

Hypertension portale par cavernome porte due à un déficit en protéine S chez un jeune nourrisson.

Portal hypertension due to portal cavernoma caused by protein S deficiency in a young infant.

S. Blibech ⁽¹⁾, H. Barakizou ⁽²⁾, H. Ben Salem ⁽¹⁾, N. Kasdallah ⁽¹⁾, M. Douagi ⁽²⁾

⁽¹⁾ Service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale. Hôpital Militaire Principal D'Instruction de Tunis
Faculté de médecine de Tunis- Université El Manar

⁽²⁾ Service de Pédiatrie Hôpital Militaire Principal D'Instruction de Tunis

RÉSUMÉ :

Le cavernome est la cause la plus fréquente de l'hypertension portale extra hépatique. Les facteurs de risques incriminés à la période néonatale sont dominés par le sepsis et le cathétérisme veineux ombilical. Les thrombophilies héréditaires n'ont été étudié chez l'enfant et l'adolescent que dans quelques séries de la littérature. Nous rapportons l'observation d'un nourrisson qui déclare dès l'âge de trois mois suite à des antécédents néonataux d'asphyxie périnatale sévère et de sepsis, un tableau d'hypertension portale en rapport avec un cavernome porte. Le bilan de thrombophilie dépiste un déficit sévère en protéine S.

ABSTRACT :

The portal cavernoma is the most common cause of extrahepatic portal hypertension. The risk factors in the neonatal period are dominated by sepsis and umbilical venous catheterization. The inherited thrombophilias have been studied in children and adolescents in a few series in the literature. We report an infant who develop after neonatal severe perinatal asphyxia and sepsis at the age of three months an array of portal hypertension in relation to a portal cavernoma. The thrombophilia detects severe deficiency of protein S.

Mots clés : Cavernome porte, hypertension portale, nourrisson, déficit en protéine S.

Key word : Portal cavernoma, portal hypertension, infant, protein S deficiency.

Auteur correspondant :

Sonia Blibech

Phone: +216 98 341 476

Fax: + 216 391 099 **E-mail :** blibechsonia@yahoo.fr

INTRODUCTION :

Le cavernome portal se définissant comme étant un réseau de veines au sein desquelles chemine un sang portal hépatopète, résulte d'une thrombose chronique sur le système porto-mésentérico-splénique. La thrombose veineuse portale (TVP) est une cause commune de l'hypertension portale chez les enfants dans les pays développés [1]. Malgré tous les efforts, la cause de l'obstruction de la veine porte reste obscure dans 50% à 90% des enfants [2]. Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation protéines C, S et antithrombine touchent moins de 0,4 % des individus sains et 1 à 3 % des individus avec thrombose veineuse profonde [9]. Nous rapportons l'observation d'un nourrisson atteint d'hypertension portale extrahépatique par cavernome due à une carence en protéine S.

OBSERVATION:

Jamil N. est un nouveau-né de sexe masculin, qui nous a été transféré d'un hôpital régional à J7 de vie pour la prise en charge d'une détresse neurologique persistante. Il s'agissait du deuxième enfant de parents non consanguins. L'accouchement s'était produit à terme avec une expulsion laborieuse et extraction par ventouse en état de mort apparente. Il avait un score d'Apgar coté à 2, 3 et 5 respectivement à 1, 3 et 5 min. Il avait été réanimé par ventilation en pression positive et massage cardiaque externe. Les paramètres anthropométriques de naissance étaient de 4800g pour le poids, de 53 cm pour la taille et de 37 cm pour le périmètre crânien. L'enfant avait les signes d'un traumatisme obstétrical grave avec une monoplégie du membre supérieur droit, une ecchymose thoracique para sternale gauche en rapport avec un volet costal gauche par fracture de la 4ème à la 7ème côte et un purpura ecchymotique du visage. Il avait par ailleurs une détresse vitale, respiratoire, hémodynamique et neurologique à type d'hypotonie. L'examen à l'admission avait objectivé un nouveau-né à terme macrosome ictérique et stable sur le plan vital. Il n'avait pas de viscéromégalie. Il avait en plus de la paralysie flasque du membre supérieur droit une hypotonie axiale sur les deux plans, et un hématome du muscle sternocléidomastoïdien gauche. Le bilan d'admission avait montré une anémie normochrome normocytaire régénérative avec un taux d'hémoglobine à 10,8g/dl, un taux de bilirubine totale à 178 mol/l à prédominance non conjuguée, une insuffisance rénale fonctionnelle à diurèse conservée et une colonisation à klebsiella pneumonia. L'échographie abdomino-rénale réalisée à J9 de vie avait conclu à une structure hépatosplénique et rénale normale. Il existait un hématome surrénalien bilatéral. L'évolution avait été marquée par la survenue à J10 de vie d'une septicémie nosocomiale à Klebsielle Pneumonia sans localisation secondaire et à J14 de vie, d'un état de mal convulsif atypique à type de boxage et de pédalage. Le nouveau-né avait été mis sortant à J21 de vie sous valproate de sodium et clonazepam. L'enfant n'avait pas eu de cathétérisme veineux ombilical au cours de ses deux hospitalisations. A l'âge de trois mois,

