

Anémie de Blackfan-Diamond

Auteurs : Professeurs Gilbert Tchernia et Jean Delaunay¹

Date de création : avril 2000

Date de mise à jour : octobre 2003

Editeur scientifique : Professeur Gilbert Tchernia

¹INSERM U 473, Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex. France. Jean.Delaunay@kb.inserm.fr

[Résumé](#)

[Mots clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Définition/Critères diagnostiques](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Etiologie](#)

[Description clinique et méthodes biologiques de diagnostic](#)

[Incidence](#)

[Conseil génétique et diagnostic prénatal](#)

[Modes de prise en charge, incluant les traitements](#)

[Questions non résolues](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie de Blackfan-Diamond se caractérise par une anémie arégénérative avec une érythroblastopénie. L'incidence de la maladie est estimée en France à 7,3 cas par million de naissances d'enfants vivants. L'anémie est découverte précocement dans la vie, le plus souvent avant l'âge de 2 ans. La pâleur, la dyspnée, s'exprimant surtout au cours des biberons ou des tétées, sont les principaux signes d'alerte. La pâleur est isolée, sans organomégalie, ni signes pouvant évoquer l'atteinte des autres lignées hématopoïétiques. Le diagnostic peut être conforté par la notion d'antécédents familiaux (10-20% des cas) ou de malformations associées (plus de 40% des cas). L'augmentation de l'adénosine déaminase érythrocytaire est un signe fréquent mais non spécifique. Les deux armes thérapeutiques essentielles sont les transfusions régulières et la corticothérapie au long cours mais le traitement doit être adapté au cas par cas. La greffe de moelle allogénique, seul traitement radical de cette maladie, ne saurait être proposée que chez un patient corticorésistant. L'anémie de Blackfan-Diamond est une maladie constitutionnelle. Il a été montré récemment que dans 25% des cas, elle est liée à une mutation d'un gène situé sur le chromosome 19 en 19q13.3 codant pour une protéine ribosomique, la RPS19 ; le rôle de cette protéine dans l'érythropoïèse et dans l'embryogénèse est encore inconnu. Il n'y a pas de prédisposition ethnique et les deux sexes sont également atteints.

Mots clés

Diamond-Blackfan, Blackfan-Diamond, érythroblastopénie, anémie constitutionnelle, protéine ribosomique, corticothérapie, malformations constitutionnelles, transfusions, greffe de moelle.

Nom de la maladie et synonymes

-Anémie de Blackfan-Diamond
-Erythroblastopénie constitutionnelle
-Diamond-Blackfan anemia

Définition/Critères diagnostiques

Anémie arégénérative accompagnée d'une érythroblastopénie (moins de 5% des cellules nucléées de la moelle sont des érythroblastes) ; Découverte précoce dans la

vie, le plus souvent avant l'âge de 2 ans ;
 Notion familiale : 10-20% des cas ;
 Malformations associées : 40% des cas ;
 Augmentation de l'adénosine déaminase érythrocytaire, signe fréquent mais non spécifique.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de Blackfan-Diamond doit être accepté avec réserve si le début des troubles se situe après l'âge de deux ans. Dans ce cas, la notion d'autres cas typiques dans la famille, d'augmentation isolée de l'adénosine déaminase érythrocytaire chez le malade ou des sujets apparemment sains, la notion de malformations associées chez le propositus doit être prise en compte. Le diagnostic différentiel principal est l'érythroblastopénie à parvovirus B19 dans sa forme néonatale, acquise *in utero* lors d'une primo-infection maternelle. Cette éventualité doit être exclue dans tous les cas par une recherche négative de l'ADN du parvovirus B19 dans les cellules hématopoïétiques médullaires par la méthode de PCR (polymerase chain reaction).

Le diagnostic de maladie de Fanconi peut plus rarement se discuter. Il s'agit d'une aplasie médullaire constitutionnelle révélée pendant les premières années de la vie et associée à une petite taille et à un contexte malformatif varié. En cas de doute, une recherche de la fragilité chromosomique spontanée et provoquée *in vitro* (par caryolysine ou diepoxybutane) des lymphocytes circulants permettra de trancher. La fragilité chromosomique présente dans la maladie de Fanconi est absente dans la maladie de Blackfan-Diamond. L'érythroblastopénie transitoire de l'enfant est une maladie acquise, probablement infectieuse, survenant souvent par petites épidémies. L'âge de survenue est plus tardif que pour l'anémie de Blackfan-Diamond, le plus souvent supérieur à deux ans. Elle n'est pas associée à des malformations ; il n'y a pas d'antécédents familiaux, l'évolution est spontanément résolutive. Il n'y a pas d'augmentation de l'adénosine déaminase érythrocytaire.

