

Un syndrome de Budd-Chiari associé à une thrombose veineuse portomésentérique : mode de révélation inhabituel d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne

Budd-Chiari Syndrome Associated with Porto-Mesenteric Venous Thrombosis: an Unusual Revealing Mode of Paroxysmic Nocturnal Hemoglobinuria

S. Khedher · Y. Said · N. Foudhaili · K. Ben Ismail · M. Salem

Reçu le 14 février 2019 ; accepté le 24 mai 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est une maladie vasculaire du foie faisant suite souvent à une thrombose veineuse sus-hépatique. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), affection clonale acquise rare, réalise une des conditions prothrombotiques bien connues prédisposant au SBC primitif. L'association SBC-HPN est souvent rapportée sous forme de cas cliniques isolés ou de petites séries présentant des spécificités pronostiques et thérapeutiques. Nous rapportons le cas d'une fille de 27 ans ayant une HPN révélée dans le cadre du bilan étiologique d'un SBC, associé à des thromboses veineuses portale, mésentérique et à une embolie pulmonaire.

Mots clés Syndrome de Budd-Chiari · Hémoglobinurie paroxystique nocturne · Diagnostic · Traitement

Abstract Budd-Chiari syndrome (BCS) is a vascular disease of the liver, mainly caused by hepatic venous thrombosis. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), acquired clonal hematopoietic stem cell disorder, is one of the prothrombotic conditions predisposing to the development of primary BCS. BCS-PNH combination is rare, often reported as isolated clinical cases or small series, and has prognostic and therapeutic specificities. We report the case of a 27-year-old girl with PNH revealed as part of the etiological assessment of a BCS, associated with portal venous thrombosis, mesenteric thrombosis, and pulmonary embolism.

Keywords Budd-Chiari syndrome · Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria · Diagnosis · Treatment

S. Khedher (✉) · Y. Said · N. Foudhaili · K. Ben Ismail · M. Salem

Unité de soins intensifs, service de gastroentérologie, hôpital Charles-Nicolle, Tunis, Tunisie
e-mail : sanakhedher@hotmail.fr

Introduction

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est une maladie vasculaire rare du foie, secondaire à l'obstruction du drainage veineux hépatique. Il est le plus souvent primitif en rapport avec une thrombose veineuse sus-hépatique [1]. La recherche étiologique d'un état prothrombotique héréditaire ou acquis s'impose et révèle rarement une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), affection hématologique orpheline qui survient suite à une anomalie acquise des cellules souches hématopoïétiques de la moelle. L'anémie par hémolyse intravasculaire, l'aplasie médullaire et l'hypercoagulabilité caractérisent la maladie, mais ce sont les thromboses veineuses qui sont les premières causes de décès liés à la maladie [2,3]. L'association SBC-HPN est rare, souvent rapportée sous forme de cas cliniques isolés ou de petites séries et présente des spécificités pronostiques et thérapeutiques [4].

Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 27 ans ayant une HPN révélée dans le cadre du bilan étiologique d'un SBC, associé à des thromboses veineuses portale, mésentérique et à une embolie pulmonaire.

Observation

Notre étude traite le cas d'une patiente âgée de 27 ans, admise à l'unité de soins intensifs pour prise en charge d'une insuffisance hépatique aiguë sévère, suspectée au service des urgences. L'interrogatoire révélait la présence de douleurs paroxystiques de l'hypocondre droit évoluant depuis trois mois avec une distension abdominale constatée 15 jours auparavant, qui ont été négligées par la patiente. Celle-ci était ictérique et apyrétique. L'examen abdominal montrait une circulation veineuse collatérale épigastrique, un abdomen distendu avec une matité diffuse liée à une ascite, ainsi qu'une hépatomégalie homogène avec une flèche hépatique

