

Hyperthyroïdie : cause acquise d'augmentation de l'hémoglobine A₂

Hyperthyroidism: acquired cause of an increase in haemoglobin A₂ level

Emmanuelle Stein¹

Delphine Gérard¹

Philippe Joly²

Jean-François Lesesve¹

Julien Perrin¹

¹ Service d'hématologie biologique, Pôle laboratoires, Centre hospitalier universitaire de Nancy, France

² Unité de pathologie moléculaire du Globule rouge, Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, Hôpital Edouard Herriot, Hospices civils & Université Claude Bernard-Lyon, Lyon, France

Résumé. L'hyperthyroïdie peut être responsable de nombreuses anomalies hématologiques, et notamment une augmentation modérée du taux d'hémoglobine A₂. Nous rapportons un cas d'étude standard de l'hémoglobine chez un homme de 29 ans d'origine méditerranéenne, présentant une microcytose à l'hémoGramme. L'étude phénotypique de l'hémoglobine indique une augmentation modérée de l'hémoglobine A₂ pouvant faire évoquer un trait bêta-thalassémique, qui au final, était en relation avec une maladie de Basedow concomitante.

Mots clés : hyperthyroïdie, étude standard de l'hémoglobine, hémoglobine A₂, β-thalassémie mineure

Abstract. Hyperthyroidism may be associated with several haematological disorders, including an increase in haemoglobin A₂ level. We report the case of haemoglobin study in a 29-years old man of Mediterranean origin presenting microcytosis. Results showed a slight increase in haemoglobin A₂ level, suggestive of a beta-thalassemia trait, which was finally related to the existence of a recently diagnosed Grave's disease.

Key words: hyperthyroidism, β-thalassemia trait, haemoglobin A₂

Article reçu le 01 février 2019,
accepté le 21 juin 2019

L'observation

Une étude standard de l'hémoglobine (NABM 1120, 3 techniques minimum) est demandée chez un patient de 29 ans pour suspicion de trait thalassémique. Il s'agit d'un patient d'origine méditerranéenne qui présentait l'hémoGramme suivant (hématimétrie XN-10® Sysmex) : érythrocytose à 6,1 T/L (valeurs normales 4,5-5,7 T/L), hémoglobine à 17 g/dL (valeurs normales 13-17 g/dL), microcytose à 76 fL (valeurs normales 82-98 fL), très légère hypochromie (TCMH à 26,7 pg, valeurs normales ≥ 27 pg), ainsi qu'une hyperleucocytose à 11 G/L (valeurs normales 4-10 G/L).

De plus, les bilans complémentaires martial et inflammatoire ne permettent pas d'expliquer la microcytose : ferritine à 418 µg/L (valeurs normales 30-300 µg/L), transferrine à

2,2 g/L (valeurs normales 2-3,6 g/L), fer sérique à 1,95 mg/L (valeurs normales 0,7-1,8 mg/L) et CRP à 1 mg/L (valeurs normales < 5 mg/L).

L'étude standard de l'hémoglobine ne révèle aucun pic anormal mais met en évidence une augmentation de l'hémoglobine A₂ à la fois en électrophorèse capillaire (Minicap®, Sebia) et chromatographie liquide haute performance (CLHP) (D-10®, BioRAD), avec un taux d'hémoglobine F à la limite supérieure (tableau 1).

Chez un patient d'origine méditerranéenne, une microcytose (sans carence martiale ni contexte inflammatoire) associée à une augmentation du taux d'hémoglobine A₂ évoque une β-thalassémie mineure. Cependant, plusieurs éléments interpellent le biologiste :

- le taux d'HbA₂ chez notre patient, bien que clairement élevé avec les deux techniques, n'est pas au niveau de ce qui est habituellement observé dans les β-thalassémies mineures (taux généralement > 4,5-5 %) [2] ;
- l'hémoglobine est clairement élevée (entre 16 et 17 g/dL), ce qui est également inhabituel dans une β-thalassémie mineure ;

Correspondance : J. Perrin
<julien.perrin@chru-nancy.fr>

Tableau 1. Résultats de l'étude standard de l'hémoglobine.

Technique	Hémoglobine A ₂ (%)	Hémoglobine F (%)
CLHP D-10®, BioRAD [valeurs seuils du laboratoire]	4,5 [2,2 – 3,2]	1,3 [< 1]
Électrophorèse capillaire Minicap®, Sebia [valeurs seuils du laboratoire]	3,9 [2,5 – 3,5]	0,9 [< 1]
Valeurs usuelles de la littérature [1]	2 – 3,4	< 1,0

– la microcytose et surtout l'hypochromie sont très modérées ;

– enfin, l'examen du frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG) ne révèle aucune anomalie morphologique érythrocytaire (*figure 1*).