il avait déclaré une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 7 cm et une splénomégalie sans circulation veineuse collatérale. Les échographies abdominales répétées dès l'âge de 7 mois avaient trouvé un cavernome porte complet et une hypertrophie homogène de la rate (Figure 1).

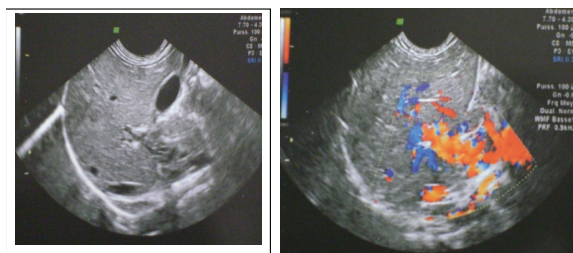


FIGURE 1 : Echographie abdominale : le tronc porte et la division portale sont remplacés par un riche lacis veineux sinueux perméable siège d'un flux portal de sens hépatopète réalisant le cavernome.

Un angio-scanner hépatique (Figure 2) avait confirmé le diagnostic de cavernome. Le bilan hépatique était normal. La fibroscopie digestive pratiquée à l'âge de 8 mois avait objectivé des varices oesophagiennes grade 2. Il avait été mis sous propranolol. Un bilan de thrombophilie avait conclu à un déficit profond en protéine S à 27 puis à 20% respectivement à 13 et à 18 mois (VN 60-130). Il avait la mutation C677T du gène de la MTHFR à l'état hétérozygote. Le reste du bilan avait objectivé des valeurs normales de la protéine C et de l'antithrombine III respectivement à 53% et à 220mg/l. L'homocystéine urinaire était absente. Les anticorps anti-ADN, anti-phospholipides et anti-cardiolipine étaient négatifs. Le bilan de thrombophilie parentale et de la sœur était normal. Avec un recul de 2 ans, l'enfant a une croissance et un développement psychomoteur normal.

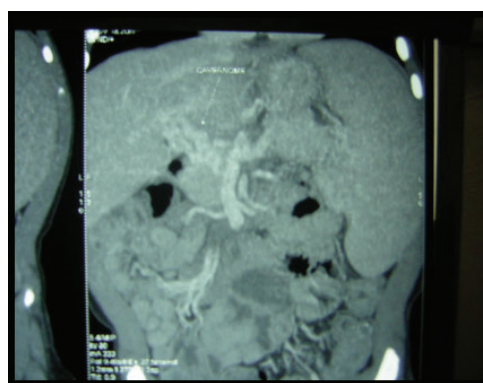


FIGURE 2 a : Angio-scanner hépatique : coupe frontale : cavernome porte



FIGURE 2 b : Angio-scanner hépatique : coupe transversale : cavernome porte

DISCUSSION:

Le cavernome porte par thrombose veineuse portale (TVP) chronique est une cause commune de l'hypertension portale chez les enfants dans les pays développés [1]. Certaines situations néonatales de chirurgie abdominale, de sepsis, de cathétérisme veineux ombilical (CVO) ou de déshydratation ont été identifiées comme des facteurs de risque chez les patients atteints de TVP [2]. L'incidence de la TVP compliquant le CVO rapportée dans la littérature est de 44 % [3-5]. A ce jour, la pathogenèse de la TVP reste encore obscure malgré le fait qu'elle soit la principale cause de l'hypertension portale chez les enfants et les adolescents [3]. Notre observation est singulière par différents aspects: l'âge de révélation précoce à 3 mois de l'hypertension portale en dehors de tout cathétérisme veineux ombilical néonatal, la confirmation échographique du cavernome porte à l'âge de 7 mois sans visualisation de thrombus. Le cavernome porte supposé être secondaire à un accident thrombotique de la veine porte est en fait associé à un déficit profond et héréditaire de novo en protéine S.

