



Syndrome de Budd-Chiari au stade de cirrhose révélant une polyglobulie de Vaquez

Budd-Chiari syndrome in cirrhosis revealing polycythemia vera

Amal El Khadir, Wafaa Hliwa, Wafaa Badre

Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca (Maroc)

amal.elkhadir@gmail.com

Résumé

Introduction : La polyglobulie de Vaquez (PV) est l'étiologie la plus fréquente du syndrome de Budd-Chiari (SBC) primitif, avec une prévalence de 50 %. Cette association pose un problème diagnostique, car les anomalies de l'hémogramme au cours de la PV sont masquées par l'hypersplénisme (PV dite occulte), et un problème thérapeutique dû à la gestion des anticoagulants chez les patients cirrhotiques. Le but de ce travail est de mettre en évidence les particularités diagnostiques et thérapeutiques du SBC, au stade de cirrhose, lié à une PV occulte, au travers d'une observation colligée au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Observation : Il s'agit d'une patiente âgée de 67 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, admise au service pour bilan d'une ascite transudative. Le bilan étiologique de l'ascite est en faveur d'une cirrhose (Child Pugh B9) secondaire à un SBC, retenu devant la visualisation de thromboses des veines sus-hépatiques médiane et droite à l'écho doppler hépatique. Le bilan étiologique du SBC révèle une maladie de Vaquez, suspectée devant les données de l'hémogramme et confirmée par une biopsie ostéo-médullaire et par la présence de la mutation V617F du gène JAK 2 par PCR allèle spécifique. Un traitement anticoagulant, à base d'héparine de bas poids moléculaire relayé par les anti-vitamines K, est démarré mais la patiente est perdue de vue.

Conclusion : Le SBC primitif est souvent dû à une PV, mais dans la majorité des cas, l'hémogramme n'en est pas caractéristique, principalement en raison de l'hypersplénisme associé, d'où la recherche systématique de la mutation JAK2. Le traitement repose essentiellement sur les anticoagulants qui nécessitent une gestion particulière chez les patients cirrhotiques à cause du risque hémorragique lié à l'hypertension portale.

Le pronostic global est bon (80 % de survie à 10 ans) sous réserve d'une prise en charge spécialisée multidisciplinaire, faisant appel à l'hématologue, au gastro-entérologue et au cardiologue, mais doit intégrer le risque de transformation leucémique aiguë de la PV ainsi que celui de carcinome hépato-cellulaire chez les patients cirrhotiques.

Mots-clés

Polyglobulie de Vaquez ; Syndrome de Budd-Chiari ; Mutation JAK2 ; Anticoagulant

Abstract

Introduction: The Polycythemia vera (PV) is the most common etiology of primary Budd-chiari syndrome (BCS), with a prevalence of 50%. This combination raises a diagnostic problem, as the blood cell counts anomalies in polycythemia vera are masked by hypersplenism (PV called occult), and therapeutic problem, due to the management of anticoagulation in patients with cirrhosis. The aim of our work is to highlight the diagnostic and therapeutic features of BCS in cirrhosis associated with PV, through a medical observation collated in the hepato-gastroenterology unit of the Ibn Rochd CHU in Casablanca.

Observation: We report the case of a 67 year-old women patient, without specific medical history, admitted for balance of transudative ascites. The etiological balance of ascites is in favor of cirrhosis (Child Pugh B9) secondary to BCS, based on visualization with hepatic Doppler ultrasound of the middle and right hepatic vein thrombosis. The etiological balance of BCS reveals a polycythemia



vera, suspected in the data of the blood count and confirmed by a bone marrow biopsy and the presence of the V617F mutation of JAK 2 gene by PCR allele-specific. An anticoagulant therapy, based on low molecular weight heparin relayed by anti vitamin K, is started but the patient was lost sight.

Conclusion: The primitive BCS is often secondary to PV but in the majority of cases, the blood cell count is not characteristic, especially if it is associated with hypersplenism, hence the systematic search of the JAK2.

