



# MEMBRANOPATHIES

**Pr Loïc GARÇON**

Service d'Hématologie Biologique, CHU Amiens Picardie  
UR4666 HEMATIM, Université Picardie Jules Verne



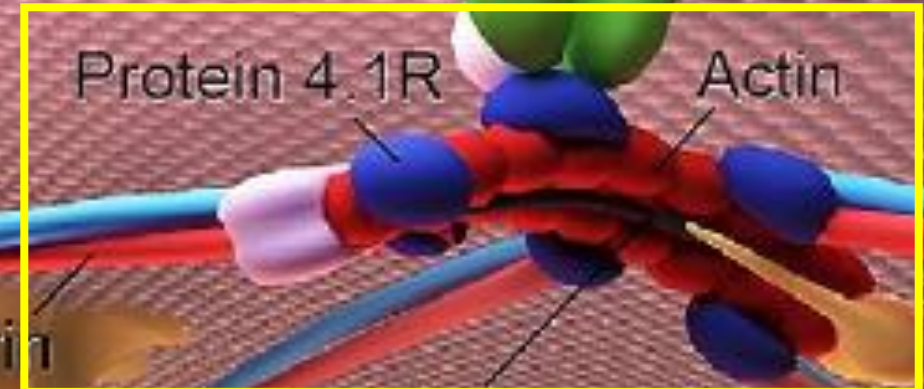
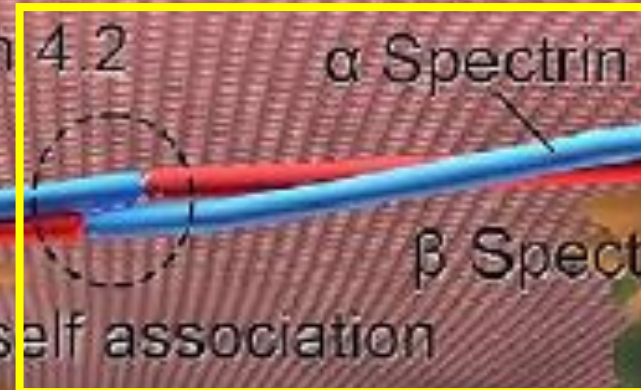
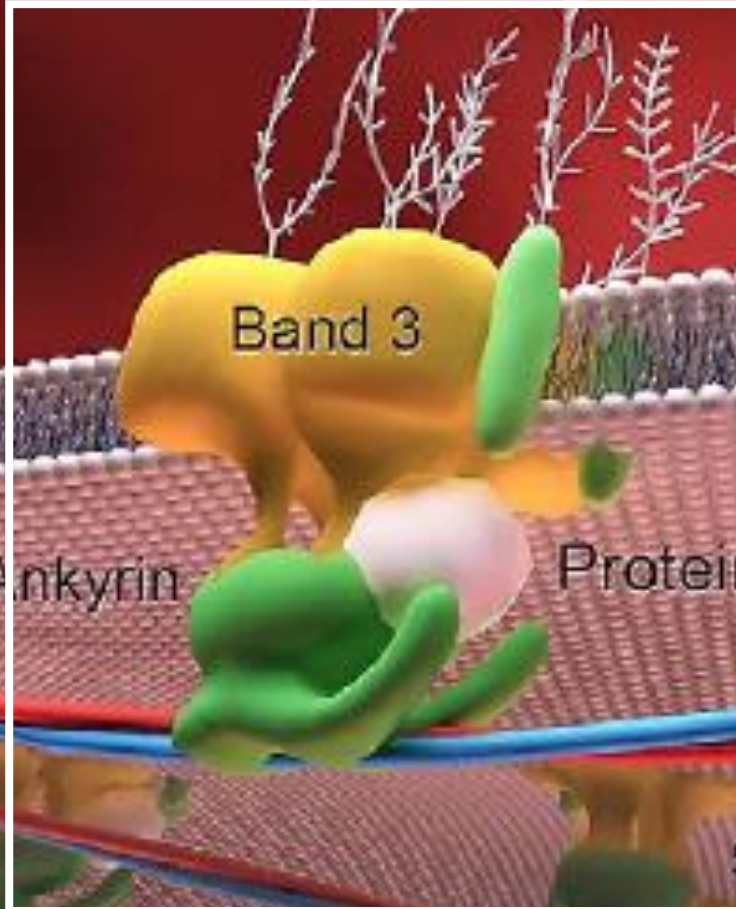
**Dr Bouchra BADAOU**

Hématologie Cellulaire  
HU Henri Mondor





**SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE**



**ELLIPTOCYTOSE HEREDITAIRE**





# **LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE**

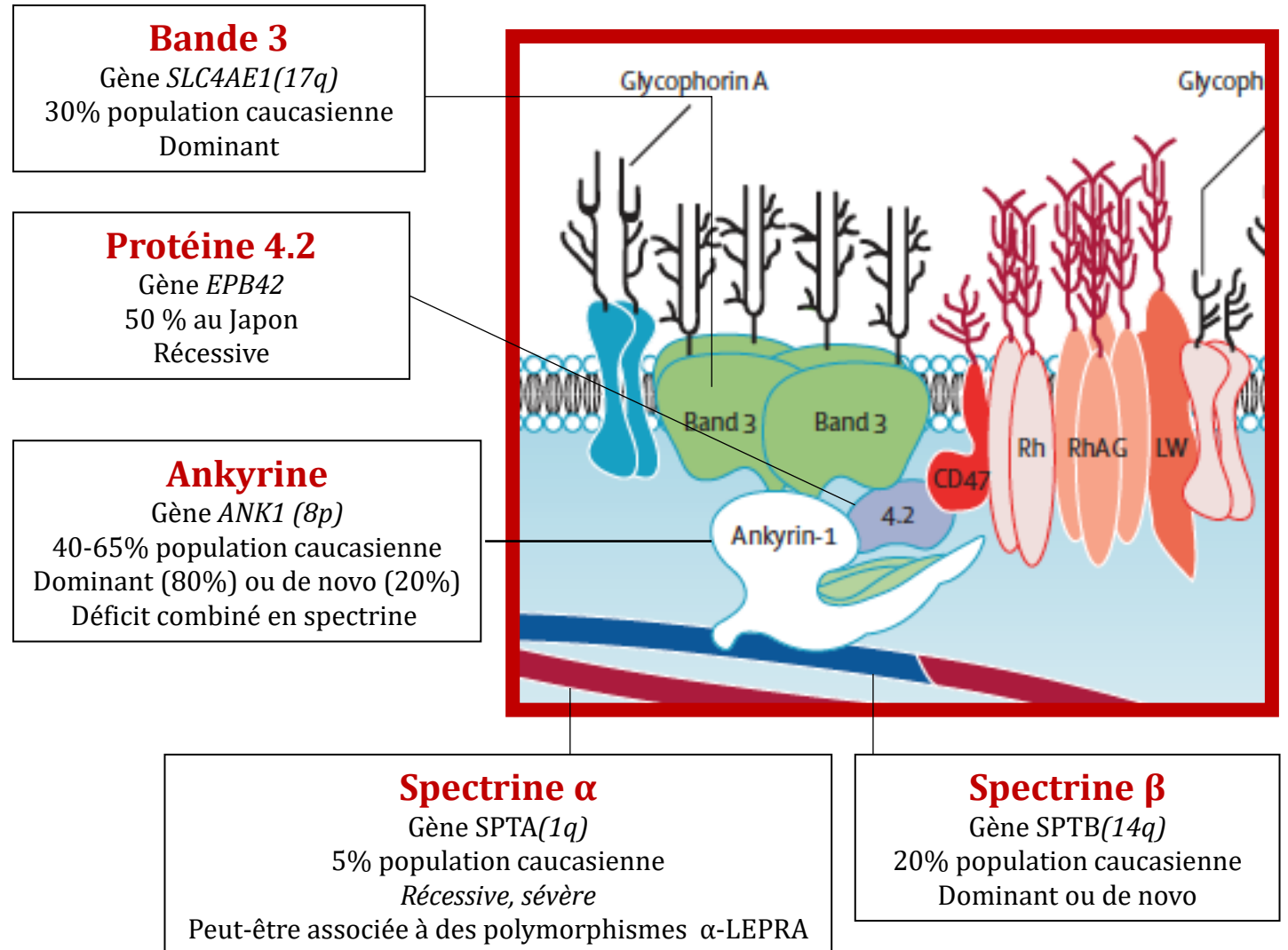
# SH: FAIBLESSE DES INTERACTIONS VERTICALES

- 1/2500 naissances
- 1% des explorations d'INN
- Dominant 75% des cas
- 5 gènes potentiellement en cause

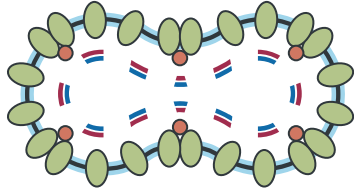


**Tous codent des protéines  
du complexe ANK**

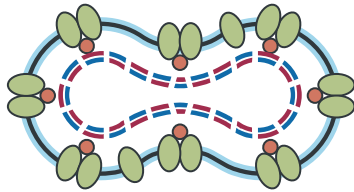
Saada V. et al, *Pediatr Hematol Oncol.* 2006  
Perrotta S et al., *Lancet*, 2008, 372:1411-26  
Guillon C et al, *PNDS*, HAS 2021



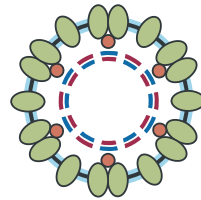
# SH: PHYSIOPATHOLOGIE



*Déficit en Spectrine,  
Ankyrine ou 4.2*



*Déficit en Bande 3*

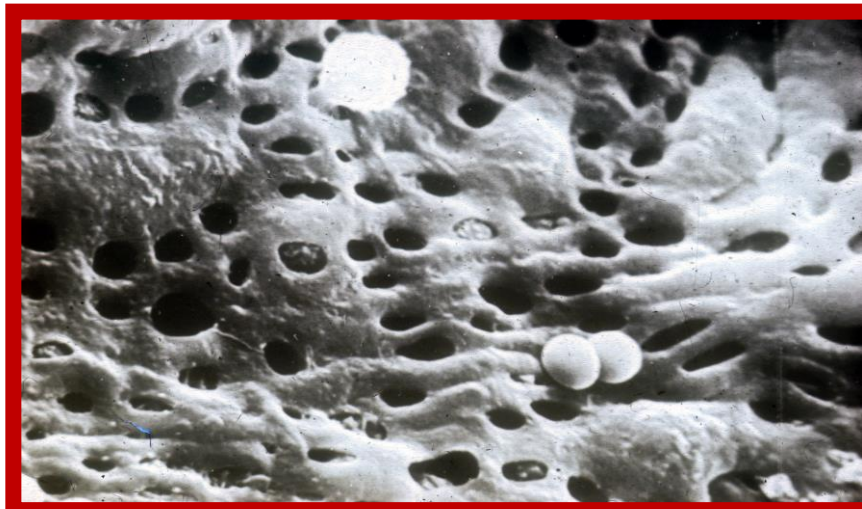


Déstabilisation de la bi-couche lipidique  
**Vésiculation de la membrane**

Perte de surface, volume constant  
**Diminution ratio S/V**

➔ **Sphérisation du GR** et moindre déformabilité  
➔ **Séquestration dans les cordons spléniques**

