

NÉCROSE MÉDULLAIRE ÉTENDUE EN AFRIQUE RÉVÉLANT UNE DRÉPANOCYTOSE HOMOZYGOTE

F. SIMON, E. CARLOZ, B. CHAUDIER, P. KRAEMER, P. COLBACCHINI, P. HOVETTE

Med Trop 2004; 64 : 179-182

RÉSUMÉ • La nécrose médullaire étendue est une complication rare et grave de la drépanocytose. Un homme de 17 ans, sans antécédent connu, était hospitalisé pour apparition brutale de douleurs osseuses diffuses fébriles, pâleur et ictère. L'hémogramme montrait une anémie profonde arégénérative avec thrombopénie. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire révélaient une nécrose médullaire étendue, l'électrophorèse de l'hémoglobine diagnostiquait une drépanocytose homozygote. Après soutien transfusionnel et mesures non spécifiques, l'évolution était favorable malgré la survenue précoce d'une arthrite septique de l'épaule droite. L'hémogramme atteignait son état basal en 6 mois. Cette première observation africaine illustre le tableau clinique et biologique stéréotypé de la nécrose médullaire étendue sur drépanocytose et son bon pronostic. Le caractère révélateur à l'âge adulte est original.

MOTS-CLÉS • Nécrose médullaire - Drépanocytose - Adulte - Anémie.

.....
EXTENSIVE BONE MARROW NECROSIS AS PRESENTING MANIFESTATION OF SICKLE CELL DISEASE IN AFRICA

ABSTRACT • Extensive bone marrow necrosis is a rare but severe complication of sickle cell disease. A formerly healthy man was admitted for bone pain, fever, and jaundice with severe aregenerative anemia. Bone marrow aspiration and biopsy showed extensive bone marrow necrosis while hemoglobin electrophoresis demonstrated homozygotic sickle cell disease. Despite early onset of septic arthritis of the right shoulder, outcome after blood transfusion and nonspecific treatment was favorable. Six months later, hemoglobin level remained stable up to 97 g/L. This first African case report illustrates typical features and good prognosis of extensive bone marrow necrosis in sickle cell disease. Extensive bone marrow necrosis is a highly unusual presenting manifestation of sickle cell in an adult.

KEY WORDS • Bone marrow necrosis - Sickle cell - Adult - Anemia.

Définie par une nécrose de plus de 50% du tissu myéloïde et du stroma de la moelle hématopoïétique, la nécrose médullaire étendue (NME) est un événement clinique rare et grave puisque moins de 250 cas diagnostiqués du vivant du malade ont été décrits (1). Dans 90 % des cas, elle complique une affection maligne (hémopathies aiguës plus que chroniques, cancers solides métastatiques) dont elle signe le très mauvais pronostic (2-3). Son pronostic est moins péjoratif quand elle résulte d'une situation non néoplasique : septicémie, fièvre typhoïde, infection par le parvovirus B19, traitement médicamenteux, syndrome des anticorps anti-phospholipides, drépanocytose (1, 4). La NME mérite d'être connue par les praticiens exerçant en Afrique, puisqu'elle est une cause classique, quoique exceptionnelle, d'anémie aiguë du patient drépanocytaire. Nous en rapportons la première observation africaine, également originale par son mode révélateur de l'homozygotisme à l'âge adulte.