Contrairement aux adultes, les études sur les troubles thromboemboliques chez les enfants sont rares, et à ce jour, seulement quelques études ont évalué la prévalence des thrombophilies héréditaires chez les enfants et adolescents atteints de TVP [6, 7, 9]. Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont estimés à augmenter le risque de thrombose veineuse profonde par environ 10 fois [8]. Les thrombophilies héréditaires connues pour prédisposer à la TVP incluent certaines mutations des gènes de la prothrombine (mutation G20210A), du facteur V Leiden, de la mutation C677T de la méthylène tétra hydrofolate réductase (MTHFR) ou la déficience de l'un des anticoagulants naturels protéines C, S ou antithrombine III [9]. Le cavernome porte par thrombose chronique de la veine porte dû au déficit en protéine S a été rarement rapporté dans la littérature chez l'enfant et l'adolescent et exceptionnellement décrit chez le nourrisson. La fréquence du déficit en protéine S

chez les enfants atteints de TVP varie de 13 à 65 % [6, 7]. Dans l'étude comparative cas – témoin la plus large et la plus récente de la littérature [6], 31 garçons avaient exprimé les signes de TVP à un âge moyen de 4 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 16 ans par des manifestations hémorragiques dans 87 % des cas et une splénomégalie dans 13 % des cas. Le déficit en protéine S avait été retrouvé dans 13 % des cas, en protéine C dans 13 % des cas et les mutations des gènes de la prothrombine, du facteur V Leiden et de la MTHFR dans respectivement 6,5; 9,7 et 67,7 % des cas. Notre patient n'avait pas d'insuffisance hépatique à l'âge de révélation de l'hypertension portale et donc le niveau de la protéine S dosé à 13 mois n'avait pas été réduit en raison d'un dysfonctionnement hépatique. Une étude faite chez des patients atteints de TVP avec une fonction hépatique normale avait retrouvée des déficits seul ou combiné de la protéine C, protéine S et de l'antithrombine dans 62% des cas, mais les études familiales avaient suggéré que la majorité d'entre elles étaient plutôt acquises qu'héréditaires [9]. Pour notre patient, le déficit profond en protéine S serait héréditaire de novo puisque la fonction hépatique était normale et l'enquête familiale nucléaire était restée négative. Notre malade associe aussi la présence de la mutation C677T du gène MTHFR à l'état hétérozygote. Quoique de déterminisme thrombotique peu élucidé [6], son association au déficit en protéine S constituerait un facteur de risque thrombotique supplémentaire et inviterait à un âge avancé de cet enfant à la prévention des récurrences thrombotiques en situation de sepsis, de chirurgie ou d'immobilisation. Pour notre patient la thrombose n'avait pas été objectivée à l'échographie de 7 mois. Cependant la présence de plusieurs facteurs de risque thrombotique à la période néonatale (traumatisme obstétrical, asphyxie périnatale, coagulation intra vasculaire disséminée) mais sans cathétérisme de la veine ombilicale serait à l'origine de l'hémorragie surrénalienne et de la thrombose potentielle de la VP. L'absence de visualisation du thrombus à l'échographie de 7 mois n'élimine pas l'hypothèse thrombotique de la veine porte puisque l'enfant était déjà au stade d'hypertension portale à l'âge de 3 mois et que la formation d'une vascularisation collatérale se réalise entre 12 jours et 5 semaines du thrombus [7]. La gestion des patients présentant une hypertension portale avec thrombophilie sous-jacente repose sur la sclérothérapie des varices œsophagiennes, le traitement d'appoint par le propranolol et le shunt porto-systémique en cas de saignements graves. Le rôle des warfarine reste discutable [8].

CONCLUSION :

Notre observation est singulière par différents aspects: Il s'agirait du plus jeune nourrisson de la littérature atteint de cavernome porte au stade d'hypertension portale dès l'âge de trois mois avec un déficit sévère en protéine S héréditaire associée à la mutation du gène MTHFR à l'état hétérozygote. Tout accident vasculaire thromboembolique responsable d'accident hémorragique ou thrombotique profond chez le nouveau-né doit faire pratiquer un bilan de thrombophilie au-delà de l'âge de 3 mois.

RÉFÉRENCES :

- [1] Yachha SK, Aggarwal R, Sharma BC, Misra RN, Aggarwal A, Nair SR. Functional Protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 47-49.
- [2] Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103:696-702
- [3] Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78: 1-6
- [4] Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001; 219: 645-650
- [5] Boo NY, Wong NC, Zulkifli SS, Lye MS. Risk factors associated with umbilical vascular catheter-associated thrombosis in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 460-465
- [6] Andrea Pietrobattista, Matteo Luciani, Juan G Abrales et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders *World J Gastroenterol* 2010 December 28; 16(48): 6123-6127
- [7] Ira Shah and Sushmit A bhatnagar. Extra hepatic portal hypertension due to familial protein S deficiency. *Indian Pediatrics* 2009;46:70-71.
- [8] Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Luca Di Maurizio L, Bombardieri G, Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010 January 14; 16(2): 143-155.
- [9] Fisher NC, Wil de JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000; 46: 534-539