

Hémochromatose néonatale : à propos d'un cas clinique

Neonatal hemochromatosis : a case report

Jammeli. N ⁽¹⁾, Rassass. A ⁽¹⁾, Wannas. S ⁽¹⁾, Werdani. A ⁽¹⁾, Boussoffara. R ⁽¹⁾,
Mestiri. S ⁽²⁾, Mokni. M ⁽²⁾, Bouzidi. H ⁽³⁾, Ben Hammouda. H ⁽⁴⁾, Mahjoub. B ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, Hôpital Taher Sfar, Mahdia, Tunisie

⁽²⁾ Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie

⁽³⁾ Laboratoire de biochimie, Hôpital Taher Sfar, Mahdia, Tunisie

⁽⁴⁾ Service de néonatalogie, Hôpital Taher Sfar, Mahdia, Tunisie

RÉSUMÉ

L'hémochromatose néonatale (HN) est une pathologie rare, débutant in utero, souvent révélée par une insuffisance hépatique néonatale. Nous rapportons l'observation d'une fille qui a été hospitalisée à l'âge de 25 jours pour insuffisance hépatocellulaire. Sa sœur est décédée à l'âge de 3 mois dans un tableau de cholestase avec insuffisance hépatocellulaire dont l'étiologie n'a pas été déterminée. Elle avait un ictère, une héptosplénomégalie, une anémie et une cytolyse hépatique à 26 fois la normale avec une cholestase à GGT normale et des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Les explorations ont permis d'éliminer l'atrésie des voies biliaires, la tyrosinémie et la galactosémie ainsi que les hépatites virales. Le diagnostic d'hémochromatose a été fortement évoqué devant une hyperferritinémie importante et un coefficient de saturation de la transferrine (CSTF) élevé et confirmé par la biopsie hépatique post mortem objectivant une surcharge diffuse en fer du foie à la coloration de perls. La prise en charge était basée sur les anti-oxydants et la chélation par la Déféroxamine. Toutefois, l'évolution était rapidement fatale.

ABSTRACT

Neonatal hemochromatosis is a rare disease, with antenatal onset, often revealed by neonatal liver failure. We report the case of 25 days girls who was admitted for hepatic failure. Her sister died at the age of 3 months of liver failure and cholestasis without a specific diagnosis. She had jaundice, hepatosplenomegaly, anemia, cytolysis about 26 times the upper limit of normal values, cholestasis with normal GGT and signs of hepatic failure. Investigations eliminated biliary atresia, tyrosinemia and galactosemia as well as viral hepatitis. The diagnosis of hemochromatosis was strongly evoked on the basis of an important hyperferritinemia and a hyper-saturation of transferrine. It was confirmed by post mortem liver biopsy showing a diffuse iron overload after perls staining. Management was based on the use of anti-oxydants and chelation therapy by Deferoxamine. However, the patient had a fast fatal outcome.

Mots clés : hémochromatose, insuffisance hépatique, nouveau-né

Keywords : hemochromatosis, liver failure, new born

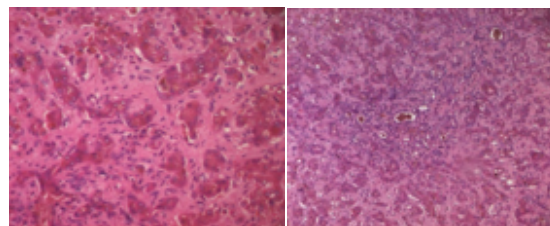
INTRODUCTION :

L'HN est rare, toutefois, elle constitue une étiologie commune d'insuffisance hépatocellulaire néonatale [1]. Elle est caractérisée par une surcharge hépatique en fer qui débute dès la vie foetale. Sa physiopathologie est mal élucidée ainsi que son traitement curatif demeure indéterminé. Nous rapportons le cas d'une hémochromatose néonatale du service de pédiatrie de l'hôpital Taher Sfar de Mahdia, ensuite nous discutons les aspects diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

