

Communication brève

Cœur pulmonaire chronique postembolique révélant une bêta-thalassémie intermédiaire après splénectomie

Chronic pulmonary thromboembolism revealing beta-thalassemia intermedia after splenectomy

B. Pierre^{a,*}, F. Maillot^b, D. Casset-Sedon^c, S. Regina^d, O. Sitbon^e, P. Cosnay^a

^a Service de cardiologie B et CNRS UMR 6542, hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex 01, France

^b Service de médecine interne A, hôpital Bretonneau, 2 bis, boulevard Tonnelé, 37000 Tours, France

^c Service de médecine nucléaire et ultrasons, hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex 01, France

^d Service d'hématologie, hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex 01, France

^e Service de pneumologie et de réanimation respiratoire, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, BP 405, 92141 Clamart cedex, France

Reçu le 1^{er} mai 2006 ; accepté le 24 août 2006

Disponible sur internet le 28 septembre 2006

Résumé

Introduction. – L'expression clinique de la bêta-thalassémie intermédiaire est de sévérité variable et les complications y sont plus fréquentes que dans la forme mineure. Il existe un risque thromboembolique augmenté après splénectomie. Peu de séries de patients avec ce type de complications ont été décrites.

Fait clinique. – Nous rapportons l'observation d'un patient porteur d'une bêta-thalassémie intermédiaire avec anémie hémolytique chronique modérée, qui s'est compliquée d'un cœur pulmonaire chronique postembolique et d'une surcharge ferrique hépatocytaire secondaire, ces deux complications ayant été vraisemblablement favorisées par une splénectomie post-traumatique. Un traitement par bosentan a permis une amélioration de son état respiratoire sans aggravation de son hépatopathie.

Conclusion. – Notre observation rappelle que des complications thromboemboliques peuvent être révélatrices du syndrome thalassémique et pose aussi le problème du rapport bénéfice/risque de la splénectomie chez les patients ayant une bêta-thalassémie intermédiaire.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Introduction. – The clinical expression of beta-thalassemia intermedia is variable and complications are more frequent than in the minor form. Thromboembolism risk increase after splenectomy. Few cases of the type of complications are reported.

Case record. – A man was admitted for beta-thalassemia intermedia with moderate chronic hemolysis anemia, complicated by chronic pulmonary thromboembolism and liver iron overload. Post-traumatic splenectomy probably increase the risk of this two complications. The patient's respiratory status improved following bosentan therapy without worsening his hepatopathy.

Conclusion. – The present study also notes that thromboembolism complications can be an indicator of beta thalassemia and interrogate about the risk and the benefit of splenectomy in the treatment of beta-thalassemia intermedia.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cœur pulmonaire chronique postembolique ; Bêta-thalassémie intermédiaire ; Surcharge ferrique hépatique ; Splénectomie

Keywords: Chronic pulmonary thromboembolism; Beta-thalassemia intermedia; Liver iron overload; Splenectomy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre_b@med.univ-tours.fr (B. Pierre).

1. Introduction

L'expression clinique de la bêta-thalassémie intermédiaire est de sévérité variable et les complications y sont plus fréquentes que dans la forme mineure avec notamment une surcharge ferrique hépatique secondaire à l'hémolyse chronique. Il existe par ailleurs un risque thromboembolique augmenté après splénectomie, révélé le plus souvent par un cœur pulmonaire chronique postembolique. Peu de séries de patients atteints de bêta-thalassémie intermédiaire ayant présenté ce type de complications ont été décrites.

Nous rapportons l'observation d'un patient porteur d'une bêta-thalassémie intermédiaire avec anémie hémolytique chronique modérée, qui s'est révélée par un cœur pulmonaire chronique postembolique et une surcharge ferrique hépatocytaire secondaire, ces deux complications ayant été vraisemblablement favorisées par une splénectomie post-traumatique.

2. Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 54 ans d'origine française, hospitalisé au CHRU de Tours en 2003 pour l'exploration d'une dyspnée d'effort croissante depuis 1987, associée à des précordialgies, une hépatalgie d'effort et une impuissance. Dans ses antécédents il est retrouvé une splénectomie secondaire à un accident de la voie publique en 1969 (33 ans), des thromboses veineuses superficielles des membres inférieures à répétition depuis cet accident, une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit en 1987. Par ailleurs, ce patient ne présente aucun facteur de risque cardiovasculaire particulier (absence de tabagisme, alcoolisme, dyslipidémie, diabète et hypertension artérielle). Son poids est de 76 kg pour 175 cm et la pression artérielle est à 100/60 mmHg. L'examen clinique retrouve un teint gris avec subictère, un éclat du B2 au foyer pulmonaire sans souffle, une auscultation pulmonaire normale, pas de turgescence jugulaire. L'examen des membres inférieurs montre des varices sans œdème. Tous les pouls sont perçus, et il n'existe pas de souffle vasculaire. La palpation abdominale met en évidence une hépatomégalie douloureuse sans splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres. L'électrocardiogramme s'inscrit en rythme sinusal à 70/min, à complexes QRS fins, une onde R prédominante en V1, un axe des QRS droits à +100°, un S1Q3, des ondes T négatives de V1 à V4. La radiographie pulmonaire montre une hyperclarté pulmonaire bilatérale, avec des artères pulmonaires dilatées, sans cardiomégalie. La gazométrie artérielle en air ambiant montre un effet shunt avec un pH à 7,39, une PaO₂ à 74 mmHg, une PaCO₂ à 33 mmHg, des bicarbonates à 19,8 mmol/l.

