

A woman with dark hair tied back, wearing a white lab coat over a dark grey top, is smiling and looking towards the camera. In the background, a large, white Siemens medical machine is visible, with a blue-lit interior. The Siemens logo is also visible on the machine.

SIEMENS

www.healthcare.siemens.fr

Bulletin Hématologie n°13

Des réponses pour la vie.

Anomalie de distribution des globules rouges et pathologie constitutionnelle de la membrane du globule rouge

Catherine Settegrana¹, Odile Fenneteau², Lydie Da Costa² et Karim Maloum¹
Juin 2013

¹ Service d'Hématologie Biologique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

² Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Robert Debré, Paris

Clinique :

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin d'origine iranienne, né à terme, à 39 semaines d'aménorrhée, hospitalisé en unité de néonatalogie à J2 de vie pour prise en charge d'un ictère néonatal. L'examen clinique est sans particularité. L'enfant est alimenté par allaitement maternel ou artificiel. La bilirubine totale est à 217 $\mu\text{mol/L}$ (Valeurs usuelles : 2-17) avec 10 $\mu\text{mol/L}$ de bilirubine conjuguée.

Hémogramme :

L'hémogramme retrouve pour l'âge une hyperleucocytose, une anémie microcytaire hypochrome et un nombre normal de plaquettes. Les courbes de distribution des globules rouges en volume et en teneur en hémoglobine sont atypiques avec une double population franche liée à une population anormale de globules rouges de petite taille (volume inférieur à 60 fL) ce qui rend compte de l'augmentation de l'index de distribution des hématies (CVGR ou IDRCV en %). Ces distributions génèrent de nombreuses alarmes érythrocytaires :

ANISOCYTOSE +++
ANISOCHROMIE +++
MICROCYTES +++
MACROCYTES +++
HYPOCHROMIE +++
HYPERCHROMIE +

Les réticulocytes sont à 434 G/L à J2, 159 G/L à J4 et 70 G/L à J8. Le VGM est à 89.9 fL à J4 et à 83.4 fL à J8.

Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin après coloration de May-Grünwald-Giemsa est indispensable devant ces résultats de l'automate ADVIA® 2120 afin de préciser les anomalies morphologiques érythrocytaires.

On retrouve une importante anisopoïkilocytose avec un contingent notable d'hématies fragmentées correspondant à la population érythrocytaire de petite taille observée à gauche du graphe de distribution. On retrouve également quelques sphérocytes et quelques elliptocytes (Figure 1). Ces derniers ne font pas partie de la poïkilocytose habituellement observée chez les nouveau-nés mais il est difficile à cet âge de distinguer une forme simple d'elliptocytose héréditaire (EH) avec poïkilocytose normale du nouveau-né, d'une forme sévère d'EH ou pyropoïkilocytose (PPH) caractérisée par la présence d'hématies fragmentées.

Cet aspect sanguin associant des elliptocytes peu nombreux et hématies fragmentées et quelques sphérocytes est très en faveur d'une elliptocytose avec hématies fragmentées ou PPH.

Pour aller plus loin, un bilan éktyctométrique et de biologie moléculaire à la recherche du polymorphisme alpha-Lely est nécessaire.

Il est à noter que, dans ce cas, les hématies fragmentées n'interfèrent pas sur la numération des plaquettes grâce à la technologie optique de numération des globules rouges et des plaquettes.

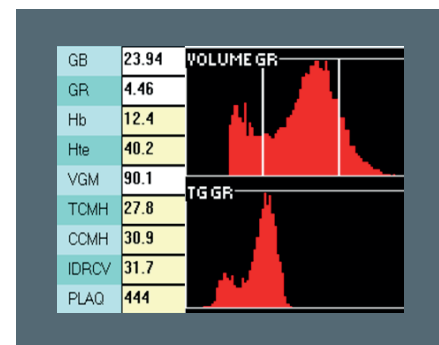
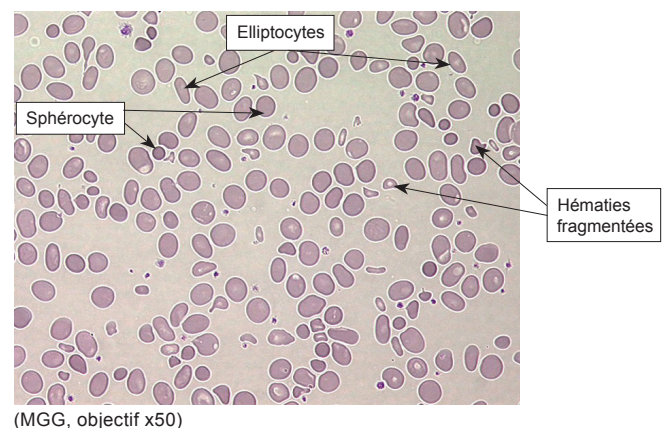


