

Une Bêta Thalassémie Mineure Masquée par un Mutant de l'hémoglobine A2

Souheil Omar *, Mohamed Bassem Hammami*, Sameh Haj Taeib*, Moncef Feki*, Salem Abbas**, Naziha Kaabachi*.

* Laboratoire de Biochimie, Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

** Laboratoire d'Hématologie moléculaire et d'étude de l'hémoglobine, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

S. Omar , M. Bassem Hammami, S. Haj Taeib, M. Feki, S. Abbas, N. Kaabachi.

S. Omar , M. Bassem Hammami, S. Haj Taeib, M. Feki, S. Abbas, N. Kaabachi.

Une Bêta Thalassémie Mineure Masquée Par Un Mutant De L'hémoglobine A2

Minor beta thalassemia masked by a hemoglobin A2 mutant

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°09) : 678 - 681

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°09) : 678 - 681

R É S U M É

Prérequis: L'élévation du taux d'hémoglobine A2 (HbA2) est un critère essentiel au diagnostic de la β thalassémie mineure.

But: Rappporter un cas de β thalassémie mineure à taux d'HbA2 normal.

Observation: Nous rapportons le cas d'un garçon de 10 ans, présentant une anémie hypochrome microcytaire, réfractaire au traitement martial. L'étude de l'hémoglobine (Hb) a révélé la présence d'une fraction mineure anormale d'Hb chiffrée à 2,8% (HbX), associée à la présence d'HbF et à un taux normal d'HbA2. L'étude familiale a révélé l'existence de 2 anomalies de l'Hb (un trait β thalassémique et un mutant de l'HbA2) transmises à la descendance de façon isolée ou associée. L'étude génotypique a confirmé la présence d'une mutation $\beta 0$ thalassémiant et d'une mutation du gène α , à l'origine d'un nouveau mutant de l'HbA2, nommé HbA2 Pasteur-Tunis [α 59(E3)Lys→Asn(AAG→AAC)].

Conclusion : La présence du mutant de l'HbA2 a entraîné un abaissement du taux d'HbA2, masquant le trait β thalassémique. L'interprétation rigoureuse et méthodique des données phénotypiques est capitale pour ne pas méconnaître la présence du trait β thalassémique, dont le diagnostic est décisif en cas d'un conseil génétique prénuptial ou de diagnostic prénatal.

S U M M A R Y

Background: The elevation of hemoglobin A2 (HbA2) is an essential criterion in the diagnosis of minor β thalassemia.

Aim: To report a case of minor β thalassemia HbA2 with normal HbA2 rate.

Observation: We report the case of ten years old boy, with hypochromic microcytic anemia, refractory to iron treatment. The study of hemoglobin (Hb) has revealed the presence of a minor abnormal fraction of Hb, amounted to 2.8%, associated with the presence of HbF and normal levels of HbA2. Family study revealed the presence of two Hb abnormalities (β thalassemia trait and HbA2 mutant) transmitted to offspring in isolation or associated. The genotypic study confirmed the presence of minor $\beta 0$ thalassemia and a α gene mutation, causing a new mutant HbA2 named HbA2 Pasteur-Tunis [α 59(E3)Lys→Asn(AAG→AAC)].

Conclusion: The presence of α mutant reduces HbA2 level and could hide β thalassemia trait. Rigorous and methodical interpretation of phenotypic data is crucial to not overlook the presence of β thalassemia trait, whose diagnosis is crucial for genetic counseling and prenatal diagnosis.

Mots-clés

Anémie, β thalassémie, hémoglobine, mutant de l'hémoglobine

Key- words

Anemia, β thalassemia, hemoglobin, hemoglobin mutant

Les β thalassémies homozygotes sont les principales hémoglobinopathies pourvoyeuses d'une morbi-mortalité assez élevée dans le bassin méditerranéen, en particulier en Tunisie [1]. Leur prise en charge est lourde pour les familles et est particulièrement coûteuse pour la société tant par la périodicité des transfusions que par les complications systémiques principalement liées à la surcharge martiale. Le dépistage et le diagnostic positif des formes hétérozygotes (β thalassémies mineures ou trait β thalassémique) suivi d'un conseil génétique approprié demeure le seul moyen pour prévenir la naissance de nouveaux cas homozygotes. Le dépistage de la β thalassémie repose sur la constatation à l'hémogramme d'une pseudo polyglobulie microcytaire avec ou sans anémie [2]. Le diagnostic positif est basé sur la mise en évidence d'une élévation du taux de l'hémoglobine A2 (HbA2) et sera confirmé par une étude familiale [1,2]. Cependant, le nombre et la taille des hématies, ainsi que la teneur en différentes variantes de l'hémoglobine peuvent varier en fonction de facteurs physiologiques ou pathologiques (age, altitude, tabac, carences en fer et en vitamines, dysthyroïdies, ...) ou en cas d'associations pathologiques. Ceci peut conduire à des erreurs diagnostiques, parfois lourdes de conséquence. Cette observation décrit le cas d'une β thalassémie mineure masquée par un mutant de l'HbA2.

