



Journal Homepage: -www.journalijar.com
**INTERNATIONAL JOURNAL OF
 ADVANCED RESEARCH (IJAR)**

Article DOI:10.21474/IJAR01/10638
 DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/10638>



RESEARCH ARTICLE

AFIBRINOGENÉMIE CONGÉNITALE COMPLIQUÉE D'UN CAVERNOME PORTE: A PROPOS D'UN CAS CONGENITAL AFIBRINOGENEMIA COMPLICATED BY A PORTAL CAVERNOMA: ABOUT A CASE

M. Bedou¹, H. Abid¹, B. Cheikh Ahmed², N. Lahmidani¹, Alaoui Lamrani .Y², M.El. Yousfi¹, D. Benajeh¹,
 M.El. Abkari¹ and A. Ibrahim¹

1. Service D'hépatogastroentérologie CHU Hassan II-Fès - Service de radiologie CHU Hassan II Fès.
2. Faculté De Médecine et de Pharmacie de Fès- Université sidi Mohammed ben Abdellah- Fès.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 10 January 2020

Final Accepted: 12 February 2020

Published: March 2020

Key words:-

Afibrinogenemia, Portal Hypertension,
 Portal Cavernome , Digestive
 Hemorrhagia

Abstract

A fibrinogenemia is a rare autosomal recessive disease whose clinical manifestations are early and of variable severity, ranging from minimal bleeding to catastrophic haemorrhage. In some cases, thromboembolic complications may appear, depending on the severity of the disease. We report here the observation of a young patient, followed since childhood for a congenital afibrinogenemia having been hospitalized several times for haemorrhagic, cutaneous and ENT manifestations, who has been admitted into an array of intracranial hypertension secondary to cerebral haemorrhage with upper gastrointestinal bleeding. Endoscopic exploration performed remotely from the haemorrhagic episode, after correcting the fibrinogen level, revealed esophageal varices with no red signs with a gastric one classified as GOVII. As far as the etiological assessment of portal hypertension (PHT) is concerned, an abdominal ultrasound was performed objectifying a portal cavernoma with PHT signs. Taking into consideration both of the risk of haemorrhage and the remote realization of endoscopy, the ligation of oesophageal varices was not performed. The patient was put under beta-blocker, without recurrent bleeding after a follow-up of two and a half years. Based on this observation, we recall the clinical particularities of such a rare condition as well as the treatment modalities.

Copy Right, IJAR, 2020,. All rights reserved.

Introduction:-

L'afibrinogénémie congénitale est une maladie rare dont la prévalence est estimée actuellement à 1/1 million d'habitant [1]. Environ 150 familles ont été rapportées à travers le monde depuis la première observation publiée par deux médecins allemands Rabe et Salomon en 1920 [2]. La transmission se fait selon le mode autosomique récessif. Elle est due à un déficit congénital de synthèse du fibrinogène. C'est une glycoprotéine présente dans le plasma avec un taux variable à une concentration comprise entre 1,8 et 4,1 g/L. Elle occupe une place dans l'hémostase où elle intervient à plusieurs niveaux : l'hémostase primaire en se fixant sur la glycoprotéine IIb/IIIa, l'agrégation plaquettaire. Dans la coagulation, elle représente le facteur I, élément clé du caillot. Dans la dégradation

Corresponding Author:- M. Bedou

Address:- Service D'hépatogastroentérologie CHU Hassan II-Fès - Service de radiologie CHU Hassan II Fès.

du caillot, elle active la plasmine, enzyme qui catalyse la réaction de fibrinolyse [1,2]. Outre ces fonctions, elle joue un rôle capital dans le maintien de l'intégrité de la paroi vasculaire grâce à ces interactions moléculaires.

