



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Cas clinique

## Ré-irradiation de compression médullaire sur foyer d'hématopoïèse extra médullaire : présentation d'un cas



### *Re-irradiation of bone marrow compression on a focus of extra medullary hematopoiesis: Presentation of a case*

G. Bernard<sup>a</sup>, A. Bennassi<sup>a</sup>, J. Dereme<sup>b</sup>, M. Ozsahin<sup>a</sup>, R. Kinj<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de radio-oncologie, centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV), rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse

<sup>b</sup> Service d'hématologie, centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV), rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 19 May 2022

Received in revised form 15 June 2022

Accepted 14 July 2022

##### Mots clés:

Beta-thalassémie

Compression médullaire

Hématopoïèse extra médullaire

Radiothérapie

##### Keywords:

Beta-thalassemia

Medullary compression

Extra medullary hematopoiesis

Radiotherapy

#### RÉSUMÉ

Nous présentons le cas d'un patient de 40 ans, atteint de  $\beta$ -Thalassémie majeure, qui a bénéficié à trois reprises entre 2016 et 2020, de radiothérapies palliatives à visée décompressive dans des foyers d'hématopoïèse extra médullaire intra-canaux symptomatiques. Nous avons délivré une radiothérapie normo-fractionnée, de 10 Gy en cinq fractions dans les vertèbres T4 à T10 et L3 à S2, 20 Gy en dix fractions dans les vertèbres C7 à T11, et 12 Gy en six fractions dans les vertèbres C7 à T9. Le traitement a été bien toléré avec récupération complète de la symptomatologie lors des deux premières irradiations, et récupération quasi complète après la troisième irradiation.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

#### ABSTRACT

We present the case of a 40-year-old patient with  $\beta$ -Thalassemia major who underwent decompressive palliative radiotherapy on symptomatic intracanal extra medullary hematopoiesis on three occasions between 2016 and 2020. We delivered normo-fractionated radiotherapy at a dose of 10 Gy in five fractions on vertebrae T4 to T10 and L3 to S2, 20 Gy in ten fractions on vertebrae C7 to T11, and 12 Gy in six fractions on vertebrae C7 to T9. The treatment was well tolerated with complete recovery of the symptomatology during the first two irradiations, and almost complete recovery after the 3rd irradiation.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

L'hématopoïèse extra-médullaire est une réponse compensatoire physiologique à l'insuffisance de la production médullaire devenant incapable de répondre aux besoins systémiques [1].

Elle est diagnostiquée dans beaucoup de pathologies hématologiques comme la myélofibrose, la polycythemia vera, la leucémie, le lymphome, avec cependant comme étiologie la plus fréquente les anémies chroniques comme la thalassémie, la drépanocytose, la sphérocytose héréditaire [2].

Les foyers d'hématopoïèse extra-médullaire peuvent se retrouver dans divers organes comme le foie, la rate, le thymus, le cœur, les seins, la prostate, les reins, les surrénales, la peau, les nerfs crâniens ou l'espace épidermal [3–6].

\* Auteur correspondant.

E-mail address: [remy.kinj@chuv.ch](mailto:remy.kinj@chuv.ch) (R. Kinj).

Les atteintes rachidiennes intracanales symptomatiques ont tendance à concerner principalement la région thoracique, et dans une moindre mesure la région lombaire. La raison de cette préférence est incertaine, mais probablement du fait d'un espace sous-arachnoïdien et canalaire rachidien étroit dans cette région à mobilité limitée, un petit foyer de tissu hématopoïétique intrarachidien peut plus aisément provoquer une compression médullaire à ce niveau [7,8].

La prise en charge des compressions médullaires dues à une hématopoïèse extra-médullaire est controversée, et inclus les transfusions sanguines, les chirurgies décompressives et la radiothérapie. Ces modalités pouvant être utilisées seules ou en combinaison [2].

La dose totale et le fractionnement du traitement de radiothérapie n'est pas clairement établie, le principe de la dose minimale efficace est très généralement appliqué, consistant en une dose allant de 10 à 30 Gy en fractionnement de 2 Gy par séance [9].

Nous présentons les observations d'un patient ayant bénéficié de trois irradiations itératives en rapport avec une hématopoïèse intracanales extra médullaire compressive symptomatique.