À l'hémogramme, il existe une anémie (10,8 g/dl) microcytaire (VGM 77), normochrome, régénérative accompagnée d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (12 000/mm³) et d'une thrombocytose (470 000/mm³). Le frottis sanguin montre une anisocytose, une poïkilocytose, une schizocytose, une érythroblastose (53 pour 100 globules rouges) et la présence de corps de Jolly. Sur le plan biochimique, il existe une cytolysé hépatique (transaminases élevées à deux

fois la normale) accompagnée de signes d'hémolyse (hyperbilirubinémie à bilirubine libre, haptoglobine effondrée et ferritinémie augmentée à 2500 µg/l). Le coefficient de saturation de la sidérophiline est égal à 80 %, la capacité totale de fixation est diminuée à 55 µmol/l. La fonction rénale est normale.

Devant la suspicion d'une hypertension artérielle pulmonaire une échocardiographie transthoracique est réalisée et montre des cavités droites dilatées et hypertrophiées, les cavités gauches sont non dilatées avec une fonction ventriculaire gauche normale, concluant à un cœur pulmonaire chronique. L'écho doppler veineux des membres inférieurs montre plusieurs thromboses veineuses superficielles, et la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion des déficits de perfusion bilatéraux hétérogènes (Fig. 1). L'angiographie pulmonaire confirme la présence de déficits de perfusion distale. Le cathétérisme cardiaque droit montre une hypertension artérielle pulmonaire précapillaire avec une pression artérielle pulmonaire systolique à 90 mmHg, diastolique à 30 mmHg, moyenne à 40 mmHg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion à 9 mmHg, soit un gradient de pression de 21 mmHg (Fig. 2), l'index cardiaque était de 2,78 l/min/m². Les explorations fonctionnelles respiratoires sont normales, ainsi que la coronarographie. Tous ces éléments nous ont donc permis de conclure à l'existence d'un cœur pulmonaire chronique postembolique.

Pour compléter l'exploration de ces thromboses veineuses récidivantes spontanées, le bilan d'hémostase ne mit en évidence aucune anomalie particulière. Le taux de prothrombine, le temps de céphaline kaolin et le fibrinogène sont normaux. Le dosage des inhibiteurs montrait un déficit modéré en protéine S à 43 % avec un dosage en protéine C normal pouvant être secondaire à une hépatopathie débutante. La recherche de résistance à la protéine C activée est négative (absence de facteur V Leiden en analyse moléculaire). La recherche de facteurs de risque acquis de thrombose est, elle aussi, négative (absence d'anticoagulant circulant et d'anticorps antiphospholipides). La mutation du facteur II (mutation 20210A de la prothrombine) était absente.

Pour connaître l'origine de l'anémie hémolytique, le test de Coombs direct était négatif, les sérologies virales B et C sont négatives. Les dosages de G6PD et de pyruvate kinase sont normaux. L'électrophorèse de l'hémoglobine a conclu à une bêta-thalassémie dans sa forme intermédiaire (HbA à 84 %, HbA2 à 5,4 %, HbF augmentée à 10,6 %). L'échographie abdominale ne montre pas de rate accessoire. Le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire concluent à une moelle riche avec aspect régénératif de processus hémolytique. La recherche d'anticorps antinucléaires et d'antioxygènes est négative, le dosage des fractions du complément est normal. L'électrophorèse des protéines sanguines montre un bloc bêta-gamma sans pic monoclonal. Le test Ham-Dacie à la recherche d'une maladie de Marchiafava-Micheli et le test d'hémolyse à la recherche d'une sphérocytose sont négatifs. La recherche de saturnisme est négative. La fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies est normale et ne montre pas de néoplasie.

