

PORPHYRIE ÉRYTHROÏDE CONGÉNITALE PAR MUTATION DU GÈNE UROS : UNE CAUSE TRÈS RARE D’ANÉMIE HÉMOLYTIQUE CONSTITUTIONNELLE

LASRI Najat , LAHLIMI Fatimazahra, TAZI Mohammed Ilias

SERVICE D’HÉMATOLOGIE CLINIQUE. CHU MOHAMED VI. FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE, UNIVERSITÉ CADI AYYAD. MARRAKECH, MAROC.

Introduction

Les porphyries congénitales sont un groupe hétérogène d'affections très rare. Elles sont liées à un trouble héréditaire autosomique récessif de la synthèse de l'hème. Environ 280 cas sont décrits dans la littérature, ils diffèrent de point de vue clinique et biologique en fonction de l'enzyme altérée dans la chaîne métabolique de biosynthèse de l'hème, la porphyrie érythroïde congénitale (PEC) liée à la mutation du gène uroporphyrinogène III synthétase (UROS) étant la plus rare.

Observation

Patient : nourrisson de sexe féminin , actuellement âgée de 18 mois, fille unique

Antécédents pathologiques : ictère néonatal

Tableau clinique :

- 1^{ère} consultation faite à l’âge de 2 mois.
- Histoire de maladie : Syndrome anémique bien toléré, coloration rosée à rouge sombre des urines présente depuis la naissance.
- Examen clinique à l’admission : ictère cutanéomuqueux , abdomen modérément distendu et discrète splénomégalie (1 cm de débord sous-costal). Aucun signe cutané ou autre anomalie n’étaient constatés à l’examen physique à cet âge.
- Examen clinique à l'âge de 6 mois :
 - Bon développement staturo-pondéral,
 - Ictère cutanéomuqueux,
 - Poussée dentaire avec érythrodontie (figure 1)
 - Urines rougeâtres
 - Majoration de la splénomégalie à 3 cm du DC.



Figure 1 : image montrant l’aspect noirâtre des dents constaté à l’âge de 6 mois chez notre patiente.

Tableau paraclinique :

- Hémogramme:** Hb : 5,7 g/dL ; VGM : 88 fL ; TCMH : 27 pg ; réticulocytes : 163 488/mm³; PLQ 176000/ mm³, GB 4500 /mm³ ;PNN : 919; lymphocyte 3100 élt/mm³ ; réticulocytes 35000élt/mm³.
- Frottis sanguin :** anisopoïkylocytose ; hématies en fantôme
- Bilan d’hémolyse :** haptoglobine effondrée (0,01 g/l), LDH élevées à 3 fois la normale, hyperbilirubinémie à prédominance indirecte
- Test de Coombs direct :** négatif
- NFS des parents :** normale
- Dosage des enzymes érythrocytaires** (G6PD et pyruvate kinas) : normal
- Électrophorèse d’hémoglobine** (à l’âge de 6 mois) : normale
- EMA test :** négatif
- Devant l’apparition d’érythrodontie :** réalisation du bilan de porphyrie :
 - Dosage des porphyrines érythrocytaires et plasmatiques** totales élevé, avec un pic fluorimétrique plasmatique à 620 nm.
 - Concentration des protoporphyrines zinc :** diminuée (ce qui écarte une porphyrie secondaire).
- Génotypage par NGS** (panel érythrocytaire) :
 - mise en évidence de deux mutations du gène **UROS**, en hétérozygotie composite **qui n’ont jamais été décrites dans les bases de données génomiques** (GnomAD , 1000Genome, Clinvar, base de données In-House).
 - 1^{er} variant :** NM_000375.3(UROS):c.272G>A p.(Trp91*), un variant de type non-sens générant un codon stop prématuré avec perte de fonction de la protéine,
 - 2^{ème} variant :** NM_000375.3(UROS):c.721C>G p.(Cys241Arg), un variant faux-sens entraînant la substitution de la cystéine en position 241 par une arginine,
 - Ces deux variants** sont classés pathogènes selon les critères de l’ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)

Diagnostic : anémie hémolytique sur porphyrie érythroïde congénitale (PEC), avec une présentation clinique initialement purement hématologique.

Prise en charge :

En l’absence de donneur HLA-compatible, la patiente est actuellement sous traitement symptomatique, comprenant des transfusions érythrocytaires adaptées au tableau clinique et à la numération sanguine, une chélation du fer selon la ferritinémie et une supplémentation par acide folique.

références

- Kahila A, et al. Congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease): a case report. Oxf Med Case Reports. 2020 Jul 24;2020(7):omaa051. congenital erythropoietic porphyria (gunther disease): a case report. Oxford Medical case Reports, 2020(7).
- Peterlin P, et al. Successful treatment of congenital erythropoietic porphyria using matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation in an adult: A case report. Skin Health Dis. 2024 Jan 27;4(2):e342.
- Pierro, E. et al Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. Br J Haematol. 2016 May;173(3):365-79.
- Jordi To-Figueras et al Congenital erythropoietic porphyria Liver Int. 2024 Aug;44(8):1842-1855.
- Angelika L Erwin, Congenital erythropoietic porphyria: Recent advances, Mol Genet Metab 2019 Nov;128(3):288-297
- Robert J Desnick et al. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment, Br J Haematol 2002 Jun;117(4):779-95
- Makiko Yasuda. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes, Mol Genet Metab. 2019 Nov;128(3):320-331.

Conclusion

La PEC est une maladie très rare. Le diagnostic positif repose sur la biologie moléculaire. Le tableau clinique est hétérogène vu la grande variabilité moléculaire. Le traitement curatif repose sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le pronostic des formes graves est sévère et sont responsables de mortalité précoce à un âge jeune. L'espoir thérapeutique réside dans le développement de la thérapie géniques.