L'érythroblastopénie auto-immune rare chez l'enfant est acquise et survient le plus souvent dans un contexte dysimmunitaire (anémie hémolytique auto-immune, en particulier).

Les dysérythropoïèses congénitales sont des anémies arégénératives constitutionnelles. Cependant l'étude du myélogramme ne révèle pas de déficit quantitatif de la lignée érythroïde mais des anomalies qualitatives de la maturation cellulaire de cette lignée.

Etiologie

L'anémie de Blackfan-Diamond est une maladie constitutionnelle. Il a été montré récemment que dans 25% des cas, elle était liée à une mutation d'un gène situé sur le chromosome 19 en 19q13.3 et codant pour une protéine ribosomique, la RPS19. Chez tous les sujets atteints d'une même famille, une mutation identique est retrouvée lorsqu'elle existe chez l'un d'eux. On peut également trouver une mutation chez des individus apparemment sains d'une famille où existe un sujet atteint porteur de la mutation : l'expression de la mutation peut donc se limiter à des signes biologiques tels qu'une macrocytose et/ou une augmentation de l'adénosine déaminase érythrocytaire. L'identification des mutations du gène de la RPS19 se fait par séquençage dans quelques laboratoires européens et américains.

Description clinique et méthodes biologiques de diagnostic

L'anémie est rarement découverte à la naissance ou dans les premiers jours de la vie, elle va s'installer progressivement en quelques semaines : moins de 10% des cas sont révélés à la naissance mais 90% des cas le sont avant l'âge de 3 mois ; l'érythropoïèse foetale est donc le plus souvent préservée et l'érythroblastopénie n'existe probablement pas *in utero*. La pâleur, la dyspnée s'exprimant surtout au cours des biberons ou des tétées, et l'hypotonie sont les principaux signes d'alerte, souvent longtemps méconnus car d'installation insidieuse. La pâleur est isolée, sans organomégalie, ni signes pouvant évoquer l'atteinte des autres lignées hématopoïétiques (signes hémorragiques, infections).

Le diagnostic, repose sur un ensemble de signes cliniques et biologiques. Il sera souvent conforté par les deux notions décrites ci-dessous. Toutefois l'absence de ces deux notions ne permet pas d'écarter le diagnostic.

La notion d'antécédents familiaux de Blackfan-Diamond

Dans 10-20% des cas, l'un des deux parents est atteint. La maladie, transmise sur le mode dominant, peut concerner un ou plusieurs membres de la fratrie. Plus rarement, une consanguinité des parents évoque une transmission récessive. Dans les familles où la maladie semble ne concerner qu'un individu, il est parfois possible de trouver chez l'un des membres la notion d'anémie modérée ou transitoire dans l'enfance ou pendant une grossesse, et/ou des anomalies biologiques sans retentissement clinique : macrocytose

sans cause carencielle ou toxique ; augmentation modérée de l'hémoglobine F ; augmentation de l'adénosine déaminase érythrocytaire.

La notion de malformations associées

Très diverses dans leur localisation et leur sévérité, elles existent dans plus de 40% des cas. Elles concernent le plus souvent la face (fente palatine, palais ogival, aspect pseudo-tournérien du cou, microphthalmie.), les membres (pouce implanté bas, surnuméraire, bifide, autres malformations de l'axe radial, syndactylie), la sphère urogénitale, le cœur, la moelle épinière. La petite taille dès la naissance, préluant à un retard, staturopondéral, fait partie du contexte malformatif. Elle sera souvent aggravée par la corticothérapie prolongée. Les examens complémentaires vont montrer une anémie souvent profonde, un taux de réticulocytes très bas, voire une absence de réticulocytes. Il existe le plus souvent une macrocytose et une augmentation du taux de l'hémoglobine F qui doivent être interprétées en fonction de l'âge. L'augmentation de l'adénosine déaminase érythrocytaire est un argument de poids qui manque souvent lors de l'évaluation initiale en raison du petit nombre de laboratoires qui en assurent le dosage, de la nécessité de pratiquer ce dosage à distance des transfusions, et de l'urgence habituelle de la première transfusion qui, chez un nourrisson très anémique, ne saurait être différée. Le myélogramme est une étape indispensable du diagnostic : moins de 5% des cellules nucléées médullaires sont des érythroblastes. Ceux-ci peuvent être complètement absents sur plusieurs frottis médullaires. Les érythroblastes présents sont le plus souvent des proérythroblastes de grande taille sans maturation au-delà de ce stade (cependant il peut exister chez des sujets atteints de maladie de Blackfan-Diamond dont l'érythroblastopénie a été authentifiée par plusieurs myélogrammes successifs, des périodes où la moelle s'enrichit transitoirement en érythroblastes, sans que pour autant la dépendance transfusionnelle disparaisse).