## 2. Présentation du cas clinique

Il s'agit d'un patient de 40 ans, connu depuis la naissance pour une  $\beta$ -Thalassémie majeure, avec un besoin transfusionnel estimé à 230 ml/kg/année, responsable de multiple comorbidité secondaire en lien aux transfusions hebdomadaires (cardiopathie rythmique avec flutter et fibrillation atriale nécessitant la pose d'un *pacemaker*, d'une hépatite C post-transfusionnelle, d'une hémossidérose secondaire compliquée d'un pan-hypopituitarisme, d'une cirrhose hépatique et d'un diabète, et d'une allo-immunisation érythrocytaire dans les systèmes Kell, Bg et Vw).

Il souffrait en 2016 d'une parésie spastique avec troubles sensitifs en dessous du métamère T8, accompagnée d'un syndrome cordonal postérieur et de troubles sphinctériens. Une IRM rachidienne n'étant pas faisable en raison du port d'un *pacemaker* non-compatible, il a bénéficié d'une scanographie, complétée par une scintigraphie avec anticorps anti-granulocytes. Ces examens ont retrouvé des nodules para-rachidiens de T3 à T11 et également de L4 à S1, associés à des lésions intracanales postérieures de D4 à D10 et de L3 à S2.

Au vu de la comorbidité multiple du patient, une intervention neuro-chirurgicale a été considérée trop risquée. Il a bénéficié alors d'une radiothérapie palliative à visée décompressive de 10 Gy en cinq fractions de 2 Gy dans l'ensemble des foyers des vertèbres T4 à T10 et de L3 à S2, au moyen de photons 6 MV avec une planification d'archthérapie volumétrique modulée (VMAT), avec une résolution complète des symptômes.

Un an plus tard, en 2017, le patient a souffert d'un nouvel épisode de troubles sphinctériens et sensitifs thoraco-abdomino-pelviens et d'une para-parésie plus marquée à gauche.

Une myélo-scanographie a été réalisée, retrouvant une masse tissulaire intracanales compressive de C7 à T11, correspondant à une zone ayant été partiellement irradiée.

Une seconde radiothérapie est alors réalisée dans ces lésions, à la dose de 20 Gy en dix fractions de 2 Gy, au moyen de photons 10 MV avec une planification de VMAT. La dose maximale cumulée sur la moelle est alors de 31,1 Gy. Nous observons alors rapidement une résolution complète des symptômes.

Par la suite le patient a continué de bénéficier de transfusions sanguines régulières, toutes les deux semaines, avec un contrôle total des symptômes neurologiques.

Trois ans plus tard, en 2020, devant l'apparition de nouveaux troubles sphinctériens et d'une para-parésie des membres

inférieurs, avec une prédominance du membre inférieur gauche, une imagerie a été réalisée en urgence. Le patient ayant bénéficié du remplacement de son ancien *pacemaker* par un boîtier IRM compatible, nous avons réalisé une IRM. Celle-ci a montré un effet de masse intracanales prédominant au niveau C7 à T9 correspondant à une compression médullaire sévère et associée à une myélopathie.

Le patient bénéficie d'une troisième radiothérapie palliative en zone irradiée à la dose de 12 Gy en six fractions de 2 Gy, de C7 à T9, au moyen de photons 6 MV avec une planification de VMAT. La dose dans canal médullaire, après la sommation des trois traitements, était au maximum à 43,1 Gy, respectant ainsi les contraintes d'une dose maximale à la moelle inférieure à 45 Gy [10].

Lors de notre dernier contrôle en 2021, le patient décrivait une amélioration de l'ensemble des symptômes, avec cependant une persistance d'une faible parésie du membre inférieur gauche d'évolution stable.

## 3. Discussion

La  $\beta$ -thalassémie est une hémoglobinopathie héréditaire caractérisée par un déficit total ( $\beta 0$ ) ou partiel ( $\beta +$ ) de synthèse des chaînes de bêta-globine de l'hémoglobine [11].

L'HE est une complication fréquente chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire ou majeure. Elle se développe plus fréquemment au niveau du parenchyme hépatique, splénique ou ganglionnaire, et très rarement au niveau surrénalien, rénale, tissu adipeux et la peau [3–6].