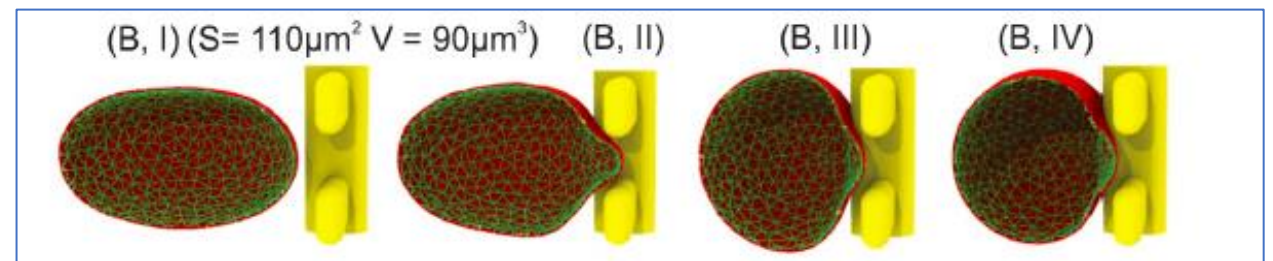
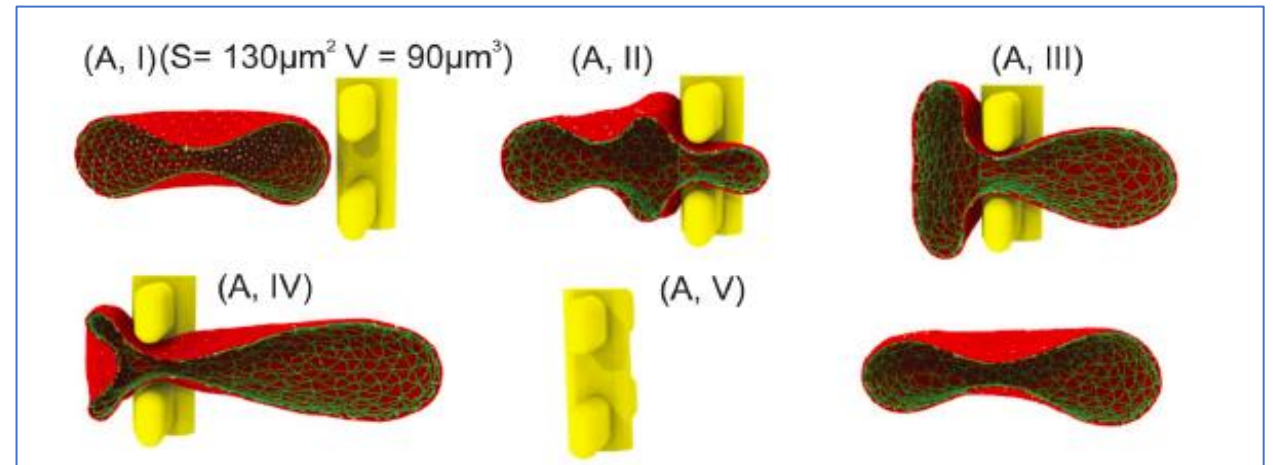
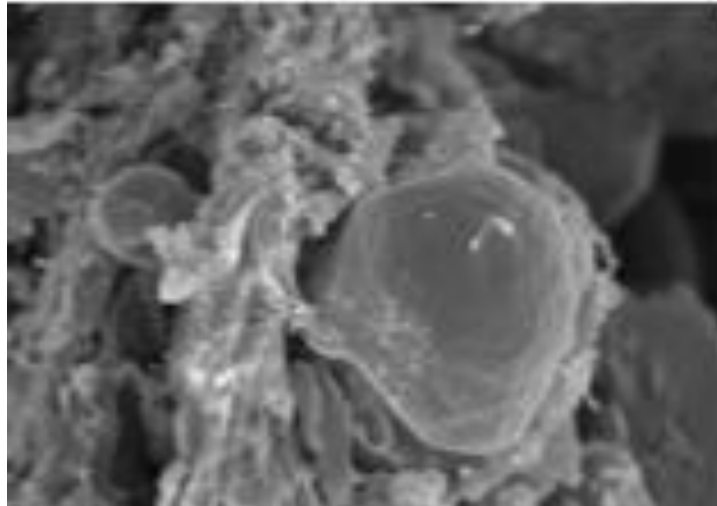
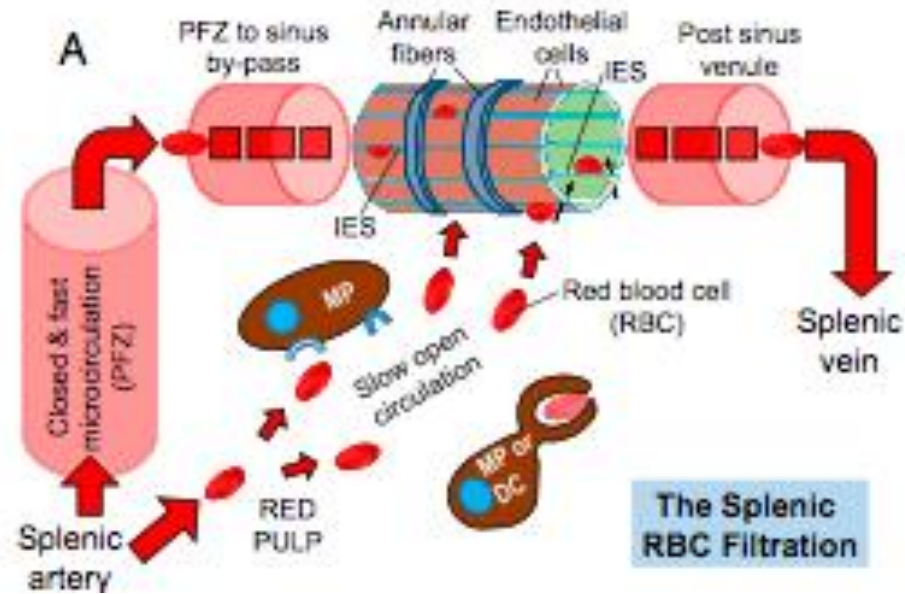
**Défaut d'interactions verticales  
membrane - cytosquelette**



↑ Oxydative stress  
↓ pH  
↓ Glucose  
↓ ATP  
Macrophages



# DÉFORMABILITÉ CRITIQUE DANS LA PULPE ROUGE DE LA RATE



# SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

Classification	Trait	Mild	Moderate	Severe
Haemoglobin (g/l)	Normal	110–150	80–120	60–80
Reticulocyte count, %	Normal (<3%)	3–6	>6	>10
Bilirubin (μmol/l)	<17	17–34	>34	>51
Spectrin molecules per erythrocyte (% of normal)*	100	80–100	50–80	40–60
Splenectomy	Not required	Usually not necessary during childhood and adolescence	Necessary during school age before puberty	Necessary – delay until 6 years if possible

- **Formes néonatales**
  - 80% INN
  - Hémoglobine souvent normale à la naissance
  - Baisse de l'hémoglobine dans les premières semaines de vie
- **Facteurs associés modulant le phénotype clinique**
  - Association trait AS et de SH: risque d'infarctus splénique
  - Syndrome de Gilbert
  - Mutations HFE
- **Formes sévères**
  - Mutations bi alléliques
  - Mutation hétérozygote avec allèle hypomorphe

*Eber S.W; Journal of Pediatrics, 1990  
Perrotta S et Mohandas N, Lancet, 2008*

# INDICES ÉRYTHROCYTAIRES ET RÉTICULOCYTAIRES

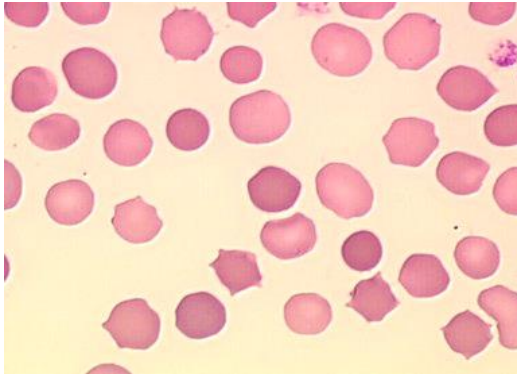
	Controls (n = 57)	Controls vs non-splenectomized HS (p)*	Non-splenectomized HS (n = 55)	HS vs splenectomized HS (p)*	Splenectomized† HS (n = 21)
MCHC (gm/dl)	34.4 ± 1	0.001	37.9 ± 1.7	NS	37.2 ± 1.6
% Hyperdense cells	0.9 ± 0.7	0.001	21.5 ± 11.7	0.01	11.6 ± 11.9
% Hyperdense- microcytic cells	0.1 ± 0.1	0.001	1.9 ± 1.9	0.01	0.2 ± 0.3



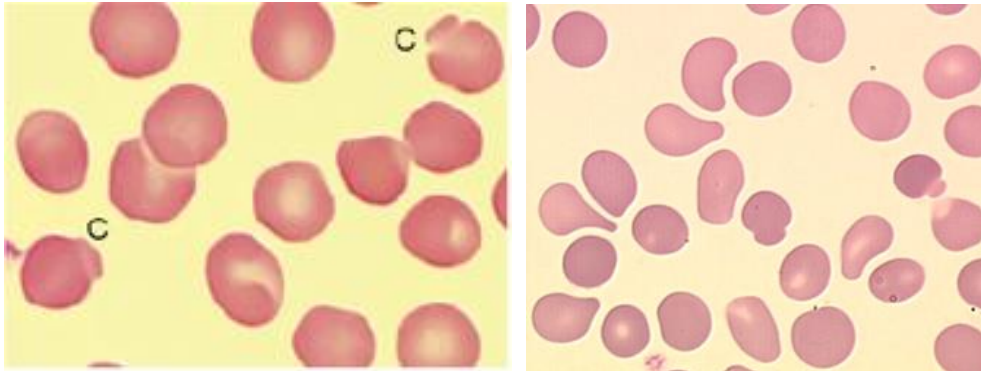
## Sphérocytes non spécifiques de la SH

- AH immunologiques
- CDAII
- Toxiques (venins), stress oxydatif aigu
- Hypophosphatémie, intoxication au zinc
- *In vitro*, sang vieilli
- *Micro-sphérocytes de reformation* :
  - Hémolyses mécaniques
  - PPH
  - Choc thermique



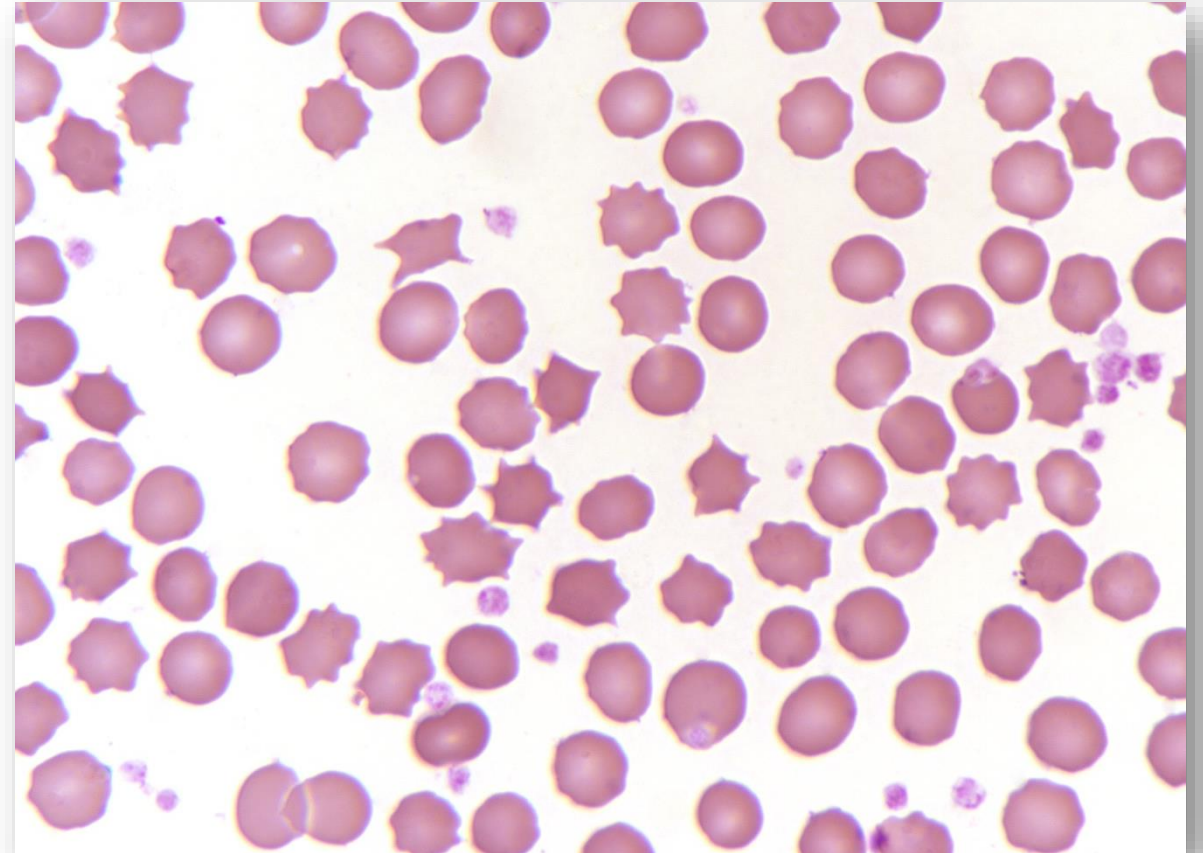


**Sphérocytose héréditaire**  
**Déficit en  $\beta$  spectrine**  
*Sphérocytes et acanthocytes*



**Sphérocytose héréditaire**  
**Déficit en protéine bande 3**  
*Hématies pincées / Champignons (C)*

*Courtoisie O.Fenneteau*



**Sphérocytose héréditaire**  
**Déficit en ankyrine, splénectomie**  
*Sphérocytes, sphéro-acanthocytes, corps de Jolly*

*Hématologie Cellulaire – Henri Mondor*

# CYTOMÉTRIE DE FLUX : MARQUAGE À L'ÉOSINE 5-MALÉIMIDE

**Interaction prédominante entre EMA et certaines protéines de la membrane érythrocytaire : bande 3 (80%) et protéines du groupe Rhésus (CD47, Rh-aGP, Rh proteins)**

- ***Kar R et al, Int Journal of Lab Hematol, 2008***

Série de 200 patients dont 20 HS, 20 probables, 20 AHAI, 20 contrôles

- Sensibilité 96,4%
- Faux positifs dans 3 AHAI et un CDAII
- Spécificité 94,2%

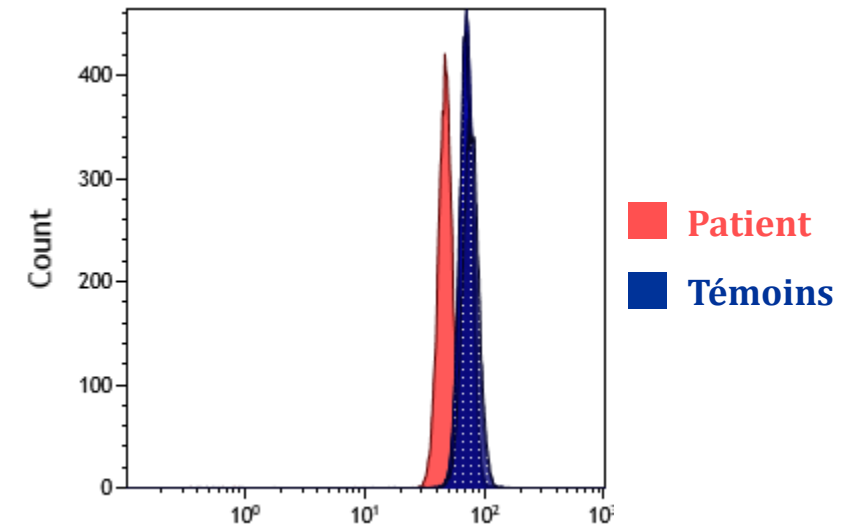
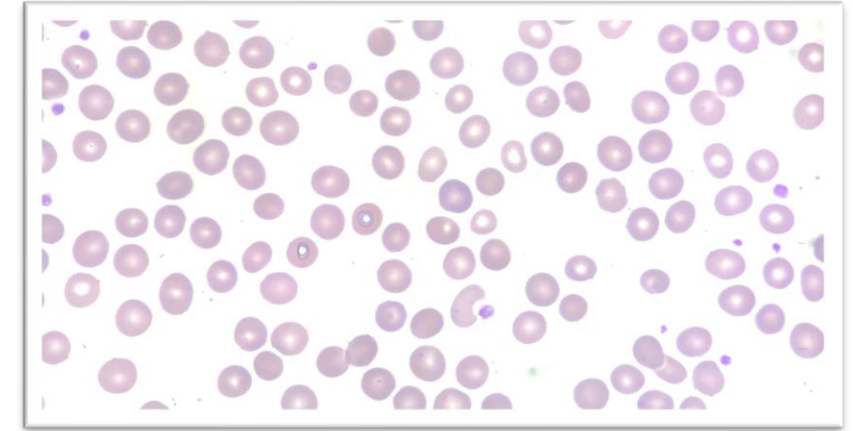
- ***Stoya et al, 2006***

