

Pancytopénie comme complication d'une radiothérapie et d'un traitement par Iode 131 d'un cancer thyroïdien

Pancytopenia as a complication of radiotherapy and Iodine 131 treatment in a thyroid cancer

Herchuelz M.¹, Bourgeois P.² et Aoun M.³

¹Service de Médecine interne, ²Service de Médecine nucléaire, ³Service des Maladies infectieuses, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Nous présentons ici le cas original d'une patiente d'origine africaine porteuse d'une récurrence de cancer thyroïdien folliculaire avec métastases ganglionnaires et osseuses. La patiente présente un état fébrile deux semaines après un traitement par Iode 131 et trois mois après une radiothérapie pour ses métastases osseuses. Celle-ci induisit une lymphopénie avec pancytopénie subséquente. Dans cet article, nous présentons une brève revue de la littérature sur les lymphopénies radio-induites et leur impact clinique à court et à long terme sur la survie du patient.

*Rev Med Brux 20149 ; 40 : 89-92
Doi : 10.30637/2019.18-033*

ABSTRACT

We present here the original case of an African patient carrying a recurrence of Follicular thyroid cancer with lymph node and bone metastases. The patient has a feverish condition two weeks after Iodine 131 treatment and three months after radiotherapy for bone metastases. This induced lymphopenia with subsequent pancytopenia. In this article, we present a brief review of the literature on radiation-induced lymphopenia and their short- and long-term clinical impact on patient survival.

*Rev Med Brux 20149 ; 40 : 89-92
Doi : 10.30637/2019.18-033*

Key words : thyroid cancer, CMV, radiotherapy, radio-iodine treatment

CAS CLINIQUE

Nous présentons ici le cas d'une patiente âgée de 60 ans présentant différents problèmes intéressants dans le cadre de sa récente prise en charge oncologique. Son histoire débute en 2008 par une thyroïdectomie totale pour cancer folliculaire de la thyroïde. Elle reçut à l'époque un traitement isotopique par 123 mCi d'Iode 131 et le bilan d'imagerie post-thérapeutique démontra une métastase osseuse iliaque gauche, iodo-fixante. Après ce traitement, la patiente (originaire du continent africain) fut ensuite perdue de vue pendant 8 ans, retournée dans son pays de naissance. Elle nous revint avec une évolution de sa néoplasie sous la forme de deux volumineuses métastases osseuses (au niveau de l'omoplate droite et du bassin gauche) dont l'anatomopathologie confirma l'origine folliculaire thyroïdienne. Les frais de

prise en charge diagnostique et thérapeutique étant assurés par la famille de la patiente (sans couverture sociale en Belgique), la mise au point fut progressive et consista en un premier examen scintigraphique démontrant le caractère iodo-fixant de ces deux lésions osseuses (outre la mise en évidence de deux lésions additionnelles, l'une médiastinale et l'autre pulmonaire). En raison des douleurs osseuses importantes, une radiothérapie antalgique fut alors proposée et réalisée sur les lésions iliaques et scapulaires (50 Gys délivrés en 10 séances par Electrons de 6 MeV d'un accélérateur linéaire avec surdosage central à 60 Grays). Après cette irradiation, la patiente présenta une lymphopénie importante (lymphocytes circulants < 500/μL) qui persista jusqu'à l'épisode suivant de sa prise en charge. Trois mois plus tard, après contrôle de la persistance du caractère iodo-fixant des lésions irradiées, la patiente bénéficia d'un traitement par I131

(214 mCi ou 7.9 GBq), une activité classiquement recommandée¹ pour une situation métastatique mais qui nécessita son maintien en chambre d'isolement métabolique pendant 14 jours avant que le débit de dose ne permette sa sortie. Durant cette hospitalisation la patiente a également bénéficié d'une corticothérapie par dexaméthasone 4 mg 4x/jour. La lymphocytose de la patiente était à ce moment tombée à 90/ μ L.