Trois classes de défauts héréditaires du fibrinogène sont reconnues: les dysfibrinogénémies (fibrinogène: 2-4g/l), les hypofibrinogénémies (fibrinogène: 0,2-0,8 g/l) et les afibrinogénémies (fibrinogène < 0,2g/l). Les dysfibrinogénémies sont des anomalies qualitatives, dues à la présence d'un fibrinogène anormal. Les hypofibrinogénémies sont caractérisées par une déficience en fibrinogène. Il existe aussi les Hypodysfibrinogénémies, avec une concentration réduite de fibrinogène anormal [2,3]. L'afibrinogénémie est la forme la plus extrême de la déficience en fibrinogène, et la maladie est caractérisée par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital. Ce déficit peut être découvert à tout âge mais, en général, l'afibrinogénémie se manifeste tôt dans l'enfance, parfois même en période néonatale [3].

Observation:-

Il s'agit d'une patiente âgée de 27 ans, issue d'un mariage consanguin ayant comme ATCD une afibrinogénémie congénitale, diagnostiquée à l'âge de 5 ans après une période néonatale marquée par la survenue des événements hémorragiques, particulièrement un saignement du cordon ombilical. Une tendance au saignement pendant la période de l'enfance suite au traumatisme minime, parfois spontané. L'enquête étiologique a permis à l'âge de 5 ans, à l'occasion des épisodes hémorragiques récidivants minimes, fait des saignements cutanés, des épistaxis, à poser le diagnostic d'une afibrinogénémie congénitale devant un taux de fibrinogène trop bas.

Dans les antécédents familiaux, Deux cousins décédés à la période néonatale par un syndrome hémorragique, eux aussi issus d'un mariage consanguin. Une cousine suivie pour afibrinogénémie congénitale, actuellement âgée de 4 ans.

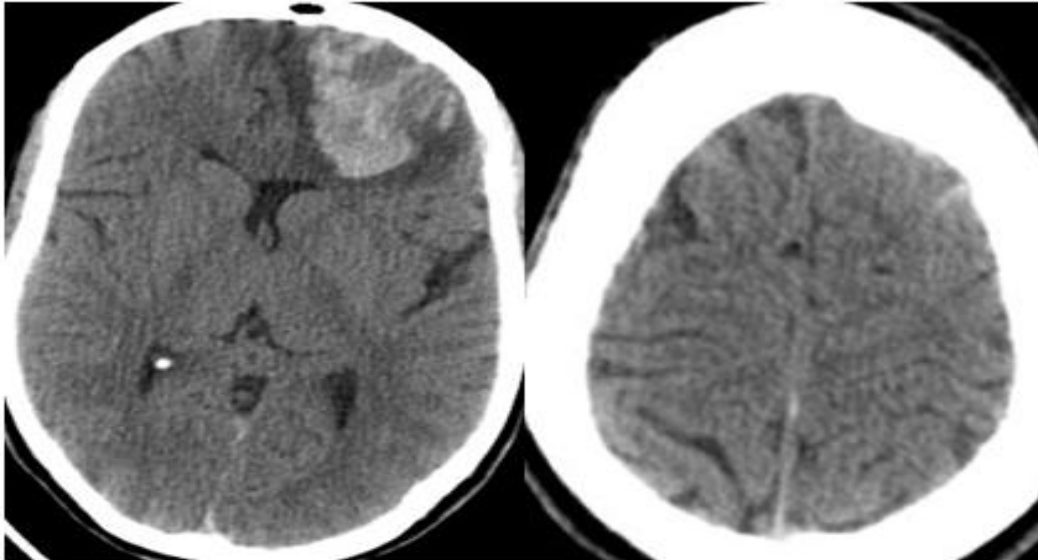
La patiente est admise aux urgences pour un syndrome d'HTIC (céphalée + vomissement + photophobie) ayant bénéficié d'un scanner cérébral objectivant un hématome frontal gauche associé à une hémorragie méningée (Figure 1). Le tableau clinique s'est compliqué par la suite par la survenue de plusieurs épisodes d'hématémèses de moyenne abondance avec méléna. L'examen clinique avait objectivé une patiente consciente, fréquence cardiaque à 80 bat/min, fréquence respiratoire à 17 c/min, pâleur cutanéomuqueuse, présence de taches ecchymotiques au niveau des deux cuisses, des taches purpuriques au niveau abdominale, un strabisme convergent de l'œil droit, une splénomégalie à 2 travers de doigt et au toucher rectal la présence de méléna.