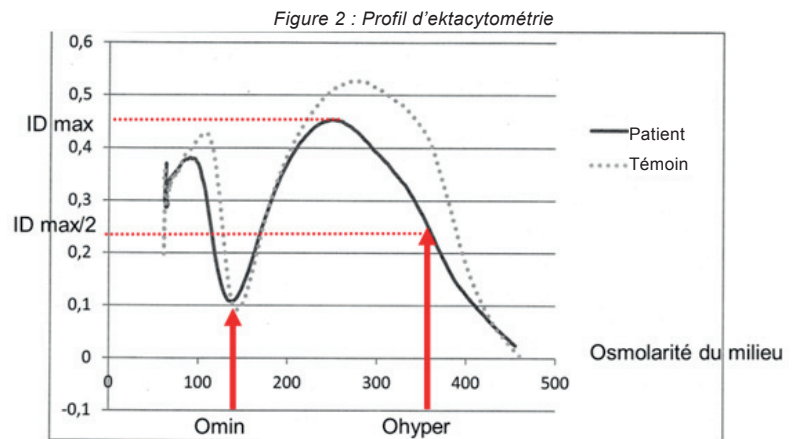
Figure 1 : Frottis sanguin



Examens complémentaires :

• Ektacytométrie :

Le diagnostic des anomalies constitutionnelles de la membrane des globules rouges et en particulier celui des elliptocytoses héréditaires repose sur l'ektacytométrie (mesure à l'aide d'un viscosimètre à diffraction LASER de la déformabilité des globules rouges soumis à un gradient osmotique et à des forces de cisaillements) (LoRRca MaXsis service d'Hématologie Biologique, Hôpital R. Debré, Paris). L'index de déformabilité maximale (IDmax) à 0.453 ID, nettement diminué pour un nouveau-né en comparaison d'un nouveau-né du même âge et la normalité des points Omin (138 mosm/kg) et Ohyper (364 3osm/kg) avec la présence d'un épaulement de la courbe ektacytométrique sont compatibles avec une courbe d'elliptocytose (Figure 2). L'épaulement obtenu sur le LoRRca MasXsis est moins trapézoïdal que sur les anciennes générations d'ektacytomètre mais le profil d'une EH affiche toujours cet aspect d'épaulement.



• Recherche du polymorphisme alpha-Lely :

Dans le bilan de cette anémie hémolytique évocatrice d'une elliptocytose héréditaire avec fragmentation, il est important de rechercher un polymorphisme alpha-Lely. Ce dernier associé en *trans* d'une mutation elliptocytogène du gène alpha de la spectrine est en effet responsable d'une EH sévère ou PPH. Cette mutation a été retrouvée à l'état hétérozygote dans ce cas ce qui confirme le diagnostic de PPH. Une étude génétique des parents va être réalisée pour compléter le bilan moléculaire et étudier la transmission de la maladie dans cette famille.

Discussion :

Les elliptocytoses héréditaires (EH) sont des anomalies constitutionnelles de la membrane des globules rouges. La sphérocytose, la stomatocytose héréditaire, et l'ovalocytose Mélanésienne complètent avec l'elliptocytose, cet ensemble de pathologies constitutionnelles de la membrane érythrocytaire.

Les EH sont le plus souvent de transmission autosomale dominante et sont caractérisées par la présence d'elliptocytes sur le frottis sanguin.

Leur prévalence est plus importante en Afrique de l'Ouest en région d'endémie palustre (prévalence de 2%). Les patients atteints d'EH sont le plus souvent asymptomatiques ; environ 10% d'entre eux présentent une anémie modérée à sévère avec un variant particulièrement sévère, la pyropoikilocytose héréditaire (PPH) caractérisée par une fragmentation importante des hématies. La forme sévère d'elliptocytose est soit liée à une mutation homozygote de la protéine 4.1 soit à l'association d'une mutation elliptocytogène sur un allèle alpha-spectrine et en *trans* de cet allèle, du polymorphisme alpha-Lely. Les EH sont liées à des défauts d'interaction horizontale entre les protéines du cytosquelette des globules rouges (défaut d'interaction des dimères de spectrine ou du complexe spectrine-actine-protéine 4.1) (Figure 3).

