

Magali LEFEVRE-PETTAZZONI¹, Danielle TREILLE-RITOUET²

Une association rare d'un syndrome d'activation macrophagique et d'une dégénérescence oedémateuse de la moelle

RÉSUMÉ

Une femme anorexique mentale sévère et diabétique dialysée, est hospitalisée en réanimation pour fièvre avec dyspnée. Les examens réalisés révèlent une pancytopenie, un syndrome inflammatoire avec début de coagulation intravasculaire disséminée, des hémocultures positives à *Escherichia coli* et un bilan hépatique perturbé. Un myélogramme met en évidence un syndrome d'activation macrophagique associé à une dégénérescence oedémateuse de la moelle due à l'anorexie sévère, dans un tableau cytologique médullaire caractéristique. L'évolution est rapidement fatale.

L'article développé sous cette rubrique correspond à l'adaptation d'une présentation réalisée lors d'une réunion de cytologie du Collège d'Hématologie des Hôpitaux. Cette journée a été organisée le 30 novembre 2006 grâce à la collaboration de la société A. MENARINI.

MOTS-CLÉS

Dégénérescence oedémateuse de la moelle, syndrome d'activation macrophagique

An unusual case of macrophage activation syndrome associated with gelatinous degeneration of bone marrow

SUMMARY

A dialysed anorexic and diabetic woman was hospitalized in emergency service for fever and severe dyspnea. The examinations carried out revealed a pancytopeny, an inflammatory syndrome with a beginning coagulopathy, positive blood cultures with *Escherichia coli* and a disturbed hepatic assessment. A bone marrow aspirate highlighted a macrophage activation syndrome associated with a gelatinous degeneration due to the severe anorexia, showing a characteristic feature. The evolution was quickly fatal.

KEYWORDS

Gelatinous degeneration, macrophage activation syndrome

I - Présentation du cas

Mme Z. Valérie, 39 ans, diabétique insulino-dépendante depuis une quinzaine d'années, souffre d'une glomérulosclérose ayant évolué en insuffisance rénale chronique, dans un contexte d'anorexie mentale sévère avec aménorrhée, stéatose hépatique, ostéoporose. La patiente fébrile est admise au centre d'hémodialyse et se plaint d'arthralgies et de douleurs de la base thoracique droite. Rapidement prise en charge en réanimation, son état se dégrade. Elle présente une hypotension artérielle importante, des signes d'hypoxie et une polypnée avec crépitation à la base pulmonaire droite. La radiographie pulmonaire confirme un aspect de pleuropneumopathie droite. L'ensemble fait suspecter un choc septique à porte d'entrée pulmonaire. Le bilan biologique confirme l'insuffisance rénale (créatinine 287 µmol/L), avec hypoprotidémie (41 g/L) et hypoglycémie (2,3 mmol/L). Le bilan hépatique est très perturbé

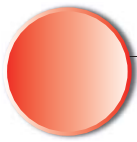
(PAL 364 UI/L, GGT 65 UI/L, bilirubine totale 170 µmol/L). Il existe un syndrome inflammatoire important (CRP 224 mg/L) associé à une acidose lactique (lactates 10 mmol/L). Des hémocultures isolent *Escherichia coli* producteur de pénicillinase. Le bilan de coagulation montre un début de coagulation intravasculaire disséminée.

II - Examens complémentaires et diagnostic

L'hémogramme révèle une leucopénie profonde (globules blancs = 0,6 G/L), une anémie normocytaire normochrome (hémoglobine = 110 g/L, VGM = 94,7 fL) et une thrombopénie (plaquettes = 64 G/L). La formule leucocytaire est vérifiée sur lame et ne comporte pas de cellules suspectes (polynucléaires neutrophiles 75 %, lymphocytes 20 %,

¹ Laboratoire de biologie – CH Laennec – 60109 Creil – E-Mail : magali.lefevre@ch-creil.fr