Devant tous ces éléments atypiques pour un trait β -thalassémique, des informations complémentaires sur le patient sont demandées : il s'agit d'un jeune patient hospitalisé en cardiologie (suite à la découverte d'un thrombus intra-ventriculaire droit une semaine après un syndrome coronarien aigu) dans un contexte de diagnostic récent de maladie de Basedow (TSH inférieure à 0,01 mUI/L (valeurs normales 0,4-3,5 mUI/L), T4 à 59 pmol/L (valeurs normales 7,9-14,4 pmol/L) T3 à 16 pmol/L (valeurs normales 3,8-6 pmol/L)). L'hyperthyroïdie étant une cause acquise d'augmentation de l'hémoglobine A₂ [1, 3], l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine devient donc délicate dans le cas de ce patient. Devant ces éléments confondants, un génotypage des chaînes de globine a été demandé pour statuer définitivement de l'existence d'une β -thalassémie. Le génotypage a étudié les clusters α -globine (chromosome 16), révélant l'absence des délétions α -thalassémiques communes (-3,7 Kb ; -4,2 Kb ; -20,5 Kb ; SEA et MED) par

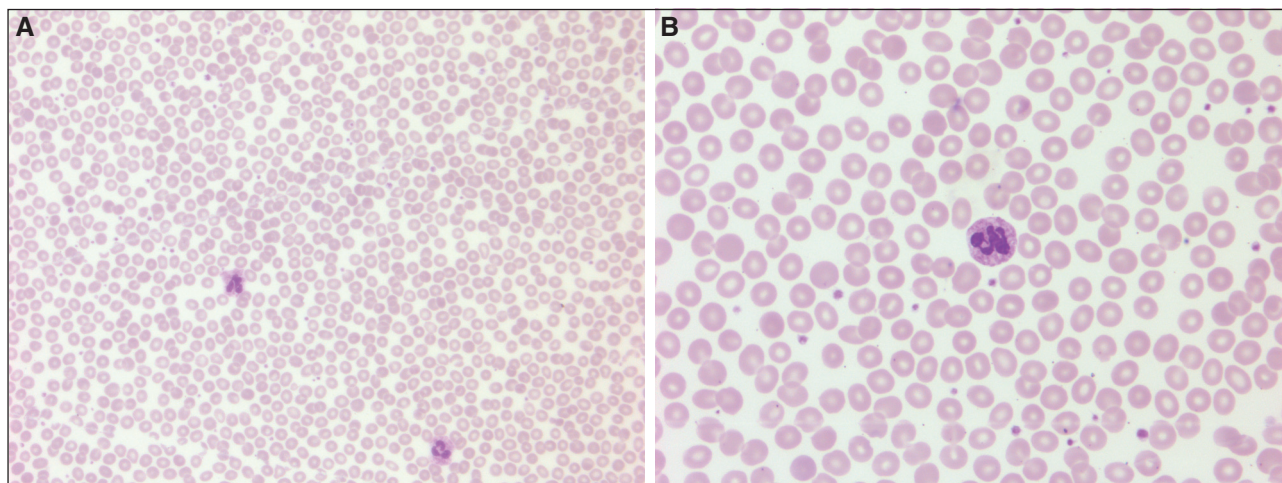
gap-PCR Multiplex ; de plus, aucune variation de séquence de pathogénicité connue n'a été retrouvée, par séquençage Sanger (Applied 3500 XL) ; le génotypage a ensuite étudié les clusters β -globine (chromosome 11) : aucune variation de séquence de pathogénicité connue n'a été retrouvée par séquençage Sanger (Applied 3130 XL et 3500 XL) ; aussi, aucun réarrangement/large délétion n'a été identifié par MPLA β -globine (kit MRC Holland).

L'absence d'anomalie au séquençage du cluster β -globine permet donc d'éliminer notamment un trait β -thalassémique ou une $\delta\beta$ -thalassémie. Du fait de l'absence d'anomalie des séquences des gènes d' α -, β -, et δ -globine, ces résultats excluent ainsi une origine constitutionnelle à la variation du taux d'Hb A₂ chez notre patient, affirmant l'origine acquise de l'augmentation de l'Hb A₂ à l'étude phénotypique de l'hémoglobine, et donc imputable à l'hyperthyroïdie.

Le point de vue du biologiste

Ce cas illustre parfaitement la nécessité de disposer de tous les éléments cliniques, biologiques et thérapeutiques dans la recherche d'une hémoglobinopathie afin de ne pas conclure hâtivement. En effet, une microcytose sans anémie avec normalité du bilan martial et inflammatoire, *a fortiori* chez un sujet méditerranéen, est très évocatrice de thalassémie mineure, qui plus est quand elle est appuyée par une étude standard de l'hémoglobine traduisant une augmentation de l'hémoglobine A₂.

L'augmentation de l'hémoglobine A₂ est souvent associée à l'existence d'une β -thalassémie mineure mais il ne faut pas oublier qu'il existe des causes bien décrites d'augmentation acquise, parmi lesquelles la trithérapie VIH et l'hyperthyroïdie [1].