- Sensibilité 96%
- Spécificité 99%

- ***King MJ et al, British Journal of Haematology, 2000***

Série de 174 patients

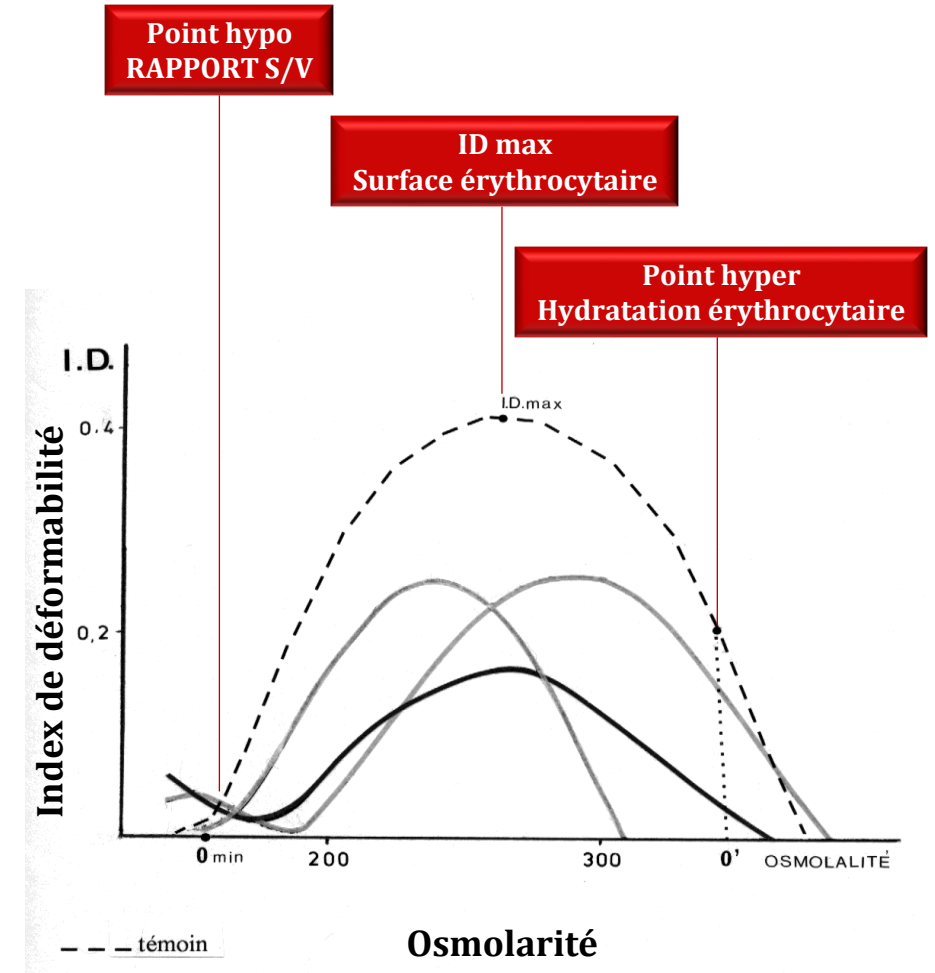
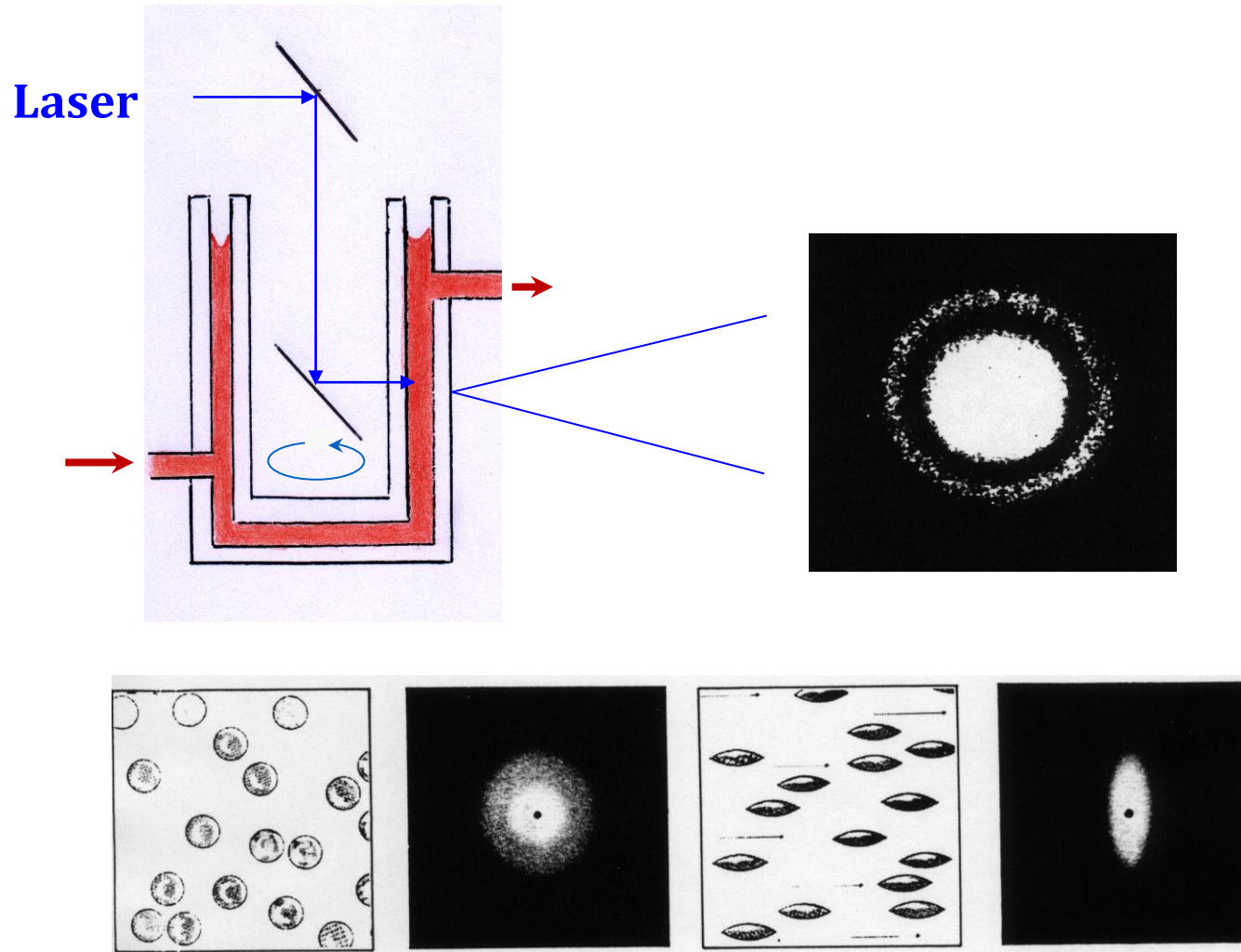
- Sensibilité 93%
- Spécificité 99%
- Faux positifs : CDAII, pas dans 8 AHAI



**Intensité de fluorescence EMA**

**↓ fluo de 34% / hématies témoins**

# EKTACYTOMÉTRIE EN GRADIENT OSMOLAIRE



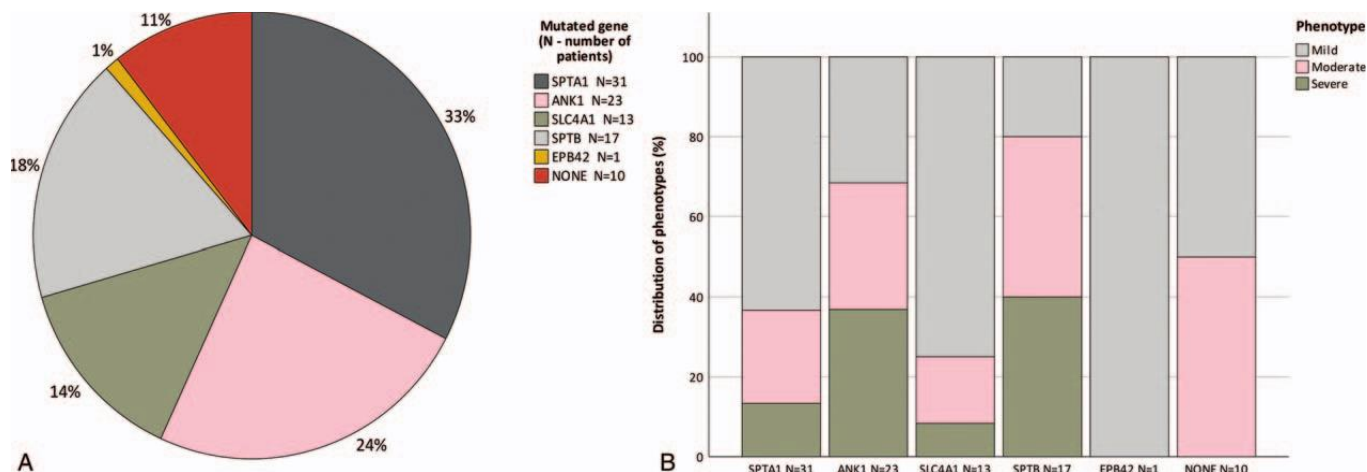


# À L'HEURE DU SHD

## The Complexity of Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Spherocytosis: A Cohort of 95 Patients

### Genotype-Phenotype Correlation in Hereditary Spherocytosis

Annelies van Vuren<sup>1</sup>, Bert van der Zwaag<sup>2</sup>, Rick Huisjes<sup>3</sup>, Nathalie Lak<sup>4</sup>, Marc Bierings<sup>5</sup>, Egbert Gerritsen<sup>6</sup>, Eduard van Beers<sup>7</sup>, Marije Bartels<sup>8</sup>, Richard van Wijk<sup>9</sup>



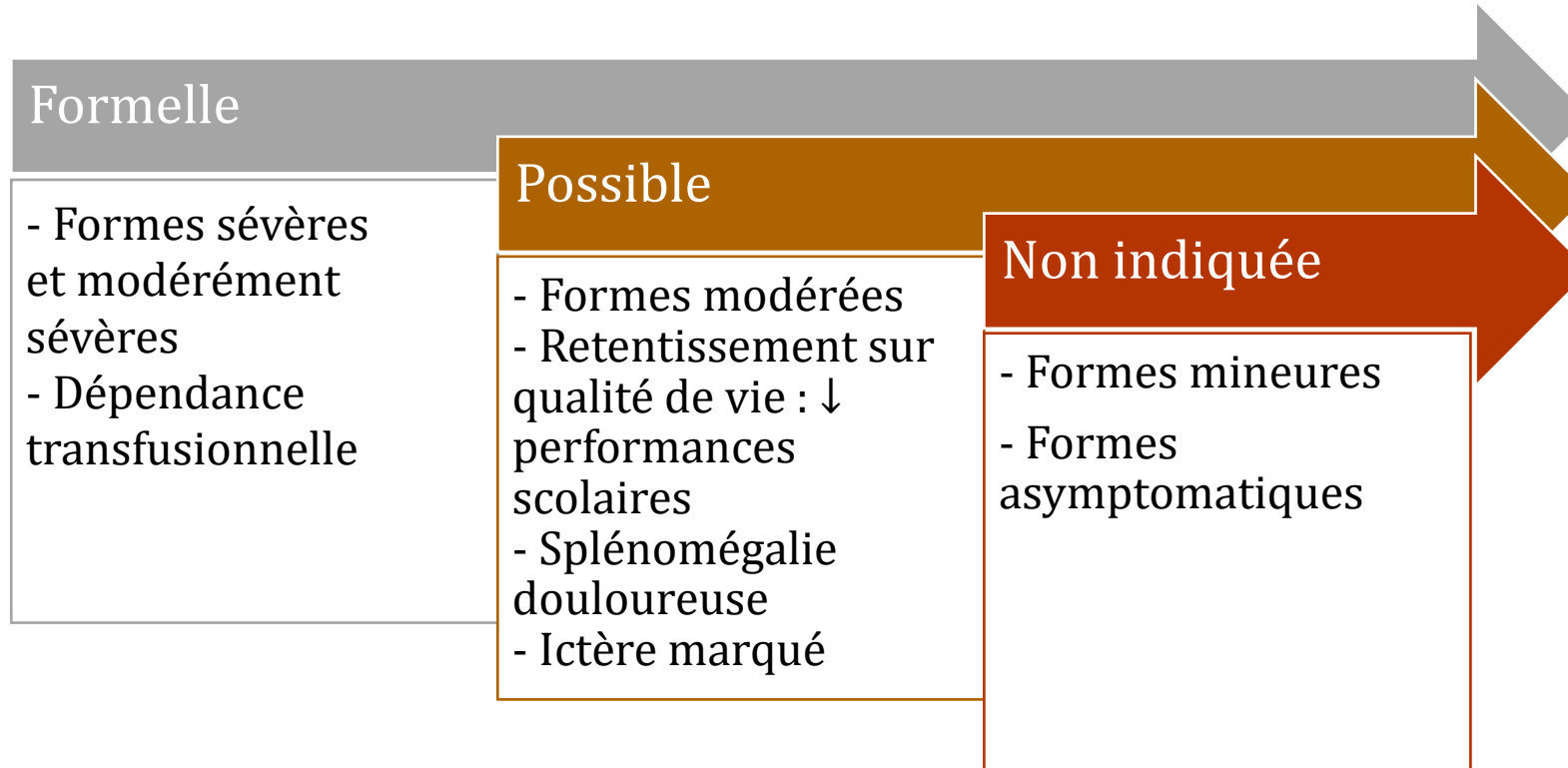
**On sait faire !  
Pas de corrélation franche**



**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques  
par anomalies de la membrane érythrocytaire**

**On n'en a pas toujours besoin**

# INDICATIONS DE LA SPLÉNECTOMIE



- **Après 5-6 ans : risque infectieux, place de la splénectomie subtotale avant 5 ans**
- Laparoscopie > laparotomie :
  - Complications post-opératoires
  - Durée d'hospitalisation
  - Durée de convalescence

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques  
par anomalies de la membrane érythrocytaire



