

De l'hyperferritinémie à la stomatocytose héréditaire



1^{er} auteur : Marion HERMET, PH, service de rhumatologie-médecine interne, Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy, FRANCE

Julie GAGNANT, PH, Laboratoire de biologie médicale, Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy, FRANCE

Jordan NOUREDDINE, PH, service de rhumatologie-médecine interne, Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy, FRANCE

Karine SOULIER-GUERIN, PH, service de rhumatologie-médecine interne, Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy, FRANCE

Anne Marie MILESI-LECAT, PH, service de rhumatologie-médecine interne, Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy, FRANCE

Introduction : L'hyperferritinémie est un motif de consultation fréquent en médecine interne et doit faire rechercher une hémolyse chronique.

Les pathologies de la membrane du globule rouge (GR), pouvant se révéler par une hémolyse chronique non auto-immune, ont une incidence rare dans la population générale. Nous rapportons ici le cas d'un homme de 31 ans, adressé pour hyperferritinémie conduisant au diagnostic de stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées (SH).

Observation :

Il s'agissait d'un patient jeune, aux antécédents d'orchite infectieuse, ne consommant pas d'alcool, adressé pour ferritinémie à 800ng/ml avec un coefficient de saturation de la transferrine à 47% contrôlé à deux reprises.

Le patient rapportait la notion d'hyperferritinémie traitée par saignée chez 2 apparentés du 2^{ème} degré. L'examen clinique ne révélait pas d'ictère ni d'hépto-splénomégalie et l'IMC était calculé à 20kg/m².

La recherche de mutation HFE était négative. On éliminait un syndrome inflammatoire biologique, les CPK et la TSH étaient dans la norme attendue. L'hémoglobine (Hb) était 14.7g/dl avec un VGM à 90fl, les réticulocytes à 108G/L et la CCMH normale à 35g/l.

L'haptoglobine était effondrée à deux reprises, avec un TDA négatif et une recherche de schizocytes par deux fois négative. L'électrophorèse de l'Hb n'était pas en faveur d'une hémoglobinopathie et on ne retrouvait pas de déficit en pyruvate kinase ni en G6PD.

Le frottis sanguin était normal, la recherche de clone HPN négative. Dans l'hypothèse d'une pathologie de la membrane du GR, un test EMA était réalisé s'avérant normal, conduisant à la prescription d'une ektacytométrie dont le profil était en faveur d'une stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées (SH). L'étude d'un panel de gènes impliqués dans les hémolyses constitutionnelles par NGS n'a pas mis en évidence de variant pathogènes.

Une IRM hépatique avec séquence T2* retrouvait une charge hépatique faible en fer (20micromol/g de poids sec). Une surveillance clinique et biologique était mise en place, avec prescription de folates en situation de fièvre et un suivi cardiologique pour dépistage de la surcharge en fer cardiaque.

Discussion :

Le diagnostic de SH peut être évoqué en présence d'une hémolyse chronique non auto-immune partiellement ou totalement compensée, avec une tendance modérée à la macrocytose avec des signes de déshydratation érythrocytaire (CCMH haute >36g/l). Les stomatocytes sont rarement mis en évidence sur le frottis sanguin. Un test EMA normal permet d'éliminer une sphérocytose héréditaire et c'est l'ektacytométrie en gradient osmolaire qui objective dans la plupart des cas la SH.

La biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic avec la mise en évidence d'une mutation gain de fonction PIEZO 1 ou une mutation KCNN4 plus récemment identifiée. Le phénotype des patients mutés KCNN4 diffère légèrement avec une anémie plus marquée, une CCMH normale et une courbe d'ektacytomètre parfois sub-normale rendant pertinente la réalisation d'une NGS dédiée aux pathologies constitutionnelles du GR.

L'incidence de l'hyperferritinémie, en partie liée à l'hémolyse chronique, est beaucoup plus forte dans la SH que dans les autres causes d'hémolyse membranaire. 25% de patients porteurs d'une SH auraient des taux de ferritine >900ng/ml [1], taux d'autant plus élevé lorsque co-existent des mutations du gène HFE [2]. Des travaux récents [3] ont montré que les variants gain de fonction de PIEZO 1 entraînaient une diminution de l'expression de l'hepcidine au sein des hépatocytes, activant la voie de signalisation RAS impliqué dans le métabolisme de régulation du fer conduisant ainsi à une hyperferritinémie. De fait, les patients avec une SH sont susceptibles de développer une sévère surcharge en fer au niveau hépatique et cardiaque en particulier, non corrélée à la transfuso-dépendance éventuelle en concentrés globulaires [1].

Conclusion :

La démarche diagnostique devant une hyperferritinémie doit rester systématique et faire rechercher une hémolyse chronique même chez un patient non anémié et peut conduire au diagnostic rare de stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées. Cette hyperferritinémie souvent majeure, dont les mécanismes physiopathologiques sont en partie élucidés, doit conduire au dépistage de la surcharge en fer hépatique et cardiaque, susceptible de grever le pronostic des patients.

Références bibliographiques

- [1]. Frederiksen H. Dehydrated hereditary stomatocytosis: clinical perspectives. J Blood Med. 2019 Jul 4;10:183-191. doi: 10.2147/JBM.S179764. PMID: 31308777; PMCID: PMC6613601
- [2]. Orvain C et al. Inherited or acquired modifiers of iron status may dramatically affect the phenotype in dehydrated hereditary stomatocytosis. Eur J Haematol. 2018 Oct;101(4):566-569. doi: 10.1111/ejh.13135. Epub 2018 Aug 31. PMID: 29969830.
- [3]. Rosato BE et al. RAS signaling pathway is essential in regulating PIEZO1-mediated hepatic iron overload in dehydrated hereditary stomatocytosis. Am J Hematol. 2025 Jan;100(1):52-65. doi: 10.1002/ajh.27523. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39558179; PMCID: PMC11625994.

