

## Cause rare de thrombophilie chez l'enfant : le déficit en mthfr

### A rare cause of thrombophilia in children: the mthfr mutation

**Khalsi. F** <sup>(1,2)</sup>, **Hammami. H** <sup>(1,2)</sup>, **Mestiri. Y** <sup>(1,2)</sup>, **Kebaier. S** <sup>(1,2)</sup>, **Hamouda. S** <sup>(1,2)</sup>,  
**Douira. W** <sup>(1,3)</sup>, **Boussetta. K** <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

<sup>(2)</sup> Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Pédiatrie B, Tunis, Tunisie

<sup>(3)</sup> Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Radiologie, Tunis, Tunisie

#### RÉSUMÉ

L'association entre l'hyperhomocystéinémie et les accidents thromboemboliques est actuellement largement évoquée. Les causes d'hyperhomocystéinémie sont multiples, aussi bien héréditaires qu'acquises. L'anomalie héréditaire la plus fréquente est la mutation de la Méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). C'est une maladie autosomique récessive affectant le métabolisme intracellulaire du folate touchant ainsi plusieurs organes et donnant des manifestations cliniques multiples.

Notre objectif est de mettre en évidence l'imputabilité de la mutation MTHFR dans la survenue d'accidents thromboemboliques à travers l'étude d'un dossier d'une patiente suivie au service de pédiatrie B à l'hôpital Béchir hamza Tunis.

Il s'agit d'une fille âgée de 3 ans issue d'un mariage non consanguin sans antécédents particuliers, ayant un bon développement psychomoteur, admise pour une altération de l'état de conscience dans un contexte d'apyrexie. L'examen a montré une pâleur conjonctivale, un score de Glasgow à 9/15, l'absence d'un syndrome méningé, des réflexes ostéo-tendineux vifs et des réflexes cutanés plantaires en extension en bilatérale. Par ailleurs le reste de l'examen somatique est sans anomalies. Un angioscanner cérébral a été fait ayant objectivé une thrombose veineuse bilatérale avec thrombose du sinus latéral droit étendue à la veine jugulaire, au sinus droit, à la veine de Galien et une thrombose partielle du sinus latéral gauche. La biologie a objectivé une anémie hypochrome microcytaire arégénérative et l'absence d'un syndrome inflammatoire. On a complété par un bilan d'hémostase revenant normal. Le bilan de thrombophilie a montré une mutation hétérozygote C677T du gène de la MTHFR. La patiente a été mise sous traitement anticoagulant avec une bonne évolution clinique.

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombophilie. Devant tout enfant présentant une thrombose veineuse profonde, la mutation MTHFR est à évoquer et à rechercher de principe.

#### ABSTRACT

The association between hyperhomocysteinemia and thromboembolic events is currently widely discussed. The causes of hyperhomocysteinemia are multiple, both hereditary and acquired. The most common hereditary abnormality is the Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation. It is an autosomal recessive disease affecting the intracellular metabolism of folate, thus affecting several organs and giving multiple clinical manifestations. Our objective is to highlight the attributability of the MTHFR mutation in the occurrence of thromboembolic accidents through the study of a file of a patient followed in the pediatric department B at the Béchir hamza Tunis hospital.

It is a 3-year-old girl from a non-consanguineous marriage with no particular history, with good psychomotor development, admitted for an altered state of consciousness in a context of apyrexia. The examination showed conjunctival pallor, a Glasgow score of 9/15, the absence of a meningeal syndrome, brisk osteotendinous reflexes and cutaneous plantar reflexes in extension bilaterally. Furthermore, the rest of the somatic examination was without abnormalities. A cerebral CT angiogram was done which revealed bilateral venous thrombosis with throm-

Corresponding author :

**Khalsi Fatma** Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Pédiatrie B, Tunis, Tunisie

E-mail: khalsif@gmail.com

basis of the right lateral sinus extending to the jugular vein, the right sinus, the vein of Galen and a partial thrombosis of the left lateral sinus. Biology revealed hypochromic microcytic regenerative anemia and the absence of an inflammatory syndrome. We completed with a normal hemostasis assessment. Thrombophilia workup showed a heterozygous C677T mutation in the MTHFR gene. The patient was put on anticoagulant treatment with good clinical outcome.

Hyperhomocysteinemia is an emerging risk factor for thromboembolic lesions in children. If a patient presents with a thromboembolic condition, Looking for a MTHFR mutation is mandatory.

## INTRODUCTION

L'association entre l'hyperhomocystéinémie et les accidents thromboemboliques est actuellement largement évoquée. Les causes d'hyperhomocystéinémie sont multiples, aussi bien héréditaires qu'acquises. L'anomalie héréditaire la plus fréquente est la mutation de la Méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). C'est une maladie autosomique récessive affectant le métabolisme intracellulaire du folate touchant ainsi plusieurs organes et donnant des manifestations cliniques multiples.

