

## Association Dysfibrinogénémie et Thrombose. A propos d'un cas

Imen Kraiem \*, Sami Guermazi \*\*, Héla Ben Abid \*\*\*, Balkis Meddeb \*\*\*

\* : Laboratoire d'Hématologie, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

\*\* : Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Charles-Nicolle, Tunis, Tunisie

\*\*\* : Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

I. Kraiem, S. Guermazi, H. Ben Abid, B. Meddeb

I. Kraiem, S. Guermazi, H. Ben Abid, B. Meddeb

Association dysfibrinogénémie et thrombose. A propos d'un cas

Dysfibrinogenemia and thrombosis. A case report

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 757 - 760

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 757 - 760

### R É S U M É

**Prérequis :** Les dysfibrinogénémies congénitales sont des anomalies fonctionnelles du fibrinogène qui représentent une cause rare de thrombophilie.

**But :** Rapporter un cas tunisien d'association dysfibrinogénémie et thrombose.

**Observation :** Nous rapportons le cas d'une patiente ayant une dysfibrinogénémie congénitale avec une tendance modérée aux hémorragies, qui avait présenté une phlébite du membre inférieur à l'âge de 26 ans et une embolie pulmonaire fatale quelques années plus tard. Paradoxalement, la fonction coagulante du fibrinogène était profondément altérée in vitro avec un temps de Quick, un temps de céphaline activé et un temps de thrombine très allongés, un fibrinogène indosable par méthode fonctionnelle et un trouble sévère de la polymérisation de la fibrine. Les épisodes thromboemboliques chez cette patiente pourraient être rattachés à la dysfibrinogénémie, les principales causes de thromboses ayant été éliminées.

**Conclusion :** Bien que rare cette cause de thrombophilie ne doit pas être méconnue d'où l'intérêt de la pratique systématique d'un temps de Quick, d'un temps de céphaline activé et d'un dosage fonctionnel du fibrinogène.

### S U M M A R Y

**Background :** Congenital dysfibrinogenemia is a functional disorder of the fibrinogen that represents a rare cause of thrombophilia.

**Aim :** To report a Tunisian case of the association dysfibrinogenemia and thrombosis.

**Case :** A woman with inherited dysfibrinogenemia associated with mild tendency to bleeding experienced a deep vein thrombosis of the lower-extremity at 26 years of age and a fatal pulmonary embolism a few years later. Paradoxically coagulation function of fibrinogen was markedly altered in vitro with a significantly prolonged prothrombin time, activated partial thromboplastin time and thrombin time, a functional fibrinogen level that was undetected and a severely impaired fibrin polymerisation. The thromboembolic events in the patient could be related to dysfibrinogenemia since the main causes of thrombophilia were excluded.

**Conclusion :** Although it is rare, this cause of thrombophilia must not be misdiagnosed, systematic measuring of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and functional fibrinogen might be helpful.

### Mots - clés

dysfibrinogénémie ; thrombose ; thrombophilie ; fibrinogène ; polymérisation de la fibrine

### Key - words

dysfibrinogenemia ; thrombosis ; thrombophilia ; fibrinogen ; fibrin polymerisation

### تزامن خلل فيبروجين الدم والخثار : حالة واحدة

الباحثون : أ. كريم - س. قرمازي - ه. بن عبيد - ب. المدب

الهدف من هذه الدراسة هو استعراض حالة تونسية لتزامن خلل فيروجين الدم والخثار. المريضة مصابة بهذا المرض خلقياً مع استعداد معتدل إلى النزيف. وقد أصيبت

بالتهاب الوريد في الرجل في سن 26 و بانصام قاتل بعد ذلك بضع سنوات.

بعد استبعاد الأسباب الرئيسية للتخثر، يمكن أن نربط الفترات التخثرية الانصمامية عند هذه المريضة بخلل في فيروجين الدم، ونستنتج أن هذا المسبب للميل للتخثر رغم ندرته، يجب أخذه بعين الاعتبار وإجراء تحاليل زمن كويك وزمن سيفالين والجرعات الوظيفية للفيبروجين وذلك بصفة آلية.