Sur le plan biologique, on avait noté une anémie normochromenormocytaire à 4.8 g/l, une thrombopénie à 112 000 elts/mm³, TP non mesurable, fibrinogène à 0 g/l.

La patiente a bénéficié d'une transfusion sanguine avec administration de fibrinogène, un traitement vasoactif à base de sondostatine avec une prise en charge de son HTIC qui s'est bien amélioré sous traitement symptomatique. Une fibroscopie haute a été réalisée, à distance de l'épisode hémorragique, objectivant des varices œsophagiennes stade I-II, sans signe rouge avec gastropathie hypertensive et une varice sous cardiale GOV2 de 20 mm non ulcérée. La ligature n'a pas pu être réalisée vu le risque hémorragique important. Une échographie a été réalisée dans le cadre du bilan étiologique et avait objectivé un cavernome de la veine porte avec signe d'HTP (présence de dérivations vasculaires spléniques et péri pancréatique et une splénomégalie homogène). Le reste du bilan étiologique de l'HTP était négatif.

Au cours de son hospitalisation la patiente restait stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, sans récurrence hémorragique depuis son admission. Les perfusions de fibrinogène sont passées sans incidents particuliers. On avait décidé de mettre la patiente sous prévention secondaire par bêtabloquant seul.

Actuellement, après deux ans et demi de suivi la patiente est bien contrôlée sur le plan digestif, sous bêtabloquant. Par contre, des saignements cutanés à type des taches purpuriques, siégeant au niveau des membres (Figure 2), parfois sur le tronc apparaissent de façon intermittente et à l'occasion desquelles la patiente recevait des perfusions de fibrinogène.



- a) Coupe axiale en contraste spontané montrant un hématome cortico-sous corticale frontale gauche entouré d'une petite plage hypodense œdémateuse , exerçant un discret effet de masse sur la corne frontale du VL homolatéral
- b) Foyer d'hémorragie méningée frontale gauche

Figure 1:- TDM cérébrale C-



Figure 2:- Purpura ecchymotique du creux poplité.

Discussion:-

L'afibrinogénémie est une affection très rare. Sa fréquence est estimée au niveau international à 1-2 cas par million de personnes. Contrairement à l'hémophilie A où la prévalence est stable autour de 1/5000 sujets de sexe masculin, l'incidence de cas d'afibrinogénémie à la naissance varie suivant les régions. Cette variation est essentiellement expliquée par l'endogamie. Ainsi, dans les populations où la consanguinité est fréquente comme il a été noté dans le registre iranien, l'incidence des troubles du fibrinogène est 7 fois plus importante en comparaison avec d'autres registres similaires en Italie et au Royaume-Uni [1]. Au Maroc, son incidence reste sous-estimée du fait de la difficulté d'accès aux soins de certaines populations. La transmission se fait selon un mode autosomique récessif et la consanguinité est retrouvée chez 50% des familles, les parents étant asymptomatiques. Le sexe ratio est de 1. Au Maroc, deux études ont été faites et les sujets étudiés étaient de sexe féminin [4,1]. Les porteurs d'un seul allèle muté sont asymptomatiques. Comme a été mentionné dans cette observation, notre patiente est issue d'un mariage consanguin. Elle a comme ATCD familial une cousine de quatre ans suivie pour afibrinogénémie, deux enfants décédés par syndrome hémorragique, pendant le période néonatal. Tous ces enfants sont issus des mariages consanguins. Malgré le rôle critique du fibrinogène dans l'hémostase ainsi que dans l'angiogenèse et la réparation des tissus, la maladie est compatible avec la vie et n'est pas plus sévère que les hémophilies A ou B [5]. Les anciennes études réalisées n'ont objectivé aucune anomalie de structure de fibrinogène. En revanche, dans de nombreuses formes de dysfibrinogénémie, de nombreuses mutations ont été trouvées dans les gènes des sous-unités gamma, alpha et bêta du fibrinogène (environ 300 fibrinogènes anormaux ont été rapportés, avec 83 défauts structurels identifiés). L'étude de cette région dans une famille suisse avec quatre personnes atteints d'afibrinogénémie congénitale en utilisant l'analyse des microsatellites, l'amplification par PCR a mis en évidence une délétion récurrente de ~ 11 kb d'ADN qui élimine la majorité du gène FGA et conduit ainsi à une absence de fibrinogène fonctionnelle [5,6].

