

# Hémoglobinopathie C et splénomégalie chez un patient ivoirien. Intérêt de la splénectomie

## *Homozygous hemoglobin C disease and splenomegaly in a patient native from Ivory Coast. Interest of splenectomy*

**M. Bruyneel<sup>1</sup>, J.P. De Caluwé<sup>2</sup>, J.M. des Grottes<sup>1</sup> et F. Collart<sup>1</sup>**

Services de <sup>1</sup>Médecine Interne et de <sup>2</sup>Biologie Clinique, H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles, U.L.B.

### RESUME

Les auteurs rapportent l'observation d'un cas d'hémoglobinopathie C chez un jeune adulte ivoirien. Celui-ci a présenté le tableau clinique classique de l'hémoglobinopathie C : anémie hémolytique modérée et splénomégalie volumineuse. Cette dernière, douloureuse et même invalidante, a justifié une splénectomie. Si les douleurs générées par la splénomégalie ont disparu, les suites opératoires ont néanmoins été compliquées d'une thrombose de la veine porte. Celle-ci a été traitée médicalement. Aucun facteur favorisant, autre que la splénectomie, n'a été objectivé. En particulier, aucun déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation n'a été mis en évidence. La splénectomie au cours d'une hémoglobinopathie C ne peut être indiquée que dans des cas exceptionnels, justifiée par l'importance des plaintes et le risque de rupture spontanée de la rate et après vaccination antipneumococcique prophylactique.

*Rev Med Brux 2003 ; 2 : 105-7*

### ABSTRACT

We report the case of a young patient native of the Ivory Coast who suffered from homozygous hemoglobin C disease. He presented with the usual findings of this hemoglobinopathy : a moderate hemolytic anemia and a massive, painful and even disabling splenomegaly. Pain completely disappeared following splenectomy. However, postoperative course was complicated by portal venous thrombosis, which was medically treated. No deficiency of natural coagulation inhibitors could be demonstrated, so splenectomy was the only factor predisposing to thrombosis. We consider that in only very few cases of hemoglobin C disease, splenectomy (preceded by prophylactic antipneumococcal vaccine) may be indicated from pain and risk of spontaneous splenic rupture.

*Rev Med Brux 2003 ; 2 : 105-7*

**Key words :** *homozygous hemoglobin C disease, splenomegaly, splenectomy*

### INTRODUCTION

La région bruxelloise comporte un million d'habitants, dont un tiers est constitué de migrants originaires de régions à risque pour les thalassémies, syndromes drépanocytaires et hémoglobinopathies. Le dépistage néonatal réalisé entre décembre 1994 et juin 2000 dans 10 maternités bruxelloises (regroupant environ 80 % des naissances dans la région de Bruxelles-Capitale) a montré que 1,5 % des nouveau-nés sont porteurs d'un variant de l'hémoglobine et que les anomalies les plus fréquentes sont les hémoglobines S, Bart, C, D et E. L'hémoglo-

bine (Hb) C est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée après l'hémoglobine S<sup>1</sup>.

L'HbC étant présente dans des régions où l'HbS est elle-même répandue, la coexistence des deux variants chez le même individu ne doit guère étonner. C'est d'ailleurs en association avec l'HbS que l'HbC est réellement pathogène<sup>2</sup>. Cet état composite doit d'ailleurs faire l'objet d'un suivi comparable à celui d'une drépanocytose. L'état homozygote CC se traduit habituellement par une anémie hémolytique, accompagnée d'une splénomégalie<sup>3,4</sup>. Nous rapportons l'observation d'une hémoglobinopathie C

chronique chez un patient ivoirien dont l'importance de la splénomégalie et des douleurs dans l'hypochondre gauche a nécessité une splénectomie.

