

La bêta thalassémie intermédiaire : A propos de 36 cas

Raouf Hafsia*, Naouel Ben Salah*, Emna Hafhouf*, Fatma Belakhal*, Emna Gouider*, Wijdene El Borji*, Balkis Meddeb**

* Service d'Hématologie Biologique ** Service d'Hématologie clinique Hôpital Aziza Othmana Tunis

R. Hafsia, N. Ben Salah, E. Hafhouf, F. Belakhal, E. Gouider, W. El Borji, B. Meddeb

R. Hafsia, N. Ben Salah, E. Hafhouf, F. Belakhal, E. Gouider, W. El Borji, B. Meddeb

La bêta thalassémie intermédiaire : A propos de 36 cas

Thalassemia intermedia : About 36 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°02) : 93 - 95

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°02) : 93 - 95

R É S U M É

Prérequis : La B thalassémie intermédiaire est une entité assez complexe du fait de son polymorphisme clinico-biologique.

Le but est d'étudier les particularités clinico- biologiques et les modalités thérapeutiques des thalassémies intermédiaires.

Méthodes: Etude rétrospective concernant 36 patients thalassémiques intermédiaires (17 hommes et 19 femmes). Les données épidémiologiques, hématologiques et thérapeutiques sont rapportées.

Résultats : Les trente six patients thalassémiques intermédiaires sont diagnostiqués assez tardivement à 15 ans (1-72). Le diagnostic est évoqué devant une anémie modérée (Hb = 9.1g/dl), une dysmorphie cranio-faciale modérée et une splénomégalie. L'électrophorèse de l'hémoglobine a permis de classer les malades en trois phénotypes : B thalassémie hétérozygote, B° et B + thalassémie. Le taux médian de ferritine est de 518 ng/ml (25-1800).

Les complications fréquemment relevées sont l'hypersplénisme, l'hématopoïèse extra médullaire, les thromboses, l'hypertension artérielle pulmonaire et les ulcères de jambes. Les transfusions occasionnelles et la splénectomie sont réservées aux formes compliquées d'hypersplénisme (47%).La survie est assez prolongée à 31 ans (6- 83ans).

Conclusion : Malgré son polymorphisme clinico-biologique, la thalassémie intermédiaire demeure assez bien tolérée. La transfusion et la splénectomie sont réservées aux formes compliquées d'hypersplénisme.

S U M M A R Y

Background : Thalassaemia intermedia encompasses a mild clinical and biological spectrum

The aim is to report the clinical and biological features and treatment of this disease.

Methods: It is a retrospective study about 36 thalassaemia intermedia patients (17 males, 19 females). Epidemiological, haematological aspects and treatment were reported

Results: The diagnosis was carried out at a relatively old age 15 years (1-72).The thalassaemia intermedia was characterized by mild facial deformities, splenomegaly and moderate anemia (Hb= 9.1 g/dl). The mean serum ferritin was 518 ng/ml (25-1800).Three phenotypes are characterised: heterozygosis beta thalassaemia, B° thalassaemia and B + thalassaemia. Clinical complications were hypersplenism, extra medullary hematopoiesis, leg ulcers, thrombosis and pulmonary hypertension. Treatment was based on occasionally transfusion and splenectomy on event of hypersplenism (47%). Evolution of this disease was generally good with a long lifespan at 31 years (6-83).

Conclusion: Thalassaemia intermedia is well tolerated. Transfusions and splenectomy were indicated in case of hypersplenism.