الكلمات الأساسية : خلل فيبروجين الدم - خثار - ميل للخثار - فيبروجين

Les dysfibrinogénémies congénitales sont des anomalies fonctionnelles du fibrinogène qui sont rares. Elles sont dues à des anomalies de structure de la molécule de fibrinogène pouvant être responsables de troubles de la fibrinogenèse, de perturbations de la fibrinolyse ou d'anomalies de l'agrégation plaquettaire. Plus de 350 cas de dysfibrinogénémies congénitales sont rapportés dans la littérature [1,2]. Leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant exceptionnellement autosomique récessif [2]. L'expression clinique des dysfibrinogénémies est variable. Dans la plupart des cas (55 %) elles sont asymptomatiques découvertes devant une anomalie des tests biologiques de dépistage ; temps de Quick surtout, temps de céphaline avec activateur, dosage fonctionnel du fibrinogène. Le temps de thrombine et le temps de reptilase allongés confirment une anomalie de la fibrinogenèse non liée à la présence d'héparine. Les dysfibrinogénémies sont associées dans environ 25% des cas à une tendance hémorragique souvent modérée et seulement 20% sont compliquées de thromboses avec ou sans signes hémorragiques [1,3,4].

Des anomalies de la cicatrisation ainsi que des avortements spontanés récidivants ont été associés à certains cas de dysfibrinogénémie [2,5,6,7]. Nous rapportons un cas de dysfibrinogénémie chez une jeune femme, caractérisé par des anomalies marquées de la coagulation et une altération profonde de la polymérisation de la fibrine paradoxalement associées à des thromboses. Ceci nous a conduit à une étude de l'hémostase chez cette patiente et sa famille.

### OBSERVATION

La patiente, une jeune femme âgée de 26 ans, présentait une thrombophlébite profonde du mollet gauche confirmée par échographie Doppler et traitée par héparine sous-cutanée. Cette patiente avait présenté à l'âge de 21 ans un épisode de ménorragies abondantes dont l'exploration avait fait suspecter le diagnostic d'afibrinogénémie devant des tests de coagulation qui étaient incoagulables.

L'anamnèse trouvait des antécédents de ménorragies depuis l'âge de 12 ans et de saignements post-traumatiques modérés. On rapportait par ailleurs une appendicectomie à l'âge de 20 ans sans complications hémorragiques.

L'histoire familiale trouvait une consanguinité parentale et l'absence d'antécédents hémorragiques ou thrombotiques. L'examen clinique de la patiente ne montrait pas d'anomalies en dehors d'un oedème séquellaire de la jambe gauche.

L'exploration globale de l'hémostase à distance de l'épisode thrombotique chez cette patiente montrait les résultats suivants:

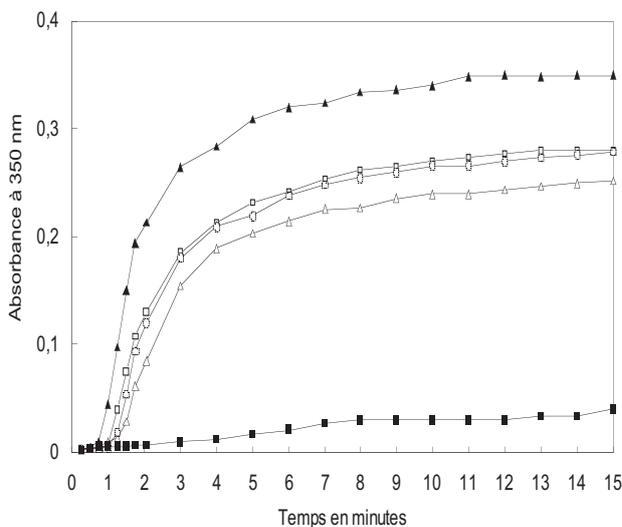
- temps de saignement (méthode d'Ivy 3 points) normal à 3 min.
- temps de Quick (TQ) > 120 secondes / Témoin : 12.5 secondes, Malade + Témoin : 15 secondes.
- temps de céphaline avec activateur (TCA) : > 120 secondes / Témoin : 32 secondes, Malade + Témoin : 30 secondes.
- temps de thrombine (TT) > 120 secondes / Témoin : 19 secondes, Malade + Témoin : 25 secondes.
- taux de fibrinogène par méthode fonctionnelle [8] selon la

technique de von Clauss : indosable (valeurs normales : 2 à 4g/l).