## PRESENTATION CLINIQUE

A., patient de 23 ans, d'origine ivoirienne, arrivé en Belgique depuis un an, après un séjour en France de quatre ans, est admis pour des douleurs sévères dans le flanc gauche et présentes depuis plusieurs années. Les douleurs sont à ce point sévères, non contrôlées médicalement, qu'elles ont imposé une incapacité de travail. A l'examen physique, le seul fait notable est la présence d'une splénomégalie à la palpation, débordant le grill costal de 10 cm (grand axe estimé à 22 cm au CT-scan et à l'échographie abdominale). Il existe également une hépatomégalie (trois travers de doigts), non douloureuse. Il n'y a pas d'adénopathie. Les examens biologiques à l'admission montrent une anémie discrète, normocytaire, régénérative et à caractère hémolytique. Les résultats pertinents d'analyses de laboratoire figurent dans le Tableau. L'examen morphologique du sang périphérique montre une anisocytose, une poïkilocytose, d'abondantes cellules cibles et, occasionnellement, un érythroblaste. La ponction sternale ramène une moelle d'une densité cellulaire considérable, avec une inversion du rapport granulopoïèse / érythropoïèse (> 50 % d'érythroblastes). Le test de falciformation est négatif. La présence d'une hémoglobinopathie a été suggérée par technique HPLC réalisée dans notre laboratoire et confirmée par HPLC, focalisation isoélectrique et électrophorèses en pH alcalin et acide\* (HbC : 96,5 %, absence totale d'HbA ; HbA2 à 3,5 %). Le patient est donc homozygote CC. Les causes de splénomégalie importante (kala-azar, lymphome, malaria) ont été exclues. Après vaccination antipneumococcique prophylactique, une splénectomie est réalisée en raison de l'importance des plaintes. L'analyse morphologique de la pièce opératoire (poids : 1,5 kg) a montré une congestion sévère de la pulpe rouge et quelques foyers d'érythropoïèse. Une thrombose de la veine porte, révélée par des douleurs dans l'hypochondre droit, est apparue au 15<sup>ème</sup> jour postopératoire et a été traitée médicalement (héparine, suivie de Sintrom®). Les concentrations en antithrombine III, protéine C et protéine S se sont révélées normales. Une prophylaxie anticoagulante, prévue pour six mois, est actuellement en cours. Les douleurs dans le flanc gauche, causées par la splénomégalie, ont entièrement disparu. L'anémie a été corrigée, mais l'hémolyse reste présente et intense (haptoglobine < 9 mg/dL ; entre 50 et 90 érythroblastes circulants/100 leucocytes, lors de contrôles effectués plusieurs mois après intervention), nécessitant des suppléments d'acide folique.

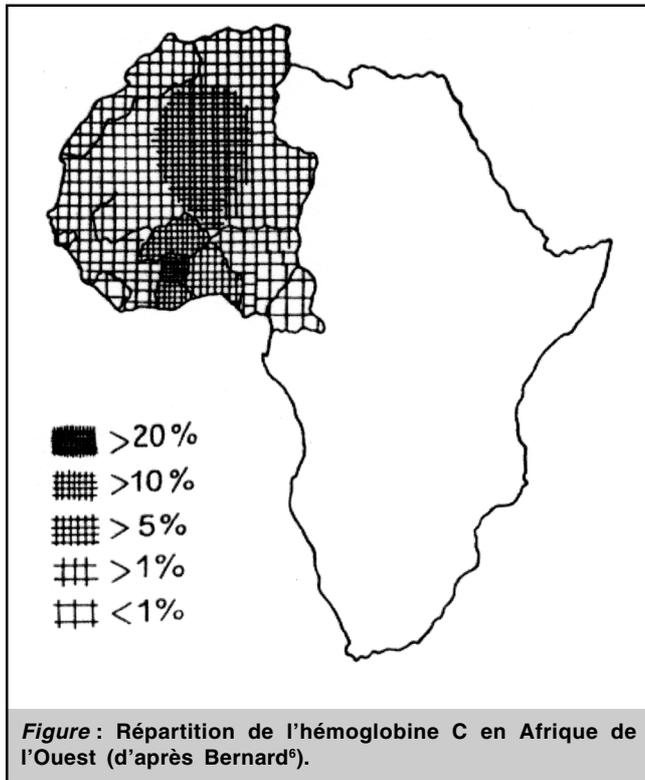
\* Nous remercions le Dr B. Gulbis et M. F. Cotton (Hôpital Erasme, Laboratoire de Chimie Hématologique) d'avoir effectué ces analyses.