OBSERVATION

Le garçon S.S. (propositus, II3) âgé de 10 ans, originaire de la région de Haffouz (centre de la Tunisie) est adressé pour

exploration d'une anémie hypochrome microcytaire, réfractaire au traitement martial. L'hémogramme a montré une anémie (Hb=10 g/dl) microcytaire (VGM=59 fl) associée à une pseudo polyglobulie (GR=5,9 x 10⁶/mm³). Les taux sériques de ferritine et de protéine C réactive (CRP) étaient dans les limites normales (tableau 1). L'électrophorèse de l'hémoglobine (Hb) sur acétate de cellulose à pH alcalin a révélé, en plus des fractions normales d'HbA1 (91,5%) et d'HbA2 (3,5%), la présence d'HbF (2,2%), ainsi qu'une fraction mineure supplémentaire anormale, désignée HbX, migrant à mi-distance entre l'HbA1 et l'HbA2 (2,8%) (figure 1).

Figure 1 : Profil de l'électrophorèse de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH alcalin chez le propositus (II₃) et les membres de sa famille.

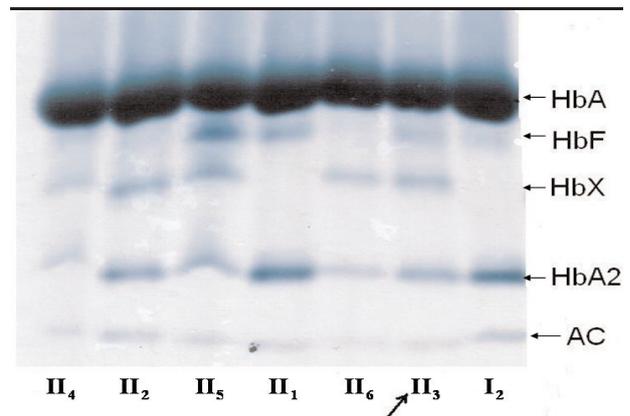


Tableau 1 : caractéristiques cliniques et biologiques et données de l'étude de l'hémoglobine chez le propositus (II₃) et les membres de sa famille.

	I ₂	II ₁	II ₂	II ₃ *	II ₄	II ₅	II ₆
Sexe / Age (ans)	F / 34	F / 12	F / 11	M / 10	F / 8	F / 6	M / 5
GR (10 ⁶ /mm ³)	6,3	5,22	6,32	5,90	5,40	5,97	4,62
Hb (g/dl)	12,5	10,2	11,5	10	13,4	11,6	12,9
VGM (fl)	63	62	61	59	82	61	83
TCMH (pg/GR)	19,8	19,5	18,2	17,8	24,8	19,4	27,9
Ferritinémie (μg/l)	27	29	18,6	25	27	18	23
CRP (mg/l)	5	2	1	3	4	3	1
Hb A ₂ (%) ^a	5,5	5,35	3,2	2,8	1,6	2,9	1,5
Hb X (%) ^b	-	-	2,7	2,5	1,3	2,4	1,2
Hb F (%) ^c	1,7	2,8	2,5	1,52	-	5	-
Trait β thalassémique	+	+	+	+	-	+	-
Mutant δ	-	-	+	+	+	+	+

GR : globule rouge ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; CRP : protéine C réactive ; F : féminine ; M : mâle ; % : bêta ; % δ : delta ; a : dosée par chromatographie échangeuse d'ions, b : dosée par élution ; c : dosée par dénaturation alcaline ; * : propositus.

