

**LE SYNDROME D'HYPERACTIVATION
MACROPHAGIQUE AVEC
HEMOPHAGOCYTOSE**
(à propos de 2 cas)

**THE MACROPHAGE
HYPERACTIVATION SYNDROME WITH
HEMOPHAGOCYTOSIS**
(about tow cases)

متلازمة فرط النشاط البلعمي مع بلعمة دموية
(بصدد حالتين)

L. ESSAADOUNI, H. HARMOUCHE, M. AOUNI, Z. TAZI, M. ADNAOUI, A. MOHATTANE, A. MAAOUNI

ملخص : متلازمة بلعمي دموي هو التكاثر النسيجي الحميد الذي ينتج عن عدة أسباب وهي ، أمراض المنيع للذات، اعتلال دموي، سرطان عوز مناعي. والتنشيط الغير المناسب للبلعم اللعفاوي مع فرط خلوي ينبغي توضيح نسبة كبيرة للفيزيولوجية المرضية وكذلك العلامات السريرية والحيوية. على المستوى السريري هذه المتلازمة تساهم في اظهار الحمى، عضوي الضخامة. ٢، فرط ثلاثي الغليسرين فرط فرينين. التشخيص يعتمد على معايير سريرية، حيوية وغالبا نسيجي مرضي مع ارتشاح نسيجي وبلعمة دموية للنخاع العظمي وأنسجة. ننقل حالتين لمتلازمة بلعمي دموي والسبب غير محدد بالنسبة للحالتين كما أن التطور قد يؤدي إلى الوفات.

Résumé : C'est une prolifération histiocytaire bénigne systémique qui peut relever de plusieurs étiologies: infections, maladies auto-immunes, hémopathies, cancers solides, déficits immunitaires. L'activation inappropriée de la boucle macrophage-lymphocyte avec hypercytokinémie expliquent en grande partie la physiopathologie ainsi que les signes cliniques et biologiques. Sur le plan clinique, ce syndrome se manifeste par une fièvre, organomégalie, cytopénie, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie et troubles de la coagulation. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, biologiques et surtout histopathologiques avec infiltration histiocytaire et hémophagocytose de la moelle osseuse et ou des tissus. Nous rapportons 2 cas de syndrome hémophagocytaire dont l'étiologie est restée indéterminée et l'évolution fût fatale.

Mots-clés : hémophagocytose, macrophage activation

Abstract : The hemophagocytic syndrome is a benign systemic histiocytic proliferation which may be caused by several etiologies : infections, autoimmune deseases, hemopathy ; « solid » cancers, immunity deficits ... The inadequate activation of the loop « macrophage - lymphocyte » with an hypercytokinemia explain in the large proportion the physiopathological, clinical and biological features. This syndrome includes : fever, organomegalia, cytopenia, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia and clotting disorders. The diagnosis is based on clinical, biological and especially histopathological criteria : with tissues and/or medullary histiocytic infiltration. We report two cases of hemophagocytic syndrome in which the etiology had remained indetermined and the evolution had been fatal.

Key-words : Hemophagocytosis, macrophage activation

Tiré à part : L. Essaadouni Service de médecine interne A hôpital Ibn sina Rabat -Maroc

INTRODUCTION

Le syndrome hémophagocytaire ou syndrome d'hyperactivation macrophagique est une entité clinique et anatomopathologique caractérisée par la prolifération bénigne systémique de cellules activées de la lignée phagocytaire mononuclée exprimant une activité phagocytaire pour les précurseurs des cellules sanguines. Le syndrome hémophagocytaire fait partie des histiocytoses non langerhansiennes.

En effet, les histiocytoses sont classées en 3 groupes : les histiocytoses langerhansiennes, les histiocytoses non langerhansiennes dont le syndrome hémophagocytaire et les histiocytoses malignes. Ce syndrome reconnaît plusieurs étiologies ; infectieuses, tumorales, médicamenteuses, comme il peut être secondaire à des maladies systémiques (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, Maladie de Still) ou un déficit immunitaire primitif ou secondaire.

Nous rapportons deux observations de syndrome hémophagocytaire

MATERIEL ET METHODES

Observation n °1

Mademoiselle A.M, âgée de 32 ans, sans antécédents pathologiques est hospitalisée au service le 04-02-1997 pour fièvre prolongée inexplicée et altération de l'état général. L'examen mettait en évidence une pâleur cutanéomuqueuse et une splénomégalie à 3 travers de doigt.