Mots - clés

Thalassémie intermédiaire - Diagnostic - Complications - Traitement

Key - words

Thalassaemia intermedia, Diagnosis, Complications, Treatment,

La thalassémie constitue le désordre génétique le plus fréquent dans le monde (1.67%), essentiellement autour du bassin méditerranéen, au Moyen Orient, en Afrique, en Inde et en Asie (1). La prévalence, en Tunisie, est estimée à 2.17%. La thalassémie résulte d'un défaut de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine (α , β , $\delta\beta$) ayant pour conséquence un excès de chaînes non appariées (2). C'est le pool des chaînes libres qui définit le degré de sévérité de la maladie. La β Thal à l'état hétérozygote est asymptomatique et se traduit par une microcytose avec ou sans anémie (Hb > 10g/dl). La forme homozygote est caractérisée, dès les premières années de la vie par une dysmorphie crânio-faciale, une hépato-splénomégalie et une anémie sévère (Hb < 7 g/dl) nécessitant des transfusions. Le tableau hématologique de la thalassémie intermédiaire (TI) varie du trait thalassémique asymptomatique à la thalassémie majeure (3). Son mécanisme moléculaire est assez complexe et de génotype multiple (4-7). Elle est caractérisée par une anémie modérée (Hb=7-10 g/dl) nécessitant peu ou pas de transfusions. Nous proposons dans ce travail, d'analyser les particularités cliniques, biologiques et les modalités thérapeutiques des thalassémies intermédiaires.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée entre 1973 et 2007 et portant sur 36 patients thalassémiques intermédiaires (17 hommes et 19 femmes) consultant à l'Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Le bilan a comporté un examen clinique complet et des explorations biologiques: un hémogramme, un bilan hépatique et rénal, une ferritinémie et une glycémie. Les patients sont diagnostiqués Béta thalassémiques intermédiaires devant des arguments clinico-biologiques : anémie hémolytique modérée de découverte tardive avec ou sans dysmorphie faciale, avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine un taux élevé de l'Hb A2 à plus de 3,5%, de l'Hb Fœtale (Hb F) supérieure à 2% et un taux d'Hb A variable. Les explorations radiologiques sont pratiquées à la recherche de complications: une radiographie du thorax et une echo-doppler cardiaque annuelle, une échographie abdominale annuelle à la recherche de lithiases vésiculaires et un scanner thoracoabdominal en cas de suspicion d'une hématoïose extra-médullaire. Les patients ayant présenté un hypersplénisme ou splénectomisés ou transfusés ont été répertoriés. Les données statistiques analysées par le logiciel Excess.

RÉSULTATS

Trente six patients thalassémiques intermédiaires étudiés se répartissent en 17 hommes et 19 femmes (ratio = 0.9). L'âge médian est de 31 ans (6-83). 67 % des patients sont diagnostiqués après l'âge de 10 ans avec une médiane de 15 ans (1-72). La dysmorphie crânio-faciale est retrouvée dans 51 % des cas. La splénomégalie est constante et de taille médiane de

8 cm (2-20cm). Les ulcères de jambes sont retrouvés dans 11 % des cas. La concentration médiane de l'hémoglobine (Hb) est 9.1g/dl (6.7-10.6). La bilirubine totale est élevée dans 2/3 des cas. Les taux moyens de bilirubine indirecte et directe sont respectivement de 25 μ mol/l (5-84) et 7 μ mol/l (1-60). L'électrophorèse de l'Hb a permis de classer les patients en fonction de leurs phénotypes : 9 cas β thalassémie hétérozygote (Hb A2 = 4.57 ± 0.67 %, Hb F = 4.43 ± 2.37 %, Hb A = 91 ± 3 %) ; 9 cas β^o thalassémie (Hb A2 = 2.9 ± 1.59 %, Hb F = $97,1 \pm 1.59$ %) et 18 cas β + thalassémie (Hb A2 = 3.6 ± 1.26 %, Hb F = 50.4 ± 24.7 % Hb A = 46 ± 26 %).