Iolason A et al, Haematologica, 2017  
Pincez T et al, Blood 2016,

# UNE HISTOIRE ORIGINALE DE SPHÉROCYTOSE ACQUISE



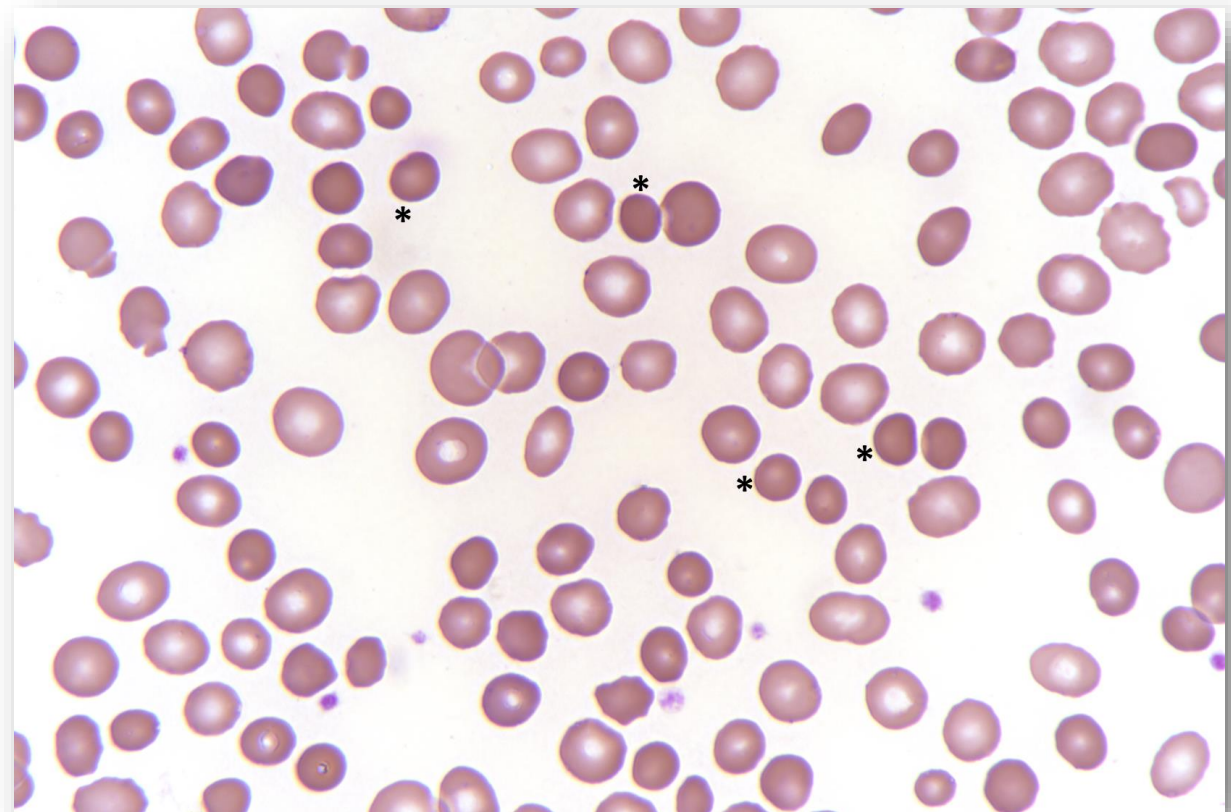
- Homme de 85 ans : admission pour exploration d'une hémolyse
- Antécédents personnels et familiaux : aucun, ni clinique ni biologique
- Biochimie :
  - Haptoglobine effondrée  $< 0,1$  g/dl
  - LDH : normales au début, 676 U/L en 2020



# UNE HISTOIRE ORIGINALE DE SPHÉROCYTÓSE ACQUISE



- Hb 8,3 g/dl
- VGM 88 fl
- TCMH 30 pg
- Réticulocytes 230 G/L



# UNE HISTOIRE ORIGINALE DE SPHÉROCYTOSE ACQUISE



## Bilan d'hémolyse exhaustif

- TDA étendu à tous les isotypes : négatif
  - Traitement par corticoïdes puis rituximab pour une possible AHAI TDA négatif
- Elimination de l'hypothèse de présence d'un clone HPN, d'une MAT et d'une anémie hémolytique immunoallergique

# UNE HISTOIRE ORIGINALE DE SPHÉROCYTOSE ACQUISE

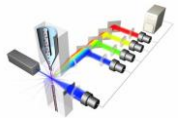


- **Cytologie** : absence d'arguments en faveur d'une hémopathie
- **Caryotype** : absence d'anomalie
- **SHD panel myéloïde** : **mutation Arg771Gln du gène *DNMT3A***
  - Présente dans l'ADN extrait du sang VAF 48% et de la moelle osseuse VAF 41%
  - Absente de l'ADN extrait des cheveux

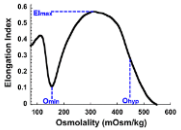
**➡ L'hypothèse de CHIP/CCUS est proposée**



# UNE HISTOIRE ORIGINALE DE SPHÉROCYT<sup>●</sup>OSE ACQUISE



**Test EMA** : ↓ 22% de l'intensité de fluorescence des hématies du patient / témoin



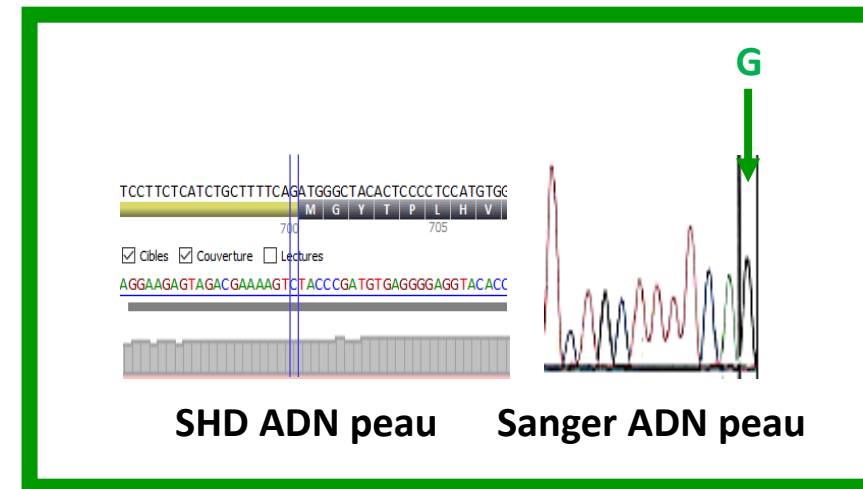
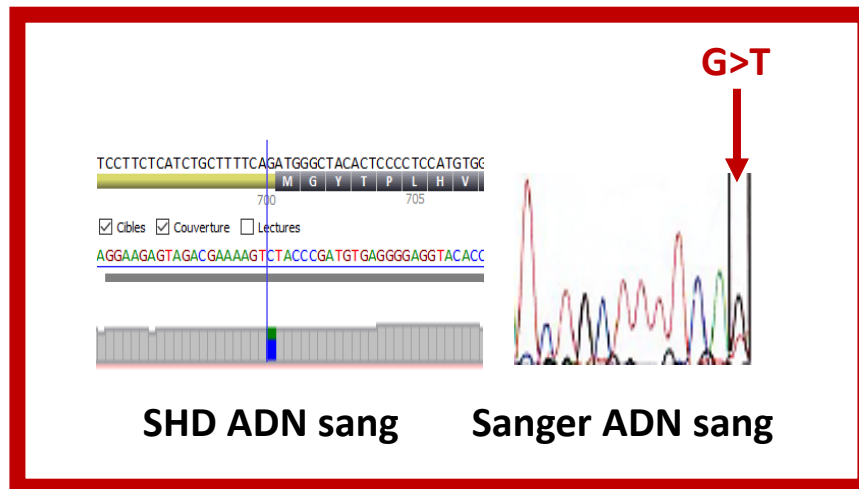
**Ektacytométrie** : profil de courbe en faveur d'une sphérocytose héréditaire

# UNE HISTOIRE ORIGINALE DE SPHÉROCYTOSE ACQUISE



## Mutation du gène *ANK1* : c.2098-1G>T

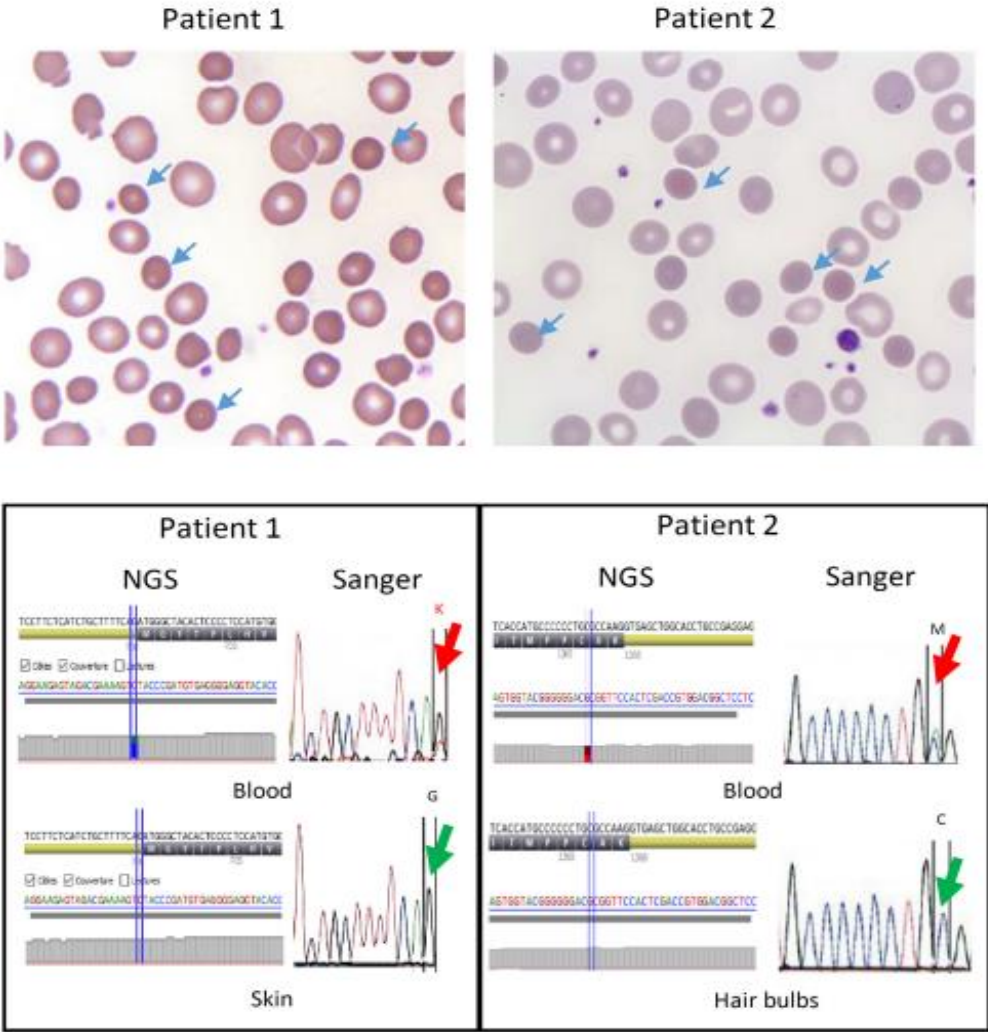
- Présente dans l'ADN extrait du **sang** *VAF* 36% et confirmée dans la moelle *VAF* 33%
- Absente de l'ADN extrait de la **peau**



CORRESPONDENCE

Acquired spherocytosis due to somatic ANK1 mutations as a manifestation of clonal hematopoiesis in elderly patients

	Patient 1	Patient 2
Age at diagnosis	85	85
Medical history and cell blood count	No family history of hemolytic anemia Hb 6.7 g/dL, reticulocyte count $181 \times 10^9/L$ , MCV 86.3 fL, platelets $165 \times 10^9/L$ , leucocytes $7.32 \times 10^9/L$	No family history of hemolytic anemia Hb 7.7 g/dL, MCV 113 fL, reticulocyte $173 \times 10^9/L$ , platelets $205 \times 10^9/L$ , leucocytes $4.3 \times 10^9/L$
Direct antiglobulin test (IgG, IgM, IgA)	Negative	Negative (three times)
Others tests: PNH results, Enzymatic RBC activity values and hemoglobin study, haptoglobin	Absence of PNH clone Enzymatic RBC activity values and hemoglobin study: normal Haptoglobin: undetectable	Absence of PNH clone Enzymatic RBC activity values and hemoglobin study: normal Haptoglobin: undetectable
EMA test and ektacytometry	EMA: -22% Ektacytometry showing an abnormal profile in a context of transfusion	EMA: -2% Ektacytometry suggestive of hereditary spherocytosis
Blood smear evaluation	Numerous spherocytes, no schizocytes	Numerous spherocytes, no schizocytes
Bone marrow aspirate	Rich sample with many megakaryocytes, without blasts excess. Erythroid lineage hyperplasia with qualitative abnormalities (Jolly bodies, dystrophic nucleus), presence of some multinucleated erythroblasts and some giant erythroblasts. Insufficient diagnostic features for a myelodysplastic syndrome according to WHO 2016 classification.	Two times Rich bone marrow, polymorphic, without any abnormalities, hyperplasia of red blood cell lineage, discrete and unspecific signs of dyserythropoiesis without any other abnormalities
Medullary karyotype after myeloid culture	46,XY [22] Absence of acquired clonal abnormality in the analyzed metaphases	Loss of Y chromosome and trisomy 15 in all examined mitoses [19]
NGS panel for MDS/MPN in blood and bone marrow	DNMT3A (NM_022552): c.2312G>A p.(Arg771Gln) likely pathogenic Depth 1211X; VAF 48% in blood Depth 1572X; VAF 41% in bone marrow	No abnormality in explored genes
NGS panel for RBC membrane disorders on blood DNA	ANK1 (NM_020476): c.2098-1G>T Depth 439X; VAF 36%	ANK1 (NM_020476): c.4098C>A p.(Cys1366*) Depth 405X; VAF 41%
Whole exome sequencing	DNMT3A (NM_022552): c.2312G>A p.(Arg771Gln) likely pathogenic Depth 169X; VAF 40% in bone marrow ANK1 (NM_020476): c.2098-1G>T Depth 173X; VAF 32% in bone marrow	ATM (NM_000051): c.9023G>A p.(Arg3008His), likely pathogenic Depth 175X; VAF 31% in bone marrow Depth 238X; VAF 0.00% in hair bulb ANKRD11 (NM_013275): c.5102C>G, p.(Thr1701Ser), variant of unknown significance Depth 62X; VAF 42% in bone marrow Depth 125X; VAF: 0.00% in hair bulb ANK1 (NM_020476): c.4098C>A p.(Cys1366*) Depth 107X; VAF 48% in bone marrow
Treatment and outcome	Corticosteroids and rituximab ineffective Several transfusions, EPO	Corticosteroids ineffective Transfusions Now only EPO



