

Un cas de forme atypique d'Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) **A case of an atypical form of Blackfan-Diamond Anemia (BDA)**

I.Jamai*¹, I.Talmcani¹, A. Djibrilla¹, M. Amrani¹.

¹Service d'hématologie CHU Hassan II de Fès.

* AUTEUR CORRESPONDANT: Imane Jamaï Amir, service d'hématologie CHU Hassan II de Fès.

Résumé :

L'Anémie de Blackfan -Diamond (ABD) est l'unique forme d'érythroblastopénie congénitale reconnue, ses mécanismes de survenue restent encore obscures. La découverte inattendue d'une protéine ribosomique « protéine ribosomique S19 (rps19) » a fait de cette pathologie une vedette des ribosomopathies. Cette mutation n'est retrouvée que chez 25 % des patients. Elle présente une grande variabilité clinique (forme typique et atypique), mais surtout pose un réel problème lié aux complications et à l'accessibilité thérapeutique dont l'allogreffe de la moelle reste le seul moyen curatif. Nous rapportons un cas atypique d'ABD révélé par un syndrome anémique chez un nourrisson, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès au Maroc.

Mots clés : Anémie de Blackfan-Diamond, CHU Hassan II Fès, Maroc.

Summary :

Blackfan-Diamond Anemia (BDA) is the only recognized form of congenital erythroblastopenia, its mechanisms of occurrence are still obscure. The unexpected discovery of a ribosomal protein "ribosomal protein S19 (rps19)" has made this pathology a star of ribosomopathies. This mutation is only found in 25% of patients. It presents a great clinical variability (typical and atypical form), but especially poses a real problem related to the complications and the therapeutic accessibility of which the allograft of the marrow remains the only curative means. We report an atypical case of BDA revealed by an anemic syndrome in an infant at the Hassan II University Hospital Center in Fes, Morocco.

Key words: Blackfan-Diamond Anemia, CHU Hassan II Fes, Morocco.

Date of Submission: 22-03-2020

Date of Acceptance: 09-04-2020

I. Introduction

L'Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est une érythroblastopénie constitutionnelle, définie par la présence de moins de 5 % de précurseurs érythroïdes, dans une moelle normocellulaire sans anomalies quantitatives et qualitatives des autres lignées [1] associée à une anémie arégénérative à l'hémogramme. Cette affection est caractérisée par sa grande hétérogénéité phénotypique et génétique [2], émaillée de nombreuses complications et pose un problème thérapeutique. C'est une pathologie rare avec un risque évolutif vers une tumeur solide ou une hémopathie maligne. Nous rapportons l'observation d'un nourrisson chez qui une anémie a conduit au diagnostic d'ABD.

II. Observation :

Il s'agit d'un nourrisson de 9 mois de sexe féminin, de phénotype normal, l'aîné d'une fratrie de 2, nécessitant plusieurs transfusions sanguines, sans diagnostic précis. Elle est issue d'un mariage non consanguin, né au terme d'une grossesse de déroulement normale, accouchement par voie basse, avec un poids à la naissance de 3kg 100 et une bonne adaptation à la vie extra-utérine et opérée pour une luxation congénitale de la hanche, adressée au service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès pour une anémie arégénérative nécessitant plusieurs transfusions de culots globulaires. A son admission, on notait un retard staturo-pondérale légèrement marqué, avec un syndrome anémique, sans syndrome hémorragique ni infectieux ni syndrome tumoral. Le reste de l'examen somatique est sans particularité. Le bilan biologique a révélé sur la numération formule sanguine (NFS): une anémie (Hb: 6,4 g/dl), microcytaire (VGM: 66 fl), normochrome (CCMH: 34 g/dl) et arégénérative (réticulocytes: 17280/ul). Les leucocytes à 11600/mm³ (polynucléaires neutrophiles: 4617/ul, lymphocytes: 5348/ul) et les plaquettes à 817000/mm³, la ferritinémie: 434 mg/L. L'électrophorèse de l'hémoglobine (HbA1 :31,2 %, HbA2 :65,8 % et HbF :3%). La vitesse de sédimentation et le bilan d'hémolyse étaient normaux.