à 13 cm sans reflux hépatojugulaire et sans splénomégalie. Le reste de l'examen était normal. La biologie a permis de mettre en évidence une cytolyse avec des ASAT à 367 UI/l (9N), des ALAT à 488 UI/l (9N), une cholestase minimale à 1,5 N (PAL à 180 UI/l, GGT à 70 UI/l), une hyperbilirubinémie mixte avec une bilirubinémie totale à 56 $\mu\text{mol/l}$ et une bilirubinémie conjuguée à 28 $\mu\text{mol/l}$, une insuffisance hépatocellulaire avec un TP à 26 %, un INR à 2,9, une hypocholestérolémie à 1,42 mmol/l et une hypoalbuminémie à 28 g/l. L'hémogramme ne révélait aucune anomalie (hémoglobine à 12,7 g/l, leucocytes à 9 000/mm³ et plaquettes à 175 000/mm³). La ponction exploratrice d'ascite a ramené un liquide exsudatif et pauvre en cellules. L'échographie abdominale avec doppler trouvait un foie augmenté de taille et d'échostructure finement hétérogène, une thrombose du tronc porte étendue à ses branches ainsi qu'au tronc splénomésaraïque et à la veine mésentérique supérieure dans sa portion terminale, une absence de flux doppler pulsé au niveau des trois veines sus-hépatiques et une ascite de grande abondance. L'angi-scanner confirmait la thrombose des veines hépatiques (Fig. 1), la thrombose porte complète étendue aux branches portales droites et gauches (Fig. 2), au tronc splénomésaraïque (Fig. 3), à la veine splénique et aux veines mésentériques supérieure et inférieure. Il a permis de révéler, notamment, une embolie pulmonaire du tronc de la pyramide basale gauche étendue à ses segmentaires, une embolie au niveau de la branche artérielle médiale de la lobaire moyenne, un épanchement pleural bilatéral et un épanchement péricardique de faible abondance. L'endoscopie œsogastroduodénale objectivait des varices œsophagiennes de grade II et une gastropar-



Fig. 1 Coupe axiale oblique du foie au temps portal : trois veines hépatiques thrombosées. *VH : veine hépatique

thie hypertensive. La recherche d'une hépatopathie sous-jacente virale (AgHBs, anti-VHC), auto-immune (anticorps antinucléaires, antimuscles lisses, anti-LKM1, anti-LC1) ou secondaire à une maladie de Wilson (cuprémie, cupriurie, céruloplasmine) s'est avérée négative.

Le diagnostic de SBC dans sa forme subaiguë associé à une thrombose portale, mésentérique, splénique et à une embolie pulmonaire était retenu. La patiente ne présentait pas d'antécédents familiaux de maladie hématologique ou thrombogène. Le bilan étiologique initial de cette maladie thromboembolique était négatif. En outre, la patiente ne prenait pas de contraceptifs oraux, la BHCG et la recherche de la mutation JAK2 étaient négatives. De plus, il n'y avait pas

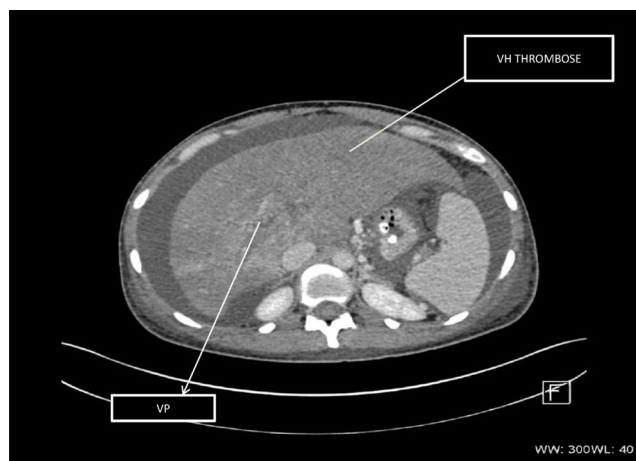


Fig. 2 Coupe axiale au temps portal : aspect hétérogène du foie avec thrombose des veines hépatiques et de la veine porte. *VH : veine hépatique ; *VP : veine porte