Un mois après l'administration d'I131, la patiente est admise aux urgences pour dégradation de l'état général et pyrexie. Le bilan sanguin démontra une lymphocytose à 220/ μ L et la présence d'une pancytopénie. L'enquête microbiologique de départ comprenant des sérologies sanguines : parasitaires (*Babesia*, *Leishmania*, *Entamoeba*), virales (CMV, EBV, Parvovirus B19, HTLV, HIV, hépatites), *Borrelia*, Mycoplasme et *Chlamydia*; quantiféron; hémocultures; examen microbiologique des urines ; frottis de gorge ; frottis nasopharyngé) ne démontra aucune infection bactérienne, parasitaire ou virale. La patiente fut traitée initialement et empiriquement par antibiotiques à large spectre et précurseurs de G-CSF. Un scanner thoracique démontra une pneumopathie interstitielle lobaire supérieure droite. Une ponction de moelle fut réalisée avec uniquement quelques images d'hémophagocytose. Ne s'en suivit aucune évolution favorable. Après 5 jours de recherches microbiologiques étendues, mise en évidence du Cytomégalovirus (CMV) dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA). Décision fut prise de réaliser une PCR CMV sanguine et d'initier un traitement par Gancyclovir pour un total de 10 jours. Après 48h de traitement antiviral, la patiente ne présente plus de pic fébrile. La PCR CMV sanguine confirma la présence sanguine du CMV. Après 10 jours de traitement antiviral la patiente présenta une récupération de ses trois lignées hématologiques et une négativation de la sérologie à CMV.

DISCUSSION

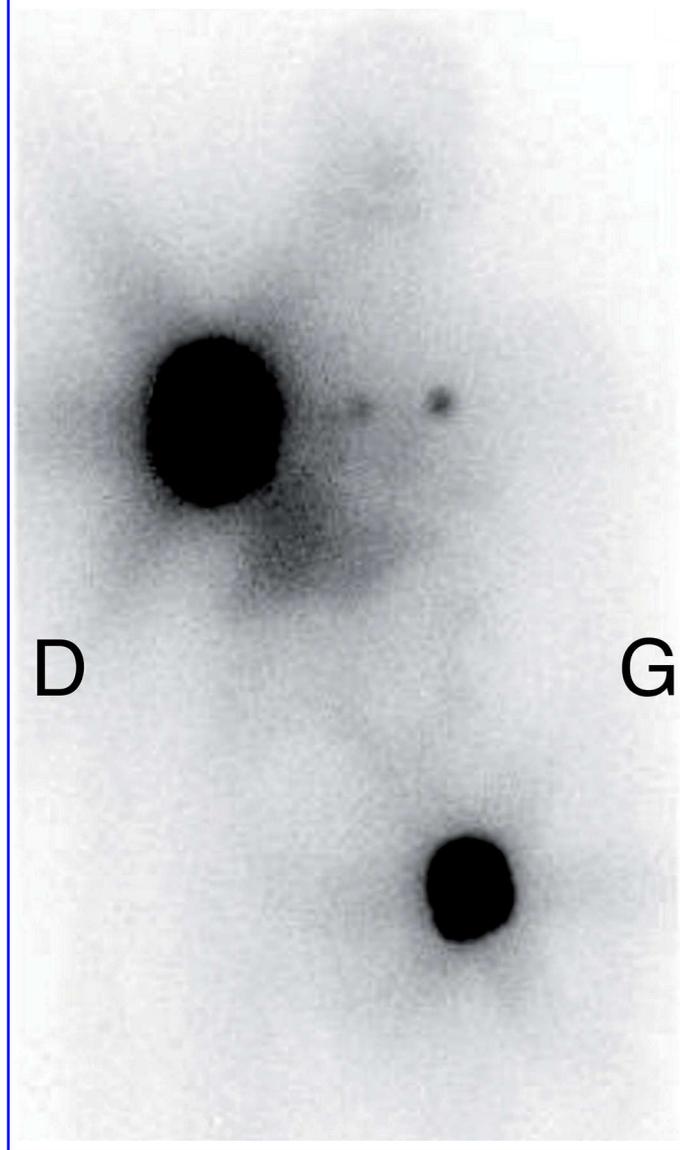
La radiothérapie induit une lymphopénie de manière immédiate et pouvant se maintenir jusqu'à six ans après exposition et ce pour certaines lignées de Lymphocytes T^{2,3}. Déjà après l'administration d'une dose de 5-10 Gray (Gy) (sans site précis), une chute de 50 % des lymphocytes peut être mise en évidence dans les 24 à 48 heures suivant l'exposition⁴. La chute des lymphocytes et plus particulièrement celle des CD4 deux mois après la radiothérapie, se révélerait être un facteur prédictif indépendant de survie⁵⁻⁷.

Un traitement par I131 correspond en pratique à une irradiation corporelle totale, mais n'induit normalement pas de lymphopénie significative. Il est toutefois recommandé de ne pas donner aux malades présentant un cancer thyroïdien métastatique des activités amenant à dépasser une activité corporelle cumulée retenue à 48h supérieure à 120 mCi⁸.