Devant la persistance de l'anémie arégénérative, un myélogramme a été réalisé, montrant une érythroblastopénie sévère avec 04% d'éléments de la lignée érythroblastique, les lignées granuleuses et

mégacaryocytaires étaient normales. La biologie moléculaire réalisée, n'avait pas montré une mutation des protéines ribosomales (notamment RPS19). Compte tenu des données clinique et biologique le diagnostic d'anémie de Blackfan-Diamond atypique a été retenu.

Le patient était mis initialement sous : des transfusions par des culots globulaires avec chélation de fer. A l'âge de 16 mois une corticothérapie a été démarrée à la dose de 2mg /Kg/j, associée à une supplémentation calcique et potassique. L'évolution était marquée par une amélioration clinique, une stabilité de la courbe staturo-pondérale, mais avec un taux d'hémoglobine stationnaire aux alentours de 6g/dL et une baisse des besoins transfusionnelles (6 à 8 semaines) après un an de corticothérapie à dose pleine.

III. Discussion :

L'Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est une pathologie rare secondaire à un blocage de la différenciation érythroïde à un stade qui est toujours discuté. Ce blocage est directement responsable de l'érythroblastopénie. L'implication de gènes de protéines ribosomiques a rendu cette pathologie le chef de file des ribosomopathies. Le diagnostic de l'ABD est porté dans 95% des cas avant l'âge de deux [2] ans, avec un sexeratio voisin de 1 [1]. Notre nourrisson était âgé de 9 mois et de sexe féminin. Classiquement l'érythropoïèse se maintient in utero mais des tableaux d'anasarque foeto-placentaires peuvent être liés à une ABD, de ce fait le diagnostic de cette affection doit être systématiquement évoquée devant tout tableau d'anasarque en particulier en l'absence de pathologie du globule rouge identifiée chez les parents [3]. Dans notre cas rapporté, la grossesse était de déroulement normal et sans complications.

Cette maladie se manifeste le plus souvent par un syndrome anémique (pâleur, difficultés lors des tétées, perte des acquisitions, ou souffle systolique) [2], associé chez 40% des patients à des malformations plus ou moins sévères au niveau de la face, des extrémités des membres, de la sphère urogénitale et du cœur [4,5]. Cependant, aucune de ces malformations n'est spécifique de l'ABD et certaines sont observées dans d'autres syndromes hématologiques. Une hypotrophie ou un retard staturo-pondéral sont présents dans 20 à 30 % des cas [6]. Notre patiente était pâle et elle a été opérée pour une luxation congénitale de la hanche, avec un retard staturo-pondéral peut marquer. A la NFS il existait une anémie microcytaire, normochrome et arégénérative. Selon la littérature l'anémie est le plus souvent macrocytaire, parfois normocytaire [7,8,9]. Cette microcytaire retrouvée chez notre patiente peut s'expliquer par les multiples transfusions reçue avant son arrivée dans notre CHU. Les chiffres des plaquettes et des globules blancs sont souvent normaux au diagnostic. Outre l'anémie arégénérative et l'érythroblastopénie, d'autres éléments biologiques peuvent être présent tel que la persistance au-delà des premiers mois de la vie d'une érythropoïèse de type fœtal, c'était le cas de notre enfant. L'élévation de l'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA), l'enzyme clé de la voie des purines, elle est élevée chez 90 % des patients non transfusés [6]. Actuellement il est admis que l'ABD est la première maladie génétique associée à la mutation de gènes codant des protéines ribosomiques, le gène codant la protéine ribosomique *rps19* [10], est le premier gène identifié, retrouvée chez 25 % des patients, depuis d'autres gènes codant pour des protéines ribosomiques ont été identifiés ou en cours d'identification (Tableau 1). En dehors des mutations ponctuelles, de larges délétions ont été décrites, ce qui a permis d'augmenter significativement le nombre de patients avec anomalie identifiée à 70% [11, 12].

L'étude cytogénétique de notre enfant a consisté en la recherche de la mutation *rps19*, mais cette dernière n'a pas été retrouvée.