Le premier cas documenté d'hématopoïèse extra-médullaire rapporté par Guizzetti et al. en 1912 [12].

L'atteinte intramédullaire épurale d'hématopoïèse extra-médullaire est rare, avec le premier cas recensé en 1954 par Gatto et al. et avec une prédominance homme/femme de cinq pour un [13,14]. Celle-ci se caractérise principalement par des douleurs rachidiennes associés à des signes neurologiques variant en fonction de l'étage atteint.

Les diagnostics différentiels sont les tumeurs neurologiques, les métastases ou les abcès périurax.

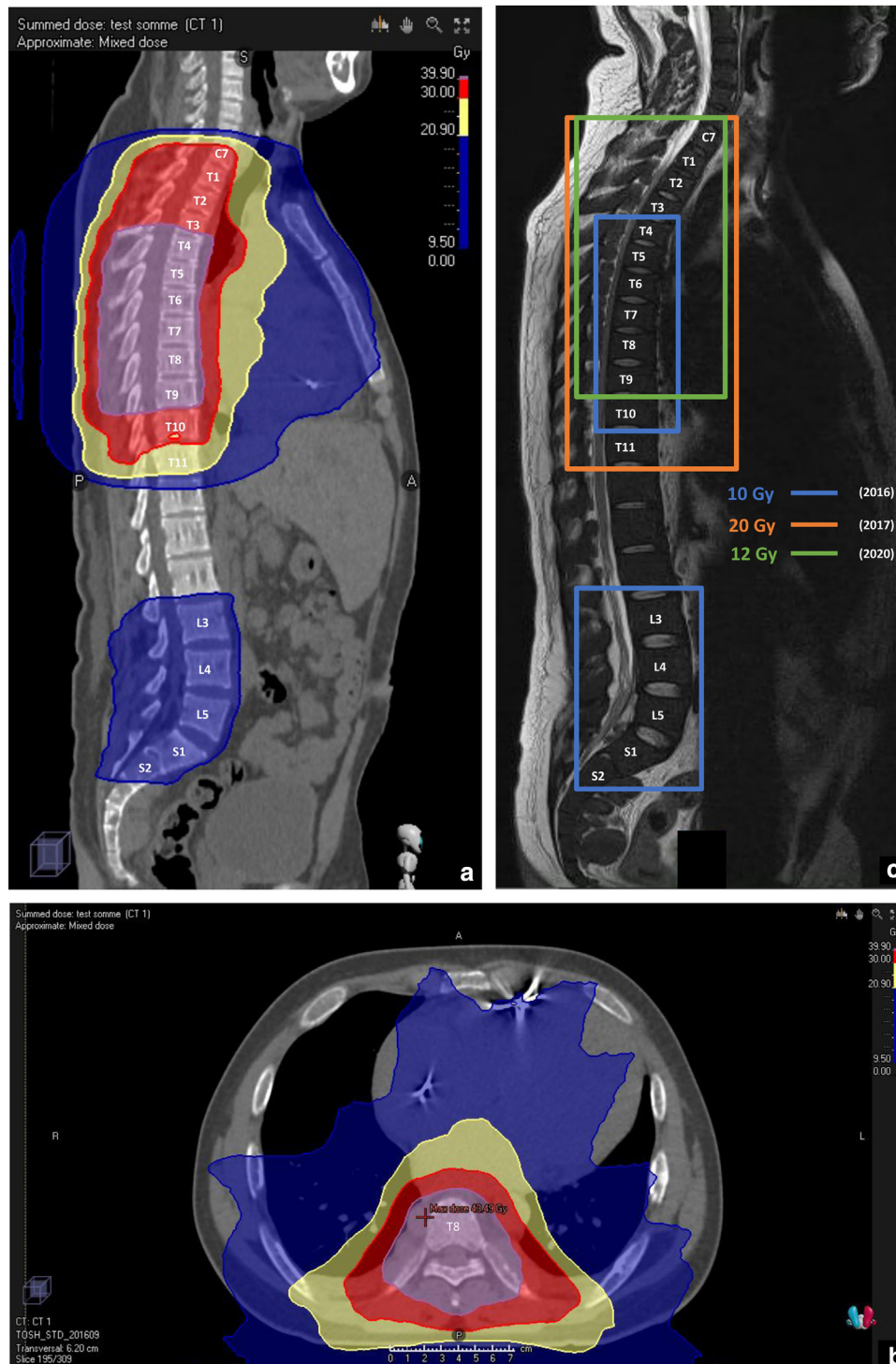
Le bilan diagnostic se base sur un examen clinique complet, associé à un bilan d'imagerie (l'IRM étant l'examen à privilégier). Une preuve histologique n'est nécessaire qu'en cas de doute diagnostique ou lors de compression médullaire sévère qui nécessite alors une laminectomie en urgence.