**Tableau : Biologie sanguine à l'admission : tests de coagulation après thrombose de la veine porte.**

	Patient	Valeurs de référence
<b>Paramètres</b>		
Hb (g/dL)	12,1	14 - 17
Globules rouges (x 10 <sup>6</sup> /μL)	4,3	4,7 - 5,6
Volume corpusculaire moyen (μ <sup>3</sup> )	87	82 - 95
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CMCH) (g/dL)	35	32 - 36
Réticulocytes (%)	44	8 - 18
Erythroblastes avant splénectomie/100 leucocytes	1	Absence
Erythroblastes après splénectomie/100 leucocytes	90	Absence
LDH (UI/L)	230	200 - 440
Bilirubine totale (g/L)	2,0	0,2 - 1,2
Bilirubine non conjuguée (g/L)	1,6	< 0,8
Fer sérique (μg/dL)	86	70 - 190
Saturation de la transferrine (%)	42	25 - 42
Ferritine (ng/mL)	126	30 - 300
Folates érythrocytaires (ng/mL)	192	240 - 780
Vitamine B12 (pg/mL)	1.312	> 200
Haptoglobine (mg/dL)	< 25	40 - 200
CRP (mg/dL)	0,4	< 1,2
Homocystéine (μmol/L)	7	< 18
Antithrombine III (activité %)	105	70 - 130
Protéine C (activité %)	92	70 - 150
Protéine S (activité %)	73	60 - 150
Résistance à l'activité de la protéine C	1,94	> 2,0

## DISCUSSION

L'HbC (sur le plan moléculaire, l'HbC se caractérise par le remplacement d'un acide glutamique par une lysine en position 6 de la chaîne bêta), est avec l'HbS et l'HbE l'un des trois variants les plus fréquents de l'hémoglobine. Si l'HbS est présente sur une grande partie du continent africain, le subcontinent indien, une partie de la péninsule arabe et parmi les populations du continent américain d'origine africaine, les hémoglobines C et E sont présentes dans des régions beaucoup plus restreintes. L'hémoglobine E se rencontre essentiellement dans le sud-est asiatique (Cambodge, Thaïlande et Laos). Quant à l'HbC, sa plus haute fréquence s'observe parmi les populations du Ghana et du Burkina Faso (ancienne Haute-Volta)<sup>5,6</sup> (Figure). Des fréquences encore plus élevées ont été rapportées récemment<sup>7</sup>. Les fréquences diminuent progressivement à partir de cet épicode ; c'est ainsi qu'elle se rencontre en Côte d'Ivoire, au Togo, au Bénin, au Nigeria (fréquence de 6,5 % parmi les populations Yorubas<sup>8</sup>). Elle est présente dans les pays du Maghreb et, à l'occasion d'un dépistage néonatal effectué en région bruxelloise, l'HbC a été rencontrée fréquemment chez des nouveau-nés maghrébins<sup>1</sup>. Elle n'est pas présente en Afrique équatoriale (Congo, Gabon, Centrafrique, pays de l'est africain). Elle est occasionnellement rencontrée



dans la péninsule arabique, au Proche-Orient, dans les Balkans, en Sicile. Aux Etats-Unis, la prévalence du trait HbAC est de 2.400/100.000 habitants noirs<sup>9</sup>.

L'état de porteur (HbAC) est asymptomatique et découvert le plus souvent à l'occasion d'un dépistage néonatal ou prénatal ou de la recherche d'une hémoglobine anormale. En particulier, il n'y a ni anémie, ni splénomégalie. Le taux d'HbC avoisine les 40 %. Ce taux diminue en cas d'association avec une alpha-thalassémie (fréquente en Afrique), en proportion de la sévérité de celle-ci<sup>10</sup>. Le reste est constitué par de l'HbA normale. La seule anomalie notable s'observe à l'examen des frottis de sang (abondance des cellules cibles dans la majorité des cas). L'observation fortuite d'un nombre important de cellules cibles sur des frottis sanguins doit d'ailleurs inciter à une recherche d'hémoglobine C.