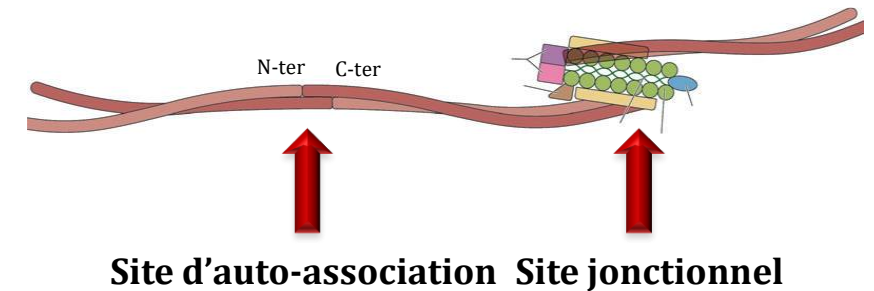


# **L'ELLIPTOCYTOSE HÉRÉDITAIRE**

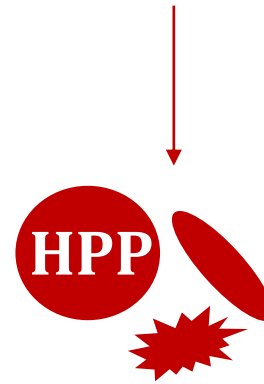
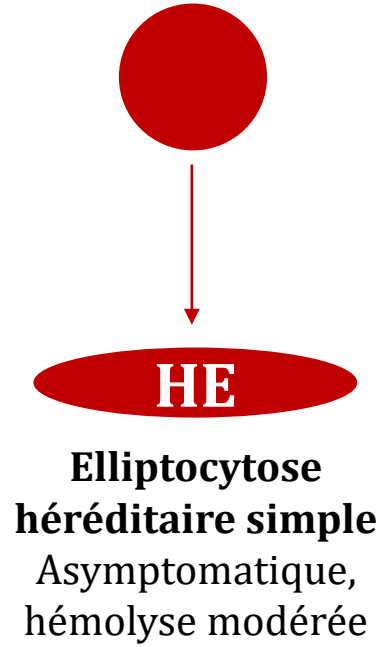
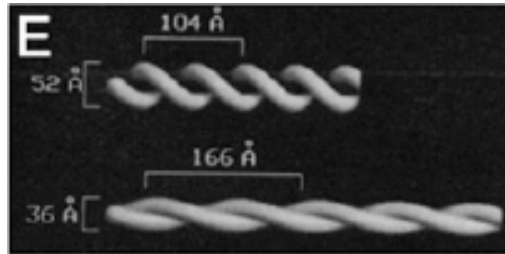
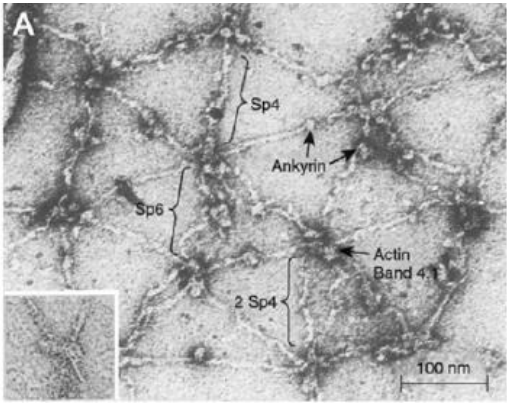
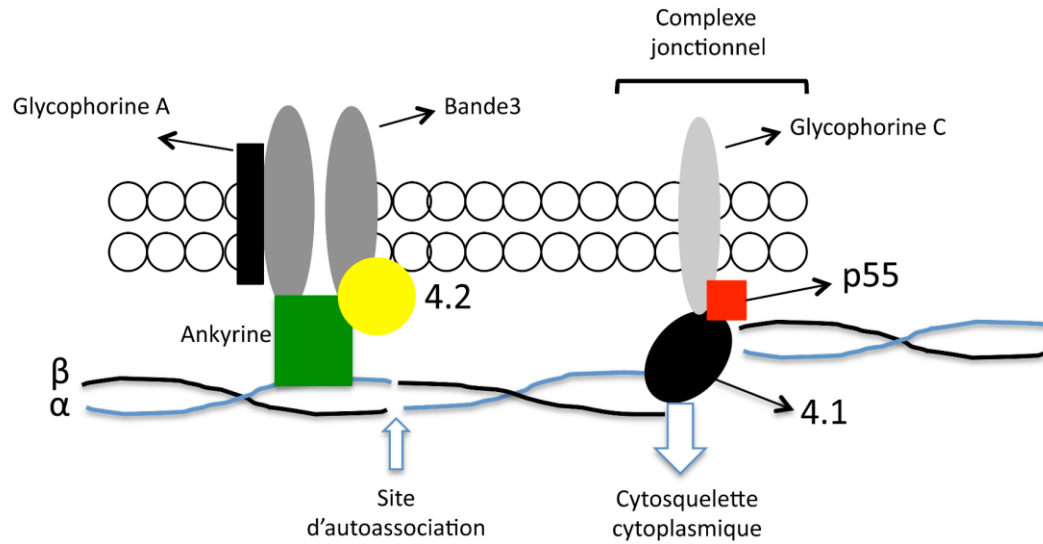


# EH : FAIBLESSE DES INTERACTIONS HORIZONTALES

- Prévalence haute dans les régions à endémie palustre : protection probable contre l'entrée du parasite *Facer CCA. Parasitology Res 1995; 81: 52-57*
- 1% dans certaines régions d'Afrique *Dhermy D. et al. Lancet, 1989*
- Beaucoup moins fréquent dans les populations caucasiennes <1/5000 naissances
- Transmission classiquement autosomique dominante
- Plusieurs gènes en cause
  - Mutations SPTA1 : 75% des cas
    - La plupart des mutations sont dans la partie N-ter de la spectrine alpha,
    - Altérant les sites d'oligomérisation
  - Mutations 4.1 : 4.1 (-) HE
    - Nombreux elliptocytes (100%)
    - Asymptomatique à l'état hétérozygote
  - Mutations SPTB
    - Rares
    - Parfois très symptomatiques même à l'état hétérozygote
      - Localisées en général dans la région C-terminale



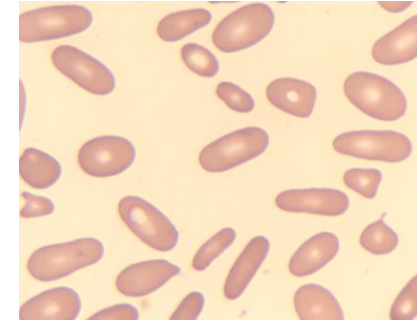
# EH : PHYSIOPATHOLOGIE



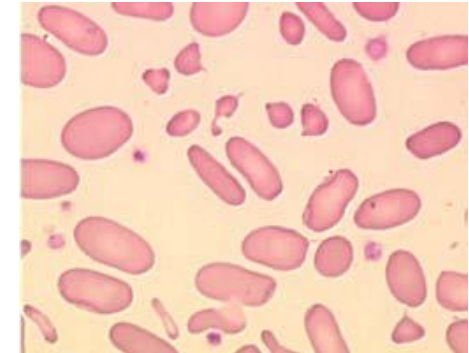
**Pyropoikilocytose héréditaire**  
Anémie hémolytique parfois sévère



Tétramères  
Dimères  
Equilibre dynamique



*Hématologie cellulaire – Henri Mondor*



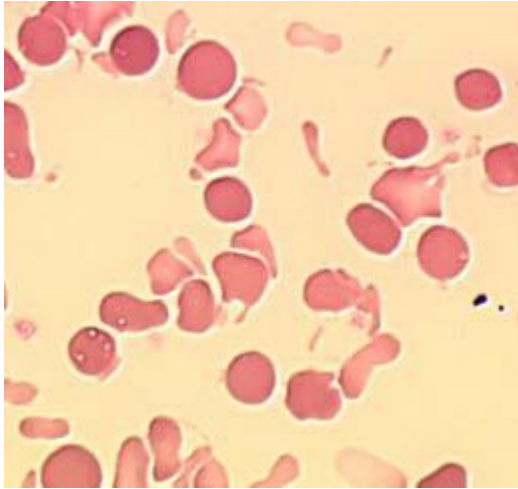
**Pyropoikilocytose sévère transitoire**  
du nn : 1<sup>ère</sup> année et 8 mois

*Elliptocytes, micro sphérocytes, fragments*

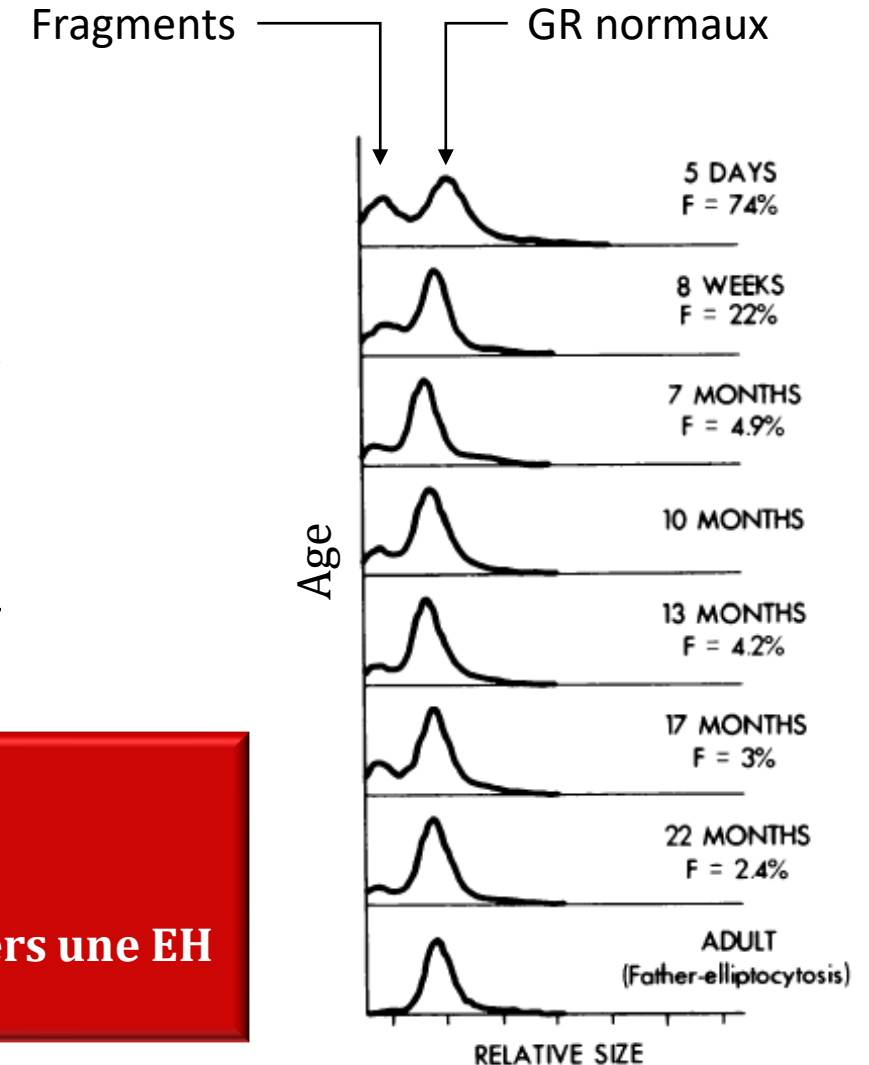
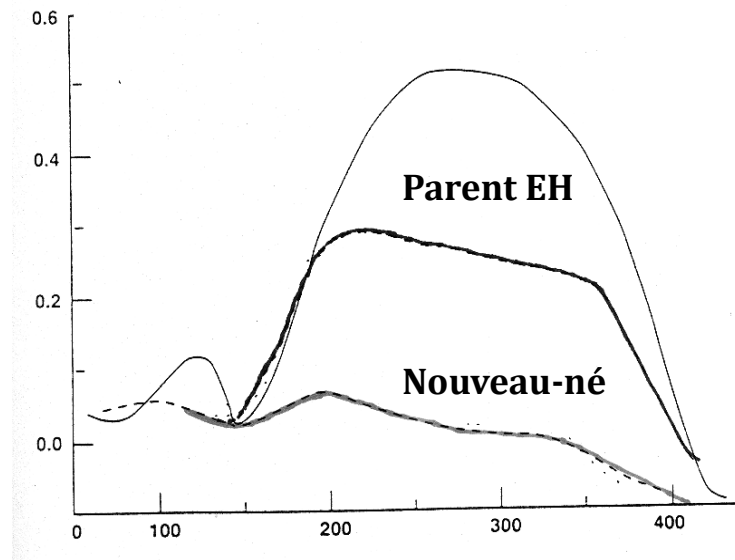
*Courtoisie O.Fenneteau*

# PP : LE PLUS SOUVENT TRANSITOIRE

Tableau d'anémie hémolytique parfois sévère, transfusion-dépendante



**Pyropoïkilocytose héréditaire**  
*Rares elliptocytes, nb micro sphérocytes  
et fragmentation majeure*  
*Courtoisie O.Fenneteau*



- **Le plus souvent transitoire**
- **Fragmentation érythrocytaire majorée en période NN**
- **Rôle de l'excès de 2,3 DPG libre dans les GR néonataux**
- **INN, anémie hémolytique évoluant entre 4 mois et deux ans vers une EH**
- **Frottis difficile : regarder celui des parents !**