OBSERVATION :

Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin, issue de parents consanguins, qui a été hospitalisée à l'âge de 25 jours pour ictère. Son frère aîné, âgé de 4 ans était en bon état de santé. Sa sœur est décédée à l'âge de 3 mois dans un tableau de cholestase avec insuffisance hépatocellulaire dont le diagnostic n'a pas été déterminé. Elle est issue d'une grossesse bien suivie, de déroulement normal. L'accouchement s'est fait par voie basse, à terme, sans incidents avec un poids de naissance de 3300g. L'histoire de sa maladie a commencé à l'âge de 25 jours marquée par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux associé à un ballonnement abdominal. L'examen a noté une patiente hypotrophe, pâle et ictérique ayant une peau sèche et luisante avec un œdème des membres. Elle était apyrétique, éveillée, réactive. L'examen abdominal a objectivé une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 7,5cm, ferme, indolore et à bord inférieur tranchant, une splénomégalie et une ascite. A la biologie, elle avait une cytolyse hépatique; ASAT à 536ui/l, ALAT à 1050ui/l, une insuffisance hépatique; TP bas à 52 % non corrigé par la prise de vitamine K pendant 3 jours de suite, des hypoglycémies nécessitant une perfusion de sérum glucosé sur une voie veineuse centrale, une hypoalbuminémie à 24 g/l. Elle avait une cholestase ictérique une hyperbilirubinémie mixte ; BT à 309mmol/l et BD à 142mmol/l avec PAL à 504ui/l et GGT à 155ui/l. L'ionogramme et la fonction rénale étaient corrects. A la numération formule sanguine, elle avait une anémie normochrome normocytaire à 7,1g/dl et une thrombopénie modérée à 79000/mm³. Le test de combs direct était négatif et sa TSH était correcte. L'alpha foetoprotéine était à 90805 ng/ml, la chromatographie des acides organiques ainsi que le dosage du succinyl acétone étaient normaux. Les sérologies des hépatites virales étaient négatives. Une galactosémie n'a pas été retenue vu l'absence d'amélioration après exclusion de galactose. L'échographie doppler abdominale a montré de multiples plages hyperéchogènes du parenchyme hépatique cadrant avec une fibrose diffuse du foie qui était augmenté de taille (flèche hépatique: 7,5cm). L'échographie abdominale a permis, aussi, d'éliminer une atresie des voies biliaires devant la bonne visibilité de la vésicule biliaire, des voies biliaires intra hépatiques et de la voie biliaire principale. Par ailleurs, la patiente avait une ferritinémie augmentée à 7683ng/ml faisant suspecter une HN. Ainsi le reste du bilan martial a été demandé; le fer sérique était normal à 17umol/l, la transferrine basse à 0,65g/l (VN : 2-4g/l) et la CSTF était à 105% (VN < 45 %) ce qui plaide en faveur du diagnostic d'HN. Une biopsie des glandes salivaires était revenue normale. La prise en charge était basée sur les mesures symptomatiques en plus de la chélation par la Déféroxamine. Cependant, l'évolution était fatale vers l'âge de 2 mois. Une biopsie hépatique post mortem, faite après consentement de la famille, a confirmé le diagnostic d'HN montrant des signes de surcharge hémossidérinique marquée

à la coloration de perls touchant au moins 50% des hépatocytes, associés à une fibrose à la fois portale et péri-sinusoidale avec une cholestase prédominant au pôle canaliculaire des hépatocytes (figures 1, 2 et 3).