Incidence

L'incidence de l'anémie de Blackfan-Diamond a été récemment réévaluée en France : elle est de 7,3/10⁶ naissances d'enfants vivants. Il n'y a pas de variations saisonnières en fonction de la date de la conception ; l'incidence semble stable dans le temps. Il n'y a pas de prédisposition ethnique et les deux sexes sont également atteints. Cette incidence est proche de celles qui ont été

trouvées dans d'autres pays européens (5-10/10⁶ naissances d'enfants vivants).

Conseil génétique et diagnostic prénatal

Dans la mesure où la même mutation génétique peut entraîner des phénotypes de gravité très variables, le conseil génétique reste très imparfait, même en cas de mutation prouvée. Un malade atteint de Blackfan-Diamond a environ 10% de risque d'avoir un enfant atteint ; le risque est beaucoup plus élevé si un premier enfant a été atteint. Il ne peut en aucun cas être rassuré sur sa descendance pas plus qu'un couple normal qui a eu un enfant atteint. Le diagnostic anténatal ne saurait être proposé dans l'état actuel de nos connaissances, même pour les familles où une mutation a été identifiée. En revanche, si une greffe de moelle est décidée et si le receveur est porteur d'une mutation de la RPS19, il semble raisonnable d'exclure un donneur apparemment sain porteur de la même mutation.

Modes de prise en charge, incluant les traitements

Les deux armes thérapeutiques essentielles sont les transfusions et la corticothérapie. Il est rare qu'un enfant atteint de la maladie de Blackfan-Diamond ne reçoive pas une ou deux transfusions lors du diagnostic initial d'anémie et/ou pendant le premier bilan étiologique. L'histoire naturelle de la maladie est ensuite celle d'une anémie récidivante, rendant l'enfant dépendant des transfusions régulières. Cependant 50 à 60% des patients vont répondre à la corticothérapie et sous ce traitement au long cours accéder à une indépendance transfusionnelle. L'avenir des malades cortico-sensibles va dépendre :

- de la dose nécessaire : on estime qu'au-delà de 0,5 mg/kg/jour de prednisone, le traitement doit être abandonné au profit des transfusions régulières en raison des effets secondaires de la corticothérapie prolongée.
- de la stabilité de la réponse au traitement : chez de nombreux malades, la dose minimale nécessaire va avec les années diminuer pour atteindre un seuil très bas (de l'ordre de 5 à 20 mg/jour pour un adulte), un arrêt complet du traitement peut parfois même devenir possible. Chez d'autres, au contraire, le seuil va augmenter et parfois même une corticorésistance va s'installer. En raison de l'incidence de la corticothérapie prolongée sur la croissance, certaines équipes préconisent, en cas de retard statural important, l'arrêt provisoire de la corticothérapie et le recours transitoire à des transfusions régulières

permettant ainsi un «rattrapage» de croissance.

L'avenir des malades cortico-résistants va dépendre :

- des complications iatrogènes liées aux transfusions répétées : la surcharge en fer est inéluctable et ceci doit conduire à temps à une chélation régulière par la deferoxamine. La transmission transfusionnelle d'agents infectieux est toujours possible. L'hépatite C peut aggraver les conséquences hépatiques de la surcharge en fer. Tous les sujets qu'ils soient ou non dépendants des transfusions, doivent être vaccinés contre l'hépatite B.

- de la permanence de la dépendance transfusionnelle : certains malades peuvent devenir secondairement corticosensibles (voire indépendants de tout traitement). Cette éventualité implique que toute décision thérapeutique majeure, en particulier une greffe de moelle, soit précédée d'une nouvelle tentative de corticothérapie.