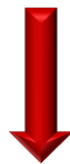
# PPH : PERSISTANTE

- Mutations pathogènes bi-alléliques (4.1R)
- Polymorphisme  $\alpha^{\text{LeLy}}$  ( $\alpha$ ) en association avec un allèle  $\alpha^{\text{EH}}$
- Polymorphisme fréquent du gène SPTA1 codant la spectrine  $\alpha$  20 à 30 % dans toutes les ethnies
- Allèle hypomorphe faible par perte de l'exon 45 : présence de 50% de chaînes fonctionnelles

## TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE, FROTTIS SANGUIN, EKTACYTOMETRIE & BIOLOGIE MOLECULAIRE (SHD)



Pas de phénotype



EH



PPH

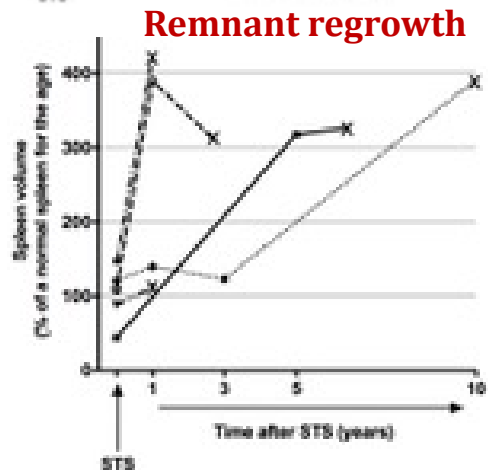
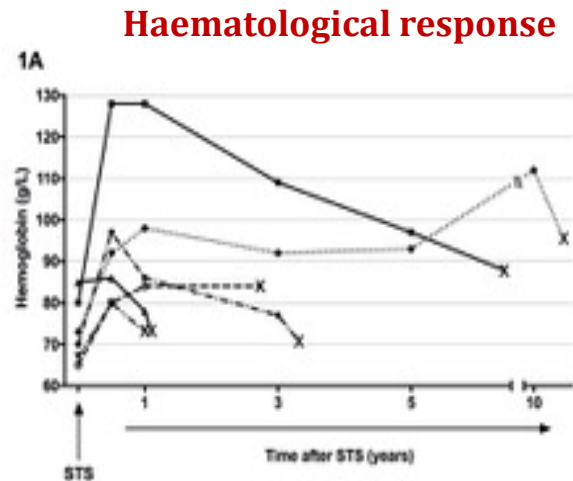
Certaines formes d'EH peuvent nécessiter une analyse génétique :

- Les formes sévères et notamment la pyropoïkilocytose
- Les patients transfusés de manière régulière
- Les formes associées à d'autres pathologies
- Les rares formes sévères ou létales *in utero* pouvant justifier un diagnostic prénatal



# SPLÉNECTOMIE TOTALE OU SUBTOTALE DANS LA PPH

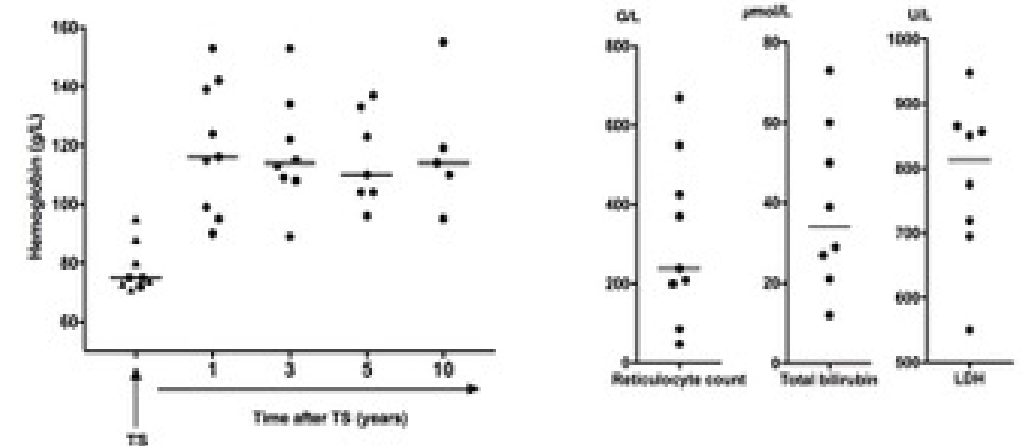
## Benefits of STS (6 patients)



6 totalisations



## Benefits of TS (4+6 patients)



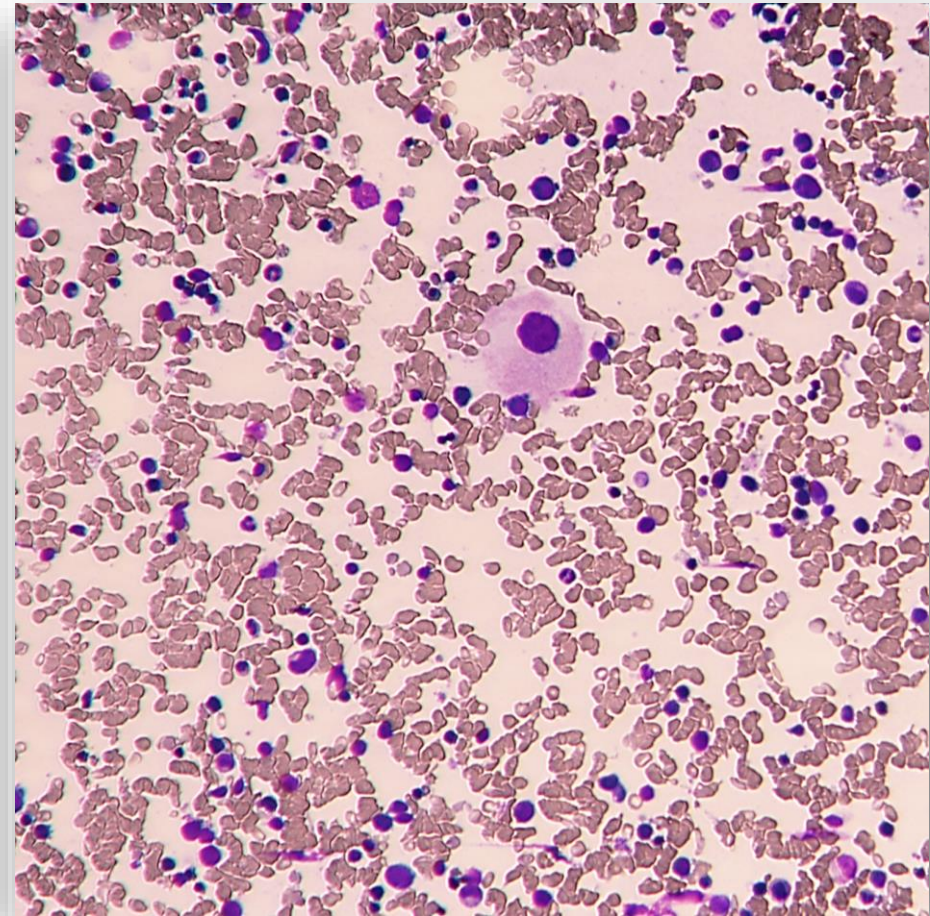
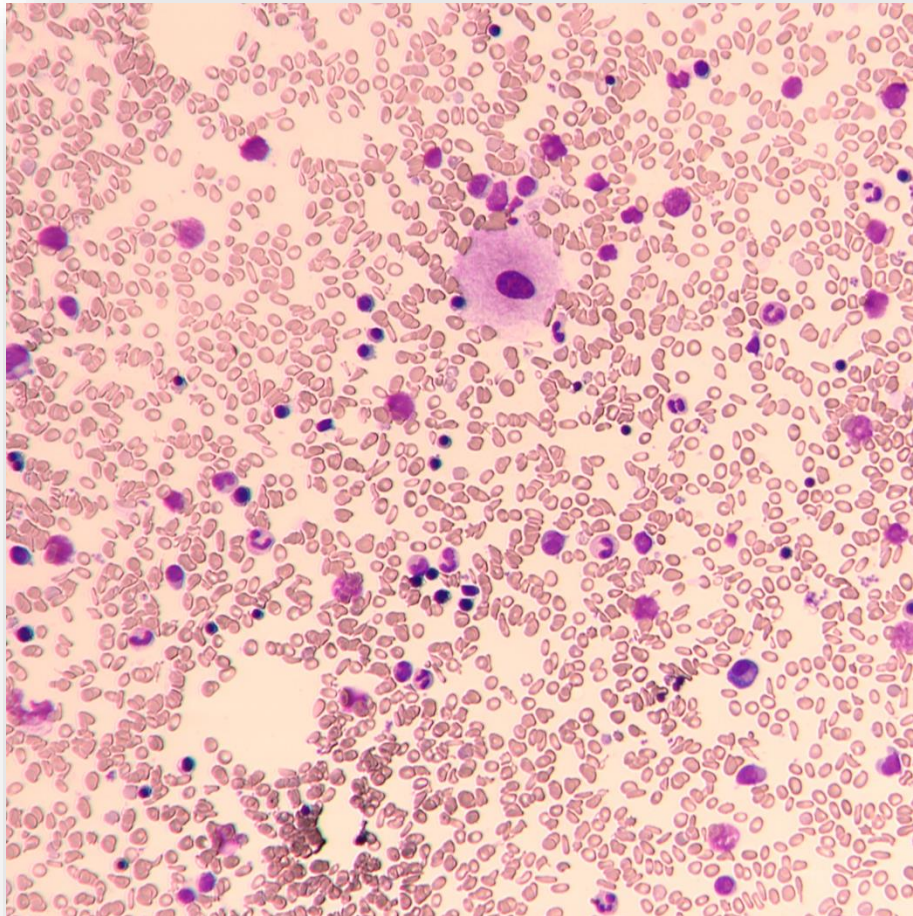
- Haematological improvement
- Transfusion independence
- Haemolysis persists ++++

# UNE HISTOIRE D'ELLIPTOCYTOSE ACQUISE

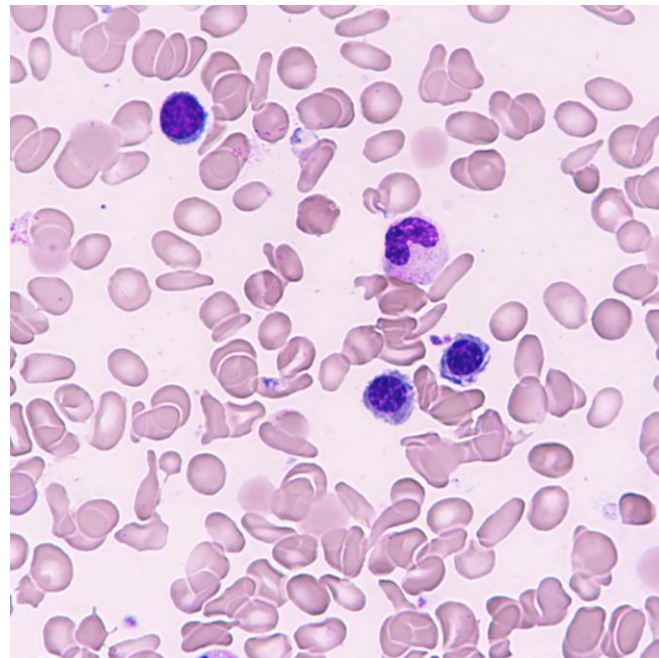
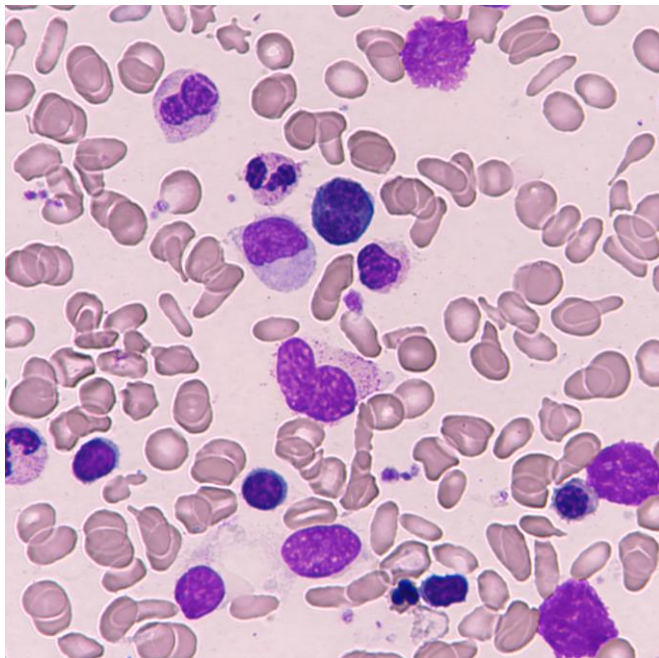
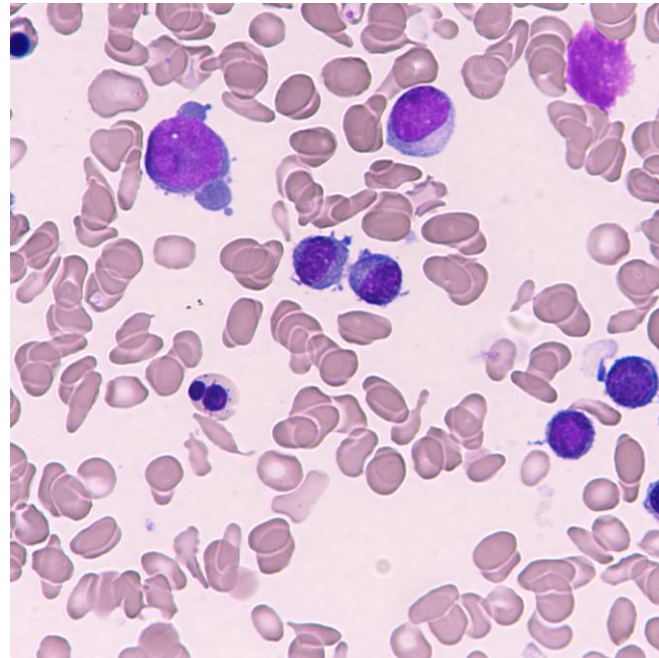
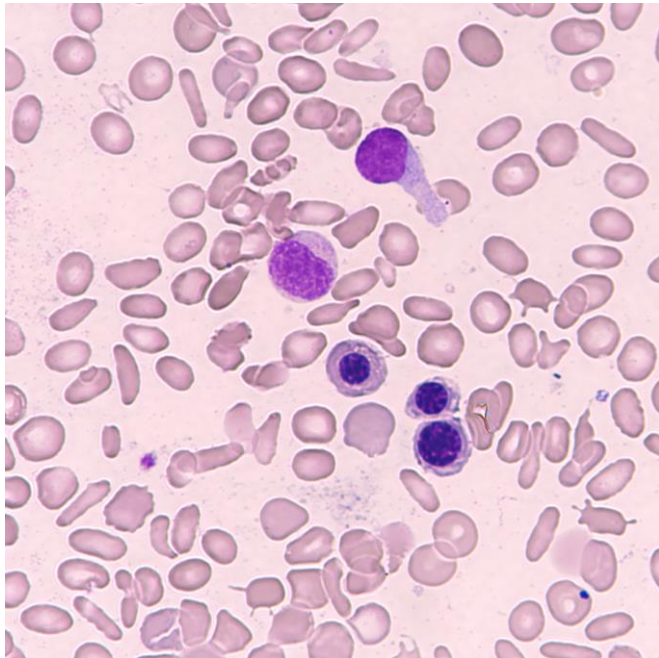