Il n'existe pour l'heure pas de standard dans la prise en charge thérapeutique. Elle consiste actuellement en trois modalités, qui peuvent être utilisés séparément ou en association, qui sont : la transfusion sanguine répétée, la chirurgicale décompressive ou la radiothérapie [2].

Le principe des transfusions sanguines répétées est de réaliser un rétrocontrôle négatif de la production d'érythropoïétine permettant ainsi la limitation de la production sanguine par les foyers extra médullaires symptomatiques. Nous pensons que cette prise en charge est plutôt à considérer en association avec la radiothérapie ou la chirurgie, du fait du potentiel délais d'action des transfusions et de l'urgence clinique du patient. Il a toutefois été démontré une efficacité des transfusions seules, associée ou non à de l'hydroxyurée [15,16].

La prise en charge neurochirurgicale de décompression, à l'avantage de permettre une résolution immédiate de la compression et des symptômes associés. Le principal inconvénient de cette technique est le risque d'une hémorragie sévère chez un patient très souvent anémique.

Pour ce qui est de la radiothérapie des compressions médullaires sur foyers d'hématopoïèses secondaire, peu de cas sont recensés dans la littérature avec actuellement moins d'une centaine



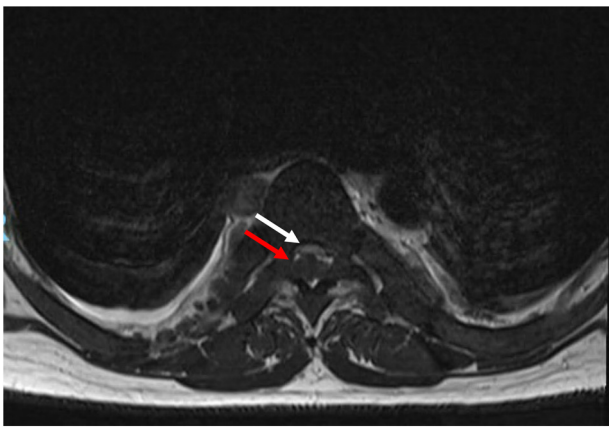
**Fig. 1.** Dose totale de radiothérapie, coupe sagittale (a). Dose totale de radiothérapie, Dmax en coupe axiale (b). Localisation de la sommation de dose (c). Dose summation location. Schéma de répartition des différentes séquences de radiothérapie. En bleu, première irradiation (mai 2016), à la dose de 10 Gy, en cinq fractions de 2 Gy dans les vertèbres de T4 à T10 et de L3 à S2. En orange, deuxième irradiation (juin 2017), à la dose de 20 Gy en dix fractions de 2 Gy dans les vertèbres C7 à T11. En vert, troisième irradiation (octobre 2020), à la dose de 12 Gy en six fractions de 2 Gy dans les vertèbres C7 à T9.

Total radiation dose, sagittal slice (a). Total radiation dose, Dmax axial slice (b). Dose summation location (c).

depuis 1954 [13]. Il n'existe actuellement pas de recommandation quant à la dose totale et le fractionnement à utiliser. Une revue de la littérature de Salehi et al. publiée en 2004, rapportait l'utilisation de doses totales entre 10 et 30 Gy, en fractionnement de 2 Gy, chez 35 patients entre 1975 et 2001. Ces doses totales semblent performantes dans le contrôle des symptômes [17].

Le cas présenté est, à notre connaissance, le premier cas ayant bénéficié au total trois irradiations rachidiennes itératives sur différentes localisations d'HE (Figs. 1 et 2).