Le taux de ferritine sérique est augmenté dans 47% des cas avec une médiane de 518 ng/ml (25-1800). Les complications répertoriées sont variables: un hypersplénisme évoqué chez 43% des patients présentant une thrombopénie modérée ou un taux très bas de l'Hb (Hb < 6 g/dl); les lithiases vésiculaires diagnostiquées dans 1/3 des cas à l'échographie abdominale; 3 cas d'hématopoïèse extra médullaire suspectés devant des troubles neurologiques à type de paresthésies et trouble de la marche et confirmés au scanner par la présence de masses paravertébrales médiastinales et dorsolombaires; 3 cas de thrombose des membres inférieurs, 3 cas d'ulcère de jambes et 2 cas de diabète insulino-dépendant. Parmi les complications cardiaques, nous avons répertorié: 14 cas d'hypertrophie du ventricule gauche, 10 cas d'atteinte péricardique et 5 cas

Le traitement est basé sur l'acide folique et la vitamine E. Des transfusions occasionnelles ont été indiquées dans 47% des cas compliqués d'hypersplénisme. La splénectomie a été réalisée à un âge médian de 23 ans (5-45) chez 43 % des patients présentant un hypersplénisme. Elle a permis un gain en Hb de 2.8g/dl dans 3/4 des cas.

DISCUSSION

Le diagnostic de la thalassémie intermédiaire n'est pas toujours évident. Plusieurs critères sont nécessaires pour la différencier des thalassémies mineures et majeures [9]. L'âge de présentation au-delà de 2 ans ou à la deuxième décennie (67% des cas dans notre série) serait un bon critère diagnostique. La dysmorphie faciale est inconstante (51 % de nos patients). La splénomégalie est constante et de volume variable. Les ulcères de jambe, absents dans les thalassémies majeures, sont présents à un âge tardif dans 20 à 30 % des cas. La concentration de l'hémoglobine est habituellement située entre 7 et 10 g/dl. Les stigmates d'hémolyse, notamment la bilirubine libre, sont présents dans la majorité des cas (2/3 des cas dans notre série). L'électrophorèse de l'Hb permet, devant une augmentation de l'Hb F entre 5 et 80 %, de retenir le diagnostic de thalassémie sans pour autant la classer en type intermédiaire car elle n'est pas spécifique.

Les complications au cours des TI, contrairement aux thalassémies majeures (TM), sont rares et tardives (10). Certaines en sont spécifiques. L'hématopoïèse extra médullaire à l'origine de masses para vertébrales, qui peuvent se compliquer parfois de compression médullaire (11-12). Les événements thrombotiques (4% à 30%) sont quatre fois plus

fréquents dans les TI que dans les TM, surtout en post splénectomie (13-14). Cet état d'hypercoagulabilité serait dû à l'exposition anormale de la phosphatidylsérine à la surface des hématies favorisant la génération de thrombine via le complexe prothrombinase et déclenchant l'activation des plaquettes (15). L'hypertension artérielle pulmonaire (PAP > à 30 mm Hg) est de mécanisme multiple et de fréquence variable (23% à 59%) (16). Elle est présente surtout chez les patients splénectomisés présentant une hyperplaquetose et une hyperferritinémie. L'atteinte du péricarde se manifeste rarement par une péricardite aiguë (8%) (9).

Le plus souvent, elle est de découverte fortuite devant un épaississement du péricarde à l'échographie bidimensionnelle (34%) (17). D'autres complications sont répertoriées : les ulcères de jambes (20%), hypogonadisme (5%), diabète insulino-dépendant et hypothyroïdie (3%) (9). L'hémochromatose, cependant, reste modérée (Ferritine < 1000 ng/ml) et tardive (18).

Vu le polymorphisme phénotypique de la TI, certains auteurs ont établi trois scores de gravité en fonction de plusieurs critères: âge de présentation, sévérité de l'anémie, retard staturo-pondéral, degré de dysmorphie, besoins transfusionnels et indications de la splénectomie (19).