L'hémogramme révèle une pancytopenie avec un taux d'Hb à 8 g/dl, un VGM à 88,9 **3** et un CCMH à 33,9%, le taux de plaquettes à 100.000/mm³, le taux de GB est à 1900 /mm³ avec un taux de lymphocytes à 1000/mm³.

Il existe un syndrome inflammatoire avec une VS à 125 mm la première heure, la CRP est normale ainsi que l'électrophorèse des protéines. Le complément sérique est normal, le Coombs globulaire négatif. La crase sanguine : TP à 65%, TCA à 46/30. Il existe une cytolysse, les transaminases sont à 2 fois la normale. L'échographie abdominale confirmait la splénomégalie et mettait en évidence des adénopathies du hile hépatique et splénique. Le médullogramme montrait une moelle inflammatoire, la recherche de parasites dans la moelle est négative, la sérologie de la leishmaniose est négative, ainsi que la sérologie HIV. Avant la découverte d'une étiologie, l'évolution s'est faite vers l'amélioration spontanée avec chute de la fièvre, régression de la splénomégalie et normalisation de la NFS. La patiente est sortie le 27-02-97 pour un contrôle 1 mois plus tard. Le 23-03-97, elle est réadmise au service avec un syndrome fébrile, splénomégalie, pancytopenie, cholestase, cytolysse et hypertriglycéridémie. Devant la négativité du bilan infectieux (recherche de BK

dans les crachats et le LCR, hémocultures, ECBU, coproculture, recherche de parasites dans les selles, recherche de leishmanies au niveau de la moelle, sérologie de la borreliose, de Widal et Félix, de Wright, bilharziose, syphilis, hépatite B et C, HIV refaite, MNI, paludisme, goutte épaisse) et du bilan immunologique (Latex Waler-Rose, anticorps antinucléaires, les antiDNA, anticorps antiantigènes nucléaires solubles), la patiente fut mise sous traitement antibacillaire malgré la négativité du bilan physiologique. Sous traitement antibacillaire, nous avons assisté à une amélioration tant sur le plan clinique que biologique.

Le 20-05-97, la patiente revient pour une nouvelle rechute avec cette fois-ci, une fièvre, une énorme splénomégalie débordant l'ombilic, des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet, une pancytopenie, une protéinurie avec syndrome néphrotique sans insuffisance rénale. L'échographie abdominale objectivait la splénomégalie, les adénopathies hilaires (hépatiques et spléniques) ayant disparu.

L'échocardiographie mettait en évidence un épanchement péricardique minime. Devant ce tableau d'altération de l'état général, de fièvre sans foyer infectieux, de splénomégalie, de pancytopenie, de VS accélérée avec CRP normale, péricardite, atteinte rénale glomérulaire, le diagnostic de maladie de système a été évoqué, (l'état général et le bilan de crase ne permettaient pas la pratique d'une biopsie rénale) et la patiente fut mise sous bolus de solumédrol (3 bolus mensuels), relayés par une corticothérapie orale avec amélioration clinique spectaculaire.

Le 05-09-97, la malade fut admise pour une autre rechute. Une splénectomie à visée diagnostique et thérapeutique a été décidée avec biopsies hépatiques et rénales en peropératoire.

L'histologie de la rate et du foie ainsi que celle d'une biopsie ostéomédullaire réalisée au cours de cette hospitalisation a été en faveur d'une activité érythrophagocytaire très marquée avec des phénomènes congestifs et hémorragiques et une infiltration histiocytaire avec absence de processus tumoral.

La patiente fut mise sous bolus de cyclophosphamide (500 mg par jour pendant 3 jours) relayés par une corticothérapie par voie orale, avec disparition de la fièvre, de l'hépatomégalie (apparue après la splénectomie) et correction de la NFS. Plusieurs rechutes se sont succédées par la suite.

Le 02-05-98, la patiente est décédée dans un tableau de sepsis et de défaillance multiviscérale dans les suites opératoires d'une intervention faite pour péritonite par perforation colique.