Le cas de notre patiente apparaît particulier à plusieurs points de vue :

Elle présentait deux métastases osseuses fixant l'Iode 131 mais de très grande taille (figure 1). Les précautions sont en effet de mise en cas de métastases osseuses captant un radioélément administré à visée thérapeutique ou antalgique mais en pratique seulement en cas de lésions osseuses extensives, ce qui n'était pas le cas ici.

Figure 1 : Scintigraphie corps entier à l'Iode 131, au diagnostic avant la radiothérapie, démonstration de la nature iodo-captante des métastases osseuses (scapulaire droite et iliaque gauche), de la métastase ganglionnaire médiastinale et de la métastase pulmonaire gauche.



La résection chirurgicale de ces métastases fut envisagée mais fut jugée dans son cas risquée pour la lésion iliaque et physiquement délabrante pour la lésion scapulaire.

Ces métastases restaient également fonctionnelles et sécrétantes d'hormones thyroïdiennes (avec une Thyroglobuline (Tg) circulante mesurée à 20000 μ g/L, N : < 0,1 μ g/L chez un patient ayant bénéficié d'une thyroïdectomie). La patiente restait encore cliniquement euthyroïdienne (avec une TSH : entre 1,7 et 10 mU/L, N : 0,4-5 mU/L) 4 à 5 semaines après l'arrêt de la substitution thyroïdienne qui devait

la préparer à son traitement par Iode 131.

Malgré cette TSH basse après " sevrage " (il est recommandé d'atteindre une valeur de TSH entre 30 et 40 mU/L)⁹, la patiente reçut donc une activité de 200 mCi (214 précisément), activité classique pour un cas métastatique (suivant l'approche américaine adoptée à Bordet)¹. Nous nous sommes également assurés au préalable de la nature iodo-fixante de la lésion iliaque après la radiothérapie externe (figure 2). En effet, nous n'avons, à ce jour, pas de donnée sur l'impact de la radiothérapie externe sur la fixation iodée de telles métastases.

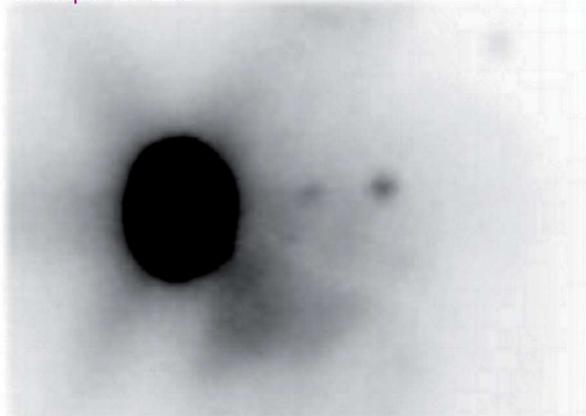
La rétention corporelle totale à 48h post I131 fut évaluée dans son cas à 143 mCi expliquant la lymphopénie observée. Il faut préciser ici que cette rétention corporelle totale est calculée sur base de mesures réalisées après l'administration de l'activité thérapeutique. Ce calcul fait partie de notre pratique systématique et est utile chez les malades avec cancer thyroïdien métastatique iodo-fixant et/ou qui doivent recevoir des activités répétées. Ces rétentions corporelles totales à 48h sont dans notre expérience d'ordinaire comprises entre 20 et 40 mCi maximum par 100 mCi administrés dans le cadre d'une stimulation par sevrage. L'activité maximale tolérable délivrée au sang n'est, selon la littérature, dépassée que dans 9 à 11 % des cas recevant 200 mCi^{10,11}. Les facteurs de risque de dépassement sont les suivants : un âge supérieur à 45 ans, le sexe (féminin), la présence de métastases pulmonaires iodo-fixantes diffuses, une thyroïdectomie subtotale, l'insuffisance rénale^{10,11}. Cette valeur élevée dans le cadre d'un seul traitement s'explique ici par l'importance des masses iodofixantes, leur niveau de captation et la rétention prolongée de l'Iode 131 en leur sein.