Les séries de patients homozygotes C sont rares<sup>3</sup>. La découverte est souvent tardive (après l'âge de 16 ans chez 13/15 patients) et le diagnostic réalisé par la mise en évidence d'une HbC à l'état homozygote lors d'une recherche d'hémoglobine anormale. La rate est augmentée de volume chez 90 % des sujets atteints. Une hépatomégalie est observée chez un tiers des patients<sup>4</sup>. L'anémie est modérée, et un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL doit faire rechercher une cause autre que l'hémoglobinopathie ; la réticulocytose est augmentée (40-60 ‰), traduisant le caractère hémolytique de l'anémie. Des suppléments de fer sont bien entendu contre-indiqués. La morphologie érythrocytaire est altérée de manière caractéristique : abondance des cellules cibles, dans > 90 % des cas ; présence de globules rouges déformés par la présence de

cristaux d'HbC. Une cholélithiase secondaire à l'anémie hémolytique est rapportée dans 25 % des cas<sup>4</sup>. Les grossesses et interventions chirurgicales se déroulent normalement. Les complications bactériennes de la drépanocytose ne se rencontrent pas chez l'homozygote C. Un seul cas de rupture spontanée de la rate, survenue chez un homozygote C, a été rapporté dans la littérature<sup>11</sup>. La splénomégalie importante prédisposant au développement d'une rupture spontanée de la rate<sup>12</sup> et les douleurs n'étant pas atténuées malgré un traitement à base d'opiacés, notre patient a été splénectomisé. L'évolution postopératoire a été marquée par la disparition complète des douleurs abdominales et le développement d'une thrombose de la veine porte. Aucune anomalie de l'hémostase, connue pour favoriser une thrombose de la veine porte, n'ayant été mise en évidence, il faut considérer la splénectomie pratiquée chez ce patient atteint d'une anémie hémolytique, comme le seul facteur responsable de l'accident thrombotique<sup>13</sup>. Celui-ci a été traité médicalement. Une splénectomie chez un patient atteint d'une hémoglobinopathie C n'est indiquée que dans des cas exceptionnels.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gulbis B, Cotton F, Hansen V et al : Prévention des hémoglobinopathies à Bruxelles : une nécessité ? *Rev Med Brux* 2001 ; 22 : 133-40
2. Serjeant GR, ed. *Sickle cell disease*. Oxford, Oxford Medical Publications, 1992 : 378-88
3. Smith EW, Krevans JR : Clinical manifestations of hemoglobin C disorders. *Bull J Hopkins Hosp* 1959 ; 104 : 17-43
4. Redetzki JE, Bickers JN, Samuels MS : Homozygous hemoglobin C disease : clinical review of fifteen patients. *South Med J* 1968 ; 61 : 238-42
5. Sansarricq H, Marill G, Portier A, Cabannes R : Les hémoglobinopathies en Haute-Volta. *Le Sang*. 1959 ; 30 : 503-11
6. Bernard J, Ruffié J, eds : *Hématologie géographique*. Paris, Masson, 1966 : 79-80
7. Kafando E, Gulbis B, Cotton F, Vertongen F, Soudre R, Fondou P : First experience of neonatal screening for hemoglobinopathies in Ouagadougou (Burkina Faso) (à paraître)
8. Lehmann H, Nwokolo C : The river Niger as a barrier in the spread eastwards of haemoglobin C : a survey of haemoglobins in the Ibo. *Nature* 1959 ; 183 : 1587-8
9. Uddin DE, Dickson LG, Brodine CE : Screening of military recruits for hemoglobin variants. *JAMA* 1974 ; 227 : 1405-7
10. Liebhaber SA, Cash FE, Cornfield DB : Evidence for posttranslational control of HbC synthesis in an individual with HbC trait and  $\alpha$ -thalassaemia. *Blood* 1988 ; 71 : 502-4
11. Lipshutz M et al : Spontaneous rupture of the spleen in homozygous hemoglobin C disease. *JAMA* 1977 ; 237 : 792-3
12. Baraké H, Guillaume MP, Mendes da Costa P : Traitement chirurgical conservateur d'une rupture spontanée de la rate au décours d'une mononucléose infectieuse. Rapport d'un cas et revue de la littérature. *Rev Med Brux* 1997 ; 18 : 381-4
13. van't Riet M, Burger JW, van Muiswinkel JM, Kazemier G, Schipp MR, Bonjer HJ : Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000 ; 87 : 1229-33

### Correspondance et tirés à part :

M. BRUYNEEL  
C.H.U. Saint-Pierre  
Service de Médecine Interne  
Rue Haute 322  
1000 Bruxelles

Travail reçu le 12 février 2002 ; accepté dans sa version définitive le 13 novembre 2002.