Cette classification des TI permettrait de choisir une approche thérapeutique appropriée. Le traitement varie en fonction du

phénotype clinique. L'anémie bien tolérée nécessite peu ou pas de transfusions (53% de nos patients). Cependant, certaines formes de TI compliquées d'hypersplénisme ou d'hématopoïèse extra-médullaire ou d'insuffisance cardiaque, nécessitent des transfusions régulières et parfois une splénectomie à un âge tardif (23 ans dans notre série) (20). Les activateurs de l'expression des gènes gamma, comme l'hydroxy-urée, doivent être tentés, car ils peuvent diminuer voire arrêter les besoins transfusionnels en augmentant le taux d'Hb de 1 à 2 g/dl. (21-23). La thérapie génique pourrait constituer de nos jours une nouvelle approche thérapeutique prometteuse après la réussite du transfert chez l'homme du gène β normal par le lentivirus (24).

CONCLUSION

La thalassémie intermédiaire est caractérisée par une anémie assez modérée et des complications assez spécifiques telles les thromboses, l'hématopoïèse extramédullaires et les ulcères de jambes. Le traitement est basé sur l'acide folique et la vitamine E. Les transfusions et la splénectomie sont réservées aux cas d'hypersplénisme. Les modulateurs de l'expression des gènes gamma et la thérapie génique pourraient constituer une alternative prometteuse.

RÉFÉRENCES

- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353:1135-46.
- Bank A. Understanding globin regulation in beta-thalassemia: it's as simple as alpha,beta, gamma, delta. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1470 -3.
- Weatherall DG. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 245 -55.
- Thein SL. Genetic modifiers of the beta-haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2008;141: 357-66.
- Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, de Silva S, Sloane-Stanley J, Wood WG, Weatherall DJ. A novel molecular basis for beta thalassemia intermedia poses new questions about its pathophysiology. *Blood.* 2005 1; 106:3251-5.
- Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Chinchang W, Sangkla P, Weiss MJ, Higgs DR. Evaluation of alpha hemoglobin stabilizing protein (AHSP) as a genetic modifier in patients with beta thalassemia. *Blood.* 2004;103 :3296-9.
- Thein SL. Pathophysiology of beta Thalassaemia- A Guide to Molecular Therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:31-7.
- Camaschella c. ,Cappellini MD. Thalassaemia intermedia *Haematologica* 1995; 80: 58-68
- Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 37:12-20
- Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:14-34
- Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G, Saghafi M, Shirdel A, Lari SM. Extramedullary hematopoiesis with spinal cord compression in beta-thalassaemia intermedia. *Eur J Intern Med.* 2005 ; 16: 596-7.
- Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci.* 2004; 328:299-303.
- Malik M, Pillai LS, Gogia N, Puri T, Mahapatra M, Sharma DN, Kumar R. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007: 74-8.
- Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006; 96: 488 -91.
- Bhattacharyya M, Kannan M, Chaudhry VP, Mahapatra M, Pati H, Saxena R. Hypercoagulable state in five thalassaemia intermedia patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007 t ; 13: 422-7.
- Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassaemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol.* 2006; 81: 670 -5.
- Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica.* 2007;92 :658-65.
- Lagos P, Lagona E, Kattamis C. Serum ferritin in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet.* 1980;1:204-5
- Phadke SR, Agarwal S. Phenotype score to grade the severity of thalassaemia intermedia. *Indian J Pediatr.* 2003; 70: 477-81.
- Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassaemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions. *Transfusion.* 2007 ; 47: 792- 800.
- Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassaemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27:380-5.
- Bradai MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L, de Montalembert M. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe beta- thalassaemia. *Blood.* 2003;15: 1529-30.
- Malik P, Arumugam PI. Gene Therapy for beta-Thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:45-50.
- Puthenveetil G, Scholes J, Carbonell D, Qureshi N, Xia P, Zeng L, Li S, Yu Y, Hiti AL, Yee JK, Malik P. Successful correction of the human beta- thalassaemia major phenotype using a lentiviral vector *Blood.* 2004; 104: 3445-53.