OBSERVATION

Un sénégalais de 17 ans a été hospitalisé pour des douleurs osseuses intenses, ayant débuté brutalement trois à quatre jours plus tôt, de topographie diffuse mais prédominant au rachis et aux os longs. L'examen physique retenait une fièvre à 39°5, une intense pâleur cutanéo-muqueuse associée à un ictère, l'absence de splénomégalie et d'anomalie visible des segments osseux. L'hémogramme montrait un taux d'hémoglobine à 39 g/L, un nombre de leucocytes à 12,3 G/L dont 15 % de polynucléaires neutrophiles, des plaquettes à 47 G/L. Les recherches d'hématozoaire par goutte épaisse et frottis sanguin étaient négatives. Les analyses biochimiques montraient : bilirubine totale à 55 mmol/L (libre à 35 mmol/L), phosphatases alcalines à 1779 UI/L, γ -GT normale, transaminases à 5 N. Le test de Coombs direct était négatif et le test d'Emmel positif. Le diagnostic de drépanocytose homozygote était confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine. L'interrogatoire rétrospectif du patient et de ses parents ne retrouvait aucun antécédent pathologique suggestif de maladie drépanocytaire. L'échographie hépatique visualisait une hépatomégalie sans dilatation des voies biliaires et une vésicule multilithiasique. Le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire montraient une nécrose médullaire massive sans cellule maligne. Le traitement associait la transfusion de 3 litres de sang total (seule possibilité technique au sein de

• Travail du Service de médecine interne et des maladies infectieuses (F.S., Spécialiste du SSA, P.H., Professeur, Chef de service), du Service de biologie (P.C., Biologiste du SSA), Hôpital Principal, BP 3006, Dakar, Sénégal et de l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (B.C., P.K., Spécialistes du SSA), du Service de biologie (E.C., Biologiste du SSA), HIA Sainte-Anne, Toulon, Marseille, France.

• Correspondance : P. HOVETTE, Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, 13998 Marseille Armées - France • Fax : 04 91 61 75 04 •

• E-mail: hovette.lph@free.fr

• Article reçu le 28/04/2003, définitivement accepté le 25/05/2004.

Tableau I - Aspects cliniques, biologiques et évolutifs des observations de nécrose médullaires étendues sur drépanocytose rapportés dans la littérature entre 1990-2002.

Sexe, âge	Statut drépanocytaire	Données cliniques initiales	Données biologiques initiales	Traitement	Evolution	Référence
F 24 ans	SS connue	Douleurs osseuses, fièvre	Hb : 16 g/L, GB: 8,3 G/L, Pl : 200 G/L, sérologie parvovirus B19 positive en IgM.	Transfusion (6 CE)	Evolution favorable, hémogramme à l'état basal à M6	(5)
F 20 ans	SS connue	Douleurs osseuses, fièvre, épistaxis	Hb : 44 g/L, GB: 4,2 G/L, Pl : 19 G/L, LDH : 25xN, sérologie parvovirus B19 négative.	Transfusion (4 CE, 1 CUP), antibiotiques.	Arthrite de genou à <i>Enterobacter cloacae</i> à J10, évolution secondaire favorable, hémogramme à l'état basal à M5.	(5)
H 21 ans	SS connue	Douleurs osseuses, fièvre.	Hb : 22 g/L, GB: 5 G/L, Pl : 47 G/L, LDH : 20xN, sérologie parvovirus B19 négative	Transfusion (6 CE), antibiotiques.	Pneumopathie à <i>Staphylococcus aureus</i> , évolution secondaire à l'état basal à M10. favorable, hémogramme	(5)
F 31 ans	S/B connue	Douleurs osseuses, fièvre, dyspnée majeure collapsus cardio-vasculaire.	Hb : 68 g/L, PN: 3,6 G/L, Pl : 27 G/L, LDH : 10xN, CIVD bactériémie à <i>Citrobacter freundii</i> , sérologie parvovirus B19 négative	Transfusion (2 CE), échange transfusionnel antibiotiques	Evolution favorable, hémogramme à l'état basal à J45.	(6)
F 22 ans	S/E méconnue	Douleurs osseuses, fièvre, somnolence, détresse respiratoire.	Hb : 54 g/L, GB: 7,8 G/L, Pl : 130 G/L, LDH : 15xN, sérologie parvovirus B19 positive en IgM et IgG.	Transfusion (quantité non précisée)	Evolution favorable, hémogramme non normalisé à M4.	(7)
F 25 ans	S/□ connue	Fièvre, dyspnée, pneumopathie du lobe inférieur gauche	Hb : 99 g/L, GB :6,4 G/L, Pl : 234 G/L, LDH: 3xN	Non transfusée	Evolution favorable, hémogramme normalisé à J7	(8)
H 40 ans	SS connue	Fièvre, douleurs abdominales et thoraciques, dyspnée, ictère, pneumopathie des 2 bases	Hb : 68 g/L, 6,6 G/L, Pl:197 G/L, LDH : 40xN,	Transfusion (8 CE),t antibiothérapie, réanimation	Evolution favorable, syndrome de défaillance multiviscérale, hémogramme normalisé à J22	(8)
H 49 ans	S/□ connue	Apyrétique, douleurs épigastrique, défense abdominale,	Hb : 82 g/L, GB : 14,9 G/L, Pl :137 G/L, LDH : 2xN bactériemie à entérocoque et à staphylocoque coagulase négatif	Transfusion, antibiothérapie, réanimation	Evolution favorable, cholécystite, delirium tremens, hémogramme normalisé à J32	(8)
F 44 ans	S/□0	Douleurs osseuses, fièvre	Hb : 47 g/L ; Pl: 57 G/L; LDH: 7xN	Transfusion		(10)
H 17 ans	SS méconnue	Douleurs osseuses, fièvre, pâleur, ictère.	Hb : 3,9 g/L, GB : 12,5 G/L, Pl : 45 G/L, LDH et PA : 10xN, bil.libre : 35 mmol/L, sérologie parvovirus B19 négative	Transfusion (3 L de sang total), antibiotiques	Arthrite de l'épaule à <i>Staphylococcus aureus</i> à S5, évolution secondaire favorable, hémogramme à l'état basal à M6.	Cas présenté