Le dosage pondéral du fibrinogène [8] montrait un taux à 2.4 g/l (valeurs normales : 2 à 4 g/l). En réalisant ce dosage le temps de contact du plasma avec la thrombine a du être prolongé pendant 24 heures pour obtenir un caillot.

L'étude de la polymérisation de la fibrine sur le plasma citraté selon la technique décrite par Caen et al [9] montrait une augmentation retardée et très atténuée de la densité optique par rapport à celle observée avec le plasma témoin (DO 350 à 15 min : 0.04 vs 0.35), en faveur d'un trouble majeur de la polymérisation (figure 1).

Figure 1 : Courbes de polymérisation de la fibrine



PLa thrombine (100U/ml) est ajoutée à 0 min au plasma citraté dilué en tampon phosphate (Na2HPO4) 0.02M pH 7.8. La variation de la densité optique en fonction du temps est mesurée à 350 nm. Témoin (?), propositus (?), père (e), mère (?), s?ur (?).

Trouble sévère de la polymérisation chez le propositus alors que l'atteinte est moins marquée chez 3 membres de la famille.

ar ailleurs, les taux des facteurs II, V, VII et X étaient normaux respectivement à 97 %, 86 %, 87 % et 68 % (valeurs normales : 65-120 %). L'étude de la solubilité du caillot [10] ne montrait pas d'anomalies de la stabilisation de la fibrine.

Le bilan étiologique de la thrombose a comporté : un dosage de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S libre qui montrait des taux normaux ainsi que la recherche d'une résistance à la protéine C activée et la recherche d'anticorps antiphospholipides (lupus anticoagulant et anti-cardiolipine) qui étaient négatives.

L'enquête familiale trouvait une dysfibrinogénémie chez la mère, le père ainsi que chez une sœur. Les taux de fibrinogène par méthode pondérale étaient normaux alors que le dosage fonctionnel montrait des taux voisins de 0.4 g/l (tableau 1). L'étude de la polymérisation de la fibrine montrait une altération de la courbe moins sévère que celle observée chez le

**Tableau 1 :** Résultats biologiques obtenus chez le propositus et 3 membres de la famille

	Propositus	Père	Mère	Sœur	Valeurs normales
<b>Taux de Prothrombine (%)</b>	Indéterminé	45	37	45	70-100
<b>Temps de céphaline activé (s)</b>	> 120	36	38	33	28-38
<b>Temps de thrombine (s)</b>	> 120	45	45	37	16-21
<b>Fibrinogène fonctionnel (g/l)</b>	Indosable	0.4	0.33	0.37	2-4
<b>Fibrinogène pondéral (g/l)</b>	2.4	2.5	2.5	2.0	2-4

s : secondes

propositus. (figure 1). Etant donné la notion de consanguinité entre le père et la mère, les anomalies du fibrinogène observées chez eux suggèrent une dysfibrinogénémie hétérozygote, bien que l'anomalie moléculaire n'ait pas été identifiée.

En 2008, la patiente qui ne prenait pas de traitement anticoagulant est décédée à l'âge de 34 ans suite à une embolie pulmonaire.