Sur le plan clinique une hémorragie ombilicale peut être révélatrice de la maladie dans 50 % des cas. A distance de la période néonatale, les saignements peuvent être de gravité variable et les intervalles entre eux peuvent être très longs. Plusieurs types de saignement ont été décrits : Ecchymoses, hémorragie suite à une circoncision, saignements des gencives, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, génito-urinaire. Certaines localisations pouvant faire la gravité de la maladie comme la rupture de la rate ou une hémorragie intracrânienne, saignement intra thoracique, un hématome rétro-placentaire, ou bien menacer le pronostic fonctionnel comme l'hémorragie intraoculaire [1,7,8, 9, 10,11, 12]. La présence d'hémarthroses est décrite chez 20 % des personnes atteintes ce qui peut prêter à confusion avec l'hémophilie A ou B. Ces complications hémorragiques sont le plus souvent le fait d'un traumatisme, parfois minime, et certains pouvant même passer inaperçu [13,8]. Chez notre patiente les premiers épisodes hémorragiques remontaient à la période néonatale par un saignement non expliqué du cordon ombilical. Lors de son enfance, un syndrome hémorragique fait essentiellement d'un saignement cutané parfois des épistaxis minime. Paradoxalement aux symptômes hémorragiques, des manifestations thromboemboliques peuvent survenir [9, 10, 14, 15, 16]. Ces complications peuvent se produire en présence de facteurs de risque concomitants tels qu'un facteur de risque thrombophilique co-hérité ou après un traitement de substitution. Cependant, chez la majorité des patients, aucun facteur de risque traditionnellement reconnu n'est présent. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer cette prédisposition à la thrombose. Une explication est que même en l'absence de fibrinogène, l'agrégation plaquettaire est possible grâce à l'action du facteur von Willebrand [17] et, contrairement aux hémophiles, les patients afibrinogénémiques sont capables de générer de la thrombine. Certaines anomalies congénitales associées ont été rapportées. Un déficit en protéine C chez deux patients afibrinogénémiques avec thrombose artérielle et une mutation du facteur V chez un patient [18]. Ces complications thromboemboliques peuvent concerner tous les territoires vasculaires (portale, aortique et rénale, thrombophlébites des membres inférieurs ou une embolie pulmonaire) [18]. Dans notre observation, l'imagerie avait objectivé un cavernome porte avec signe d'hypertension portale. Aucune anomalie biologique expliquant la survenue d'une thrombose porte chez cette patiente n'a été retrouvée. Cependant vu que la patiente recevait de temps en temps une supplémentation en fibrinogène, l'origine iatrogène ne peut être éliminée.