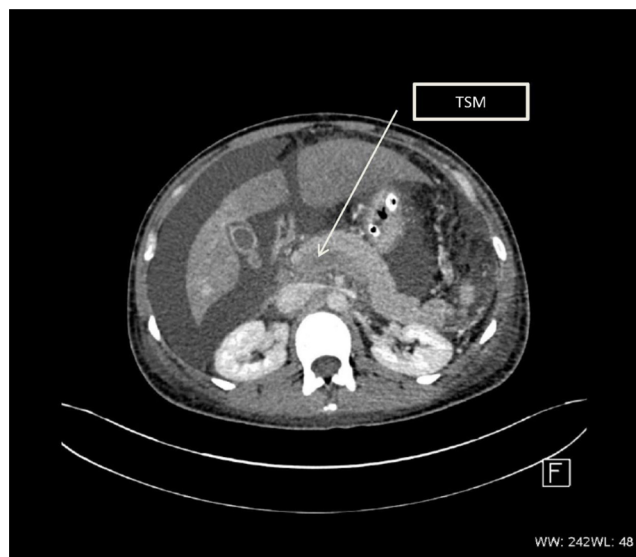


Fig. 3 Coupe axiale au temps portal : thrombose du tronc splénomésaraïque étendue au tronc porte. *TSM : tronc splénomésaraïque

d'arguments en faveur d'un syndrome des antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticorps anti- β 2-glycoprotéines et anticoagulant circulant lupique négatifs). La sérologie de la maladie cœliaque était négative, le dosage plasmatique de l'homocystéine était normal, et il n'y avait pas de résistance plasmatique à la protéine C activée. La recherche d'un déficit constitutionnel en protéine C, en protéine S et en antithrombine III n'était pas envisageable devant la présence d'une insuffisance hépatique sévère. Malgré l'absence d'hémolyse, la cytométrie de flux réalisée a révélé un déficit d'expression du CD16 sur les granuleux (97,7 %), ayant été confirmé sur deux prélèvements permettant ainsi de retenir le diagnostic d'HPN.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a bénéficié d'une anticoagulation par héparine à bas poids moléculaire (HBPM) en plus d'un traitement diurétique et bêtabloqueur. Son bilan d'hémostase ne permettait pas le relais par la warfarine.

L'évolution a été marquée par une régression de l'embolie pulmonaire, une reperméabilisation du tronc porte et des vaisseaux mésentériques au bout de deux mois avec cependant une persistance de la thrombose des veines sus-hépatiques. Des complications ultérieures se sont succédé à type d'ascite réfractaire, d'insuffisance rénale aiguë, de sepsis secondaire aux infections spontanées du liquide d'ascite et d'encéphalopathie hépatique sollicitant le recours à plusieurs reprises aux soins intensifs. Le décès est survenu neuf mois plus tard suite à un choc septique.

Discussion

Chez notre patiente, une HPN était révélée par une thrombose des veines sus-hépatiques associée à une thrombose portomésentérique en l'absence de toute anomalie hématologique évocatrice du diagnostic. Habituellement, l'HPN est une pathologie rare médiée par le complément et causée par une prolifération clonale des cellules souches hématopoïétiques ayant acquis des mutations somatiques [6]. Dans sa forme typique, l'hémoglobinurie et l'anémie sont les principales caractéristiques cliniques. Néanmoins, le diagnostic de l'HPN reste un véritable challenge, du fait de son caractère systémique et de ses multiples formes atypiques révélées souvent par des événements thromboemboliques [7,8]. En fait, au cours du SBC, le bilan étiologique révèle une HPN dans 8–19 % des cas [5]. L'association SBC-HPN est rare.

La plus large étude européenne EN-VIE évaluant les particularités de cette association a colligé au total 15 patients ayant une HPN parmi 77 cas de SBC [9]. Dans cette étude, le SBC constituait un mode de révélation de l'HPN chez seulement cinq patients [6]. De ce fait, les anomalies des lignées sanguines caractéristiques de l'HPN, notamment l'anémie hémolytique, peuvent être absentes au moment du diagnostic

du SBC. Notre patiente vérifie ce même constat, mais cela ne devrait pas dispenser de la recherche de l'HPN par cytométrie de flux. En se fondant sur la même étude, la comparaison entre les 15 patients ayant un SBC avec HPN aux 62 patients ayant un SBC sans HPN a permis de conclure à une prévalence significativement plus élevée de thromboses splanchiques associées (thrombose porte, mésentérique, splénique) dans le groupe HPN [9]. Cette dernière expose à un risque majeur de thromboses, avec une localisation souvent atypique préférentiellement sus-hépatique et cérébrale, et donne la possibilité d'extension ou de localisations multiples [3].