Discussion

Définition :

- PEC : maladie génétique récessive qui appartient à un groupe de maladies métaboliques héréditaires (porphyries) , liée à une anomalie de la synthèse de l’hème en rapport avec la mutation du gène UROS responsable de la synthèse d’uroporphynogène III synthétase, à l’origine d’une anémie hémolytique. C’est la forme la plus sévère des porphyries.

ÉPIDÉMIOLOGIE [1, 2]:

- Première découverte en 1912 par Hans Günther
- Uniquement 280 cas sont actuellement décrits dans la littérature.
- Prévalence : 1/1000000 d’habitant.
- Incidence sous estimée : extrême rareté des séries dans la littérature
- Dans notre cas : les mutations identifiées sont probablement sporadiques vu l’absence de cas similaire dans la famille

PHYSIOPATHOLOGIE [2,3,4]:

- À l’état physiologique : la synthèse de l’hème (principale composante d’hémoglobine) implique l’enzyme UROS qui convertie l’uroporphyrinogène I en l’uroporphyrinogène III.
- Dans la PEC : le gène codant pour l’UROS (chromosome 10q26.2) est muté avec une grande hétérogénéité moléculaire expliquant le tableau clinique hétérogène de la maladie.
- Conséquences :
 - Accumulation tissulaire des porphyrines et leur photo-oxydation (moelle osseuse, peau, os dents, foie, rate, cœur, méninges...) : Hématopoïèse inefficace, dents noirâtres, lésions cutanées...
 - Anémie hémolytique constitutionnelle.
 - Élimination des porphyrines dans les urines (aspect rosé /rouge foncé des urines)
 - La sévérité des complications est proportionnelle à la profondeur du déficit enzymatique.

DIAGNOSTIC POSITIF [5,6,7]:

Tableau clinique :

- Pénétrance hétérogène : liée à la grande hétérogénéité moléculaire (plusieurs mutations identifiées/ caractère mono ou bi-allélique / activité résiduelle du gène UROS)
- Tableau peu voire asymptomatique : mutation UROS à l’état hétérozygote.
- Tableau symptomatique :
 - Formes incompatibles avec la vie (hydrops fœtal) : Déficit sévère de l’enzyme UROS
 - Formes symptomatiques sévères : syndrome d’anémie hémolytique, urines rosées/rougeâtres (élimination des porphyrines), érythrodontie, lésions cutanées (bulles.vésicules , surinfection, mutilations, destruction osseuse, insuffisance hépatique , insuffisance rénale, ulcère de cornée...).
 - Dans notre cas malgré l’hétérozygotie composite, la pénétrance est incomplète : anémie hémolytique avec dépendance transfusionnelle, érythrodontie, absence de lésions cutanées
 - Facteurs décompensant /aggravants : infection, exposition à la lumière, déshydratation...

Tableau paraclinique [6,7]:

- Numération sanguine :** Anémie normochrome normo/macrocitaire régénérative, +/- autres cytopénies en rapport avec l’hypersplénisme
- Frottis sanguin :** peu être anormal (hématies en fantôme dans notre cas), mais aucun signe morphologique n’est pathognomonique.
- Bilan d’hémolyse positif :** hyperbilirubinémie à prédominance indirecte, taux élevé des lactates déshydrogénases , haptoglobine effondrée
- Bilan d’anémie corpusculaire :** normal
- Bilan porphyrique sanguin :**
 - Taux des porphyrines dans le sang et les urines : élevé
- Analyse spectrofluorimétrique** des porphyrines sanguines :
 - Diagnostic différentiel avec les autres porphyrines
 - Pic d’émission plasmatique dans la PEC : ≈ 620 nm.
- Étude moléculaire :** confirmation diagnostique
 - Étude génétique à la recherche de mutation du gène UROS
 - Nombre de mutation identifiées : 50 mutations jusqu’au là.
 - Les mutations identifiées dans notre cas ne sont jamais décrites dans la base de données de population GnomAD ni Clinvar ni sur 450 chromosomes d’individus marocains (base de données in-house)
 - Mutation C73R : la plus fréquente (35%) ; responsable des formes sévères (activité enzymatique résiduelle < 0,1%.
 - La mutation L4F : associée avec un profil clinique moins sévère.

Diagnostics différentiels :

Autres types de porphyrie	Anémie hémolytique corpusculaire	Autres
✓ Porphyrie hépatoérythropoïétique ✓ Porphyrie cutanée tardive ✓ Porphyrie variegata ✓ Coproporphyrurie héréditaire ✓ Protoporphyrurie érythropoïétique, ✓ Protoporphyrurie liée à l’X,	✓ Sphérocytose héréditaire ✓ Hémoglobinopathie par défaut de synthèse de globine ✓ Déficit en G6PD / pyruvate kinase	✓ Intoxication au plomb ✓ Dermatoses bulleuses

Prise en charge [2,4]:

- Traitement curatif :**
 - ✓ Allogreffe des cellules souches hématopoïétique : seule traitement curatif
 - ✓ Résultats difficiles à estimer sur le plan épidémiologique (rareté des séries).
- Traitement symptomatique :**
 - ✓ Supports transfusionnels en culots globulaires phénotypés et compatibilisés.
 - ✓ Chélateur du fer
 - ✓ Acide folique
 - ✓ Lutte contre les lésions cutanées : protection contre la photosensibilité, supplémentation en vitamine D.
 - ✓ Ulcère cornéen : antibiothérapie locale, larmes artificielles
 - ✓ Atteinte osseuse : biphosphonates
 - ✓ Splénectomie : si anémie sévère et cytopénies profondes liées à l’hypersplénisme
- Éducation du patient et de la famille**
- Conseil génétique :** risque de récurrence estimé à 25 %