Figures 1 et 2 : HE × 100 et HE × 200 : Parenchyme hépatique remanié par la fibrose dissociant les travées hépatocytaires, associée à une cholestase

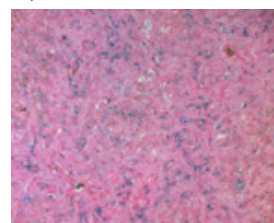


Figure 3 : Perls ×200 : Surcharge en fer; intrahépatocyttaire ou mixte, prédominant au niveau de la région péri-portale

DISCUSSION :

L'HN est une maladie rare de surcharge en fer intra et extra hépatique épargnant le système réticulo-endothéliale [1]. Le processus physiopathologique en cause demeure mal élucidé. L'étude des arbres généalogiques de familles atteintes d'HN suggère une transmission autosomique récessive, cependant, aucune mutation n'a été identifiée [2]. Actuellement, il est plutôt admis que l'HN est due à des lésions hépatiques fœtales sévères déclenchées par des agents infectieux de transmission materno-fœtale ou par des mécanismes d'allo immunité [3].

En effet, la théorie d'une pathologie gestationnelle d'origine allo immune a été fortement suspectée devant le risque de récurrence qui atteint 90% après un premier enfant malade et devant la fréquence des maladies autoimmunes chez les mères des enfants atteints [4, 5]. Ainsi, le premier bébé du couple serait indemne ce qui est le cas de notre patiente ayant un frère aîné sain. Des études histopathologiques récentes ont montré le rôle d'une cascade inflammatoire médiée par le complexe d'attaque membranaire engendrant une perturbation de l'homéostasie du fer hépatique et extra hépatique [6,7]. Quelque soit le facteur déclenchant ou le mécanisme en cause, les lésions hépatiques progressent vers la fibrose qui débute depuis la vie fœtale et continue en post natal évoluant vers la cirrhose hépatique précoce, d'où son appellation, également, hémochromatose périnatale [8].

La sidérose diffuse notamment extra hépatique est secondaire à l'atteinte sévère du foie par défaut de synthèse hépatique de l'hepcidine; molécule clé dans le rétrocontrôle négatif du flux martial materno-fœtal [9]. Sur le plan clinique, une prématurité, un retard de

croissance intra utérin ou même une anasarque foeto-placentaire ont été décrits [10]. Le tableau clinique classique est dominé par l'insuffisance hépatocellulaire aigue qui peut se déclarer dès les premiers jours de vie ou qui peut être retardé de quelques semaines [1, 11]. Le diagnostic est suspecté devant des antécédents de décès par insuffisance hépatique dans un cas index de la fratrie et sur des signes cliniques et biologiques de cirrhose et d'insuffisance hépatique [11, 12]. Chez notre patiente, l'hyper bilirubinémie à prédominance libre a été expliquée par l'insuffisance des mécanismes de conjugaison hépatique dans les cas évolués, de même que les transaminases qui peuvent être légèrement augmentées voire même normales [13]. Les signes biologiques les plus spécifiques de la maladie sont la ferritinémie très augmentée et le coefficient de saturation de la transferrine élevé dépassant 80% [13, 14]. L'échographie abdominale peut montrer des signes de cirrhose et de fibrose hépatique [15]. La surcharge en fer peut être objectivée par l'IRM hépatique ou par l'étude histologique du foie qui met en évidence une surcharge martiale diffuse à la coloration de perls [16,17]. Quant à la biopsie labiale, elle est peu sensible et par conséquent peu pratiquée [5]. Ainsi, Le diagnostic positif d'HN est basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et histologiques après avoir exclu les autres diagnostics d'insuffisance hépatique aigue néonatale. La prise en charge de l'HN n'est pas codifiée, elle comprend deux volets, le premier, concerne la période anténatale ; un traitement hebdomadaire par immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IVIG) à la dose de 1g/kg/j à partir du 2ème trimestre de grossesse a été tenté et semble donner de bon résultats [18]. En effets, aucun des enfants de mères ayant reçu les IVIG n'a nécessité une transplantation hépatique. Un succès à avoir des bébés sains pour les mères ayant déjà donné naissance à un premier bébé atteint et les effets indésirables pour les mères traitées par IVIG étaient rares [18]. Le second volet est le traitement post natal soit par les anti-oxydants et la chélation de fer par la Déféroxamine dont l'efficacité n'est pas encore prouvée [11]. Les cures d'IVIG et l'exanguino transfusion sont utilisées avec succès chez certains nouveaux-nés, même prématurés [19]. Dans une série de 16 nouveaux-nés atteints d'HN, Rand et al rapportent une évolution favorable dans 75% des cas après un traitement par immunoglobulines associé ou non à l'exanguino transfusion [20]. Enfin, la transplantation hépatique constitue l'alternative thérapeutique en cas d'échec du traitement médical, toutefois, elle est associée à une forte morbidité et mortalité (85% à 5 ans) [21].