Sur le plan biologique, l'afibrinogénémie est caractérisée par un sang incoagulable avec tous les tests explorant la coagulation globale perturbés: temps de céphaline kaolin, temps de Quick, temps de thrombine. Le fibrinogène est indétectable par les méthodes de mesure conventionnelles, chronométrique, pondérale ou immunologique, bien que des traces peuvent être détectées par des méthodes plus sensibles radio-immunologiques ou immunoenzymologiques [1, 3,13]. Le taux de plaquettes est normal. Au niveau de l'hémostase primaire, l'afibrinogénémie entraîne une réduction de l'agrégation plaquettaire se traduisant par un temps de saignement allongé. Tous les facteurs de coagulation, à l'exception du fibrinogène, présentent des taux normaux. Les produits de dégradation de fibrine sont

négatifs, ce qui permet d'éliminer une CIVD [1]. Chez notre patiente, déjà connue porteuse de cette affection, le bilan initial a montré une thrombopénie, pouvant être expliqué par l'hypersplénisme. Le sang était incoagulable et le taux de fibrinogène était à zéro.

La prise en charge est basée sur la prévention des traumatismes et un traitement de substitution en période hémorragique ou en prophylaxie [1,16]. La prévention consiste en l'éviction des activités sportives à risque de traumatisme même minime, l'éducation des parents et de l'enfant, l'apprentissage des gestes à faire en cas de saignement, et la nécessité de consulter rapidement en cas des symptômes sévères. Le traitement substitutif a pour but d'élever le taux sanguin du fibrinogène à un niveau permettant d'assurer une hémostase normale [16]. La durée du traitement varie en fonction de l'importance et du type de saignement [16, 1]. Le traitement substitutif à but prophylactique peut être envisagé chez tout patient dès le diagnostic ou plus tard dans la vie chez les patients ayant une forte tendance aux saignements ou particulièrement pendant la grossesse. Les produits utilisés sont essentiellement le plasma frais congelé et les concentrés de fibrinogène. Ces derniers constituent le traitement de choix en raison de leur innocuité, leur efficacité et le faible volume à transfuser mais leur coût limite leur utilisation dans les pays à faible revenu. La thérapeutique de substitution dans le contrôle des épisodes hémorragiques graves et durant la chirurgie vise des taux sanguins de fibrinogène pouvant aller au-delà de 2 g/l [1]. Une étude réalisée chez des patients afibrinogénémiques, candidats à une chirurgie, a montré l'efficacité et la sécurité du fibrinogène que dans le cadre d'une prévention primaire avant la chirurgie avec des taux de fibrinogène satisfaisant en post transfusion. Des réactions secondaires bénignes, comme une réaction cutanée ont été rapportées [19]. La transfusion de PFC n'est recommandée en règle générale qu'en cas d'association d'une hémorragie ou d'un geste à risque hémorragique à une anomalie profonde de l'hémostase définie par un taux de fibrinogène < 1 g/L, un TP < 40 %, et un TCA > 1,5 fois la valeur témoin [3].

La prise en charge des accidents thrombotiques chez les patients afibrinogénémiques doit tenir en compte le risque de l'extension d'une thrombose aigue ou d'embolie à distance d'une part et d'autre part le risque de complication hémorragiques. Les stratégies thérapeutiques rapportées dans la littérature varient entre un traitement physique et un traitement à base d'urokinase, d'HNF, d'HBPM. Un inhibiteur direct de la thrombine, a également été administré avec succès chez un patient réfractaire au traitement par l'héparine et l'aspirine [18]. En plus du traitement médical, une intervention vasculaire percutanée ou chirurgicale était parfois nécessaire pour rétablir le flux sanguin, mais des amputations d'orteils ou de pieds ischémiques étaient également nécessaires. Des thromboses artérielles récurrentes ont été rapportées chez trois patients, alors que le traitement anti thrombotique avait été maintenu dans deux cas. Cela soulève des questions sur la nécessité, le type et la durée d'une prophylaxie anti thrombotique après le premier événement thrombotique chez des patients afibrinogénémiques [18].