Observation n °2

Il s'agit de l'élève R.J, patient âgé de 16 ans, 3ème d'une fratrie de 4, sans antécédents pathologiques notables, hospitalisé au service le 02-10-98 pour bilan d'une fièvre au long cours dont le début remonte à 2 mois auparavant

par l'installation d'une fièvre surtout nocturne comprise entre 38° et 40° sans autres signes accompagnateurs à part un amaigrissement non chiffré. L'examen clinique à l'admission était normal. Biologiquement : la NFS : Hb à 11,9 g/dl, VGM à 77,8u3, GB à 2700/mm3, lymphocytes à 1200/mm, polynucléaires neutrophiles à 1200/mm. Plaquettes à 136.000/mm3. La VS : 6 mm, CRP : 22 mg/l, fibrinogène à 2,17g/l. Le TP à 74%, TCA : 44''/22', Les GOT=97, GPT=168, LDH=760, PAL=591, le bilan biologique infectieux fait pour l'exploration de cette fièvre au long cours : (sérologie virale B et C, ECBU, parasitologie des selles, TPHA-VDRL, hémocultures, Sérologie CMV ; mycoplasme ; rickettsiose ; yersiniose ; HIV ; EBV ; chlamydiae, leishmaniose, toxoplasmose) ; ainsi que le bilan immunologique (AAN, anti DNA, antiphospholipides), sont restés négatifs.

Le bilan thyroïdien, l'échographie cardiaque sont normales.

L'échographie abdominale a objectivé une hépatomégalie homogène sans images focalisées, une splénomégalie à 14 cm avec discret épanchement sous diaphragmatique droit.

La TDM abdominale a objectivé une hépatomégalie homogène, une splénomégalie avec masse postéro-supérieure, hypodense prenant le produit de contraste de façon hétérogène mesurant 65/76 cm.

Le malade a été mis sous triple antibiothérapie avec contrôle échographique 3 jours après, qui a montré une hépatomégalie homogène, une splénomégalie à 16 cm, avec masse isoéchogène du dôme postéro-inférieur splénique mesurant 63/85 mm. Une splénectomie à visée diagnostique a été décidée.

L'examen anatomopathologique de la pièce de splénectomie a été en faveur d'une hypertrophie extraordinaire de la pulpe rouge, une érythrophagocytose histiocyttaire avec absence de lésions tuberculeuses ou néoplasiques. La biopsie du foie réalisée en peropératoire : (érythrophagie kuppferienne). Par la suite, sont notés une aggravation de la pancytopenie et une exagération de la cytolysé hépatique (GOT : 226 ; GPT : 157, LDH : 2650)

Vu l'absence d'étiologie du syndrome hémophagocytaire, le malade a été mis sous bolus de méthylprédnisolone (500 mg/j pendant 3 jours), prednisone (1 mg/kg/j) entre les bolus et traitement antibacillaire associant (rifampicine, isoniazide et pyrazinamide).

Le malade a été réopéré pour éviscération libre survenue à J+22 de l'intervention pour splénectomie. Le malade est décédé le 13-11-98.

RESULTATS

Le syndrome hémophagocytaire d'activation macrophagique résulte de la prolifération d'histiocytes non néoplasiques ayant une activité hémophagocytaire intense.

C'est à *Risdall* (1) que revient le mérite d'avoir fait sortir le syndrome hémophagocytaire du cadre nosologique des histiocytoses malignes en remarquant le caractère réversible d'une prolifération histiocyttaire systémique chez les immunodéprimés atteints d'une infection virale. Il propose le terme de syndrome hémophagocytaire associé aux virus (S.H.A.V). Par la suite, plusieurs étiologies ont été décrites comme pouvant être à l'origine ou associées au syndrome hémophagocytaire (infections, cancers, maladies inflammatoires, désordres immunitaires).

Actuellement, les étiologies du syndrome hémophagocytaire sont réparties en 2 groupes : syndrome hémophagocytaire primitif héréditaire et syndrome hémophagocytaire acquis réactionnel. Cette affection peut toucher toutes les tranches d'âges (2), certaines études rapportent une prédominance féminine (3) alors que d'autres signalent que la majorité des cas sont masculins (4). Les patients porteurs des haplotypes HLA A30/B8 et A1/B8 semblent être un groupe prédisposé.