La myélopathie post-radique est un effet secondaire rare car évitable si l'on respecte une bonne délimitation d'organe ainsi que les contraintes de doses sur la moelle, avec une dose maximale dans la moelle de moins de 45 Gy. Le référentiel Record 2022 associe



**Fig. 2.** Localisation de foyer secondaire d'hématopoïèse intra-médullaire en 2020. Coupe axiale d'IRM en séquence T2, avec le foyer d'hématopoïèse secondaire (flèche rouge), et la moelle épinière (flèche blanche).

*Location of secondary lesion of intramedullary hematopoiesis in 2020.*

une méthode de calcul permettant de prendre en compte le facteur d'oubli des structures nerveuses en fonction du laps de temps entre plusieurs irradiations [18].

En utilisant la formule de récupération lente (BED [Biologically Effective Dose] dans l'organe multipliée par 0,05, multipliée par le nombre d'année entre chaque irradiation), nous obtenons après les irradiations actuelles à une BED résiduelle utilisable de 11,6 Gy au niveau T4-T9, 29,6 Gy au niveau C7-T3 et 32 Gy en regard de T10. Ce calcul nous permet d'attester de la faisabilité de ses réirradiations en toute sécurité concernant la toxicité médullaire.

À titre comparatif, Nieder et al. rapportent des myélopathies post-radiques à des BED cumulées de 135,5 Gy (en équivalent de dose de 2 Gy) quand l'intervalle entre deux irradiation est de moins de 6 mois [19].

Il est difficile de définir, dans notre situation, une dose totale optimale efficace, car différentes doses totales ont permis un contrôle relatif ou total des lésions irradiées. Toutefois, une stratégie d'irradiation à une dose minimale efficace est à privilégier, avec une dose de 10 Gy, en cinq fractions de 2 Gy. Dans le cas de récidence, il s'agit de réaliser des irradiations répétées sans dépasser la dose de tolérance de la moelle épinière, estimé à 45 Gy en fractionnement de 2 Gy, permettant ainsi d'éviter la survenue de toxicité médullaire tardive [10]. L'usage de la protonthérapie pourrait être discuté pour limiter la toxicité médullaire. Cependant compte tenu de la localisation des volumes cibles au contact de la moelle et compte tenu de la marge d'incertitude de 2–3 mm lors de la planification, le risque de myélopathie post radique ne serait pas diminué dans ce cas particulier. De plus, la dose relative biologique (RBE) usuelle de 1,1 semble majorée pour les tissus neurologiques et serait plutôt de 1,18, ne permettant pas de diminuer le risque de toxicité médullaire pour ce patient [20]. Le recours à la protonthérapie pourrait s'avérer plus intéressant dans l'optique d'une épargne des structures cardiaques. En effet, un dose l'artère interventriculaire antérieure (IVA) reçoit ici une dose cumulée moyenne de 8,0 Gy et le nœud sino-atrial une dose cumulée moyen de 14,7 Gy. S'il s'avérait nécessaire de procéder à une nouvelle irradiation en zone thoracique, l'usage de la protonthérapie pourrait être discuté. Elle permettrait de limiter les doses cumulées concernant les structures cardiaques pour limiter la dose moyenne à l'IVA à moins de 10 Gy et de réduire la dose au nœud sino-atrial [21]. Cette réduction de dose comparativement à une photonthérapie classique serait particulièrement intéressante chez ce patient aux antécédents de cardiopathie rythmique avec flutter et fibrillation atriale.

Par ailleurs, l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique n'a pas été retenue compte tenu des atteintes pluri-étagées et diffuses

des foyers d'hématopoïèse dans un contexte symptomatique palliatif.

Du fait de sa rareté diagnostique et en l'absence d'études prospectives, la prise en charge doit être individualisée tout en considérant l'état général du patient, l'étendue de l'infiltration et les signes cliniques et doit être discuter de manière pluridisciplinaire.

#### 4. Conclusion

L'hématopoïèse extra-médullaire intracanaulaire est une pathologie rare, pouvant occasionner d'importantes séquelles neurologiques. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique, dont trois modalités de traitements, la chirurgie décompressive, la radiothérapie, mais également les transfusions sanguines, sont actuellement reconnues dans sa prise en charge.

