

Un SAM paradoxal : quand le granulome s'en mêle...

1^{er} Auteur : Nelson DENG, Interne, Médecine interne, CHU Rouen, Rouen, FRANCE

Autres auteurs, équipe:

- Gaétan SAUVETRE, PH, Médecine interne, CHU Rouen, Rouen, FRANCE
- Hélène GOMEZ, CCA, Médecine interne, CHU Rouen, Rouen, FRANCE
- Sydney DUBOIS, CCA, Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE
- Aspasia STAMATOULLAS, PH, Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE
- Maximilien GRALL, PH, Médecine intensive réanimation, CHU Rouen, Rouen, FRANCE
- Mathilde LECLERCQ, MCU-PH, Médecine interne, CHU Rouen, Rouen, FRANCE
- Ygal BENHAMOU, PU-PH, Médecine interne, CHU Rouen, Rouen, FRANCE

INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est une pathologie rare qui résulte de l'activation incontrôlée du système immunitaire, menant à un orage cytokinique mortel. Chez l'adulte, ce syndrome est majoritairement d'origine secondaire (néoplasie, infection, maladie auto-immune etc.) a contrario des formes primitives d'origine génétique, plus fréquentes chez l'enfant. Nous rapportons un cas rarissime d'HLH primaire de l'adulte, lié à une mutation du gène UNC13D, anomalie habituellement observée en population pédiatrique. En effet, certaines mutations hypomorphes (ou partielles) sont à l'origine de phénotypes atténués dont la révélation tardive retarde la prise en charge, aggravant ainsi le pronostic. La présence de granulomes, bien qu'exceptionnelle dans l'HLH primaire, complique son diagnostic, orientant à tort vers d'autres pathologies plus fréquentes (sarcoïdose, tuberculose, etc.). Si les thérapies ciblées offrent de nouvelles perspectives, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) demeure, à ce jour, le seul traitement potentiellement curatif.

PATIENTS ET METHODES

Une patiente de 27 ans était hospitalisée en Médecine interne pour pancytopenie fébrile. Six ans avant son admission, une uvéite postérieure bilatérale et des nodules pulmonaires inexplicables avaient fait suspecter une sarcoïdose. Ce diagnostic n'avait pas pu être confirmé, la patiente ayant interrompu son suivi après la consultation ophtalmologique...

RESULTATS

L'hospitalisation a confirmé un SAM, selon les critères HLH-2004 (hyperferritinémie, hypofibrinogénémie, hypertriglycéridémie), avec coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le HScore indiquait une probabilité d'HLH supérieure à 99%. La biopsie ostéo-médullaire (BOM) initiale individualisait des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires non nécrotiques (**Fig 1**), alors que la seconde BOM montrait une hémophagocytose. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était élevée (122 UI/L). Le bilan auto-immun retrouvait des anticorps anti-nucléaires à 1/80 non spécifiques, sans ANCA. Le séquençage NGS (myéloïde et lymphoïde) était négatif. L'exploration microbiologique n'a identifié qu'une charge virale faiblement positive pour le *Parvovirus B19*, sans séroconversion. L'imagerie objectivait une splénomégalie et des hypermétabolismes pulmonaires, ganglionnaires et osseux. Malgré une prise en charge initiale incluant corticothérapie (1mg/kg/j), *anakinra*, IgIV et anti-infectieux à large spectre, l'aggravation de la CIVD biologique a imposé un transfert en réanimation. L'introduction d'*etoposide* a permis une nette amélioration du bilan biologique et une disparition quasi-totale des hypermétabolismes sus-décrits.

DISCUSSION

Devant le doute diagnostique engendré par ce SAM atypique, une analyse génétique a été réalisée. Deux variants hétérozygotes composites du gène UNC13D ont été identifiés, compatibles avec le diagnostic d'HLH familiale de type 3 (FHL3). Sa rareté chez l'adulte (<15% des cas) s'expliquerait par l'existence de mutations hypomorphes, responsables de formes cliniques plus insidieuses. UNC13D code pour la protéine Munc13-4, jouant un rôle clé dans l'exocytose des granules cytotoxiques des lymphocytes T et des cellules NK. Son altération expose au risque d'activation immunitaire anarchique, souvent favorisée par un contexte infectieux. Si la découverte de granulomes isolés évoque d'emblée une pathologie plus courante comme la sarcoïdose, leur association à une HLH primaire reste exceptionnelle et très peu décrite. Chez cette patiente, l'association à un SAM nous a conduits à écarter les causes infectieuses en premier lieu, dont la tuberculose. In fine, l'absence d'étiologie formellement identifiée, l'atteinte systémique et l'existence d'une hypogammaglobulinémie initiale ont justifié la poursuite des investigations, permettant ainsi d'établir le diagnostic.

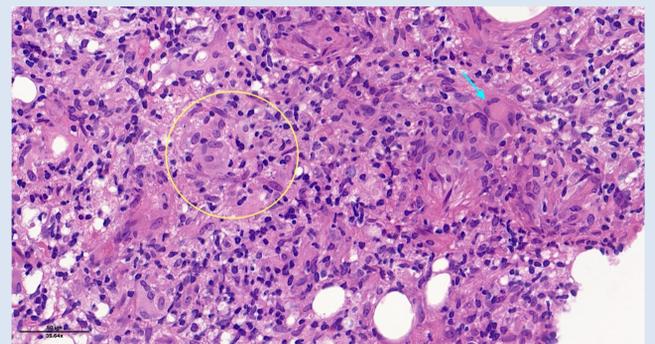


Fig 1. Granulome sur biopsie ostéo-médullaire du cas (Coloration HE. Image fournie par le Dr VERESEZAN, Anatomie pathologique, Centre Henri Becquerel, Rouen. Cercle : histiocytes et lymphocytes. Flèche : cellules géantes multinucléées)

CONCLUSION

Nous rapportons un cas exceptionnel de FHL3 chez l'adulte, illustrant le lien complexe entre HLH primaire et granulomes. La mutation identifiée est aussi impliquée dans la formation de granulomes cutanés post-vaccinaux, témoins d'un défaut de clairance virale lié à l'altération immunitaire lymphocytaire, suggérant une prédisposition sous-jacente chez notre patiente. Ce cas souligne l'importance du dépistage génétique ciblé devant toute HLH inexplicée de l'adulte, a fortiori granulomateuse, compte tenu du risque mortel d'un retard diagnostique. Si le traitement initial repose sur l'immunochimiothérapie, l'allogreffe de CSH reste, à ce jour, la seule option potentiellement curative, dans l'attente de l'essor des thérapies ciblées. Le dépistage génétique familial est essentiel pour une identification précoce des sujets asymptomatiques ainsi que d'éventuels donneurs compatibles.