L'étude de l'hémoglobine a été complétée par un test de solubilité qui s'est révélé négatif et un test de dénaturation alcaline donnant un taux d'HbF à 1,52%. Le dosage quantitatif de l'HbA2 par chromatographie échangeuse d'ions sur mini colonne a donné un taux de 2,8%. Le dosage quantitatif de l'HbX par élution a donné un taux de 2,5%. L'étude familiale de l'hémoglobine a montré que la mère (I2) et une sœur (II1) avaient un taux d'HbA2 élevé avec absence d'HbX. Deux sœurs (II2 et II5) avaient un profil électrophorétique similaire au propositus. La mère (I2) et la fratrie (II1, II2 et II5) présentaient une pseudo polyglobulie microcytaire similaire à celle observée chez le propositus. Par ailleurs, le frère (II6) et une sœur (II4) n'avaient ni anémie ni microcytose et présentaient seulement la fraction HbX, associée à un taux abaissé d'HbA2. Les taux sériques de ferritine et de CRP étaient normaux chez tous les membres de la famille (tableau 1).

L'étude moléculaire a révélé une mutation au niveau du codon 59 du gène delta (δ) de la globine et une mutation thalassémiant du codon 39 du gène β , de la globine (type β^0). Ces 2 mutations ont été trouvées au sein de la famille à l'état hétérozygote de façon isolée ou associée. La mère (I2) et la sœur (II1) portaient uniquement la mutation β^0 thalassémique, la sœur (II4) et le frère (II6) présentaient de façon isolée la mutation δ , tandis que le propositus (II3) et ses 2 sœurs (II2 et II5) portaient les 2 mutations (tableau 1).

DISCUSSION

Devant cette anémie microcytaire, réfractaire au traitement martial, associée à des taux normaux de ferritine et de CRP, une origine carencielle ou inflammatoire a été écartée et le diagnostic était orienté vers une anomalie constitutionnelle de l'hémoglobine. Bien que la fraction supplémentaire migre au niveau de l'HbS, l'absence de contexte transfusionnel, la négativité du test de solubilité, la faible teneur de la fraction (2,5%) et l'absence de dédoublement de l'HbA2 sont contre le diagnostic de drépanocytose ou d'un éventuel mutant δ ou β de l'hémoglobine. Malgré la pseudo polyglobulie microcytaire et la présence d'HbF, la normalité du taux d'HbA2 n'était pas en faveur de la β thalassémie mineure.

La présence de la fraction mineure anormale (HbX) a permis d'exclure l' β thalassémie mineure [3,4] et la β^0 thalassémie [5,6]. La difficulté du diagnostic a conduit à une étude de l'hémoglobine chez la mère et la fratrie (le père étant décédé). Elle a montré une pseudo polyglobulie microcytaire associée à une élévation franche de l'HbA2 avec absence de la fraction HbX chez la mère (I2) et une sœur (II1), conduisant au diagnostic d'une β thalassémie mineure isolée. Deux sœurs (II2 et II5) avaient un profil identique au propositus avec présence de la fraction supplémentaire, associée à un taux normal d'HbA2. Par contre, une sœur (II4) et le frère (II6) présentaient

la fraction HbX sans élévation de l'HbA2, ni anomalies de l'héogramme. L'ensemble de ces données phénotypiques évoque la présence au sein de cette famille d'une double anomalie de l'hémoglobine: une β thalassémie mineure et un mutant de l'HbA2, portés respectivement par la mère et le père, et transmis à la descendance tantôt séparés, tantôt associés. Il est intéressant de noter que le taux d'HbA2 était franchement augmenté (5,5% et 5,35%) chez les individus non porteurs du mutant, rendant le diagnostic de β thalassémie mineure évident chez eux. Par contre, le taux d'HbA2 n'était pas augmenté chez les membres de la famille porteurs du mutant, ce qui rend le diagnostic de trait β thalassémique incertain.

La présence de la fraction supplémentaire semble réduire d'environ de moitié le taux d'HbA2. La somme des taux d'HbA2 normale et mutée était soit pathologique (5,9% ; 5,3% et 5,9%) chez certains individus (II2, II3 et II5), évoquant la présence du trait β thalassémique, soit normale (2,9% et 2,7%) chez d'autres individus (II4 et II6), excluant a priori le trait β thalassémique.