- Homme de 80 ans, consultation en hématologie pour cytopénies persistantes
- Antécédents personnels : HTA traitée
- Antécédents familiaux : MGUS chez la mère
- Myélogramme prescrit pour suspicion SMD

# UNE HISTOIRE D'ELLIPTOCYTOSE ACQUISE





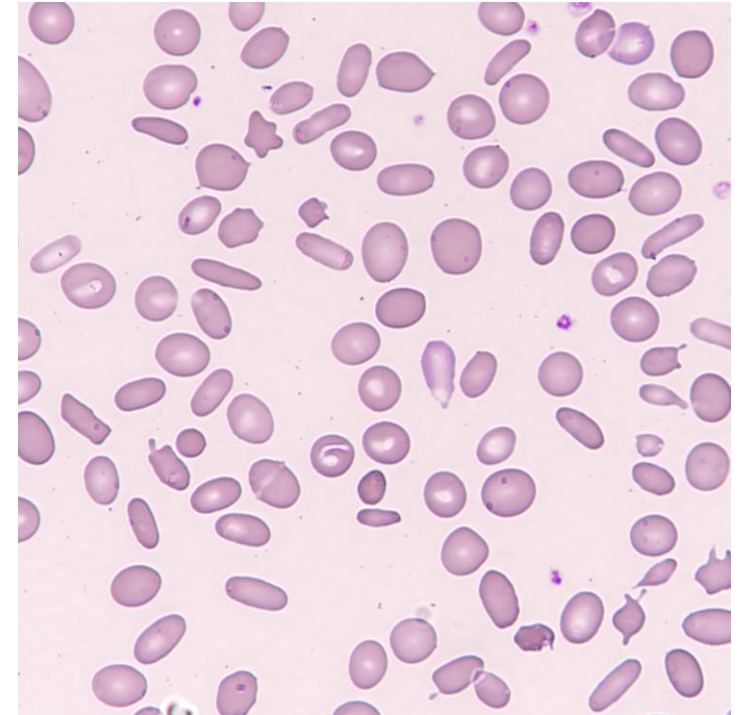




# UNE HISTOIRE D'ELLIPTOCYTOSE ACQUISE



- Hb 11,7 g/dL
- VGM 86 fL
- TCMH 31 pg
- Réticulocytes 121 G/L
- Plaquettes 25 G/L
- Leucocytes 3,8G/L
- PNN 1,7 G/L



# UNE HISTOIRE D'ELLIPTOCYTOSE ACQUISE

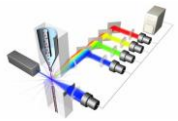


- Hb 11,7 g/dL
- VGM 86 fL
- TCMH 31 pg
- Réticulocytes 121 G/L
- Plaquettes 25 G/L
- Leucocytes 3,8G/L
- PNN 1,7 G/L

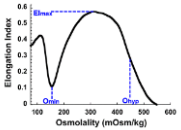
**Au total : SMD DML avec de nombreux elliptocytes  
sans ATCD personnels ni familiaux  
ELLIPTOCYTOSE ACQUISE ?**



# UNE HISTOIRE D'ELLIPTOCYTOSE ACQUISE



**Test EMA** : pas de diminution de fluorescence des hématies du patient / témoin



**Ektacytométrie** : profil de courbe compatible avec celui d'une elliptocytose

# UNE HISTOIRE D'ELLIPTOCYTOSE ACQUISE



**Caryotype** : présence d'une **del(20q)** isolée

**SHD panel myéloïde** : présence de deux mutations dans les gènes *U2AF1* (VAF 24,1%) et *ASXL1* (VAF 1,8%)

**SHD panel érythrocytaire** : présence de 2 *VUS*

***SLC4A1*** : c.1408G>C (p.Val470Leu), sang VAF 20%, MO VAF 29%

***SPTA1*** : c.2608G>A (p.Val870Met), VAF 50% sang, MO VAF 51%

**Elliptocytose acquise dans le cadre d'un SMD ?**



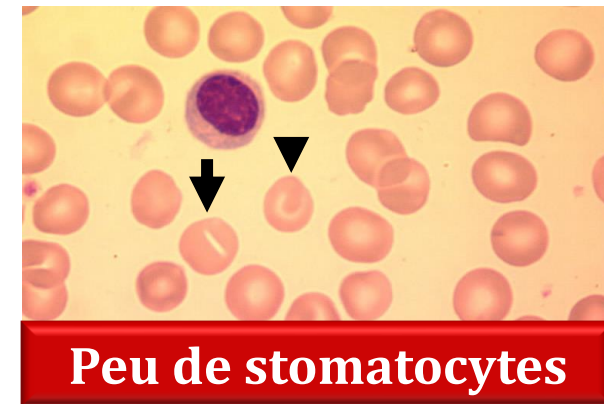
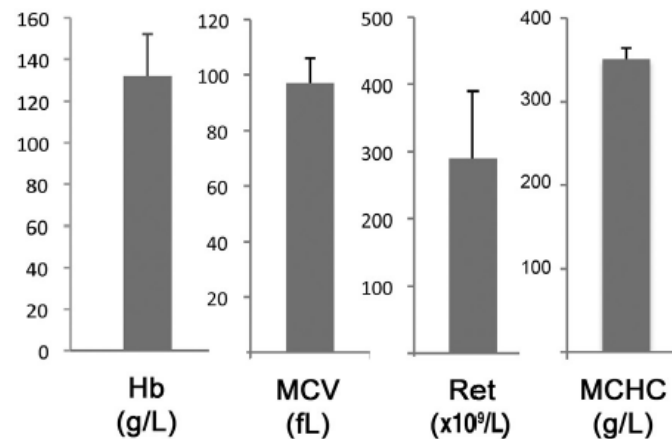
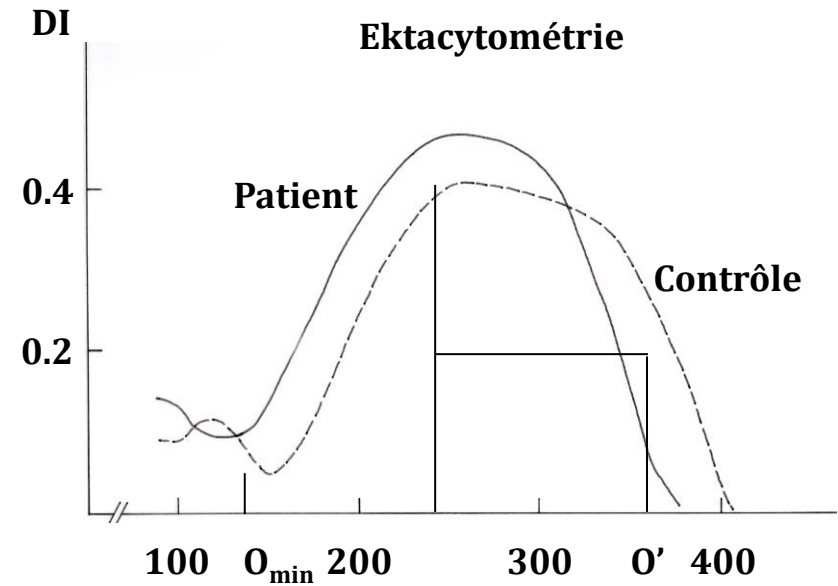
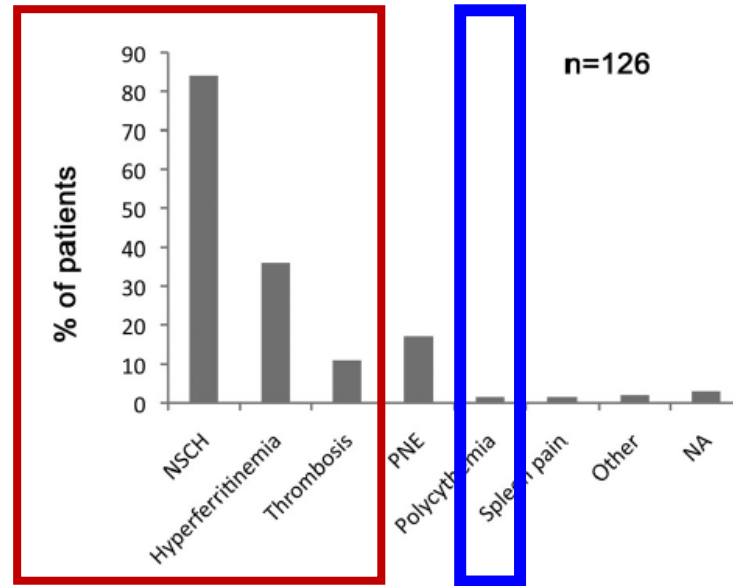




# **LA STOMATOCYTOSE DÉSHYDRATÉE OU XÉROCYTOSE**

# MONSIEUR H. 37 ANS

- Adressé pour hémolyse
- Pas d'antécédent particulier
- Splénomégalie à 3TD
- Ictère conjonctival
- Hémogramme :
  - Hb 13.8 g/dL
  - Ht 48,9%
  - VGM=106 fL
  - CCMH 35%
  - Réticulocytes 243 G/L
- Ionogramme
  - **Hyperkaliémie 5,7 mmol/L**
  - Bilirubine totale 87  $\mu\text{mol/L}$
  - Haptoglobine 0,08 g/L



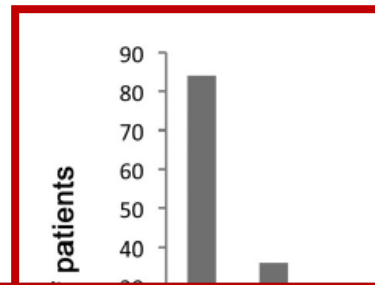
# MONSIEUR H. 37 ANS

- Adressé pour hémolyse
- Pas d'antécédent particulier
- Splénomégalie à 3TD
- Ictère conjonctival
- Hémogramme :
  - Hb 13.8 g/dL
  - Ht 48,9%
  - VGM=106 fL
  - CCMH 35%
  - Réticulocytes 243 G/L
- Ionogramme
  - **Hyperkaliémie 5,7 mmol/L**
  - Bilirubine totale 87  $\mu\text{mol/L}$
  - Haptoglobine 0,08 g/L

• **OGE : typique de DHSt**  
• **Mutation PIEZO1 V598M**

**Hyperkaliémie 5,7 mmol/L  
= PSEUDOHYPERKALIEMIE**

**Révélation parfois  
obstétricale**



n=126

DI

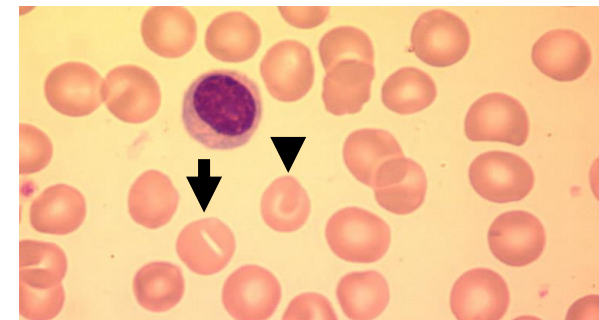
0.4

Ektacytométrie

Patient

Contrôle

100 0<sub>min</sub> 200 300 0' 400



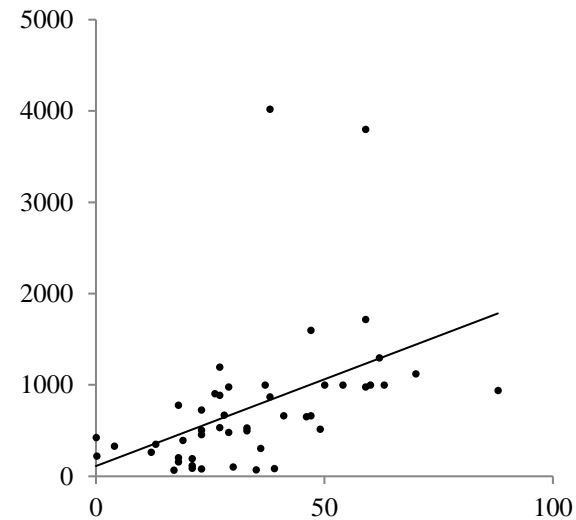
**Peu de stomatocytes**

# MONSIEUR H. 37 ANS

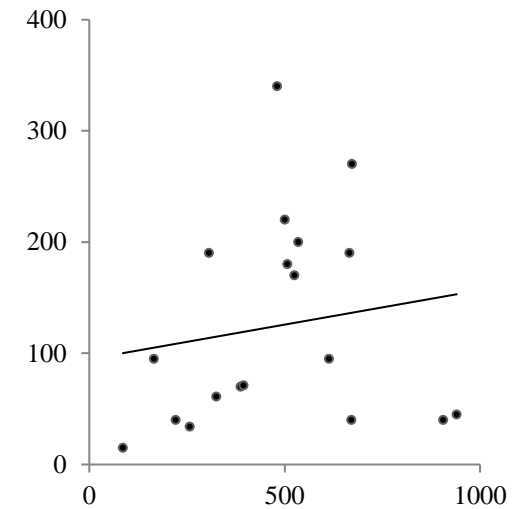


- Ferritine 1100 ng/mL
- IRM hépatique : surcharge à 198  $\mu\text{mol/g}$
- H63D HTZ