Notre objectif est de mettre en évidence l'imputabilité de la mutation MTHFR dans la survenue d'accidents thromboemboliques à travers l'étude d'un dossier d'une patiente suivie au service de pédiatrie B à l'hôpital Béchir hamza Tunis.

## OBSERVATION

Il s'agit d'une fille âgée de 3 ans issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents particuliers, ayant un bon développement psychomoteur, admise pour une altération de l'état de conscience dans un contexte d'apyrexie. L'examen a montré une pâleur conjonctivale, un score de Glasgow à 9/15, l'absence d'un syndrome méningé, des réflexes ostéo-tendineux vifs et des réflexes cutanés plantaires en extension en bilatérale. Par ailleurs le reste de l'examen somatique est sans anomalies. Un angioscanner cérébral a été fait ayant objectivé une thrombose veineuse bilatérale avec thrombose du sinus latéral droit étendue à la veine jugulaire, au sinus droit, à la veine de Galien et une thrombose partielle du sinus latéral gauche. La biologie a objectivé une anémie hypochrome microcytaire arégénérative et l'absence d'un syndrome inflammatoire. On a complété par un bilan d'hémostase revenant normal. Le bilan de thrombophilie a montré une mutation hétérozygote C677T du gène de la MTHFR. La patiente a été mise sous traitement anticoagulant avec une bonne évolution clinique.

## DISCUSSION

Notre observation illustre une thrombophlébite cérébrale étendue dû à un déficit en MTHFR secondaire à une mutation hétérozygote ayant bien évolué sous traitement anticoagulant.

Le déficit en MTHFR est une erreur innée du métabolisme conduisant à une altération de la reméthylation

de l'homocystéine en méthionine et par la suite son accumulation dans le sang [1].

La mutation MTHFR la plus courante est appelée mutation MTHFR c.677>T. Elle est extrêmement courante dans certaines populations ethniques et géographiques. Chez les personnes hétérozygotes pour une mutation MTHFR c.677>T, la fonction enzymatique est réduite à 65 % de la normale et chez les personnes homozygotes, elle n'est que de 30 % de sa valeur normale [1,2]. Une autre mutation appelée MTHFR A1298C se retrouve chez 7 à 12 % des populations nord-américaines, européennes et australiennes beaucoup moins fréquente en Afrique. Être homozygote pour MTHFR A1298C conduit à 60 % de la fonction enzymatique normale. Les sujets atteints d'une double hétérozygotie ont une mutation du gène MTHFR C677T associée à une mutation MTHFR A1298C et ont une activité enzymatique qui ne dépasse pas 30% de sa valeur normale [2,3]. L'affection débute en général dans la première année de vie, marquée par des signes neurologiques sévères, un retard de développement psychomoteur, une microcéphalie, des convulsions et des accidents thromboemboliques. L'affection peut aussi débiter dans l'adolescence voir même à l'âge adulte se manifestant par une régression mentale ou des troubles psychiatriques à type de schizophrénie en rapport avec des accidents vasculaires cérébraux à répétitions [3,4].

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque émergent de plusieurs maladies cardiovasculaires et neurologiques d'origine thrombo-emboliques. D'où l'intérêt des nouvelles recommandations indiquant la supplémentation systématique des sujets atteints d'une mutation MTHFR en vitamine B12 et en acide folique, qui réduisent le taux plasmatique d'homocystéine et par la suite prévient les états d'hypercoagulabilité [5].

## CONCLUSION

La présence d'une anomalie congénitale ou acquise de la coagulation peut augmenter le risque de survenue d'un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse ou de récurrence. La recherche systématique d'une mutation du gène MTHFR fait partie du bilan de thrombophilie.

## RÉFÉRENCES

- [1] Mbarek L. et al. Étude de l'association du polymorphisme C677T de la MTHFR et la survenue de TVC chez les jeunes patients. *Revue Neurologique*. 2022 (April). 178 : S84
- [2] Emanuele Valeriani et al. Factor V Leiden, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 gene polymorphisms in patients with arterial disease: A comprehensive systematic-review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2023 (October). 230 :74-83
- [3] EL Oudi M et al. Polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez une population tuni-

sienne diabétique de type 2. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisé*. 2008 (August). 23(Issue 4) : 220-223  
ry-thyroid function and control. *Thyroid*. mars 2000;10(3):229-34.

- [4] B.V.K.S. Lakkakula. Association between MTHFR 677C>T polymorphism and vascular complications in sickle cell disease: A meta-analysis. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019 (November). 26 : 284-288
- [5] W. Anwar a, Z. Souhaili b, A. Moutabarrik c, J.L. Guéant d. La mutation C677T MTHFR associée à une carence en folate est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires chez les hémodialysés. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2009 (May). 57 5(S1) : S9