L'étude génotypique a montré que la fraction supplémentaire (HbX) correspond à un nouveau mutant de l'HbA2. Une mutation au niveau du codon 59 du gène δ (AAG→AAC) a entraîné au niveau protéique le remplacement de la lysine par l'asparagine conférant à l'HbA2 un gain de charge négative, ce qui explique la migration anodique du mutant [7]. Ce nouveau mutant a été nommé HbA2 Pasteur-Tunis [δ 59 (E3) Lys→Asn (AAG→AAC)] [7]. A ce jour, 81 mutations du gène δ de la globine ont été rapportées, conduisant à des mutants de l'HbA2 ou à des δ thalassémies [8-11], responsables d'un abaissement du taux d'HbA2 [6,9,11-13]. Parallèlement, l'étude moléculaire a identifié une mutation β^0 thalassémiant au niveau du codon 39 (CAG ? TAG), qui est largement répandue dans le bassin méditerranéen [5].

Les mutations hétérozygotes ou homozygotes du gène δ n'ont pas de retentissement clinique car leur répercussion est limitée à une fraction mineure de l'HbA2. Néanmoins, la prise en compte de ces mutants est essentielle pour le diagnostic des β thalassémies mineures, souvent décisif en cas de conseil génétique prénuptial ou de diagnostic prénatal. D'autre part, l'identification de nouveaux mutants d'hémoglobine offre un marqueur génétique spécifique de population.

Cette observation met l'accent sur l'intérêt de l'étude familiale et l'interprétation rigoureuse, prenant en compte les différents éléments phénotypiques.

La présence d'un mutant δ de l'hémoglobine pourrait masquer un trait β thalassémique, en réduisant le teneur de l'HbA2. L'appréciation du taux d'HbA2 devrait tenir compte entre autres de la présence d'autres mutants mineurs de l'hémoglobine.

Références

1. Chouk I, Daoud BB, Mellouli F, et al. Contribution to the description of the beta-thalassemia spectrum in Tunisia and the origin of mutation diversity. *Hemoglobin* 2004;28:189-95.
2. North ML. Les anomalies de l'hémoglobine. Leur diagnostic en Biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)* 1981;39:205-11.
3. Zorai A, Hartevelde CL, Bakir A, et al. Molecular spectrum of alpha-thalassemia in Tunisia: epidemiology and detection at birth. *Hemoglobin* 2002;26:353-62.
4. Zorai A, Abbas S, Préhu C, et al. Hb H disease among Tunisians: molecular characterization of alpha-thalassemia determinants and hematological findings. *Hemoglobin* 2003;27:57-61.
5. Fattoum S, Messaoud T, Bibi A. Molecular basis of beta-thalassemia in the population of Tunisia. *Hemoglobin* 2004;28:177-87.
6. Phylipsen M, Amato A, Cappabianca MP, et al. Two new beta-thalassemia deletions compromising prenatal diagnosis in an Italian and a Turkish couple seeking prevention. *Haematologica* 2009;94:1289-92.
7. Moumni I, Zorai A, Daoued BB, et al. Hb A2-Pasteur-Tunis [δ 59(E3)Lys-->Asn, AAG-->AAC]: a new delta chain variant detected by DNA sequencing in a Tunisian carrier of the codon 39 (C-->T) beta0-Thalassemia mutation. *Hemoglobin* 2007;31:23-9.
8. Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E. *A Syllabus of Thalassemia Mutations* (1997). Augusta: The Sickle Cell Anemia Foundation. 1997 (<http://globin.cse.psu.edu>).
9. Frischknecht H, Dutly F. Two new delta-globin mutations: Hb A2-Ninive [δ 133 (H11)Val-Ala] and a delta(+)-thalassemia mutation [-31 (A --> G)] in the TATA box of the delta-globin gene. *Hemoglobin* 2005;29:151-4.
10. De Angioletti M, Di Girgenti C, Messineo R, Capra M, Carestia C. Hb A2-Monreale [δ 146(HC3)His-->Arg], a novel delta chain variant detected in west Sicily. *Hemoglobin* 2002;26:1-5.
11. Walker L, Patterson M, Eng B, McFarlane A, Waye JS. Identification of a new delta chain hemoglobin variant in a beta-thalassemia carrier: Hb A2-mumc [δ 13(a10)Ala-->Asp]. *Hemoglobin* 2005;29:285-7.
12. Pavlou E, Phylactides M, Kyrii A, et al. Delta-thalassemia in Cyprus. *Hemoglobin* 2006;30:455-62.
13. Bouva MJ, Hartevelde CL, van Delft P, Giordano PC. Known and new delta globin gene mutations and their diagnostic significance. *Haematologica* 2006;91:129-32.