² Laboratoire d'hématologie – Hôpital Edouard Herriot – 69003 Lyon



monocytes 5 %). Un myélogramme est réalisé pour explorer la pancytopenie. Les grains médullaires, globalement hypoplasiques, sont composés le plus souvent de trame conjonctive et vasculaire. Autour du réseau vasculaire, se répartissent de nombreuses et abondantes «flaques» d'une substance acidophile correspondant à ce que l'on observe dans les phénomènes de dégénérescence oedémateuse de la moelle (*images 1, 2*) ici à un stade très avancé et cadrant avec le contexte d'anorexie mentale. Les cellules sont en majorité des macrophages, parfois regroupés en grand nombre (*image 2*), souvent avec des débris cellulaires, certains avec des images de phagocytose d'hématies (*image 3*), de plaquettes (*image 4*) et de polynucléaires neutrophiles (*image 5*), faisant évoquer un syndrome d'activation macrophagique. Dans les zones où l'hématopoïèse est mieux représentée, on identifie quelques mégacaryocytes. La lignée granuleuse (60 % environ) est déviée vers les précurseurs qui sont hypergranuleux, d'aspect irritatif. On note la présence de rares monocytes et de 10 à 15 % d'érythroblastes. On voit aussi 15 à 20 % de lymphocytes, plus représentés dans certaines zones, et quelques

plasmocytes. On ne voit pas de cellules suspectes de malignité.

III - Traitement et évolution

Le traitement symptomatique du choc septique est mis en place dès l'admission en réanimation par remplissage et maintien de la glycémie associés à une ventilation artificielle et à une hémofiltration continue. Une antibiothérapie probabiliste par une association de céphalosporines de 3^e génération et fluoroquinolones est administrée par voie intraveineuse, des culots globulaires sont transfusés afin de pallier les cytopénies. La patiente est cependant rapidement en échappement thérapeutique du fait de son état de dénutrition sévère : aggravation de l'acidose lactique (18 mmol/L) et du bilan hépatique (bilirubine 280 mmol/L), épisodes d'hypoglycémie sévère. Mme Z. décède dans un tableau de défaillance multiviscérale d'origine septique associé à un syndrome d'activation macrophagique, sur fond de dégénérescence oedémateuse de la moelle, 10 jours après l'admission.

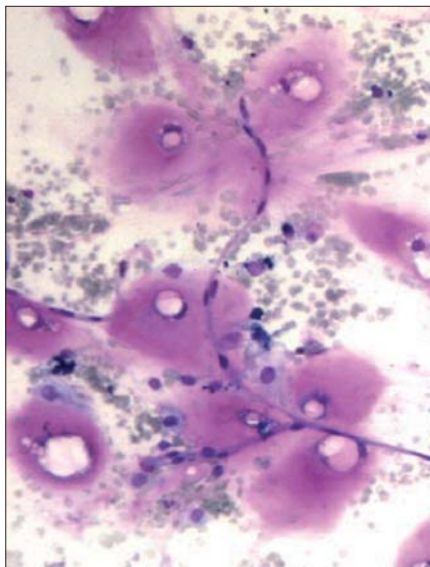


Image 1
Objectif x 10, moelle pauvre, flaques de substance acidophile autour de la trame vasculaire.

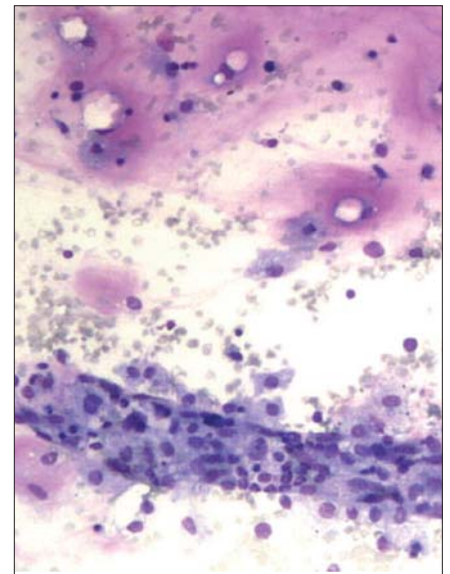


Image 2
Objectif x 10, flaques de substance acidophile et amas de macrophages.