The treatment is mainly based on anticoagulants that require special management in cirrhotic patients because of bleeding risk associated with portal hypertension. The global prognosis is good (10 years survival: 80 %) providing a specialized and multidisciplinary management, involving the hematology, gastroenterology and cardiology is available. Nevertheless the risk of acute leukemia of PV and of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients must be kept in mind.

Keywords

Polycythemia vera; Budd-Chiari syndrome; JAK2; Anticoagulant

Introduction

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) primitif est une pathologie rare, secondaire le plus souvent à des affections pro thrombotiques, dont la plus fréquente est la polyglobulie de Vaquez (PV) avec une prévalence de 30 à 50 % [1].

Cette association pose un problème diagnostique, car les anomalies de l'hémogramme de la PV sont masquées par l'hypersplénisme (PV dite occulte), et un problème thérapeutique à cause de la gestion des anticoagulants chez les patients cirrhotiques.

L'évolution est chronique, avec un taux élevé de récurrence de la thrombose, ce qui impose une surveillance étroite à long terme.

Le pronostic dépend d'une part des complications de la cirrhose et d'autre part des risques de transformation maligne au cours de la maladie de Vaquez.

Le but de notre travail est de mettre en évidence les particularités diagnostiques et thérapeutiques du SBC au stade de cirrhose associé à la PV à travers une observation médicale colligée au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Observation

La patiente, Mme M.A., âgée de 67 ans, est admise au service de gastro-entérologie pour bilan d'ascite.

L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédents particuliers, notamment pas de notion de contagement tuberculeux, pas d'antécédents personnels ou familiaux de néoplasie et pas de facteurs de risques de contagement viral.

L'histoire de sa maladie semble remonter à un mois par l'installation d'une distension abdominale progressive, sans hémorragies digestives extériorisées, ni vomissements, ni troubles du transit, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de léger fléchissement de l'état général.

L'examen clinique à l'admission objective une patiente en bon état général, apyrétique, avec érythrose du visage. Les constantes hémodynamiques sont stables : FC à 65b/min, FR à 16c/min, la tension artérielle est 13/07 mmHg. L'abdomen est distendu avec une matité diffuse, une splénomégalie mais pas d'hépatomégalie ni circulation veineuse collatérale.

Sur le plan biologique, la numération formule sanguine objective un taux d'hémoglobine à 15,3 g/dl et un taux de plaquettes à 150 000/mm³. Les sérologies virales B et C, sont négatives. Le reste du bilan objective des signes d'insuffisance hépato-cellulaire : hypoalbuminémie à 30 g/l, hypocholestérolémie à 1 g/l, hypoglycémie à 0,66 g/l et un taux de prothrombine bas à 59 % avec facteur V diminué.



L'échographie abdominale confirme la présence de l'ascite. La ponction de l'ascite montre un taux de protéines à 18 g/l (transudative), taux de leucocytes à 30 éléments/mm³, à prédominance lymphocytaire (86 %). L'échographie montre aussi un aspect d'hépatopathie chronique avec une splénomégalie.

L'endoscopie œsogastroduodénale ne retrouve pas de varices œsophagiennes ni gastriques.

L'écho-doppler retrouve une thrombose des veines hépatiques médiane et droite en faveur d'un syndrome de Budd-Chiari.

Le bilan étiologique du SBC révèle une maladie de Vaquez, suspectée devant les données de l'hémogramme : un taux élevé de globules rouges à 6,8.10/ml, un hémocrite augmenté à 48,4 %, avec un taux d'hémoglobine à la limite supérieure de la normale à 15,3 g/dl (en présence d'une splénomégalie), et confirmée par une biopsie ostéo-médullaire montrant un aspect évoquant un syndrome myéloprolifératif : hypercellularité pan-myéloïde, notamment mégacaryocytaire et par la présence de la mutation V617F du gène JAK 2 par PCR allèle spécifique.