CONCLUSION :

L'HN est une pathologie rare mais grave. Des études sur de grands échantillons sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette maladie permettant une prise en charge bien codifiée et adéquate.

Déclaration d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

RÉFÉRENCES :

- [1] Lopriore, E., et al., Neonatal hemochromatosis : management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn*, 2013. 33(13): p. 1221-5.
- [2] Kelly, A.L., et al., Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J Med Genet*, 2001. 38(9): p. 599-610.
- [3] Cox, T.M. and D.J. Halsall, Hemochromatosis -neonatal and young subjects. *Blood Cells Mol Dis*, 2002. 29(3): p. 411-7.
- [4] Whittington, P.F. and S. Kelly, Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics*, 2008. 121(6): p. e1615-21.
- [5] Collardeau-Frachon, S., et al., French retrospective multicentric study of neonatal hemochromatosis: importance of autopsy and autoimmune maternal manifestations. *Pediatr Dev Pathol*, 2012. 15(6): p. 450-70.
- [6] Pan, X., et al., Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology*, 2010. 51(6): p. 2061-8.
- [7] Dubruc, E., et al., Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. *Pediatr Res*, 2017. 81(5): p. 712-721.
- [8] Baruteau, J., et al., [New insights into perinatal hemochromatosis]. *Arch Pediatr*, 2012. 19(7): p. 755-61.
- [9] Gambling, L., et al., Fetal iron status regulates maternal iron metabolism during pregnancy in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009. 296(4): p. R1063-70.
- [10] Whittington, P.F., et al., Gestational alloimmune liver disease in cases of fetal death. *J Pediatr*, 2011. 159(4): p. 612-6.
- [11] Liet, J.M., et al., [Neonatal hemochromatosis]. *Arch Pediatr*, 2000. 7(1): p. 40-4.
- [12] Whittington, P.F., S. Kelly, and U.D. Ekong, Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant*, 2005. 9(5): p. 640-5.

- [13] Whittington, P.F., Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology*, 2006. 43(4) : p. 654-60.
- [14] Bonilla, S., et al., Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol*, 2012. 56(6): p. 1351-5.
- [15] Goyal, R., et al., Pathology teach and tell: neonatal hemochromatosis with massive hepatic necrosis. *Fetal Pediatr Pathol*, 2004. 23(5-6): p. 345-50.
- [16] Gandon, Y., et al., Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*, 2004. 363(9406):p.357-62.
- [17] Alenezi, K., et al., Magnetic Resonance Imaging Findings in Neonatal Hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. 66(4): p. 581-587.
- [18] Okada, N., et al., The Japanese experience and pharmacokinetics of antenatal maternal high-dose immunoglobulin treatment as a prophylaxis for neonatal hemochromatosis in siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018: p. 1-7.
- [19] Nair, J. and V.H.S. Kumar, Liver Failure and Conjugated Hyperbilirubinemia in a Preterm Neonate: Role of Early IVIG and Exchange Transfusion. *AJP Rep*, 2018. 8(2): p. e95-e98.
- [20] Rand, E.B., et al., Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr*, 2009. 155(4): p. 566-71.
- [21] Sheflin-Findling, S., et al., Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*, 2015. 19(2): p. 164-9.