



Une Bêta-thalassémie homozygote avec un phénotype intermédiaire : Penser à une persistance héréditaire de l'HbF

S.Abcha(1,2), Y.Amri(3), A.Chakroun (1), R.Dabboubi(3), H.Baccouche(1), T.Messaoud(3), S.Omar(2), S.Mahjoub(1)

(1) Service d'hématologie-biologique et banque du sang, Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

(2) Service du laboratoire de biologie clinique, Institut National Mongi Ben Hamida de neurologie, Tunis, Tunisie.

(3) Service de biochimie clinique, Hôpital d'enfant Béchir Hamza, Tunis, Tunisie

Introduction

Les bêta-thalassémies (β -thalassémies) intermédiaires se caractérisent par leur tolérance à l'hémolyse et l'absence d'une dépendance aux transfusions. Elles demeurent une entité clinique des β -thalassémies homozygotes à mécanisme intrigué et peu élucidé.

Nous rapportons un cas de β -thalassémie intermédiaire bien tolérée grâce à une persistance héréditaire de l'hémoglobine F (PHHF).

Observation

Mme G.H âgée de 37ans, originaire du nord de la Tunisie, G_{II}P_{II} (2 enfants vivants)

• **Motif de consultation:** Anémie hémolytique

• **Biologie:**

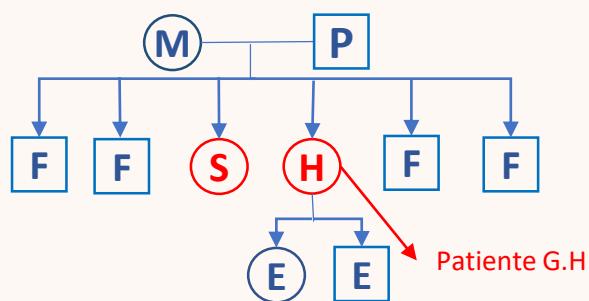
✓ **NFS:** Hb=11,6g/dL, VGM=71,6fL et GR=4,58.10⁶/ μ L

✓ **Electrophorèse de l'hémoglobine:** HbA=0%, une HbF=98,9 et une HbA2=1,1%

→ **HPLC:** confirmation de l'HbF.

• **Diagnostic:** β^0 -thalassémie homozygote de phénotype intermédiaire devant l'absence de besoins transfusionnels et la bonne tolérance à l'anémie

• **Etude familiale:**



⊗ : Profil β -thalassémie hétérozygote □ : Sexe masculin
 ⊗ : Profil β^0 -thalassémie homozygote ○ : Sexe féminin

• **Analyse génétique par séquençage automatique selon la méthode Sanger des gènes β ($\alpha 1$, $\alpha 2$, GY et AY):**

1) **Mutation β -thalassémique ($\beta 39Gln>Stop$)** à l'état homozygote chez la patiente et sa sœur et à l'état hétérozygote chez ses 2 enfants et ses 4 frères.

Cette mutation censée générer des complications cliniques majeures avec une dépendance aux transfusions [1] a été paradoxalement associée à un phénotype toléré de la patiente.

→ Rechercher d'une PHHF ou une α -thalassémie

→ aucune mutation n'a été trouvée dans les chaînes α .

2) **Polymorphisme génétique (XmnI; -158 C>T)** au niveau de la région promotrice du gène GY à l'état apparent homozygote chez les 2 enfants et les 4 frères (non trouvé chez la mère et la sœur).

➔ **Génotype de la patiente (β^0 -thalassémie homozygote + PHHF) :**

- 1^{er} allèle β : Mutation du gène β isolée ($\beta 39Gln>Stop$)

- 2^{ème} allèle β : Mutation $\beta 39Gln>Stop$ + délétion de la région promotrice du gène GY (en cis). Ce dernier allèle a été transmis à la descendance à l'état hétérozygote pour donner naissance à une β -thalassémie mineure.

⚠ La différence entre le génotype de la mère et ses enfants serait expliquée par la présence d'une **large délétion** au niveau de cette région chez la patiente et ses apparentés qui a fait de sorte que le polymorphisme (XmnI; -158 C>T) hétérozygote s'est déclaré à l'état homozygote chez les apparentés. Cette délétion de la région promotrice du gène GY serait responsable d'une **PHHF délétionnelle**.

• La co-hérédité de la PHHF avec la β -thalassémie améliore leur sévérité clinique [2]. L'augmentation absolue du nombre de molécules de l'HbF a permis la réduction du nombre de chaînes α libres, expliquant ainsi cette tolérance clinique.

Conclusion

La bêta-thalassémie homozygote avec un tableau clinique atténué doit systématiquement faire rechercher une PHHF. Un large screening des différentes mutations délétionnelles du locus γ est nécessaire pour faciliter le diagnostic des PHHF.

Références:

[1] Ali S, Mumtaz S, Shakir HA. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. Mol Genet Genomic Med. 2021 Dec;9(12):1788

[2] Lu D, Xu Z. Induction of Fetal Hemoglobin by Introducing Natural Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin Mutations in the γ -Globin Gene Promoters for Genome Editing Therapies for β -Thalassemia. Front Genet. 2022 May;13:881937.