

Hémosidérose pulmonaire idiopathique: A propos de deux observations pédiatriques

Idiopathic Pulmonary hemosiderosis: A Study of two cases

**Bouyahia. O, Ben Messoud. S, Ben Rebeh. R, Mnif. K, Boukthir. S,
Mazigh Mrad. S, Sammoud. A**

Service de Médecine Infantile C, Hôpital d'Enfant de Tunis
Hôpital d'Enfant de Tunis. Place Bab Saadoun, Jebari 1007. Tunis- Tunisie.

Résumé

Introduction : L'hémosidérose pulmonaire idiopathique (HPI) est une affection rare d'étiologie inconnue. Elle constitue une cause rare d'atteinte respiratoire chez l'enfant.

Observation 1 : Garçon de 12 ans qui a consulté pour toux grasse, fièvre et dyspnée évoluant depuis cinq jours associées à une anémie sévère à 4.9gr/dl hypochrome microcytaire régénérative. La radiographie du thorax a montré des images radiologiques bilatérales de type alvéolaire. Le diagnostic d'HPI a été évoqué et confirmé par la mise en évidence de sidérophages dans les crachats. L'enquête étiologique a conclu à une maladie coéliqua associée. L'évolution était favorable sous corticothérapie et régime sans gluten.

Observation 2 : fille de 2 ans et demi a été hospitalisée pour syndrome de détresse respiratoire aigue de type adulte associé à une anémie hypochrome microcytaire. Le diagnostic d'HPI a été retenu sur la mise en évidence de sidérophages dans le lavage broncho alvéolaire. L'enquête étiologique était négative. La cortico dépendance a indiqué sa mise sous azathioprine.

Conclusion : La MC doit être recherchée systématiquement au cours de l'hémosidérose pulmonaire même en l'absence de symptomatologie évocatrice ; Le régime sans gluten permet d'améliorer , dans ce cas, la symptomatologie pulmonaire.

Summary :

Background : Idiopathic pulmonary haemosiderosis (IPH) is a rare disease in child of unknown etiopathogeny. It's an usual cause of dyspnea in child.

Case report 1 : We describe the case of 12 years -old- boy presenting dyspnea, severe anemia and alveolar haemorrhage. Diagnosis of IPH was made. Antigliadin, antiendomysium and anti- transglutaminase antibodies were positives. Duodenal biopsy revealed villous atrophy consistent with the diagnosis of CD. The patient has been asymptomatic for two years on gluten -free diet.

Case report 2 : a 2 years-old-girl was admitted for adult respiratory distress syndrome associated to hypochromic anemia. The diagnosis of IPH was confirmed by broncho alveolar lavage. She develops cortico dependence indicating association of azathioprin.

Conclusions- Patients with IPH must be systematically checking for CD, because gluten- free diet could lead to better prognosis of pulmonary symptoms.

Mots clés : Hémosidérose pulmonaire idiopathique ; Maladie coéliqua, Etiopathogénie.

Keywords : idiopathic pulmonary haemosiderosis; Celiac disease; Etiopathogeny.

Auteur correspondant :

Olfa Bouyahia / Hôpital d'Enfants de Tunis, Place Bab Saadoun Jebbari, 1007. Tunis. Tunisie
Tél : 0021697226426 / **Mail :** olfa.bouyahia@rns.tn

INTRODUCTION

L'hémosidérose pulmonaire idiopathique (HPI) et une cause rare d'hémorragie intra alvéolaire, touchant essentiellement l'enfant et l'adolescent [1,2]. Son étiopathogénie demeure incertaine, différentes théories auto-immunes, allergiques, génétiques ou environnementales ont été avancées [3].

Observation n° 1

Amanallah, de sexe masculin, a été hospitalisé à l'âge de 12 ans pour une toux productive évoluant depuis cinq jours, associée à une fièvre non chiffrée. Il est issu d'un mariage non consanguin et n'a pas d'antécédents familiaux particuliers. Dans ses antécédents personnels, nous avons retrouvé la notion d'anémie découverte à l'âge de 9 ans et traitée en ville par une supplémentation martiale.

A l'admission, il était fébrile à 38,5°C, eutrophiq ue, tachycarde 120 battements/minute et pale. L'examen pulmonaire a montré une polypnée à 37 cycles/minute et des râles crépitants au champ pulmonaire droit. L'examen abdominal n'a pas objectivé d'hépatosplénomégalie. La numération formule sanguine a montré une anémie profonde, hypochrome microcytaire régénérative avec un taux d'hémoglobine à 4,8g/dl, un volume globulaire moyen à 59 μ^3 , un taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) à 14,4mg/ml et des réticulocytes à 126 000 éléments/mm³ avec une hyposidérémie à 2,74 $\mu\text{mol/l}$ et un taux bas de ferritinémie à 11,45 $\mu\text{mol/l}$. La radiographie du thorax a montré une opacité alvéolaire para cardiaque droite, hétérogène et mal limitée. Les gaz du sang, réalisés à l'air ambiant, ont montré une hypoxémie à 59,7 mm Hg. L'examen des urines à la bandelette réactive était normal, de même que la fonction rénale.