La présence d'une cytolysé hépatique avec hyperferritinémie, d'une hépatomégalie homogène confirmée à l'échogra-

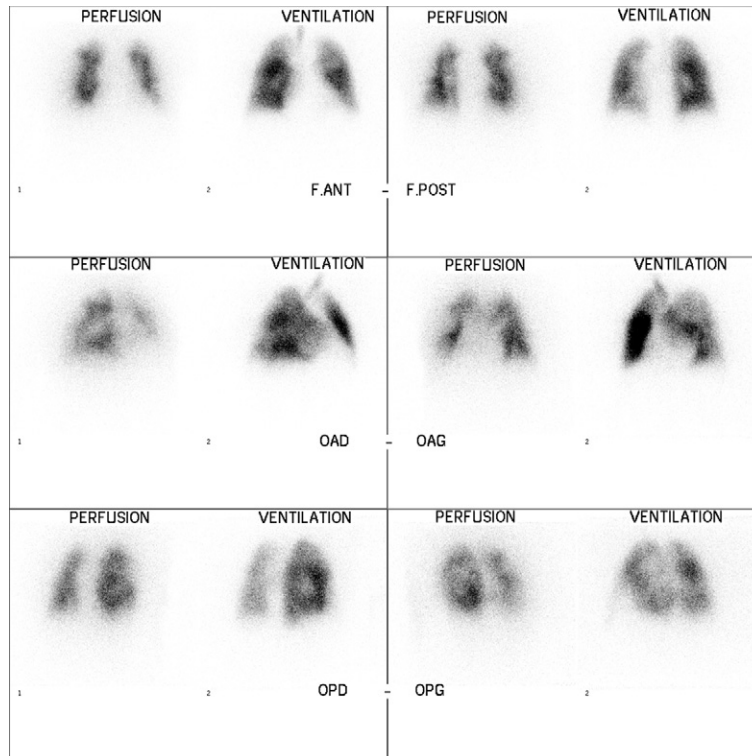


Fig. 1. Scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion. Déficiets de perfusion bilatéraux hétérogène avec ventilation normale.

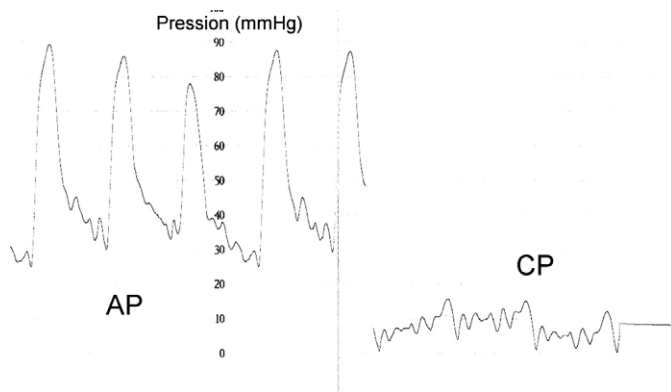


Fig. 2. Cathétérisme cardiaque droit. Mesures des pressions artérielle pulmonaire (AP) et capillaire pulmonaire (CP).

phie abdominale, nous amène à rechercher une hémochromatose. La recherche des mutations *C282 Y* et *H63 D* du gène *HFE* de l'hémochromatose génétique est négative et la ponction biopsie hépatique montre une fibrose hépatique avec surcharge ferrique intrahépatocytaire diffuse, inhomogène, non systématisée.

Au total, ce patient présente une bêta-thalassémie dans sa forme intermédiaire avec une anémie hémolytique chronique modérée, qui s'est compliquée à la fois d'un cœur pulmonaire chronique postembolique et d'une surcharge ferrique hépatocytaire secondaire, vraisemblablement aggravée par la splénectomie post-traumatique. Sur le plan thérapeutique, les thromboses veineuses sont traitées par antivitamine K et la surcharge ferrique transitoirement par de la déféroxamine. L'enquête

familiale a ensuite révélé que sa fille est aussi porteuse de cette hémoglobinopathie congénitale.

Malgré une anémie stable à 10,8 g/dl, l'évolution est marquée par une aggravation progressive de la dyspnée accompagnée de signe d'insuffisance cardiaque droite en rapport avec une hypoxie chronique à 50 mmHg sans hypercapnie et une majoration de sa pression artérielle pulmonaire moyenne à 67 mmHg. L'hépatopathie restant modérée et stable (transaminases normales, ponction biopsie hépatique, absence d'hépatite active), un traitement par bosentan est instauré en 2004 et permet une amélioration de son état respiratoire sans aggravation de son hépatopathie.