## DISCUSSION

Dans l'observation que nous rapportons, l'atteinte du propositus se caractérise sur le plan biologique par une altération profonde de la fonction coagulante du fibrinogène avec des temps de coagulation très allongés, un fibrinogène indétectable par méthode chromométrique et un trouble majeur de la polymérisation de la fibrine, contrastant avec une tendance modérée au saignement. Paradoxalement, la patiente présente des épisodes thromboemboliques veineux qui pourraient être rattachés à la dysfibrinogénémie, les principales étiologies de thromboses veineuses ayant été éliminées. Les dysfibrinogénémies congénitales représentent une cause rare de thrombose, elles ont été rapportées dans moins de 1% des thromboses veineuses [3]. Les manifestations thrombotiques décrites sont essentiellement à type de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, parfois compliquées d'embolie pulmonaire plus rarement de thromboses artérielles [2,3,5].

Le rôle du fibrinogène anormal dans la survenue de thromboses a été bien établi dans un nombre limité de cas en particulier pour les fibrinogènes Melun [5], Caracas V [11], Paris V [12,13], New York I [14], Nijmegen [15], Tokyo V [16], Naples [17]. Deux types d'anomalies fonctionnelles peuvent être en cause ;

-la première est une résistance du caillot de fibrine à la thrombolyse par la plasmine par défaut de liaison des enzymes fibrinolytiques (plasminogène, précurseur de la plasmine et son activateur tissulaire, le t-PA) à la fibrine anormale. Ce défaut de liaison serait secondaire soit à une anomalie de structure du caillot qui limite l'accessibilité de ces enzymes à la surface des fibres de fibrine soit à une anomalie du site de liaison du plasminogène [11,13,15,16,18].

-le deuxième type d'anomalie est un défaut de liaison de la thrombine à la fibrine qui entraîne un excès de thrombine libre dans la circulation avec comme conséquences une exagération du phénomène de coagulation et/ou une agrégation des

plaquettes pouvant aboutir à des thromboses [17,18]. Le défaut de liaison de la thrombine serait secondaire soit à une anomalie du site de liaison soit à une altération de la fonction coagulante du fibrinogène par anomalie des sites de polymérisation ou par défaut de libération des fibrinopeptides A et B [18].

Dans notre cas, l'anomalie moléculaire n'a pas été identifiée, néanmoins plusieurs arguments sont en faveur d'une dysfibrinogénémie sévère en rapport avec une anomalie moléculaire à l'état homozygote chez le propositus ;

-la symptomatologie hémorragique et thrombotique du propositus associée à l'absence de manifestations cliniques dans la famille

-la notion de consanguinité chez les parents

-l'exploration de l'hémostase dans la famille montre bien l'existence d'une dysfibrinogénémie chez le père, la mère et une sœur mais moins sévère que celle observée chez le propositus.

L'existence de manifestations hémorragiques et thrombotiques chez la patiente suggère une anomalie du fibrinogène retentissant sur sa sensibilité à l'action coagulante de la thrombine mais aussi à la lyse de la fibrine par le système fibrinolytique.

Si la relation de cause à effet entre certaines dysfibrinogénémies congénitales et les thromboses est démontrée, le risque relatif de développer une thrombose en cas de dysfibrinogénémie n'est pas connu et la recherche systématique de dysfibrinogénémie n'est pas recommandée en cas de thrombose idiopathique chez le sujet jeune [2]. Toutefois la réalisation systématique du TQ et du TCA (recherche de lupus anticoagulant, éliminer une anomalie de synthèse hépatique des facteurs de l'hémostase) ainsi qu'un dosage fonctionnel du fibrinogène dans le cadre du bilan de thrombophilie permette de dépister ce type d'anomalies rares.

Un traitement anticoagulant prophylactique dans les situations à haut risque de thrombose (post-opératoire et post-partum en particulier) est indiquée chez les patients avec dysfibrinogénémie même en l'absence d'antécédents de thromboses. L'étude moléculaire à la recherche d'une anomalie du fibrinogène déjà connue pour son association avec des thromboses pourra aider à la prise de décision mais elle est du ressort de laboratoires très spécialisés et son intérêt est surtout d'ordre fondamental car elle permet de mieux comprendre la relation structure fonction du fibrinogène. Par ailleurs, l'association de la dysfibrinogénémie avec une autre cause de thrombophilie acquise ou constitutionnelle pourrait majorer le

risque de thrombose, ce qui justifierait leur recherche chez ces patients mais aussi chez les membres de la famille avec forme asymptomatique.