F : femme

Pl : plaquettes

H : homme

LDH : lactate déshydrogénases

Hb : hémoglobine

CIVD : coagulopathie intravasculaire disséminée

GB : globules blancs

PA : phosphatases alcalines

bil. : bilirubine

CE : concentrés érythrocytaires

CUP : concentré unitaire plaquettaire

l'hôpital), une antibiothérapie probabiliste (ampicilline 100 mg/kg/j pendant 14j par voie veineuse), un traitement antalgique et antipyrétique ainsi qu'un apport en acide folique et en vitamine B12. Les signes cliniques, les cytopénies et l'hémolyse régresaient progressivement en deux semaines tandis qu'apparaissait une érythroblastose majeure. Les sérologies Epstein Barr virus, cytomegalovirus et parvovirus B19 infirmaient une infection récente par ces virus. A la 5^e semaine, survenait une arthrite à *S. aureus* méticillinosensible de l'épaule droite traitée et guérie par oxacilline pendant 6 semaines. Le contrôle médullaire confirmait la reprise de l'hématopoïèse avec érythro-poïèse majeure, dysérythro-poïèse et mégalo-blastose modérées. Au 6^e mois, l'hémogramme avait atteint son état de base : 97 g/L d'hémoglobine, 11,5 G/L de leucocytes, 307 G/L de plaquettes, le taux d'hémoglobine S atteignait 90 %.

COMMENTAIRES

Quelle qu'en soit la cause, la NME a une expression clinique stéréotypée avec, trois fois sur quatre, une fièvre d'installation brutale ainsi que des douleurs ostéocopes du rachis, du bassin et des os longs (1). L'hémogramme révèle une atteinte des trois lignées, nettement dominée par une profonde anémie, souvent inférieure à 50 g/L, arégénérative. Il existe une forte érythroblastose perturbant la lecture automatisée de la numération leucocytaire. Le contrôle visuel objective un fort différentiel du rapport érythroblast/leucocytes, la présence de leucocytes immatures et une schizocytose inconstante. La thrombopénie manque une fois sur cinq, le taux de leucocytes est variable (1). Au plan biochimique, les phosphatases alcalines et les lactates déshydrogénases sont franchement augmentées à plus de 10 fois la valeur normale; on note par ailleurs l'élévation des transaminases et une hémolyse est fréquemment observée. L'étude de la moelle osseuse affirme le diagnostic. Les ponctions médullaires sont volontiers infructueuses ou obtiennent une moelle d'aspect laqué, séro-sanguinant ou clair. Particulièrement déroutants pour le médecin réalisant la ponction médullaire (ce fût notre expérience), ces « incidents techniques » méritent d'être connus en Afrique car ils sont particulièrement évocateurs du diagnostic de NME. Le myélogramme montre alors des éléments myéloïdes en désintégration (caryolyse, caryorrhexie, picnose), ainsi que des fantômes cellulaires sur un fond de substance amorphe éosinophile. La biopsie ostéomédullaire révèle la perte de l'architecture médullaire osseuse avec disparition des ostéoblastes et des ostéoclastes, la réduction massive des espaces graisseux et la présence d'éléments myéloïdes nécrotiques.