Plusieurs travaux (5-6) ont mis l'accent sur le rôle des cytokines dans la genèse du syndrome hémophagocytaire. Ces cytokines se trouvent à des taux sériques élevés au cours de la phase aiguë du syndrome et redeviennent indetectables après amélioration clinique. Ces cytokines sont représentées par : L'interféron (IFN-), l'interleukine 1, l'interleukine 2, le récepteur soluble de l'interleukine 2, l'interleukine 6, Tumor Necrosis Factor (TNF-), le M-CSF et le GM-CSF.

A côté de ces cytokines, d'autres substances normalement secrétées par le macrophage activé et dont le taux sérique est augmenté au cours du syndrome hémophagocytaire : l'activateur du plasminogène, la PGE2, la PGF2.

L'immunosuppression et les déficits immunitaires semblent également jouer un rôle important dans la genèse de ce syndrome : syndrome fréquemment observé au cours de l'infection par le VIH. La présentation clinique peu spécifique associe : fièvre, frissons, hépatomégalie, splénomégalie.

Plus rarement, des signes cutanés : rash maculo-papuleux, purpura échyмотique, nodule, ulcération et panniculite cytophagique. Des signes neurologiques plus fréquents chez l'enfant (2): confusion, convulsion, hypertension intracrânienne, irritation méningée.

Des signes digestifs : diarrhée, nausée, vomissements, hémorragie digestive. Un syndrome oedémato-ascitique.

Sur le plan biologique, la pancytopenie avec lymphopénie représente l'élément le plus habituel. L'examen des cellules sanguines périphériques révèle la présence d'histiocytes hémocytophagiques et/ou des monocytes atypiques vacuolisés (7). Des troubles de l'hémostase (hypofibrinémie, diminution du taux de prothrombine, CIVD), une hypertriglycéridémie, hyperférritinémie, une cytolysé et une hyperbilirubinémie sont fréquents également. Le diagnostic repose sur des

critères cliniques, biologiques et surtout histopathologiques c'est à dire une infiltration histiocytaire avec hémophagocytose de la moelle osseuse ou des tissus. Les lésions d'hémophagocytose sont hétérogènes dans leur répartition et leur mise en évidence peut nécessiter des biopsies multiples ou des médullogrammes répétés. (7)

Les critères diagnostiques proposés par le groupe d'étude de l'Histiocyte Society sont les suivants : (8)

1- Critères cliniques :

- Fièvre : durée 7 jours avec des pics 38,5°C
- Splénomégalie : 3 cm en dessous de l'arc costal.

2- Critères biologiques :

- Cytopénies affectant à 2 des lignées dans le sang périphérique et pas causée par une moelle osseuse dysplasique ou hypocellulaire. Hb 90 g/l, plaquettes 100.109/l, polynucléaires 10.109/l.

- Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinémie : hémophagocytose réactionnelle. TG 2.0 mmol/l ou 3 SD de la valeur normale pour l'âge. fibrinogène 1,5 g/l ou 3 SD.

3- Critères histopathologiques :

Hémophagocytose dans la moelle osseuse ou dans la rate ou dans les ganglions lymphoïdes. Pas d'évidence de malignité.

4- Pour la lymphohistiocytose hémophagocytaire, tous les critères ci-dessus sont requis pour le diagnostic.

Le syndrome hémophagocytaire doit être différencié de l'histiocytose maligne et des proliférations histiocytaires bénignes. L'aspect immature des histiocytes, une activité hémophagocytaire moindre, une infiltration modérée de la moelle osseuse, l'effacement de l'architecture ganglionnaire et l'absence de déplétion lymphoïde sont en faveur de l'histiocytose maligne. (9)

Les étiologies du syndrome hémophagocytaire se répartissent en 2 groupes :

- *Syndrome hémophagocytaire primitif héréditaire* qui inclut les cas confirmés de lymphohistiocytose familiale et les cas de familiarité inconnue ou les cas sporadiques dans la première enfance.

- *Syndrome hémophagocytaire secondaire acquis réactionnel* dont l'incidence est beaucoup plus élevée que celle du SH primitif. Dans ce cadre, le syndrome hémophagocytaire peut être secondaire ou associé aux :

. Infections : les plus fréquemment rapportés sont les infections virales et notamment l'infection à EBV (2-10-11), puis viennent le CMV, l'Herpès Simplex, le virus de l'hépatite B (12) et le VIH (7-13-14). D'autres causes infectieuses sont rapportées ; bactériennes (E.Coli, salmonelle, brucelles, streptocoque, mycobactérium tuberculosis) ; parasitaires (leishmania (15-16-17), pneumocystis carinii (18), toxoplasma (12) ; fongiques (candida albicans, aspergillus, cryptococcus, histoplasma).

