic hemophagocytosis. Successful treatment with extracorporeal lung support and epipodophyllotoxin VP 16-213.
- [9] Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., Krivit W., Balfour H.H., Simmons R.L., Bruning R.D., Virus-associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis, Cancer, 44 (1979), 993-1002.
- [10] Sailler L., Duchayne E., Marchou B., Brousset P., Pris J., Massip P., Corberand J., Arlet P., Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles : étude rétrospective chez 99 patients, Rev. Med. Interne, 18 (1997), 855-864.
- [11] Weintraub M., Siegman-Ingra Y., Josiphov J., Rahmani R., Liron M., Histiocytic hemophagocytosis in miliary tuberculosis, Arch. Med. Int., 144 (1984), 2055-2057.
- [12] Yang C.W.K., Lee J.H., Kim Y.O., Lee S.H., Kim B.K., Bang B.K., Tuberculosis associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient : case report and review of the literature, Nephron, 72 (1996), 690-692.