## Progressive



## Discrepancy Ferritin/LIC





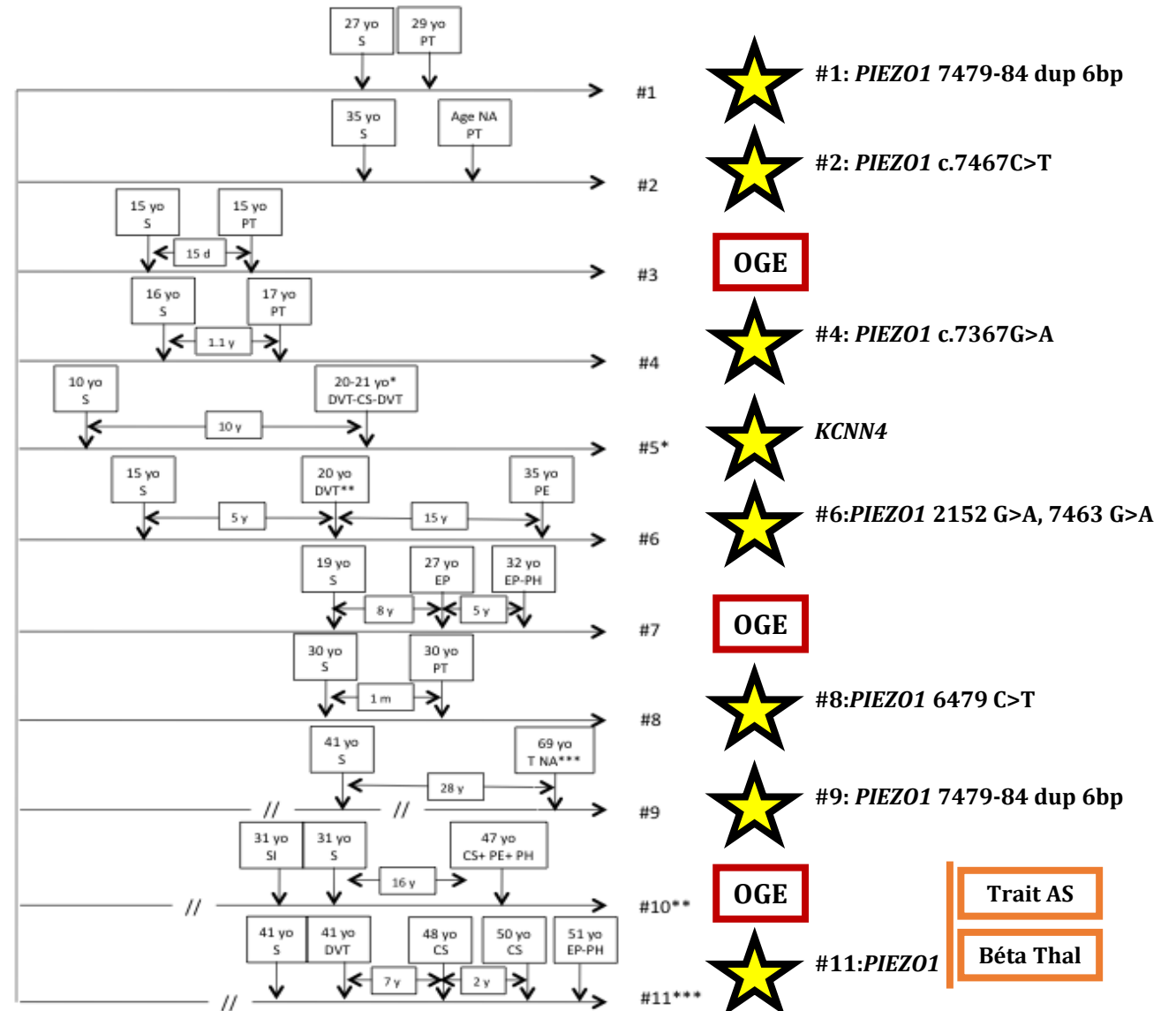
# UN EXEMPLE DE XÉROCYTOSE : MONSIEUR P. 42 ANS

- ATCD : subictères à répétitions (épisodes infectieux)
- Cholécysectomie à 25 ans
- Splénomégalie 5 TD
- Hb 14 g/dL, VGM 104 fL, réticulocytes 320 G/L
- Splénectomisé pour gène de l'hypochondre



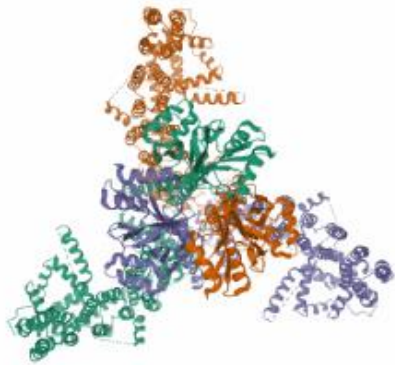
**Pas de bénéfice sur l'hémolyse**

- 3 ans plus tard thrombose portale !



# DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DES XÉROCYTOSES HÉRÉDITAIRES

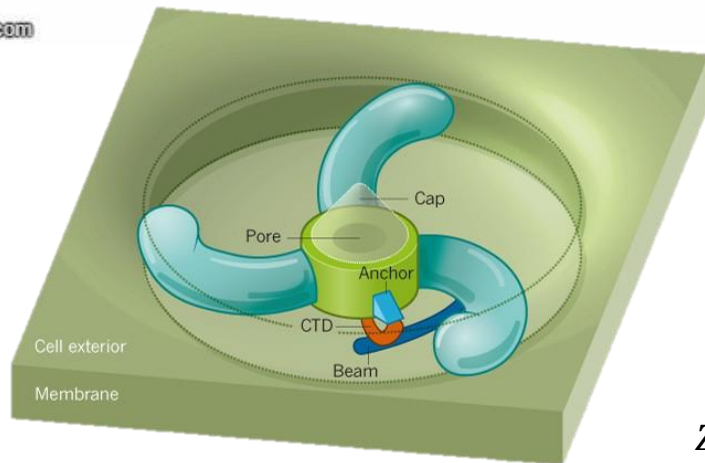
**TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE, FROTTIS SANGUIN, EKTACYTOMETRIE & BIOLOGIE MOLECULAIRE (SHD)**



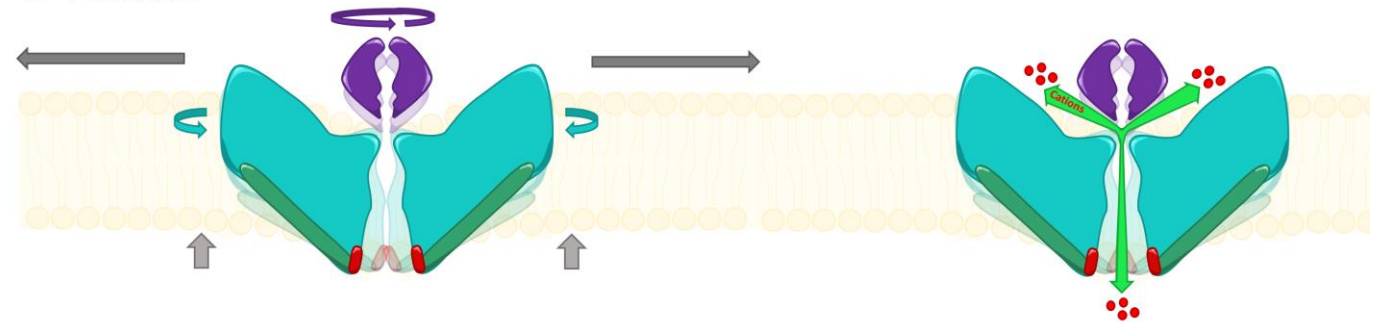
**Le mécanotransducteur  
PIEZO1**



imgflip.com



C – Activation



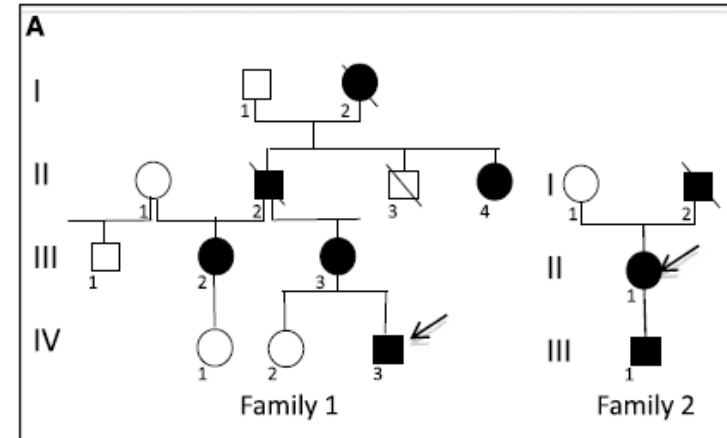
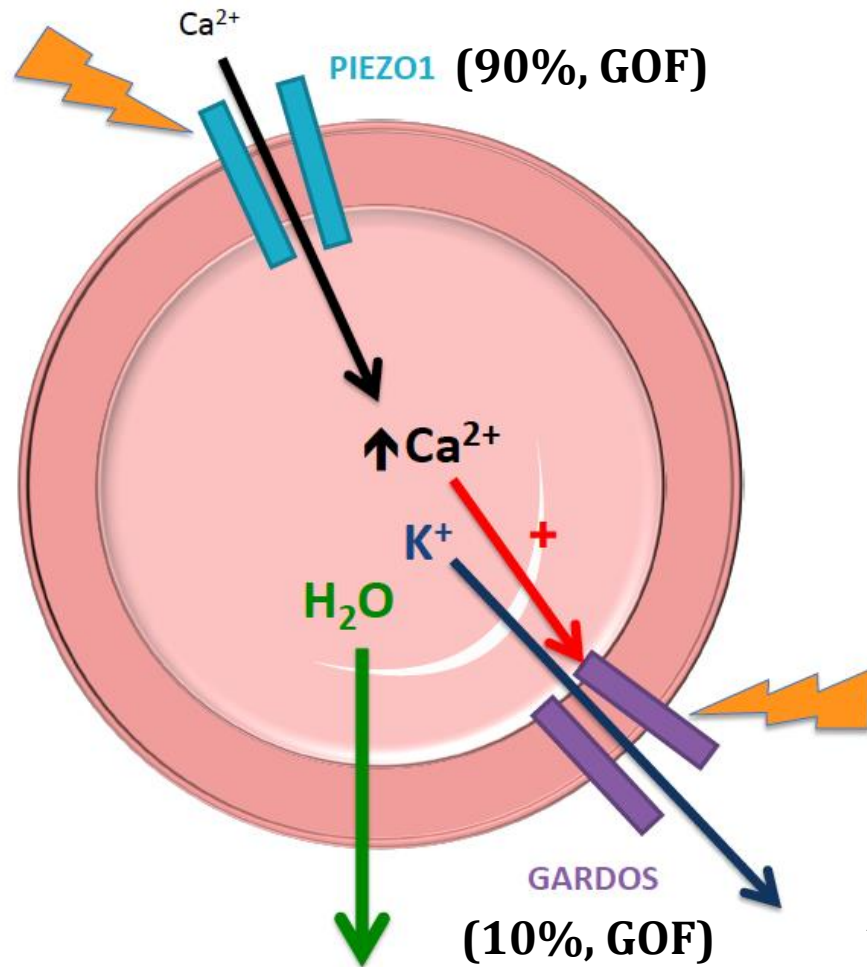
*Zhao et al, Nature 2018*  
*Saotome et al, Nature 2018*  
*Gnanasambandam et al, Plos One 2018*  
*Geng et al, Neuron 2020*

# INTERACTION PIEZO1/GARDOS

## RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

### A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary xerocytosis

Raphael Rapetti-Mauss,<sup>1</sup> Caroline Lacoste,<sup>2,3</sup> Véronique Picard,<sup>4,5</sup> Corinne Guitton,<sup>6</sup> Elise Lombard,<sup>2,7</sup> Marie Loosveld,<sup>8</sup> Vanessa Nivaggioni,<sup>8</sup> Nathalie Dasilva,<sup>2</sup> David Salgado,<sup>2</sup> Jean-Pierre Desvignes,<sup>2</sup> Christophe Bérout,<sup>2,3</sup> Patrick Viout,<sup>9</sup> Monique Bernard,<sup>9</sup> Olivier Soriani,<sup>1</sup> Henri Vinti,<sup>10</sup> Valérie Lacroze,<sup>11</sup> Madeleine Feneant-Thibault,<sup>12</sup> Isabelle Thuret,<sup>13</sup> Hélène Guizouarn,<sup>1</sup> and Catherine Badens<sup>2,3,7</sup>



Human hgl9	KLLAAINAF	RQVRLKHKRLREQ
<i>P. troglodytes</i>	KLLAAINAF	RQVRLKHKRLRE
<i>M. mulatta</i>	INAF	RQVRLKHKRLQE
<i>F. catus</i>	RLLAAINRF	RQVRLKHKR
<i>M. musculus</i>	KMLAAIHTR	RQVRLKHKR
<i>D. melanogaster</i>	KFLLAIIYAL	RKVMDQRKLMD
<i>C. elegans</i>	KFLLAIIYEM	RVRRDQ
<i>X. tropicalis</i>	NLLRAIHVF	RSRISHKNLKD

Zarychanski et al, 2012  
Andolfo et al, 2013  
Albuissou et al, 2013  
Rapetti Mauss et al, 2015

## ***TAKE HOME MESSAGES***

- **Sphérocytose héréditaire** : instabilité de la membrane érythrocytaire entraînant une altération de la circulation du globule rouge dans la rate. Diagnostic confirmé par EMA en 1<sup>re</sup> intention, ektacytométrie (plus sensible), et parfois biologie moléculaire. L'anémie et son retentissement guident la splénectomie.
- **Elliptocytose héréditaire** : généralement asymptomatique ou peu symptomatique, mais peut être transitoirement expressive à la naissance (pyropoïkilocytose transitoire). Les formes sévères persistantes peuvent nécessiter une splénectomie.
- **Stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées** (xérocytose) : hémolyse compensée, associée à une pseudohyperkaliémie variable, surcharge martiale et œdèmes périnataux. Splénectomie peu efficace et à risque thrombotique sévère. Diagnostic initial phénotypique (ektacytométrie), confirmé par génétique.