Modalité de la corticothérapie initiale

Elle est en général proposée dès le diagnostic posé à la dose de 2mg/kg/jour en une ou deux prises sous forme de prednisone. On distingue 4 sortes de réponses :

1. Réponse réticulocytaire et installation d'une indépendance transfusionnelle;
2. Réponse réticulocytaire et élargissement des intervalles transfusionnels;
3. Réponse réticulocytaire isolée sans conséquence sur les besoins transfusionnels;
4. Absence de réponse.

Pour les malades dont la réponse est de type 3 ou 4, la corticothérapie doit être arrêtée rapidement et complètement, puis tentée de nouveau tous les deux ou trois ans par périodes courtes pour juger de la survenue ou non d'une réponse réticulocytaire en 15 jours. Pour les malades dont la réponse est de type 2, il faut trouver un équilibre entre la dose de corticothérapie et l'espacement transfusionnel en évitant les solutions qui conduisent à l'addition des effets iatrogènes des deux traitements. Pour les malades dont la réponse est de type 1, il faut diminuer la corticothérapie et rechercher empiriquement, en suivant le taux d'hémoglobine et le nombre de réticulocytes, la dose minimale efficace. Si celle-ci est supérieure ou égale à 0,5 mg/kg/jour, les malades sont pris en charge comme les types 3 ou 4.

Autres traitements

Le seul traitement radical de la maladie de Blackfan-Diamond est actuellement la greffe de moelle allogénique. Elle ne saurait être proposée que chez un sujet corticorésistant,

régulièrement transfusé. Il semble raisonnable, dans la plupart des cas, de n'envisager comme donneurs que des frères ou soeurs haplo-identiques et d'exclure les donneurs non apparentés. L'âge auquel doit être posée l'indication de la greffe pose un problème non résolu en raison, d'une part, de la possibilité de rémission spontanée ou d'apparition secondaire de sensibilité aux corticoïdes et, de l'autre, du meilleur pronostic des greffes précoces chez des enfants encore peu transfusés. Il s'agit cependant d'un traitement qui comporte un risque vital pour une maladie non maligne dont le pronostic peut être modifié dans la décennie à venir par les avancées dans la connaissance de la physiopathologie. Cette décision est prise au cas par cas. Certains traitements de la maladie de Blackfan-Diamond ont pu donner des résultats intéressants chez quelques malades dans le cadre d'études cliniques : L'interleukine 3 a permis chez environ 10% des malades d'induire une indépendance thérapeutique de longue durée. Cette drogue n'est pas disponible actuellement. De très hautes doses de corticothérapie ont été proposées par deux équipes mais ces traitements semblent rarement efficaces et sont sûrement dangereux. Les résultats des traitements immunomodulateurs tels que : cyclosporine, sérum antilymphocytaire, immunoglobuline intraveineuse sont très instables et, pour beaucoup de cas publiés, il est difficile a posteriori de savoir s'il s'agit de malades de Blackfan-Diamond authentiques. Finalement, le métoclopramide semblerait avoir une efficacité sur l'anémie de Blackfan-Diamond. Une évaluation précise de cette possibilité sera entreprise incessamment.

Questions non résolues

Le rôle de la protéine ribosomique S19 dans l'érythropoïèse et dans l'embryogenèse est encore inconnu. Les facteurs qui font qu'une même mutation peut provoquer une érythroblastopénie avec des réponses thérapeutiques variables, avec ou sans malformations associées, ou n'avoir qu'une expression biologique sont encore inconnus. Les malades sont tous hétérozygotes et une modulation de la maladie par le degré d'haploinsuffisance a été proposée. On suppose que l'anémie de Blackfan-Diamond est une maladie polygénique : chez les malades dépourvus de mutations du gène de la RPS19 d'autres gènes sont probablement en cause. Récemment un deuxième locus génétique a été décrit sur le chromosome 8. Dans les familles où plusieurs sujets sont atteints et où le gène de la RPS19 n'est pas

en cause, l'étude des liaisons génétiques entre la maladie et ce locus, situé en 8p, a fait récemment évoquer l'existence d'un 3ème locus.

Références

Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F, Brown DL, Buchanan GR, Johnson CA, et al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood* 2002; 100: 2687-91. **Alessandri AJ**, Rogers PC, Wadsworth LD, Davis JH. Diamond-blackfan anemia and cyclosporine therapy revisited. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22: 176-9.

Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, Gordon-Smith EC. Diamond-Blackfan anaemia in U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol* 1996; 94: 645-53.