. Hémopathies [2-11-19-21) : lymphomes, leucémies aiguës

lymphoïdes ou myéloïdes, leucémies à tricholeucocytes, Hodgkin, Kahler, myélodysplasie.

. Cancers solides : estomac (2), sein (2), prostate (22), ovaire (23).

. Maladies de système : LED (12-24-25), maladie de Still ([26-27-28), polyarthrite rhumatoïde (24).

. Déficits immunitaires primitifs et secondaires aux traitements immunosuppresseurs, chimiothérapie anticancéreuse, splénectomie, SIDA. (21-36)

. Prise médicamenteuse : sulfaméthoxazol-triméthoprime (29), diphenyl hydantoïne (10), carbamazépine (30), phénobarbital (31).

Le traitement comprend un traitement symptomatique, un traitement pathogénique et si possible un traitement étiologique. Le traitement symptomatique comprend un traitement antipyrétique, une antibiothérapie à large spectre, une transfusion de globules rouges, de plaquettes et si nécessaire de facteurs de coagulation. Le traitement pathogénique vise à lutter contre l'activation inappropriée des macrophages : ciclosporine, corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, l'Eposide (VP16), splénectomie et échanges plasmatiques. (2-10-26)

L'évolution du syndrome hémophagocytaire secondaire varie entre bénignité et sévérité, avec un taux de mortalité de 20 à 40% pour les syndromes hémophagocytaires associés aux infections et presque un taux de 100% pour les autres étiologies secondaires. La LHF est rapidement fatale et seulement 10% des patients survivent au delà d'un an. Certains facteurs sont de mauvais pronostic : l'élévation de la ferritinémie (32), la concentration élevée du TNF (33), le taux sérique et urinaire de la 2 microglobuline (34), l'âge supérieur à 30 ans, l'anémie et la thrombopénie à l'admission, l'absence de polyadénopathies, élévation des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale (35).

CONCLUSION

Nos observations sont exemplaires, elles reproduisent le tableau clinique, biologique et histopathologique typique de l'affection . L'autopsie n'a pu être réalisée chez ces 2 patients pour des raisons éthiques Les problèmes qui se sont posés avec nos malades sont les suivants :

Le premier problème est celui de l'étiologie. En effet, elle est restée inconnue chez les 2 malade, ceci invite peut être à revoir la classification des syndromes hémophagocytaires et à inclure parmi ses étiologies les causes idiopathiques.

Le deuxième problème s'est posé avec la première malade et réside en un retard diagnostique considérable. En effet, le syndrome hémophagocytaire n'a été identifié qu'après avoir réalisé plusieurs biopsies osseuses et