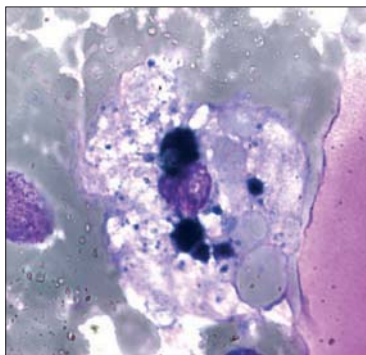


Image 3
Objectif x 100, hémophagocytose.

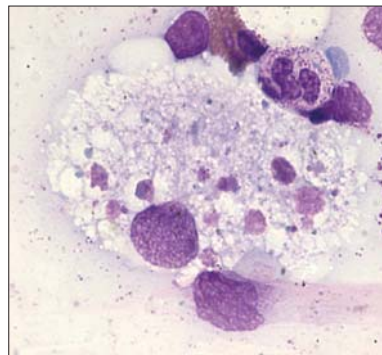


Image 4
Objectif x 100, phagocytose de plaquettes.

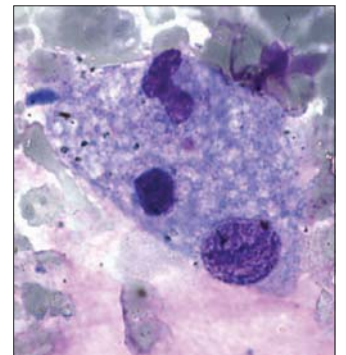


Image 5
Objectif x 100, phagocytose de polynucléaire neutrophile et érythroblaste.

Une association rare d'un syndrome d'activation macrophagique et d'une dégénérescence œdémateuse de la moelle.

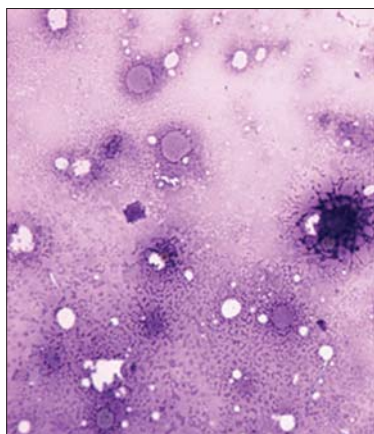


Image 6
Objectif x 100, nécrose.

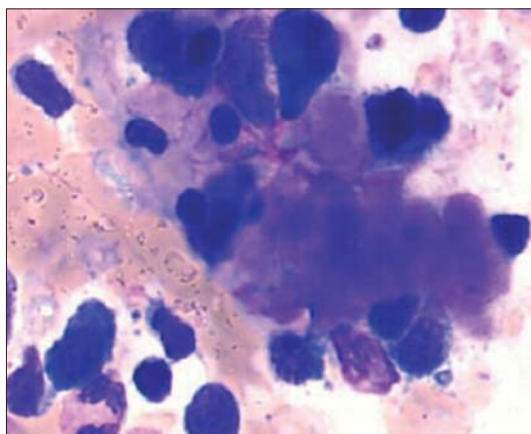


Image 7
Objectif x 100, dépôt de substance amyloïde.