---

### CONCLUSION

---

Les dysfibrinogénémies congénitales sont très rares mais elles

ne doivent pas être méconnues car elles peuvent entraîner des saignements, mais aussi des manifestations thromboemboliques parfois fatales. La pratique systématique, au cours du bilan de thrombophilie, d'un temps de Quick, d'un temps de céphaline et d'un dosage fonctionnel du fibrinogène semble justifiée.

### Références

1. Walter S, Stabler S, Lefkowitz JB. Fibrinogen Denver: a dysfibrinogenemia associated with an abnormal reptilase time and significant bleeding. *Haemophilia* 2006;12 : 393-7.
2. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 1387-90.
3. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC subcommittee on fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73: 151-61.
4. [Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 499-505.
5. Bentolila S, Samama MM, Conard J, Horellou MH, Ffrench P. Association dysfibrinogénémie et thrombose. A propos d'une famille (fibrinogène Melun) et revue de la littérature. *Ann Med Interne (Paris)*. 1995;146: 575-80.
6. Ridgway HJ, Brennan SO, Faed JM, George PM. Fibrinogen Otago: a major chain truncation associated with severe hypofibrinogenemia and recurrent miscarriage. *Br J Haematol* 1997;98: 632-9.
7. [Brennan SO, Davis RL, Lowen R, Ruskova A. Deletion of five residues from the coiled coil fibrinogen (B, Asn167\_Glu171del) associated with bleeding and hypodysfibrinogenemia. *Haematologica* 2009;94: 585-8.
8. Caen J, Larrieu MJ, Samama M. Dosage du fibrinogène. In : *L'Hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique*. Paris : l'expansion scientifique 1975: 212-214
9. Caen J, Larrieu MJ, Samama M. Etude photométrique de la fibrinofomation. In : *L'Hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique*. Paris : l'expansion scientifique 1975:223-226.
10. Caen J, Larrieu MJ, Samama M. Etude du facteur XIII. In : *L'Hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique*. Paris : l'expansion scientifique 1975:227-233
11. Marchi R, Mirshahi SS, Soria C, et al. Thrombotic dysfibrinogenemia: fibrinogen "Caracas V" relation between very tight fibrin network and defective clot degradability. *Thromb Res* 2000;99: 187- 93.
12. Tarumi T, Martincic D, Thomas A, et al. Familial thrombophilia associated with fibrinogen Paris V : Dusart syndrome. *Blood* 2000;96: 191-3.
13. Collet J-P, Soria J, Mirshahi M, et al. Dusart syndrome : a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. *Blood* 1993;82: 2462-9.
14. Liu CY, Koehn JA, Morgan FJ. Characterisation of fibrinogen New York 1. A dysfunctional fibrinogen with a deletion of B beta (9-72) corresponding exactly to exon 2 of the gene. *J Biol Chem* 1985;260: 4390-6.
15. Engesser L, Koopman J, de Munk G, et al. Fibrinogen Nijmegen: congenital dysfibrinogenemia associated with impaired t-PA mediated plasminogen activation and decreased binding of t-PA. *Thromb Haemost* 1988; 60: 113-20.
16. Hamano A, Mimuro J, Aoshima M, et al. Thrombophilic dysfibrinogen Tokyo V with amino acid substitution of AAla327Thr: formation of fragile but fibrinolysis-resistant fibrin clots and its relevance to arterial thromboembolism. *Blood* 2004; 103: 3045-50.
17. Koopman J, Haverkate F, Lord ST, Grimbergen J, Mannucci PM. Molecular basis of fibrinogen Naples associated with defective thrombin binding and thrombophilia. Homozygous substitution of  $\mu$ , 68 Ala<sup>?</sup> Thr. *J Clin Invest* 1992;90: 238-44.
18. Soria J, Soria C, Collet JP, Mirshahi M, Lu H, Caen JP. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991;33: 457- 9.