Le diagnostic de l'ABD est porté sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Les critères diagnostiques ont fait l'objet d'une conférence de consensus internationale (Tableau 2). Toute fois ces critères sont critiquables et des remarques peuvent être apportées à différents points [1]. Notre observation réunit 3 critères diagnostiques (âge inférieur à 1 an, reticulocytes inférieur à 20 000/mm³ et l'érythroblastopénie à 04%) ainsi que trois critères supportant le diagnostic (malformation congénitale, élévation du taux d'HbF et l'absence d'autre forme d'atteinte constitutionnelle de la moelle), permettant de poser le diagnostic d'ABD dans sa forme atypique : forme probable de l'ABD.

La prise en charge initiale repose sur le support transfusionnel. La plupart des patients nécessitent une transfusion toutes les 4 semaines. Une chélation optimale est bien sûr d'importance majeure afin d'éviter la surcharge en fer, la cible de la ferritinémie désirée entre 500 à 1000 ng/MI [1]. Les corticoïdes sont à proscrire la première année de vie d'une part à cause de leur toxicité à cet âge, d'autre part pour s'assurer que l'érythroblastopénie est bien chronique. Le patient avait bénéficié initialement de transfusions par des culots globulaire toute les 3 semaines et d'un chélateur de fer avec une ferritinémie aux alentours de 445 mg/L. La corticothérapie n'a été débutée qu'après 16 mois de vie à dose de 2mg/kg/j avec une baisse de la fréquence de transfusions tous les 6 à 8 semaines. Le seul traitement curatif de l'ABD reste la greffe de moelle osseuse allogénique. L'évolution de l'ABD est imprévisible. Les complications évolutives sont souvent d'origine iatrogène (surcharge martiale, contamination transfusionnelle, effets secondaires des corticostéroïdes), ou liées à la maladie elle-même la survenue d'aplasie médullaire complète [2]. Le risque de l'évolution maligne est estimé

selon une étude française à 3,7%[2]. Pour le moment notre est stationnaire avec un taux d'Hb : 6g/dl et la lignée érythroblastique à 7% sous une corticothérapie mais avec un espacement des transfusions.

IV. Conclusion :

L'Anémie de Blackfan-Diamond est la première maladie du ribosome décrite. Cette découverte a suscité plusieurs études sur l'érythropoïèse. Elle pose un réel problème diagnostique surtout dans sa forme atypique mais aussi thérapeutique, même si sous certains cas elle reste un diagnostic d'élimination.

Tableau 1 : gènes codant pour des protéines ribosomiques impliquées dans l'anémie de Blackfan-Diamond.

Gène	Sous-unité	Fréquence (%)	Année de publication
RPS19	40S	25	1999
RPS24	40S	2,5	2006
RPS17	40S	5	2007
RPL35A	60S	3	2008
RPL5	60S	7	2008
RPL11	60S	5,5	2008
RPS7	40S	1	2010
RPS10	40S	3	2010
RPS26	40S	6,5	2010
RPL26	60S	(1 pt)	2012
RPL15	60S	(1 pt)	2013
RPS29	40S	(2 familles)	2014
RPS28	40S	(2 familles)	2014
RPL31	60S	(1 pt)	2014

NB1 : les fréquences indiquées le sont à titre indicatif et correspondent aux mutations accessibles au séquençage classique par la méthode Sanger; NB2 : se rajoutent à cette liste le gène GATA-1 et le gène TSR2 (cf. texte).