La drépanocytose est l'une des principales causes bénignes de NME (1). Cette complication reste exceptionnelle puisqu'à notre connaissance, seulement 8 cas ont été publiés entre 1990 et 2000 (5-8). Le tableau en résumé les caractéristiques cliniques et biologiques ainsi que celles de notre patient. La NME atteint plus volontiers les sujets atteints de drépanocytose homozygote (5, 6), mais sa survenue est possible, quoique très rare, sur drépanocytose hétérozygote ou sur double hétérozygotie S/β, S/E,

S/C ou S/D (2,7-9). Elle est exceptionnellement révélatrice de l'hémoglobinopathie (7,10) comme dans notre observation. La NME semble résulter de l'extension brutale d'une ischémie médullaire osseuse focale par microthromboses d'origine mécanique sur agrégats d'hématies falciformes, lors d'une crise vaso-occlusive non contrôlée pendant plusieurs jours. Divers processus inducteurs ont été identifiés, parfois intriqués : infection aiguë par le parvovirus B19 (1,5,8), bactériémie avec choc, coagulopathie de consommation (7), exsanguinotransfusion partielle pré-chirurgicale (5).

Chez le sujet atteint d'une drépanocytose, le diagnostic de NME doit être discuté comme les autres causes d'anémie aiguë : séquestration splénique, allo-immunisation post-transfusionnelle, paludisme, hémolyse sur déficit en G6PD, érythroblastopénie due au parvovirus B19 ou à une carence en folates (5). L'hypothèse d'une NME est suggérée particulièrement par des douleurs ostéocopes diffuses et fébriles, le caractère à la fois brutal, profond et arégénératif de l'anémie, une franche élévation du ratio érythroblast/leucocytes et des phosphatases alcalines ainsi qu'une très forte élévation des lactates déshydrogénases, plus discriminante que les autres signes d'hémolyse. Ces éléments imposent en urgence l'étude de la moelle osseuse par ponction et/ou biopsie (8). Les techniques d'imagerie osseuse, imagerie par résonance magnétique et scintigraphie à l'indium, n'ont pas de place diagnostique en urgence mais sont utiles pour évaluer et surveiller l'extension de la nécrose (5).

Dès que le diagnostic est posé, le traitement d'urgence comporte trois volets non spécifiques : transfusion de concentrés érythrocytaires phénotypés déleucocytés, traitement de la crise vaso-occlusive (oxygénation, hydratation et alcalinisation) et traitement d'une éventuelle infection associée. Une supplémentation prolongée en acide folique est toujours indiquée. A l'inverse des NME secondaires aux hémopathies et aux cancers, l'évolution est souvent favorable avec un faible taux de mortalité. L'embolie graisseuse pulmonaire est la principale cause de décès lors de NME sur drépanocytose, justifiant une surveillance initiale de la fonction respiratoire (5, 8). Il est possible de voir des complications bactériennes précoces, à type de pneumopathie ou d'arthrite comme chez notre patient (5) mais leur pathogénie est incertaine : neutropénie transitoire, iatrogénie, surinfection de nécrose. Au plan hématologique, la récupération est progressive sur plusieurs mois. Plaquettes et leucocytes se normalisent en quelques jours tandis qu'apparaissent une érythroblastose circulante et une réticulocytose majeure, les marqueurs d'hémolyse et les phosphatases alcalines régressent en 2 à 4 semaines, le retour à l'état basal du taux d'hémoglobine est obtenu en 2 à 6 mois. La régénérescence médullaire s'amorce dès la deuxième semaine avec érythroblastose majeure, la repopulation médullaire est progressive en plusieurs mois ainsi qu'en atteste la scintigraphie à l'indium, examen non vulnérant (5).