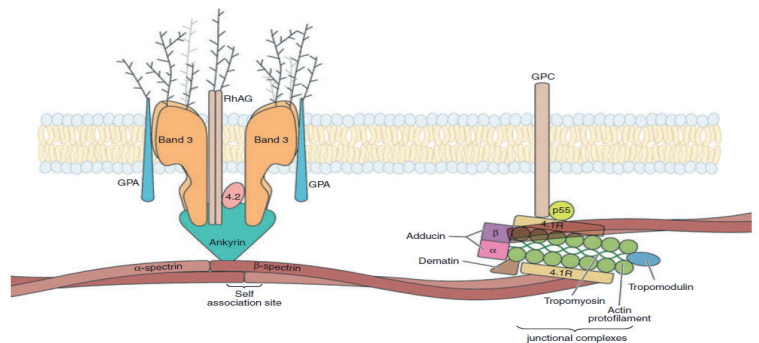


Figure 3 : Représentation schématique de la membrane érythrocytaire (d'après An et Mohandas, 2008)

La sévérité de la maladie est liée au degré d'instabilité mécanique de la membrane et à la perte de surface membranaire en résultant. Comme dans la sphérocytose héréditaire, la splénectomie réduit la sévérité de l'anémie en prolongeant la survie des hématies fragmentées mais elle ne doit être envisagée que dans les formes sévères après 5 ans et avec les précautions d'usage vis-à-vis des infections à germes encapsulés. Très peu de patients atteints d'EH nécessitent ce traitement chirurgical.

En période néonatale, une EH peut se présenter sous une forme sévère avec fragmentation importante qui s'atténue au cours de la première année de vie. Un suivi durant les 2 premières années de vie avec une NFS + réticulocytes et frottis sanguin est donc préconisé si une forme sévère est diagnostiquée tôt dans l'enfance. Le caractère transitoire de la sévérité de l'anémie pourrait être lié à une toxicité du 2,3-DPG en quantité augmentée dans les hématies des nouveau-nés du fait d'une plus faible affinité pour l'HbF.

Au total, la présence du polymorphisme alpha-Lely à l'état hétérozygote avec la présence sur le frottis sanguin d'elliptocytes peu nombreux et d'hématies fragmentées, et une courbe ektacytométrique caractéristique (diminution de la déformabilité maximale et épaulement) confirme le diagnostic d'elliptocytose héréditaire sévère avec fragmentation ou PPH chez ce nouveau-né.

Bibliographie :

- Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. W Barcellini, P Bianchi, E Fermo, F G. Imperiali, A P. Marcello, C Vercellati, A Zaninoni, A Zanella. Blood Transfus 2011;9:274-7.
- Mutation of erythrocyte membrane mechanical stability by 2,3-Diphosphoglycerate in the neonatal poikilocytosis/elliptocytosis syndrome. Mentzer WC Jr, Iarocci TA, Mohandas N, Lane PA, Smith B, Lazerson J, Hays T.J Clin Invest. 1987; 79(3):943-9.
- A variant of spectrin low-expression allele alpha LELY carrying a hereditary elliptocytosis mutation in codon 28. Randon J, Boulanger L, Marechal J, Garbarz M, Vallier A, Ribeiro L, Tamagnini G, Dhermy D, Delaunay J. Br J Haematol 1994;88(3):534-40.
- Disorders of red cell membrane. X An, N Mohandas. Br J Haematol 2008;141(3):367-75.

Siemens Healthcare Diagnostics fournit aux professionnels de la santé des hôpitaux, laboratoires centralisés, cabinets médicaux et services « critical care » les informations vitales dont ils ont besoin pour diagnostiquer, traiter et suivre efficacement leurs patients. Notre portefeuille innovant de solutions axées sur les performances et services d'assistance personnalisés garantit un flux de travail rationalisé, une efficacité opérationnelle optimisée et un pronostic amélioré.

Veuillez lire attentivement le manuel d'utilisation de l'équipement et/ou la notice d'utilisation du réactif.

© 2014, Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Order No. A91DX-BH13 -XC1-7700
02-2014 | Tous droits réservés |

Siemens Healthcare Diagnostics

Immeuble Grand Angle
9, boulevard Finot
93 527 Saint Denis cedex 2

Global Siemens Headquarters

Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Munich
Allemagne

Siemens Healthcare

Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Allemagne
Tél. : +49 9131 84-0
www.healthcare.siemens.com

Division Internationale

Siemens Healthcare Diagnostics
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5005
États-Unis d'Amérique
www.healthcare.siemens.com