Ainsi, le diagnostic de SBC (au stade de cirrhose) sur PV est retenu. La patiente est mise sous un traitement anticoagulant à base d'héparine à bas poids moléculaire relayé par les anti-vitamines K. Puis, la patiente a été perdue de vue.

Discussion

Les étiologies du SBC primitif sont multiples et variées dominées par les syndromes myéloprolifératifs, présents chez 50 % des porteurs de SBC primitif [1].

Le syndrome myéloprolifératif le plus fréquemment responsable de SBC est la PV. La thrombocytémie essentielle peut également être en cause et la leucémie myéloïde chronique n'est que rarement incriminée dans la survenue d'un SBC.

Après les syndromes myéloprolifératifs, la pathologie la plus fréquemment citée dans la genèse d'un SBC est le syndrome des anticorps anti-phospholipides primitif. D'autres troubles de la coagulation comme le déficit isolé en protéine C, en protéine S, et antithrombine III, ou encore une mutation du facteur V Leiden peuvent être incriminés [2].

D'autres causes sont plus rarement incriminées : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, la maladie de Behçet, la maladie cœliaque, la sarcoïdose ou encore un syndrome d'hyperéosinophilie.

La notion que le SBC est une maladie plurifactorielle doit être soulignée, puisque l'on considère que deux facteurs thrombogènes sont retrouvés dans 50 % des SBC [3].

Les thromboses artérielles sont plus fréquentes que les thromboses veineuses dans l'évolution d'une PV. Concernant les thromboses veineuses, la majorité est localisée au niveau des membres inférieurs. Cependant 10 % des PV développeront une thrombose veineuse intra-abdominale (portale, hépatique ou splénique). La recherche d'un syndrome myéloprolifératif latent est donc systématique dans l'exploration d'une thrombose veineuse portale ou hépatique en l'absence de cause évidente identifiable.

Dans ce cas clinique, l'hémogramme n'évoque pas un syndrome myéloprolifératif, ce qui est majoritairement le cas dans le cadre des SBC liés à une PV occulte, en raison de l'hypersplénisme et de l'hémodilution.

Le contraste entre un taux de plaquettes circulantes supérieur à 200 000/mm³ et une splénomégalie est un argument faisant suspecter le diagnostic de syndrome myéloprolifératif dans un contexte d'hypertension portale.

La confirmation du diagnostic de polyglobulie de Vaquez avérée ou occulte peut se faire par :

- ▶ Biopsie ostéo-médullaire qui notera des amas de mégacaryocytes et une hypercellularité pan-myéloïde, et qui permettra également la mise en évidence de colonies érythroïdes endogènes à croissance spontanée, ce qui est un argument important du diagnostic de PV occulte.
- ▶ La mise en évidence par PCR allèle spécifique, de la mutation JAK2 notée chez 61 à 97 % des patients porteurs d'une polyglobulie de Vaquez. Cette mutation JAK2 est l'événement moléculaire primitif entraînant le développement de la PV.

La recherche par PCR allèle spécifique de la mutation JAK2 V617f doit être systématique dans le bilan étiologique d'un SBC n'ayant pas de cause évidente [4].



Sur le plan thérapeutique, la prescription d'aspirine en cas de PV isolée prévient des complications thromboemboliques [5, 6]. La survenue d'une thrombose au cours de la PV et notamment pour le SBC impose de débiter un traitement anticoagulant par Héparine de bas poids moléculaire rapidement relayé par antagoniste de la vitamine K. Le risque de récurrence thrombotique élevé est ainsi nettement diminué. Les bénéfices de l'anticoagulation à vie sont supérieurs au risque hémorragique même en cas d'hypertension portale, pour les patients bénéficiant des mesures de prophylaxie primaire ou secondaire des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale.