Dans notre cas, la patiente a souffert d'une thrombose veineuse sus-hépatique ainsi que des thromboses porte, splénique, mésentérique ayant aggravé les signes d'hypertension portale et d'une embolie pulmonaire de découverte fortuite. Au cours de l'HPN, la survenue de ces thromboses serait plus importante dans les formes hémolytiques et serait corrélée à la taille du clone de granulocytes [9,10]. Cela a fait suggérer l'intérêt d'une anticoagulation en prévention primaire des thromboses chez les patients avec une taille du clone supérieure à 50 %, qui diminuerait le risque de thrombose sans pour autant l'annuler [11]. Chez les patients avec SBC, la présence d'une HPN ne dispense pas de la recherche d'un autre facteur thrombogène retrouvé dans 67 % des cas ni d'une seconde anomalie de la moelle osseuse (anémie par aplasie, syndrome myélodysplasique) rencontrée dans 53 % des cas où l'hémogramme est perturbé [9]. Le bilan étiologique de la maladie thromboembolique réalisé chez notre patiente s'est révélé négatif. Toutefois, il n'était pas exhaustif, du fait de l'insuffisance hépatique sévère qui empêchait la recherche d'un déficit constitutionnel en protéines C, S, antithrombine III. L'hémogramme normal chez notre patiente n'a pas motivé la réalisation d'un myélogramme. Par ailleurs, la présence d'une HPN dans le bilan étiologique d'un SBC est associée à un mauvais pronostic avec une mortalité de 67 % survenant majoritairement au cours de la première année après le diagnostic [4]. En fait, les thromboses représentent la principale cause de morbidité chez les patients atteints d'HPN. Elles sont associées à une augmentation du risque relatif de décès de 5 à 15 fois ; le SBC étant responsable à lui seul de 20 % de mortalité [3]. Ce taux tend vers la baisse au cours des dernières décennies du fait des nouvelles possibilités thérapeutiques proposées [12].

Le traitement du SBC vise à contrôler la cause, à prévenir l'extension des thromboses veineuses par l'anticoagulation, à contrôler les complications de l'hypertension portale et à rétablir un drainage veineux hépatique à basse pression. Dans le cas où la cause du SBC est une HPN, le seul traitement à visée curative est la greffe de moelle qui n'est pas contre-indiquée, mais qui est rarement réalisée dans ce contexte, car elle comporterait un risque encore plus élevé de morbidité sur un terrain thrombotique sévère. Dans

la série européenne, elle a concerné six patients avec un succès dans cinq cas après une durée de suivi de 17 mois [5].

Des résultats encourageants ont été récemment constatés avec l'eculizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la fraction C5 du complément, qui réduirait l'hémolyse intravasculaire et diminuerait de 85 % le risque de thromboses veineuses [13,14]. L'expérience de la reperméabilisation du réseau veineux hépatique avec la thrombolyse est limitée [15]. De bons résultats ont été rapportés chez trois patients souffrant d'une thrombose récente secondaire à une HPN traitée par une thrombectomie et une thrombolyse transcathéter directe au niveau des veines hépatiques [16]. Lorsque ces techniques de dilatation sont non faisables, le rétablissement d'un drainage veineux hépatique à basse pression par shunt intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS) reste la méthode de choix, d'autant plus que la transplantation hépatique en cas d'HPN est associée aux risques de récurrence des accidents thromboemboliques et de récurrence du SBC après la greffe [13,17]. Ces risques semblent être plus maîtrisés sous eculizumab [18].