**Figure 1.** Frottis sanguin du patient (A : MGG x 2 000 ; B : MGG x 4 000).

Dans notre cas, bien que l'origine ethnique, la microcytose, l'hypochromie et l'augmentation de l'hémoglobine A₂ étaient très évocatrices *a priori* de la présence d'une β -thalassémie mineure, un certain nombre d'éléments ont conduit le biologiste à demander des renseignements complémentaires sur le contexte de la demande : la valeur d'hémoglobine inhabituellement élevée, l'absence d'anomalie morphologique érythrocytaire et le fait que la microcytose et l'hypochromie étaient trop faiblement diminuées par rapport à ce qui est habituellement observé dans les traits bêta-thalassémiques. En effet, dans un contexte de β -thalassémie mineure, le frottis sanguin met généralement en évidence une hypochromie associée à une anisopoïkilocytose avec présence d'hématies en cible, d'elliptocytes, voire d'hématies ponctuées et de dacryocytes. Le taux d'hémoglobine A₂ est par ailleurs supérieur à 4,5-5 % le plus souvent [2].

Dans notre cas, l'augmentation de l'hémoglobine A₂ a finalement été attribuée au contexte d'hyperthyroïdie liée à une maladie de Basedow. Plusieurs études ont montré un lien fort entre le taux d'hormones thyroïdiennes et le taux d'hémoglobine A₂ [4-6] : l'étude de Kuhn *et al.* chez 145 patients répartis en plusieurs groupes a montré une augmentation significative de l'hémoglobine A₂ dans le groupe « hyperthyroïdie non traitée », qui était corrélée positivement aux taux de T3 et T4 [4]. Cette augmentation de l'hémoglobine A₂ se révélait néanmoins moindre que celle observée dans le trait β -thalassémique. En effet, dans le groupe « trait β -thalassémique sans hyperthyroïdie, le taux moyen d'hémoglobine A₂ était de $5,26 \pm 0,12$ % alors que dans le groupe « femmes avec hyperthyroïdie non traitée », le taux moyen d'hémoglobine A₂ était de $3,21 \pm 0,06$ % [4]. De plus, il a été observé que le taux d'hémoglobine A₂ se normalisait suite au traitement, démontrant ainsi le caractère acquis de cette variation (taux moyen d'hémoglobine A₂ du groupe « femmes avec hyperthyroïdie traitée » de $2,42 \pm 0,09$ %) – malheureusement, dans le cas de notre patient, le traitement et le suivi ayant été effectués dans un autre centre, l'évolution du taux d'HbA₂ n'a pas pu être documenté.

Du point de vue physiopathologique, si l'hyperthyroïdie provoque une situation globale d'hypermétabolisme, les hormones thyroïdiennes ont aussi une action démontrée *in vitro* sur l'érythropoïèse [4-6], induisant notamment une augmentation de la production d'érythropoïétine du fait

d'un besoin accru des cellules en oxygène, une stimulation des progéniteurs érythroïdes cellulaires, associée à une hyperplasie érythrocytaire médullaire et enfin une accélération de la maturation et de la division des érythroblastes, aboutissant à une microcytose. Enfin, les hormones thyroïdiennes semblent avoir une action sur la synthèse des chaînes de globine dont le mécanisme est mal compris, mais qui se traduit par une augmentation de l'expression des chaînes delta et donc secondairement du taux d'HbA₂ [4].

Conclusion

L'hyperthyroïdie est responsable d'une augmentation acquise de l'hémoglobine A₂. Dans notre cas, le génotypage des chaînes de globine a permis de statuer définitivement sur l'absence d'une β -thalassémie mineure. Par les anomalies hématologiques qu'elle est susceptible de provoquer (microcytose, augmentation acquise de l'hémoglobine A₂), l'hyperthyroïdie peut « mimer » un trait β -thalassémique et peut conduire à une mauvaise interprétation des résultats.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Aguilar-Martinez P, Badens C, Bonello-Palot N, Cadet E, Couque N, Ducrocq R, *et al.* Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Ann Biol Clin* 2010 ; 68 : 455-64.
2. Joly P, Pondarre C, Badens C. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Ann Biol Clin* 2014 ; 72 : 639-68.
3. Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galacteros F, Guyard A, Huchet FX, *et al.* Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61 : 401-9.
4. Kuhn JM, Rieu M, Rochette J, Krishnamoorthy R, Labie D, Elion J, *et al.* Influence of thyroid status on hemoglobin A₂ expression. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 57 : 344-8.
5. Ford HC, Carter JM. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad Med J* 1988 ; 64 : 735-42.
6. Akasheh MS. Graves' disease mimicking β -thalassaemia trait. *Postgrad Med J* 1994 ; 70 : 300-1.