Tableau 2 : Critères diagnostiques de l'anémie de Blackfan-Diamond

<p><i>Critères diagnostiques</i></p> <p>Âge au diagnostic inférieur à 1 an^a</p> <p>Anémie macrocytaire isolée: pas d'anomalie cliniquement significative des autres lignées^a</p> <p>Réticulocytopenie (< 20,000/mm³)</p> <p>Moelle de richesse normale avec présence d'une érythroblastopénie (éléments de la lignée érythroïde < 5%)</p>
<p><i>Critères supportant le diagnostic^b</i></p> <p>Majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Mutation d'un gène RP déjà rapportée chez un patient atteint d'une forme classique d'ABD Antécédent familial d'ABD <p>Mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Élévation de l'activité de l'adénosine déaminase érythrocytaire^a Malformations congénitales déjà rapportées chez des patients atteints d'une forme classique d'ABD Élévation de l'HbF (au-delà de 6 mois de vie) Exclusion des autres formes d'atteinte constitutionnelle de la moelle
<p><i>Forme classique d'ABD</i></p> <p>Tous les critères diagnostiques sont présents</p>
<p><i>Forme probable d'ABD (avec une probabilité décroissante)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 3 critères diagnostiques présents + un ATCD familial 2 critères diagnostiques présents + 3 critères supportant le diagnostic ATCD familial + 3 critères supportant le diagnostic
<p><i>Forme d'ABD dite « non classique »</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sujet porteur d'une mutation identifiée dans sa famille mais sans problème clinique (phénotype silencieux) Patient porteur d'une mutation dans un gène PR mais chez qui les critères diagnostiques sont insuffisants
<p>ABD: anémie de Blackfan-Diamond; ATCD: antécédents; HbF: hémoglobine foetale; PR: protéine ribosomique. Modifié d'après [12].</p> <p>^a Voir commentaires dans le texte.</p> <p>^b La distinction entre support majeur et mineur n'a de valeur que didactique.</p>

Référence :

- [1]. T. Leblanc , L. da Costa :anémie de Blackfan-Diamond : actualités,Diamond-BlackfanAnemia: News. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2014).
- [2]. Lydie Da Costa ,AuroreCrétien , Isabelle Marie, Gil Tchernia, Thierry Leblanc : **L'anémie de** Diamond-Blackfan, depuis la découverte du gène de la protéine ribosomique S19 (rps19) Diamond-Blackfan anemia since the ribosomal protein S19 (rps19) gene. RevueHématologie2005 ; 11 (6) : 385-97.
- [3]. Da Costa L, Chanoz-Poulard G, Simansour M, French M, Bou-vier R, Prieur F, et al : First de novo mutation in RPS19 gene asthe cause of hydrops fetalis in Diamond-Blackfan anemia. AmJHematol 2013;88:340—1.
- [4]. Chen S, Warszawski J, Bader-Meunier B, et al. Diamond-blackfan anemia and growth status: the French registry. J Pediatr2005 ; 147 : 669-73.
- [5]. Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. CurrOpinHematol2000 ; 7 : 85-94.
- [6]. Willig TN, Niemeyer C, Leblanc T, Tiemann C, Robert A, Budde J, Lambilliotte A, Kohne E, Souillet G, Eber S, Stephan JL, Girot R, Bordigoni P, Cornu G, Blanche S, Guillard JM, Mohandas N, TcherniaG : Diamond Blackfan anemia : clinical and epidemiological studies with identification of new long-term prognosis factors from the analysis of a registry of 234 patients.Pediatr Res 1999 ; 46 : 553-61.
- [7]. TcherniaG, Croisille L, Willig TN. Anémie de Blackfan-Diamond: données récentes, Hématologie 2000, 2: 143-9.
- [8]. Halperin DS, Freedman MH. Diamond-Blackfan Anemia: Etiology, Pathophysiology, and Treatment. Am. J. Ped. Hematol. Oncol1989 ; 11 : 380-94.
- [9]. Da Costa L, Proust A, Moniz H, et al : L'anémie de Blackfan-Diamond : un modèle de maladie ribosomique. Hématologie2009 ; 15 : 20-34.
- [10]. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al: The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfananaemia. Nat Genet 1999 ; 21 : 169-75.
- [11]. Farrar JE, Vlachos A, Atsidaftos E, Carlson-DonohoeH,Markello TC, Arceci RJ, et al. Ribosomal protein gene deletions in Diamond-Blackfan anemia. Blood 2011;118(26):6943—51.
- [12]. Quarello P, Garelli E, Brusco A, Carando A, Mancini C, Pappi P,et al. High frequency of ribosomal protein gene deletions in Italian Diamond-Blackfan anemia patients detected by multiplexligation-dependent probe amplification assay. Haematologica2012;97(12):18137.