REFERENCES

- 1- **R.J. Risdall, R.W. Mackenna** : Virus associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979 ; 44 : 933-1102.
- 2- **H. Tsuda** : Hemophagocytic syndrome in children and adults. *International Journal of Hematology* 1997 ; 65 : 215-226.
- 3- **F. Wongk, K. Chanj** : Reactive hemophagocytic syndrome: a clinopathologic study 40 patients in an oriental population. *American Journal of Medecin* 1992 ; 93(2) : 177-180.
- 4- **A. Albert** Macrophage activation syndrome. *Nouvelle Revue Francaise d'Hématologie* 1992 ; 64 : 435-441.
- 5- **F. Fujiwara, S. Hibi** : Hypertokinemias in hemophagocytic syndrome. *American journal of pediatry hematology* 1993 ; 15 : 92-98.
- 6- **V. Praloran, F. Mechinaud** : Production and role of macrophage colony stimulating factor. *Nouvelle revue française d'hématologie* 1993 ; 35 : 227-229.
- 7- **J.L. Pellegrin, J. Merio** : Syndrome d'activation macrophagique avec hémaphagocytose au cours de l'infection par le virus de l'immuno déficience humaine. *Rev.Med.Interne* 1992 ; 13 : 438-440.
- 8- **J.I. Henter, G. Elinder, A. Ost a** : The F.H.L study group of the histiocytic society. Diagnostic guideline for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991 ; 18 : 29-23.
- 9- **A.P. Reiner, J.L. Spivak** : Hematophagic histiocytosis. A report 23 new patients and review of the literature, *Médecine* 1988 ; 67(6) : 369-388.
- 10- **S. Imashuku**. Differential diagnosis of hemophagocytic: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *International Journal of Hematology* 1997 ; 66 : 135-151.
- 11- **M. Tiab, F. Mechinaud** : syndromes hémophagocytaires. *Annales Médecine Interne* 1996 ; 147 n° 3: 138-144.
- 12- **A. Sotto, D. Bessis** : Syndromes d'hémophagocytose associé aux infections. *Pathologie Biologie* 1994 ; 42, n° 9 : 861-867.
- 13- **J.H. Dalleh, D. Ollfisc** : Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant infecté par le VIH. A propos de 3 cas. *Arch. Pediatr.* 1995 ; 2 : 442-446.
- 14- **P. Boukqelot, E. Oksenmenoler** : Syndromes d'hémophagocytose au cours de l'infection par le VIH. *Presse Med.* 1993 ; 22 : 1217-1220.
- 15- **D. Bessis, A. Sotto** : Visceral leishmaniosis complicated by hemophagocytic syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 1993 ; 17 : 611.
- 16- **M. Lazanas, C. Perrone** : Leishmaniosis viscérale révélée par une histiocytose avec érythrophagocytose. *Presse Med.* 1990 ; 13 : 765.
- 17- **O. Broekaert, P. Michelsen** : Fatal leishmaniose in renal transplant patient. *Lancet* 1979 ; 2 : 740-741.
- 18- **B. Taillan, E. Ferrari** : Hemophagocytic syndrome pneumocystosis. *Presse Med.* 1991 ; 20 : 1456-1457.
- 19- **C. Dao, T. Schmitt** : Histiocytoses . *Nouvelle Presse Médicale* 1975 ; 4 : 1725-1727.
- 21- **Thèse de médecine, faculté de médecine de Toulouse** 1996; N° 62. Hémophagocytose réactionnelle: étude rétrospective de 99 cas, revue de la littérature et proposition de conduite à tenir.
- 22- **J.M. Berthelot, M. Tiab** : Syndromes d'activation macrophagique secondaire à des métastases osseuses prostatiques. *Presse Med.* 1996 ; 25(15) : 733.
- 23- **J.F.K. Chan** : Reactive hemophagocytic syndrome: a study of fatal case. *Pathology* 1987 ; 19 : 43-50.
- 24- **M. Coffernils, A. Soupart**. Hyperferritinemia in adult onset still's disease and the hemophagocytic syndrome. *Journal of rheumatology* 1992 ; 190 : 1425-1427.
- 25- **J.A. Andreo, J.B. Vidal** : Hemophagocytic syndrome associated with brucellosis. *Med. Clin. Barc.* 1988 ; 90 : 502-525.
- 27- **H. Tsuda** : A possible role of macrophage colony stimulating factor in the development of hemaphagocytic syndrome. *European Journal of Hematology* 1995 ; 54 : 197.
- 28- **C.S. Chim, K. Huip**. Hemophagocytic syndrome and still disease. *American Journal of Hematology* 1997 ; 55 : 49-54.
- 29- **S.J. Chanock, L.M. Luginbuhl** : Life-threatening reaction to trimetoprim-sulfamethoxazole in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 519-521.
- 30- **L. Scerril** : Carbamazepine-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome pathogenetic and diagnostic considerations. *Clin. Exp. Dermatol.* 1993 ; 18 : 540-542.
- 31- **Y. Sawaishi** : A case of tubulo-interstitial nephritis with exfoliative dermatitis and hepatitis due to phenobarbital hypersensitivity. *Eur. J. Pediatr.* 1992 ; 151 : 69-72.
- 32- **E. Esumin.** : High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1988 ; 61 : 2071-2076.
- 33- **E. Ishii.** : Prognosis of children with virus associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Hematologica* 1991 ; 85 : 93-99.
- 34- **S. Hibi, S. Ikushima** Serum and beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1995 ; vol 75, n° 7.
- 35- **Kaito, M Kobayashi**. Prognostic of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of cases. *European Journal of Hematology* 1997 ; 59 : 247-253.