Devant ce tableau associant une anémie à une symptomatologie respiratoire, une hémosidérose pulmonaire a été suspectée. La mise en évidence de sidérophages dans les crachats a confirmé ce diagnostic. L'examen bactériologique des crachats, la recherche de BK ainsi que l'intradermoréaction étaient négatifs.

L'exploration fonctionnelle respiratoire n'a pas montré de syndrome restrictif ni d'obstruction bronchique proximale ou distale. L'électrocardiogramme ainsi que l'échographie cardiaque étaient normaux. Le dosage radio immunologique par la méthode de RAST des immunoglobulines E spécifiques de l'alpha lactalbumine, de la lactoglobuline, du blanc d'œuf, du jaune d'œuf et du lait de vache n'a pas objectivé de réaction positive. L'électrophorèse des protides était normale. Les anticorps anti-nucléaires, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et anti-membrane basale glomérulaire étaient négatifs. Les anticorps anti-gliadines étaient positifs de type IgG et IgA, de même que les anticorps anti- endomisium et anti- transglutaminase. La fibroscopie digestive haute a montré une pâleur de la muqueuse oeso-gastro-duodénale. La

biopsie jéjunale a conclu à une atrophie villositaire partielle grade IV de MARCHE. Le diagnostic d'HPI associée à une MC a ainsi été retenu.

L'enfant a été mis sous régime sans gluten associé à la prednisone à la dose 2mg/Kg/j pendant 4 semaines suivi d'une dégression, permettant l'amélioration clinique et hématologique. Il est resté asymptomatique, le taux d'hémoglobine s'est stabilisé au alentour d'une moyenne de 12g/dl. Parallèlement nous avons assisté à une négativation de la sérologie de la MC. L'enfant a présenté une rechute clinique et sérologique 2 ans plus tard suite à un écart de régime. Le malade a alors été remis sous régime sans gluten ainsi que sous une corticothérapie inhalée avec une rémission prolongée.

Observation n° 2

Meriem a été hospitalisé à l'âge de 2ans et demi pour dyspnée aigue. L'interrogatoire a montré la notion d'anémie depuis l'âge de 8 mois, pour la quelle elle a été mise sous traitement martial et transfusée à 2 reprises, ainsi qu'une toux chronique. L'examen a montré un enfant pale, cyanosé, encombrée, des signes de lutte marquée et des râles crépitants aux deux champs pulmonaires. Elle était hypotrophe avec un poids à 8.5kg (-3DS) pou une taille de 85 cm et subfébrile à 38°C. La radiographie de thorax a objectivé un syndrome alvéolaire bilatérale plus marquée à droite, les gaz du sang ont montré une acidose respiratoire avec un pH à 7,2, une Pa O₂/FiO₂ à 101 mmHg, une Pa CO₂ à 57mmHg et des HCO₃⁻ à 24mmol/l. Le diagnostic de SDRA a été retenu et l'enfant a été intubé et ventilé en CIPAP et mis sous Claforan®, Voncomycine® et Amiklin®. L'aspiration ramenait des sécrétions abondantes et sanguinolentes. La numération formule sanguine a montré une anémie hypochrome microcytaire à 8g/dl d'hémoglobine, des globules blancs à 13.400 éléments/mm³, un volume globulaire moyen à 66.7 μ^3 , un taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) à 20,6mg/ml et des réticulocytes à 900000éléments/mm³ avec une hyposidérémie à 7.3 (10-28) $\mu\text{mol/l}$ et une ferritinémie à 86 (15-223) $\mu\text{mol/l}$. La C réactive protéine était à 60g/l.

Le lavage bronchoalvéolaire a mis en évidence d'innombrable sidérophages. L'enfant a été mise sous prednisone à la dose de 2mg/kg à J 3 hospitalisation et extubé au bout de cinq jours. La sérologie de la maladie céliaque, les anticopr s antinucléaires, antiDNA, anti muscles lisses et anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles étaient négatifs. Les sérologies mycoplasme et clam ydia étaient négatives, de même que la recherche de VRS. L'échographie cardiaque était normale ainsi que les RAST aux protéines de lait de vache. Le diagnostic d'HPI a été ainsi retenu. L'évolution à court terme était favorable. Meriem a présenté 3 rechutes cliniques et biologiques à l'âge de 3 ans coïncidant avec des tentatives de dégression des corticoïdes motivant l'association de l'azathioprine à la dose de 1 mg/kg/j. Actuellement, elle est âgée de 8 ans, elle est

asymptomatique avec une taille à -1.5 DS, son hémogramme est correcte, elle est sous azathioprine et corticothérapie inhalée. La dernière tomodensitométrie thoracique réalisé l'âge de 7 ans a montré des micronodules diffus et bilatéraux.