Ball SE, Tchernia G, Wranne L, Bastion Y, Bekassy NA, Bordigoni P, et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anaemia ? Results of a European multicentre study. *Br J Haematol* 1995;91: 313-8.

Buchanan GR. Oral megadose methylprednisolone therapy for refractory Diamond-Blackfan anemia. International Diamond-Blackfan Anemia Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 353-6.

Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 10-5. **Draptchinskaia N**, Gustavsson P, Andersson B, Pettersson M, Willig TN, Dianzani I, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 1999; 21: 169-75.

Gazda H, Lipton JM, Willig TN, Ball S, Niemeyer CM, Tchernia G, Mohandas N, Daly MJ, Ploszynska A, Orfali KA, Vlachos A, Glader BE, Rokicka-Milewska R, Ohara A, Baker D, Pospisilova D, Webber A, Viskochil DH, Nathan DG, Beggs AH, Sieff CA. Evidence for linkage of familial Diamond-Blackfan anemia to chromosome 8p23.3-p22 and for non-19q non-8p disease. *Blood.* 2001; 97: 2145-50.

Gripp KW, McDonald-McGinn DM, La Rossa D, McGain D, Federman N, Vlachos A, Glader BE, McKenzie SE, Lipton JM, Zackai EH. Bilateral microtia and cleft palate in cousins with Diamond-Blackfan anemia. *Am J Med Genet.* 2001; 101: 268-74.

Gustavsson P, Garelli E, Draptchinskaia N, Ball S, Willig TN, Tentler D, et al. Identification of microdeletions spanning the Diamond-Blackfan anemia (DBA) locus on 19q13 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1388-95.

Gustavsson P, Willig TN, van Haeringen A, Tchernia G, Dianzani I, Donner M, et al. Diamond-Blackfan anaemia: genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8Mb. *Nat Genet* 1997; 16:3 68-71.

Gustavsson P, Willig TN, van Haeringen A, Tchernia G, Dianzani I, Donner M, Elinder G, Henter JI, Nilsson PG, Gordon L, Skeppner G, van't Veer-Korthof L, Kreuger A, Dahl N. Diamond-Blackfan anaemia: genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8 Mb. *Nat Genet.* 1997;16:368-71.

Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y, Schwartz CL, Hilliard LM, Clark JI, Vlachos A. Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23: 39-44.

Ramenghi U, Campagnoli MF, Garelli E, Carando A, Brusco A, Bagnara GP, Strippoli P, Izzi GC, Brandalise S, Riccardi R, Dianzani I. Diamond-Blackfan anemia: report of seven further mutations in the RPS19 gene and evidence of mutation heterogeneity in the Italian population. *Blood Cells Mol Dis.* 2000; 26: 417-22.

Ruggiero A, Zampino G, Mastroiacovo P, Riccardi R. Diamond-Blackfan anemia and midline defects. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22: 479-80. **Tchernia G**, Croisille L, Willig TN. Anémie de Blackfan-Diamond: données récentes, *Hématologie*, 2000, 2: 143 - 149.

Tchernia G, Willig TN. Nouveaux indices sur la relation ribosome-hématopoïèse? *M.S. Méd. sci*, 1999, 15 : 1467.

Vlachos A, Federman N, Reyes-Haley C, Abramson J, Lipton JM. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 381-6.

Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 377-82.

Willig TN, Ball SE, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia: current concepts and issues. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 109-15.

Willig TN, Croisille L, Tchernia G. Erythroblastopenie congenitale de Blackfan-Diamond *Ann. pédiatr.*;1999; 46 :73 – 80.

Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, Ball S, Niemeyer CM, Ramenghi U, et al. Mutations in ribosomal protein S19 and Diamond-Blackfan anemia: Wide variations in

phenotypic expression. *Blood*. 1999; 94: 4294-306.

Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, Robert A, Budde J, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Societe d'Hematologie et d'Immunologie Pediatrique (SHIP), Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH), and the European Society for

Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res* 1999; 46: 553-61

Willig TN, Perignon JL, Gustavsson P, Gane P, Draptchinskaia N, Testard H, et al. High adenosine deaminase level among healthy probands of Diamond-Blackfan anemia (DBA) cosegregates with the DBA gene region on chromosome 19q13. *Blood* 1998; 92: 4422-7.

Willig TN, Tchernia G, L'érythroblastopénie constitutionnelle de Blackfan-Diamond : une maladie du ribosome ? *M.S. Méd. sci.*; 1999, 15: 435.