La lymphopénie s'explique par l'exposition aux radiations et à la corticothérapie, mais la neutropénie est secondaire à la réactivation du CMV. Celle-ci s'avère être due à l'infiltration médullaire du CMV, des signes d'hémophagocytose ayant été retrouvés lors de la ponction médullaire. Le score diagnostique du syndrome d'activation macrophagique (SAM) démontrait une probabilité de développer un SAM de 69 % (HScore¹² : 181 points). En ce qui concerne la pneumopathie, son origine post-radique ne peut être totalement exclue. En effet nous nous situons 4 mois après l'irradiation de l'épaule droite, ce qui est un délai habituel pour le développement d'une pneumopathie post-radique¹³. Nous pouvons toutefois retenir que la clinique de la patiente s'est rapidement améliorée sous Gancyclovir et que la patiente n'a pas bénéficié de corticothérapie à ce moment-là.

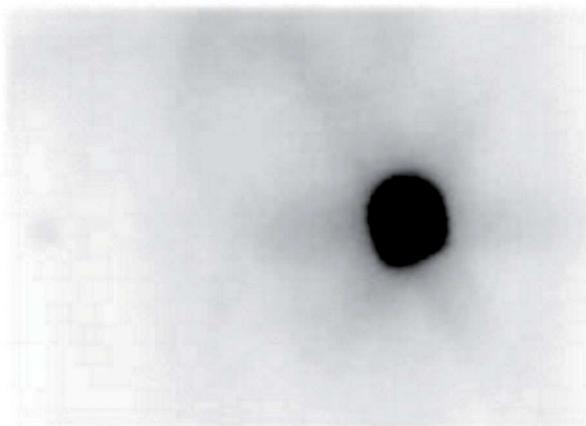
CONCLUSION

La patiente a donc présenté une pancytopenie, une pneumopathie interstitielle et un syndrome d'activation macrophagique causé par CMV dont l'apparition et la virulence ont été favorisées par la lymphopénie post-radiothérapie et post-traitement par Iode radioactif. Il est donc important de suivre et de prévenir les lymphopénies après radiothérapie et dans le cas présent après traitement par Iode 131. Ces traitements peuvent mener à une irradiation importante (en volumes irradiés) et/ou prolongée et donc majorer le risque d'infection opportuniste. Aux facteurs de risque cités dans la littérature en relation avec les traitements par Iode 131, ce cas illustre une autre situation (heureusement rare : deux métastases de grande masse inopérables et montrant un tissu avec une fixation iodée élevée et prolongée) qui justifierait la réalisation de dosimétrie pré-thérapeutique visant à moduler les activités administrées.

Figure 2 : Scintigraphie corps entier à l'Iode 131, persistance du caractère iodo-captant des métastases osseuses après la radiothérapie externe.



ANT COU-THORAX 15851K
Duration:602sec 128x128 Pix:4.8mm
131-Iodine



ANT BASSIN 6498K Duration:600sec
128x128 Pix:4.8mm 131-Iodine

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
2. MacLennan IC, Kay HE. Analysis of treatment in childhood leukemia. The critical association between dose fractionation and immunosuppression induced by cranial irradiation. *Cancer*. 1978; 41:108-11.
3. De Ruyscher D, Waer M, Vandeputte M, Aerts R, Vantongelen K, van der Schueren E. Changes of lymphocyte subsets after local irradiation for early stage breast cancer and seminoma testis: long-term increase of activated (HLA-DR+) T cells and decrease of " naive " (CD4-CD45R) T lymphocytes. *Eur J Cancer*. 1992; 28A(10):1729-34.
4. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, Wild AT, Herman JM, Laheru D *et al.* Survival in Patients With Severe Lymphopenia Following Treatment With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(10):1225-31.
5. Campian JL, Ye X, Brock M, Grossman SA. Treatment-related lymphopenia in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Invest*. 2013;31:183-8.
6. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, Smith JA, Narang AK, Garg T *et al.* The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(3):259-65.
7. Balmanoukian A, Ye X, Herman J, Laheru D, Grossman SA. The association between treatment-related lymphopenia and survival in newly diagnosed patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Invest*. 2012;30:571-6.
8. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1405-12.
9. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J *et al.* Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Annales d'Endocrinologie*. 2017;78:162-75.
10. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM *et al.* Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1587-91.
11. Kulkarni K, Atkins F, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(10):1019-23.
12. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D *et al.* Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(9):2613-20.
13. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS *et al.* Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S70-6.

Correspondance :

M. HERCHUELZ
Institut Jules Bordet
Service de Médecine nucléaire
Boulevard de Waterloo, 121
1000 Bruxelles
E-mail : mherchue@ulb.ac.be

Travail reçu le 23 mars 2018 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2018.