3. Discussion

La bêta-thalassémie est une pathologie rare qui correspond à un déficit complet ou partiel de synthèse de la chaîne de bêta-globine. La multiplicité des lésions moléculaires en cause explique la diversité des tableaux cliniques et biologiques. La réduction de l'expression de la chaîne bêta par le gène muté peut être totale ou partielle, non ou incomplètement compensée par la synthèse de la chaîne homologue gamma. Certains patients gardent une production résiduelle d'hémoglobine et sont appelés thalassémiques intermédiaires. Le diagnostic est évoqué devant une anémie microcytaire hypochrome. La bêta-thalassémie hétérozygote est confirmée sur l'électrophorèse de l'hémoglobine : l'hémoglobine A est très diminuée, l'hémoglobine F est majoritaire, l'hémoglobine A2 normale ou légèrement augmentée.

On distingue trois formes de bêta-thalassémie : mineure, majeure et intermédiaire. Il y a peu de séries de patients présentant une bêta-thalassémie hétérozygote dans sa forme intermédiaire décrite [1–4]. Le taux de complications thromboemboliques chez ces patients est compris entre 9 et 29 % avec une forte prévalence dans les formes bêta-thalassémiques intermédiaires [1,5] et d'autant que ces patients ont été splénectomisés [1]. En effet, la splénectomie permet la persistance dans la circulation d'érythrocytes anormaux et une augmentation de l'activité plaquettaire [5].

Par ailleurs, l'état d'hypercoagulabilité serait renforcé par déficit acquis en phospholipides membranaires érythrocytaires avec exposition anormale de phosphatidylsérine à la surface des érythrocytes thalassémiques favorisant ainsi la génération de thrombine via le complexe prothrombinase [2,5,6]. En effet, dans ces cas particuliers il a été constaté un taux plus élevé de marqueurs d'activation de la coagulation (D dimères, produits de dégradation de la fibrine) et une capacité augmentée à générer de la thrombine que chez les thalassémies majeures ou les thalassémies intermédiaires non splénectomisées [5]. Celle-ci est constatée par l'augmentation du taux urinaire *in vivo* de thromboxane plaquettaire [1,7]. Il est vraisemblable par ailleurs que la thrombocytose associée à la splénectomie contribue à la survenue de ces événements thromboemboliques.

Les autres principales complications des trois formes de bêta-thalassémie ont une fréquence variable selon les formes de l'hémoglobinoopathie et du degré d'hémolyse. En effet, les formes mineures sont moins souvent compliquées que les formes intermédiaires ou majeures et la sévérité d'expression clinique dépend essentiellement de trois facteurs : le type de mutation bêta-thalassémique, le nombre de chaîne alpha et le taux de production de chaîne gamma. Ces complications peuvent correspondre aux conséquences de l'hémolyse chronique (importance de l'anémie, d'ulcérations cutanées, lithiases biliaires, surcharge ferrique secondaire) mais peuvent aussi se manifester sous forme de retard de croissance chez l'enfant ou de maladie thromboembolique chez l'adulte. Dans les formes intermédiaires, l'espérance de vie est en générale supérieure à 25 ans et les transfusions ne sont pas nécessaires [2].

Le traitement des patients atteints de bêta-thalassémie intermédiaire reste controversé notamment concernant la prévention

du risque thromboembolique après splénectomie [2–4]. Cette observation pose le problème du rapport bénéfice/risque de la splénectomie chez les patients ayant une bêta-thalassémie intermédiaire.

4. Conclusion

L'expression clinique de la bêta-thalassémie intermédiaire est de sévérité variable. Les complications sont plus fréquentes que dans la forme mineure avec notamment une surcharge ferrique hépatique secondaire à l'hémolyse chronique. Il existe par ailleurs un risque thromboembolique plus élevé après splénectomie, révélé le plus souvent par un cœur pulmonaire chronique postembolique. Ces événements concernent peu de séries de patients décrites. Notre observation rappelle que ces complications thromboemboliques peuvent être révélatrices du syndrome thalassémique dans cette circonstance particulière et pose le problème du rapport bénéfice/risque de la splénectomie chez les patients ayant une bêta-thalassémie intermédiaire.

Références

- [1] Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, Ciceri L, Fiorelli G, Rachmilewitz EA. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients. *Haematologia (Budap)* 1999;84:954–60.
- [2] Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A, Zaloua P, Shamseddine A. Pulmonary thromboembolism in beta-thalassemia intermedia: are we aware of this complication ?. *Hemoglobin* 2002;26:107–12.
- [3] Aessopos A, Stamaletos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with β thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107:50–3.
- [4] Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou M, Loutradj A, Joussef J, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multi-center study. *Blood* 2001;97:3411–6.
- [5] Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci M. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patient with thalassemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111:467–73.
- [6] Gupta S, Gupta M, Kabra M, Saxena R, Choudhry VP. Recurrent pulmonary thromboembolism in a patient with heterozygous β -thalassemia with HbE state. *Am J Haematol* 2003;73:85–7.
- [7] Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99:36–43.