Souvent méconnue, la NME du patient drépanocyttaire présente des caractéristiques cliniques et biologiques qui la distinguent des autres causes d'anémie aiguë. L'affirmer par le myélogramme permet l'instauration d'une thérapeutique adaptée, permettant de franchir la phase critique.

RÉFÉRENCES

- 1 - JANSSENS AM, OFFNER FC, VAN HOVE WZ - Bone marrow necrosis. *Cancer* 2000 ; **88** : 1769-1780.
- 2 - KIRALY JF, WHEBY MS - Bone marrow necrosis. *Am J Med* 1976 ; **60** : 361-368.
- 3 - DUNN P, SHIH LY, LIAW SJ, SUN CF - Bone marrow necrosis in 38 adult cancer patients. *J Formos Med Assoc* 1993 ; **92** : 1107-1110.
- 4 - RANAGHAN L, MORRIS TCM, DESAI ZR, MARKEY GM - Bone marrow necrosis. *Am J Hematol* 1994 ; **47** : 225-228.
- 5 - GODEAU B, BACHIR D, RANDRIANJOHANNY A *et Coll* - Nécrose médullaire étendue et syndromes drépanocytaires majeurs. *Rev Med Interne* 1994 ; **15** : 25-29.
- 6 - ATAGA KI, ORRINGER EP - Bone marrow necrosis in sickle cell disease : a description of three cases and a review of the literature. *Am J Med Sci* 2000 ; **320** : 342-347.
- 7 - ROSE C, IZYDORCZYK V, SAULNIER F, CAMBIER N *et Coll* - Etiologies multiples d'une nécrose médullaire étendue chez une patiente drépanocytaire. *Rev Med Interne* 1994 ; **15** : 72-73.
- 8 - EICHHORN RF, BUURKE EJ, BLOK P *et Coll* - Sickle cell-like crisis and bone marrow necrosis associated with parvovirus B19 infection and heterozygosity for haemoglobins S and E. *J Intern Med* 1999 ; **245** : 103-106.
- 9 - PARDOLL DM, RODEHEFFER RJ, SMITH RRL, CHARACHE S - Aplastic crisis due to extensive bone marrow in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1982 ; **142** : 2223-2225.
- 10 - HOCQUELOUX L, BACHIR D, DANIEL MTH, MOLINA JM - Drépanocytose majeure révélée à l'âge adulte par une nécrose médullaire. *Presse Med* 2002 ; **31** : 400-401.

Bulletin d'Abonnement

Revue Médecine Tropicale

IMTSSA

BP 46 - Le Pharo - 13998 MARSEILLE - ARMEES •

Tel. : 04 91 15 01 47 • Fax : 04 91 15 01 29 • e-mail : imtssa.medtrop@wanadoo.fr

Service Abonnements • Tel. 04 91 15 01 23

NOM et Prénoms :
Profession :
(ou désignation de l'Etablissement)
Adresse :
.....
(destinataire de la Revue) :
.....

Date et Signature

Les abonnements débutent à la date de la commande. Ils assurent le service de quatre numéros annuels et donnent droit aux numéros spéciaux susceptibles d'être publiés en cours d'année.

Tarif d'abonnement 2004 (*Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus*) **40 €**
Prix d'un numéro **8 €**

Règlement

- Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de : **Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA**, Parc du Pharo, BP 46, 13998 Marseille-Armées, France.
- Par virement à : Domiciliation : **TPMARSEILLE**, n° banque : **10071**, n° guichet : **13000**, n° compte : **00001005337**, RIB **38**