La radiothérapie présente un avantage du fait de sa rapidité d'action, avec une efficacité retrouvée à une dose totale faible, de 10 Gy en cinq fractions de 2 Gy. Elle permet ainsi un bon contrôle local sans effet secondaire et ouvre la possibilité de ré-irradiation en toute sécurité sur terrain irradié en respectant les contraintes de doses aux organes à risques.

Dans le cas présenté, nous avons ainsi pu réaliser trois irradiations successives dans des terrains avec recoupe d'irradiations, en utilisant des doses totales différentes, permettant un bon contrôle local et une résolution de la majorité des symptômes.

Il n'existe pour l'heure pas de consensus dans la prise en charge de compression médullaire sur foyer d'hématopoïèse extra médullaire, cette décision doit donc être prise en concertation pluridisciplinaire, au cas par cas.

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Contribution des auteurs

Les auteurs n'ont pas précisé leurs contributions à ce travail.

#### References

- [1] Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37:12–20.
- [2] Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010;19:871–8.
- [3] Aessopos A, Tassiopoulos S, Farmakis D, Moysakakis I, Kati M, Polonifi K, et al. Extramedullary hematopoiesis-related pleural effusion: the case of  $\beta$ -Thalassemia. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2037–43.
- [4] Chuang CK, Chu SH, Fang JT, Wu JH. Adrenal extramedullary hematopoietic tumor in a patient with beta-thalassemia. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 1998;97:431–3.
- [5] Kumar A, Aggarwal S, Noel de Tilly L. Case of the season. *Semin Roentgenol* 1995;30:99–101.
- [6] Brannan: Extramedullary hematopoiesis in anemias - Google Scholar [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Extramedullary%20hematopoiesis%20in%20anemias&journal=Bull%20Johns%20Hopkins%20Hosp&volume=41&pages=104-135&publication\\_year=1927&author=Brannan%20CD](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Extramedullary%20hematopoiesis%20in%20anemias&journal=Bull%20Johns%20Hopkins%20Hosp&volume=41&pages=104-135&publication_year=1927&author=Brannan%20CD).
- [7] Luyendijk W, Went L, Schaad HDG. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in homozygous thalassemia: case report. *J Neurosurg* 1975;42:212–6.
- [8] Parsa K, Oreizy A. Nonsurgical approach to paraparesis due to extramedullary hematopoiesis. Report of two cases. *J Neurosurg* 1995;82:657–60.
- [9] Cario H, Wegener M, Debatin KM, Kohne E. Treatment with hydroxyurea in thalassemia intermedia with paravertebral pseudotumors of extramedullary hematopoiesis. *Ann Hematol* 2002;81:478–82.
- [10] Boisselier P, Racadot S, Thariat J, Graff P, Pointreau Y. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains: moelle épinière et plexus brachial. *Can Radiother* 2016;20:459–66.
- [11] RESERVES IUTD. Orphanet: Bêta thalassémie [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC.Exp.php?Lng=FR&Expert=848>.
- [12] Bourne G. *Calcification and Physiology*. France: Elsevier; 2012 [601 p].



- [13] Gatto I, Terrana V, Biondi L. [Compression of the spinal cord due to proliferation of bone marrow in epidural space in a splenectomized person with Cooley's disease]. *Haematologica* 1954;38:61–76.
- [14] Issaragrisil S, Piankijagum A, Wasi P. Spinal cord compression in thalassemia: report of 12 cases and recommendations for treatment. *Arch Intern Med* 1981;141:1033–6.
- [15] Tai SM, Chan JSH, Ha SY, Young BWY, Chan MSM. Successful treatment of spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoietic mass by hypertransfusion in a patient with thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:317–21.
- [16] Chehal A, Aoun E, Koussa S, Skoury H, Koussa S, Taher A. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine* 2003;28 [E245].
- [17] Salehi SA, Koski T, Ondra SL. Spinal cord compression in beta-thalassemia: case report and review of the literature. *Spinal Cord* 2004;42:117–23.
- [18] Noël G, Antoni D. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2022;26:59–75.
- [19] Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1446–9.
- [20] Zhang YY, Huo WL, Goldberg SI, Slater JM, Adams JA, Deng XW, et al. Brain-specific relative biological effectiveness of protons based on long-term outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma. In: *Int J Radiation Oncol Biol Physics* 2021:984–92 [Elsevier Inc.].
- [21] Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol* 2019;195.