DISCUSSION

Chez les deux patientes, une HPI a été suspectée devant l'association d'une symptomatologie respiratoire, faite de dyspnée, d'hémoptysie ou de liquide d'aspiration bronchique sanguinolent et d'images radiologiques alvéolaire, à une anémie. Ce diagnostic a été confirmé par la mise en évidence de sidérophages dans les crachats ou le lavage bronchioalvéolaire. L'enquête étiologique a conclu à une maladie cœliaque associée chez la premier malade, cette association a été recherche systématiquement malgré l'absence de troubles digestifs et de retard statural. La profondeur de l'anémie discordante avec le caractère peu sévère des images radiologiques était en faveur de cette association. L'amélioration de la symptomatologie respiratoire et la correction de l'anémie sous régime d'exclusion, ainsi que l'apparition de l'hémoptysie suite à l'écart de régime sont en faveur de la pathogénie immunologique de l' HPI et surtout du caractère non fortuit de cette association. Aucune pathologie associée n'a été noté chez le deuxième patient.

L'HPI est une affection rare, son incidence ainsi que sa prévalence exacte ne sont pas clairement connues. Jusqu'à nos jours, plus que 500 observations environ sont rapportées dans la littérature dont 80% sont décrites chez l'enfant [4, 5, 6].

Sa pathogénie demeure incertaine. L'origine immunologique est actuellement admise, confortée par la mise en évidence chez certains patients d'anticorps circulants anti-membrane basale alvéolaire et par l'association à certaines affections auto-immunes telle qu'une maladie cœliaque, comme c'était le cas chez le premier patient [1, 2, 7]. L'association de l'HPI à une maladie cœliaque est rare chez l'enfant, [4]. La majorité des auteurs s'accordent sur le lien pathogénique de cette association puisque l'exclusion du gluten améliore la symptomatologie respiratoire [8, 9]. Plusieurs hypothèses sont avancées afin d'expliquer cette association ; les plus anciennement évoquées sont celles qui impliquent le gluten dans la genèse de l'HPI, en incriminant soit l'action directe des anticorps anti- réticuline qui se dirigeraient contre un déterminant antigénique commun avec la membrane basale alvéolaire soit l'augmentation de la perméabilité intestinale par le biais de l'atrophie villositaire induite par le gluten responsable d'une forte pénétration antigénique et par conséquent d'une réaction immunitaire intense. L'atteinte pulmonaire serait dans ce dernier cas secondaire au dépôt de complexes immuns circulants sur la membrane basale des capillaires alvéolaires [10]. L'adénovirus, hôte fréquent du tube

digestif et des voies aériennes supérieures, ayant une similitude antigénique avec la gliadine, serait un facteur causal potentiel commun à la maladie cœliaque et à l'HPI [11].

Les manifestations cliniques typiques de l'HPI associent une hémoptysie, plus fréquente chez l'adulte, une anémie par carence en fer, un retard de la croissance staturo pondérale et une infiltration souvent bilatérale sur la radiographie de thorax [12]. L'hémorragie intra alvéolaire est confirmée par la mise en évidence de sidérophages au niveau des crachats, ou mieux le lavage broncho alvéolaire. La certitude diagnostique est apportée par la biopsie pulmonaire qui montre la présence intra alvéolaire d'érythrocytes intacts et de multiples sidérophages, en l'absence d'autres causes de saignement intra alvéolaire : malformation vasculaire, granulomatose, vascularite ou dépôt d'immuns complexes [13].

En cas de maladie cœliaque associée, les signes cliniques propres de cette dernière sont habituellement très pauvres et inconstants comme c'était le cas de notre patient qui ne présentait pas de troubles digestifs ni de retard staturo- pondérale [1,6]. La sévérité de l'anémie discordante avec une atteinte radiologique modérée chez un enfant présentant une HPI, particularité constatée chez notre malade, doit faire rechercher cette association [9]. La corticothérapie orale seule, à une dose d'attaque de 1 mg/Kg/j jusqu'à disparition de tous les signes cliniques et biologiques, permet d'obtenir une rémission dans la majorité des cas mais ne permet pas prévenir les rechutes. Elle semblent réduire la mortalité et la morbidité des épisodes de décompensations aiguës et diminuent le risque d'évolution vers la fibrose pulmonaire [12-14-15]. La corticothérapie par voies parentérale à base de méthylprednisolone est réservée aux formes sévères, comme c'était le cas de la deuxième observation qui s'est présenté dans un tableau de SDRA [3,12, 15]. Cette corticothérapie pose, chez l'enfant, le problème de ces effets secondaires à long terme, d'ou l'intérêt de son relais par une corticothérapie inhalée dont l'expérience demeure insuffisante [16, 17]. En cas d'échec, l'association d'un traitement immunosuppresseur tels que l'azathioprine, ou la chloroquine peut être discutée. L'association de l'azathioprine à la corticothérapie est la plus recommandée et permet de prévenir les rechutes [18, 19].