L'apport des techniques d'angioplastie percutanée avec ou sans mise de prothèse endo-vasculaire avec ou sans thrombolyse au niveau des sites d'obstruction par sténose fibreuse des veines sus-hépatiques et/ou de la veine cave inférieure, ont fait la preuve de leur innocuité et permettent d'améliorer ou de contrôler les manifestations du syndrome de Budd Chiari (hémorragie digestive par hypertension portale, ascite, insuffisance rénale fonctionnelle). En cas d'inefficacité des moyens suscités, la mise en place d'un shunt intra-hépatique porto-systémique (TIPS) doit être envisagée dans un centre de référence [7].

Le recours à la transplantation hépatique en fonction de cet algorithme thérapeutique décisionnel suscité, a nettement diminué au cours de ses dernières années. La transplantation hépatique reste réservée aux rares formes fulminantes de SBC de pronostic spontané très sévère [8].

Actuellement, les taux de survie à long terme des patients transplantés hépatiques pour SBC sont de 90 % à 10 ans [9, 10].

Sur le plan évolutif, la thrombose veineuse se caractérise par un taux de récurrence de 20 à 25 %, un suivi à long terme est nécessaire [11].

Le pronostic du SBC lié à un syndrome myéloprolifératif de type PV est lié :

- ▶ au risque de transformation de cette hémopathie en leucémie aigue myéloïde ou en myélofibrose, ce risque est de l'ordre de 15 % à 10 ans d'évolution ;
- ▶ ainsi qu'aux complications propres de la cirrhose et à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire notamment chez les patients ayant une obstruction associée de la veine cave inférieure [12]. Cependant, de nombreux nodules qui apparaissent dans le cadre du SBC chronique correspondent à des lésions radiologiquement et histologiquement proches des hyperplasies nodulaires focales [13].

Conclusion

La gestion thérapeutique doit être multidisciplinaire faisant appel à l'hématologie, la gastroentérologie et la cardiologie. Le pronostic de cette affection s'est nettement amélioré depuis ces dernières années.

Les complications sont liées à la cirrhose quand elle existe et notamment au carcinome hépatocellulaire ainsi qu'à la polyglobulie de Vaquez et notamment à sa transformation en leucémie aigue myéloïde ou en myélofibrose.

Références

1. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:329-34.
2. Pelletier S, Landi B, Piette JC, et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 1994;21(1):76-80.
3. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):587-91.
4. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120:4921-8.
5. Breccia M, Morano SG, D'Andrea M, Russo E, D'Elia GM, Alimena G. Budd-Chiari syndrome as the first manifestation of polycythemia vera in young women with inherited thrombophilic state: an aggressive form of myeloproliferative disorder requiring multidisciplinary management. *Eur J Haematol* 2005;75:396-400.
6. Buzas C, Sparchez Z, Cucuianu A, Manole S, Lupescu I, Acalovschi M. Budd-Chiari Syndrome Secondary to Polycythemia Vera. A Case Report. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;3:363-6.
7. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut* 2006 Jun;55(6):878-84.



8. Rautou PE, Moucari R, Cazals-Hatem D, et al. Levels and initial course of serum alanine aminotransferase can predict outcome of patients with Budd-Chiari syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(11):1230-5.
9. Janssen HL1, Garcia-Pagan JC, Elias E, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol*. 2003;38(3):364-71.
10. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003;38(4):793-803.
11. Goldsteina G, Maorb J, Kleinbaumc Y, Palumbod M, Sidid Y, Salomone O. Budd-Chiari syndrome in very young adult patients with polycythemia vera: report of case series with good outcome with direct thrombin inhibitor treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:848-53.
12. Gwon D 2nd, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Hepatocellular carcinoma associated with membranous obstruction of the inferior vena cava: incidence, characteristics, and risk factors and clinical efficacy of TACE. *Radiology* 2010;254(2):617-26.
13. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology* 2003;37(3):510-9.

Liens d'intérêt : aucun