IV - Discussion-conclusion

Il s'agit d'une association de deux entités cytologiques rares qui apparaissent typiques dans leur présentation cytologique : une dégénérescence œdémateuse de la moelle associée à un syndrome d'activation macrophagique. La dégénérescence œdémateuse se présente sous l'aspect de flaqueux acidophiles de substance rosée dans une moelle pauvre où souvent ne persiste que la trame vasculaire (*images 1 et 2*), reflet d'un phénomène métabolique observé dans un contexte de dénutrition avancé (cancer, anorexie, cachexie, insuffisance rénale, malabsorption, SIDA...) (1-7). Cet aspect caractéristique est dû à l'augmentation de mucopolysaccharides (acide hyaluronique principalement) normalement présents dans la matrice extracellulaire, qui remplacent la graisse médullaire mobilisée pour le maintien des réserves énergétiques (1). Le retentissement hématologique est sévère avec inhibition de l'hématopoïèse et pancytopenie. Ce phénomène est réversible avec la reprise de l'alimentation. Le diagnostic différentiel doit se faire avec le cas de la nécrose médullaire, où les éléments cellulaires sont inidentifiables sur un fond hétérogène rosé (*image 6*). Un autre diagnostic différentiel est celui de l'amylose, où l'on observe au niveau médullaire un dépôt de substance amorphe, d'aspect plutôt rose violacé, et cotonneux (*image 7*). Le syndrome d'activation macrophagique consiste en une activation non

spécifique des monocytes/macrophages avec infiltration tissulaire des macrophages activés (foie, moelle...) (8). Les cytopénies sont très importantes (thrombopénie, anémie, leucopénie) et l'on observe une hyperferritinémie dans 80 % des cas (non explorée ici), une hypertriglycéridémie dans 20 % des cas et des manifestations hépatiques (cytolyse...). Le myélogramme dont l'étude reste indispensable au diagnostic montre une prolifération de macrophages avec phagocytose d'au moins 5 % d'éléments nucléés médullaires (*images 3-5*) (9). Cliniquement, la fièvre est quasi constante, associée à une hépatomégalie dans 50 % des cas, une splénomégalie dans 45 % des cas, des adénopathies dans 35 % des cas. Ce syndrome rare peut avoir diverses origines : infectieuse, auto-immune, maligne, dysimmunitaire, toxique. Le pronostic est sombre, la mortalité atteignant 50 %. Le traitement dépend de l'étiologie et consiste en un blocage de l'activation lymphocytaire par immunosuppresseurs/modulateurs (corticoïdes, cyclosporine, immunoglobulines intraveineuses), voire un blocage de la lignée macrophagique (étoposide, corticoïdes, anti-TNF ...). Dans le cas rapporté, l'évolution est rapidement fatale, la patiente présentant d'emblée un terrain délétère de dégénérescence de la moelle ayant pu favoriser dans un contexte de choc septique le développement du syndrome d'activation macrophagique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SEAMAN JP, KJELDSBERG CR, LINKER A., Gelatinous transformation of the bone marrow. *Hum. Pathol.*, 1978, 9, 685-692.
- (2) MANT MJ, FARAGHER BS, The haematology of anorexia nervosa. *Br. J. Haematol.*, 1972, 23, 737-749.
- (3) TAVASSOLI M., EASTLUND DT, YAM LT, NEIMAN RS, FINKEL H., Gelatinous transformation of bone marrow in prolonged self-induced starvation. *Scand. J. Haematol.*, 1976, 16, 311-319.
- (4) NG MHL, LI EK, FENG CS, Gelatinous transformation of the bone marrow in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1989, 16, 989-992.
- (5) SAVAGE RA, SIPPLE C., Marrow myxedema. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1987, 111, 375-377.
- (6) DELACRETAZ F, PEREY L, SCHMIDT PM, CHAVE JP, COSTA J., Histopathology of bone marrow in human immunodeficiency virus infection. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1987, 411, 543-551.
- (7) MEHTA K, GASCON P, ROBBY S., The gelatinous bone marrow (serous atrophy) in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Evidence of excess sulphated glycosaminoglycan. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1992, 116, 504-508.
- (8) SOTTO A, BESSIS D, PORNEUF M, TAIB J, CIURANA AJ, JOURDAN J., Syndrome d'hémophagocytose associé aux infections. *Pathol. Biol.*, 1994, 42, 861-867.
- (9) WONG KF, CHAN JKC, Reactive hemophagocytic syndrome : a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am. J. Med.*, 1992, 93, 177-180.