Par ailleurs, le TIPS n'a pas été réalisé pour notre patiente devant la présence de la thrombose porte et notre manque d'expérience. Dans tous les cas, l'anticoagulation reste une étape indispensable dans le traitement du SBC [18]. Cependant, les patients atteints d'HPN semblent être des candidats à un traitement prolongé par de l'héparine. En effet, en plus du risque hémorragique élevé, la zone thérapeutique de l'INR est difficile à atteindre [18]. Notre patiente a reçu une héparinothérapie à base d'HBPM au long cours. Chez elle, l'eculizumab n'était pas accessible financièrement, et l'allogreffe de moelle était refusée dans ce contexte thromboembolique. Le traitement a été limité à l'anticoagulation et aux mesures non spécifiques pour contrôler les conséquences de l'hypertension portale (diurétiques pour assécher l'ascite et bêtabloquants pour prévenir l'hémorragie variqueuse). Dans les formes subaiguës, le pronostic serait plus réservé [19] comme c'était le cas chez notre patiente.

Conclusion

Le dépistage d'un clone HPN mériterait d'être recherché systématiquement devant tout SBC même en l'absence d'anémie ou d'aplasie, notamment s'il existe une thrombose portomésentérique associée orientant davantage vers ce diagnostic. Le traitement de l'HPN par eculizumab en association avec l'anticoagulation pourrait à l'avenir améliorer le pronostic.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. De Franchis D, (2015) Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 63: 743–752
2. Griffin M, Munir T, (2017) Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol* 8: 119–126
3. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M, (2007) Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost* 5: 642–645
4. Valla D, Dhumeaux D, Babany G, Hillon P, Rueff B, Rochant H, Benhamou JP, (1987) Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 93: 569–575
5. Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Primignani M, Elias E, Bahr M, Hadengue A, Langlet P, Miranda H, Garcia Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA, (2007) Prospective follow-up study on 163 patients with Budd-Chiari syndrome: results from the European network for vascular disorders of the liver (EN-VIE). *J Hepatol* 46: S4
6. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L, (1999) Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5209–5214
7. Sahin F, Ozkan MC, Mete NG, Yilmaz M, Oruc N, Gurgun A, Kayikcioglu M, Guler A, Gokcay F, Bilgir F, Ceylan C, Bilgir O, Sari IH, Saydam G, (2015) Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Blood Res* 5: 1–9
8. de Azambuja AP, Malvezzi M, Bitencourt MA, Oliveira MM, Medeiros LA, Pasquini R, (2015) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian patients: diagnosis and classification. *Rev Bras Hematol Hemoter* 37: 90–97
9. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Chagneau C, Elias E, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL, European Network for Vascular Disorders of the Liver, (2009) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 54: 908–914
10. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA, (2004) Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 126: 133–138
11. Hall C, Richards S, Hillmen P, (2003) Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102: 3587–3591
12. Poulou LS, Xila V, Rokas GI, Karianakis G, Bartzoudis D, Ziakas PD, (2008) Temporal trends in mortality rates from visceral vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: an optimistic view. *Thromb Haemost* 99: 642–645
13. Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, Lonze BE, Hamilton JP, Scudiere JR, Anders RA, Rother RP, Brodsky RA, Cameron AM, (2009) Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. *Liver Transpl* 15: 540–543
14. Brodsky A, Mazzocchi O, Sanchez F, Khursigara G, Malhotra S, Volpacchio M, (2012) Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with Budd-Chiari syndrome progressing despite anticoagulation. *Exp Hematol Oncol* 1: 26
15. Sharma S, Teixeira A, Teixeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP, (2004) Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome:

- a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 40: 172–180
16. Kuo GP, Brodsky RA, Kim HS, (2006) Catheter-directed thrombolysis and thrombectomy for the Budd-Chiari syndrome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in three patients. *J Vasc Interv Radiol* 17: 383–387
 17. Bahr MJ, Schubert J, Bleck JS, Tietge UJ, Boozari B, Schmidt RE, Klempnauer J, Strassburg CP, Manns MP, (2003) Recurrence of Budd-Chiari syndrome after liver transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transpl Int* 16: 890–894
 18. Weitz IC, (2011) Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost* 37: 315–321
 19. Langlet P, Escolano S, Valla D, Coste-Zeitoun D, Denie C, Mallet A, Levy VG, Franco D, Vinel JP, Belghiti J, Lebrech D, Hay JM, Zeitoun G, (2003) Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 39: 496–501