Conclusion:-

L'afibrinogénémie congénitale est une affection rare. Diagnostiquée le plus souvent en période de l'enfance. Le diagnostic est le plus souvent facile, basé sur un faisceau d'argument clinico-biologique, fait essentiellement des manifestations hémorragiques avec un déficit sévère en facteur I de la coagulation. La prise en charge repose sur des mesures préventives réduisant le risque des traumatismes, même minimes, un traitement substitutif à base de fibrinogène donné dans le cadre d'une prévention primaire, chez les patients à risque hémorragique important ou bien lors d'un épisode hémorragique ou bien avant la réalisation d'un geste invasif. Cette observation montre une complication très rare chez les patients afibrinogénémiques à savoir les complications thromboemboliques ainsi que les difficultés d'obtenir des valeurs de fibrinogène permettant de réaliser une ligature des varices œsophagiennes, sans faire courir le patient un risque hémorragique important.

Reference:-

1. Karim Assani1,&, Lamy Karboubi1, Badr Sououd Benjelloun Dakhama1 . Afibrinogénémie congénitale: à propos d'une observation.
2. Imen Brahem1, Bassem Charfeddine1, Haythem Chraïti2 et al. L'afibrinogénémie congénitale : à propos d'un cas.
3. Y. ElBoussaadni*, N.Benajiba,A.El, A.El, A.ElOuaili,R. Amrani,M.Rkain, Afibrinogénémie congénitale : à propos d'une nouvelle observation. ArchPediatri. 2015 Jan;22(1):50-2. doi: 10.1016/j.arcped.2014.09.018.
4. Evron S, Anteby SO, Brzezinsky A, Samueloff A, Eldor A. L'afibrinogénémie congénitale: à propos de deux nouvelles observations. Med Magh. 1998; 71: 37-9.
5. M. Neerman-Arbez. Les bases moléculaires de l'afibrinogénémie congénitale

6. Marguerite Neerman-Arbez, Ariane Honsberger, Stylianos E. Antonarakis, and Michael A. Morris. Deletion of the fibrogen alpha-chain gene (FGA) cause congenital afibrinogenemia.
7. Al-Mondhiry H, Ehmann WC. Congenital afibrinogenemia. *Am J Hematol* 1994;46:3437.
8. Tovone XG, Rasamoelisoa JM, Rakotomalala S, et al. Afibrinogénémie congénitale compliquée d'hémorragies cérébrales spontanées : à propos d'un cas. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1999;65:117–
9. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol*. 1999 Oct; 107 (1): 204- 206
10. Viswabandya A, Baidya, S, Nair SC, Abraham A, George B, Mathews V, Chandy M & Srivastava A. Correlating clinical. Manifestations with factor levels in rare bleeding disorders: a report from Southern India. *Haemophilia*. 2012 May; 18(3): 195 200
11. Garcia-Monco JC, Fernandez Canton G, Gomez Beldarrain M. Bilateral vertebral dissection in a patient with afibrinogenemia. *Stroke* 1996; 27 : 2325-2327
12. Aygo "ren-Pu"rsu"n E, Martinez Sagner I, Rusicke E, et al. Retrochorionic hematoma in congenital afibrinogenemia: resolution with fibrinogen concentrate infusions. *Am J Hematol* 2007;82:317–20
13. Ait Ouamar H, Elkhorrassani M, Jabourik F, et al. L'afibrinogénémie congénitale. A propos de deux nouvelles observations. *Med Magh* 1998;71:37–9.
14. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele D; MNorth American. Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248–256
15. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare. Coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre. Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593–628.
16. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;4: 1634–1637.
17. De Marco L, Girolami A, Zimmerman TS, Ruggeri ZM. Von Willebrand factor interaction with the glycoprotein IIb/IIIa complex. Its role in platelet function as demonstrated in patients with congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest* 1986;77:1272–1277.
18. S. M. TERESA et al. Thrombosis of abdominal aorta in congenital afibrinogenemia: case report and review of literature. *Haemophilia* (2015), 21, 88—94.
19. Toshko Lissitchkov et al. Efficacy and safety of a new human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency: an interim analysis of a Phase III trial. *TRANSFUSION* 2017;00;00–00.