En cas de maladie cœliaque associée : l'effet du régime sans gluten, seul ou associé à la corticothérapie est actuellement admis aussi bien sur la symptomatologie respiratoire que sur l'anémie et la fréquence des rechutes [20, 21]. L'association à l'HPI d'une MC semble être ainsi un facteur de bon pronostic en raison de l'effet bénéfique du régime d'éviction sur la maladie pulmonaire [20, 22].

CONCLUSIONS :

Le diagnostic d'HPI doit être évoqué devant toute attente respiratoire associée à une anémie hypochrome ou une anémie hypochrome trainante sous traitement martial. La recherche d'une maladie coeliaque doit être systématique devant toute hémosidérose pulmonaire en raison du caractère pauci symptomatique de cette affection et surtout de l'effet bénéfique du régime sans gluten sur l'évolution de la maladie pulmonaire.

REFERENCES :

- [1] Hard D, Belohradsky BH, Griese M, Nicolai T, Kruss- Etschmann, et al. Coeliac disease and pulmonary hemosiderosis in a patient with chronic granulomatosis disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 344-8.
- [2] Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24: 162-9.
- [3] H. Kahraman, N. Koksak, F. Ozkan. Eight Years follow-up of a case of pulmonary hemosiderosis after corticosteroid therapy. *N Am J Med Sci* 2012; 4: 49-51.
- [4] Heiner D, Sears J, Kniker W. Multiple precipitation to cow milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child* 1962; 103: 634-54.
- [5] Morgan PG, Turner-Warwick M. Pulmonary haemosiderosis and pulmonary haemorrhage. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 225-42.
- [6] Soergel K, Sommers SC. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 584-8.
- [7] Le Clainche L, Le Bourgeois M, Farroux B, Forenza N, Dommergues JP, Desbois JC, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine Baltimore* 2000; 75: 318-26.
- [8] Ploier R, Emhofer J, Dorninger L, Kranz G, Feichtinger J, Muller KM, et al. Immunological aspects of a child with idiopathic pulmonary hemosiderosis and coeliac disease. *Klin Padiatr* 1998; 210: 409-12.
- [9] Malhotra P, Aggrawal R, Aggrawal AN, Jindal SK, Awasthi A, Radotra BD. Coeliac disease as a case of unusually severe anaemia in a young child with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Respir Med* 2005; 99: 451-3.
- [10] Levy M, Cayroche P, Chang AW, Reinert P. Pulmonary hemosiderosis in children. Immunological study. *Arch Fr Padiatr* 1978; 35: 382-94.
- [11] Perlman S, Dupuy C, Bourillon A. The association of pulmonary hemosiderosis and coeliac disease. About a new case in child. *Ann Padiatr* 1992; 39: 185-8.
- [12] Soergel K, Sommers SC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962; 32: 499-511.
- [13] Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Durcan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar haemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; 110: 1305-16.
- [14] Gencer M, Ceylan E, Bitiren M, Koc A. Two sisters with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Can Respir J* 2007; 14: 490-3.
- [15] Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D. Long-term clinical course of patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): Prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 180-4.
- [16] Elinder G. Budesonide inhalation to treat idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Lancet* 1985; 1: 981-2.
- [17] Tudor JD, Eid NS. Treatment of idiopathic pulmonary haemosiderosis with inhaled flunisolide. *South Med J* 1995; 88: 984- 6.
- [18] Byrd RB, Gracey DR. Immunosuppressive treatment of idiopathic pulmonary haemosiderosis. *JAMA* 1973; 226: 458-9.
- [19] Rossi GA, Balzano E, Battistini E, et al. Long-term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 176- 80.
- [20] Reading R, Waston JG, Platt JW, Bird AG. Pulmonary haemosiderosis and gluten. *Arch Dis Child* 1987; 62: 513-5.
- [21] Bourros D, Panagou P, Rokkas T, Siafakas NM. Bronchoalveolar lavage finding in a young adult with idiopathic pulmonary hemosiderosis and coeliac disease. *Eur Resp J* 1994; 7: 1009- 1012.
- [22] Pacheco A, Casanov C, Fogue L, Sueiro A. Long-term clinical follow-up of adult idiopathic pulmonary hemosiderosis and coeliac disease. *Chest* 1991; 99: 1525-1526.