



Réunion d'information CRPP  
Le 10 décembre 2020

# Thrombopénies constitutionnelles

## Illustrations de cas

---



Marie-Françoise Hurtaud-Roux  
Hématologie Biologique  
CRC Maladies Hémorragiques Constitutionnelles  
Hôpital Robert Debré, AP-HP

# Thrombopénies constitutionnelles

- **Pathologies rares**, dont la fréquence est sous-estimée.
- Souvent **diagnostiquées à tort comme des thrombopénies immunologiques** avec comme conséquences une surveillance inadaptée et des traitements inefficaces
- **Grande hétérogénéité** :
  - ✓ Symptomatologie hémorragique variable
  - ✓ Isolées ou associées à d'autres anomalies (hématologiques ou extra-hématologiques)
  - ✓ Anomalies moléculaires très variées, dont la caractérisation va croissante



**Quels patients doivent bénéficier d'une recherche de TC ?**

# Quand évoquer une thrombopénie constitutionnelle ?

## 1- ATCD familiaux : thrombopénie, syndrome hémorragique, hémopathie myéloïde/ myélodysplasie :

- Atteinte d'autres membres de la famille, surtout premier degré, notion de consanguinité
- Mode de transmission : liée à l'X, autosomale dominante ou récessive

- Mais, l'histoire familiale peut être absente (mutations *de novo*)
- Mais les ATCD hémorragiques peuvent manquer

## 2- Le début précoce, notion de chronicité :

- Thrombopénie ou tendance hémorragique connue depuis l'enfance
- Ancienneté de la thrombopénie

- La thrombopénie est en général constante, mais les taux plaquettaires peuvent varier dans le temps

# Quand évoquer une thrombopénie constitutionnelle ?

## 3- Les anomalies cliniques associées

- Syndrome dysmorphique (anomalies osseuses, fente palatine)
- Retard psychomoteur
- Anomalies cardiaques, hypocalcémie
- Déficit immunitaire (infections à répétition, eczéma)
- Surdité, cataracte, atteinte rénale, personnelle ou familiale (apparition souvent retardée / thrombopénie)

## 4- L'absence de pathologie causale

- **Evidente** : envahissement médullaire, CIVD, septicémie, infection virale, microangiopathie thrombotique, médicamenteuse, ...
- **Plus difficilement détectable** (   enfant) : angiomes, foetopathie, ...

## 5- La réponse aux traitements

- Le plus souvent, **mauvaise réponse aux traitements classiques d'une thrombopénie immunologique** (cortico ides, immunoglobulines intra-veineuses, splénectomie)
- **Bon rendement transfusionnel** après transfusions plaquettaires (mécanisme central)

# Diagnostic d'une TC : paramètres plaquettaires

## ■ Données des hématimètres :

- ✓ Taux de plaquettes (impédancemétrie, optique, fluorescence)
- ✓ Volume Plaquettaire Moyen (VPM), IPF
- ✓ Courbe de distribution des plaquettes en fonction de leur volume
- ✓ Limites d'un décompte fiable : microcytose plaquettaire ou gigantisme
  - ➔ décompte par cytométrie en flux (ou microscopie optique)

## ■ Limites du VPM en clinique :

- ✓ Facteurs pré-analytiques (anticoagulant, délai d'analyse ++)
- ✓ Facteurs analytiques ( $\neq$  principes de mesure des appareils)
- ✓ Résultats en échec : thrombopénie sévère ou plaquettes géantes
- ✓ Valeurs de référence adaptées aux différents appareils :

Une variation de 25% peut être observée entre les différents appareils

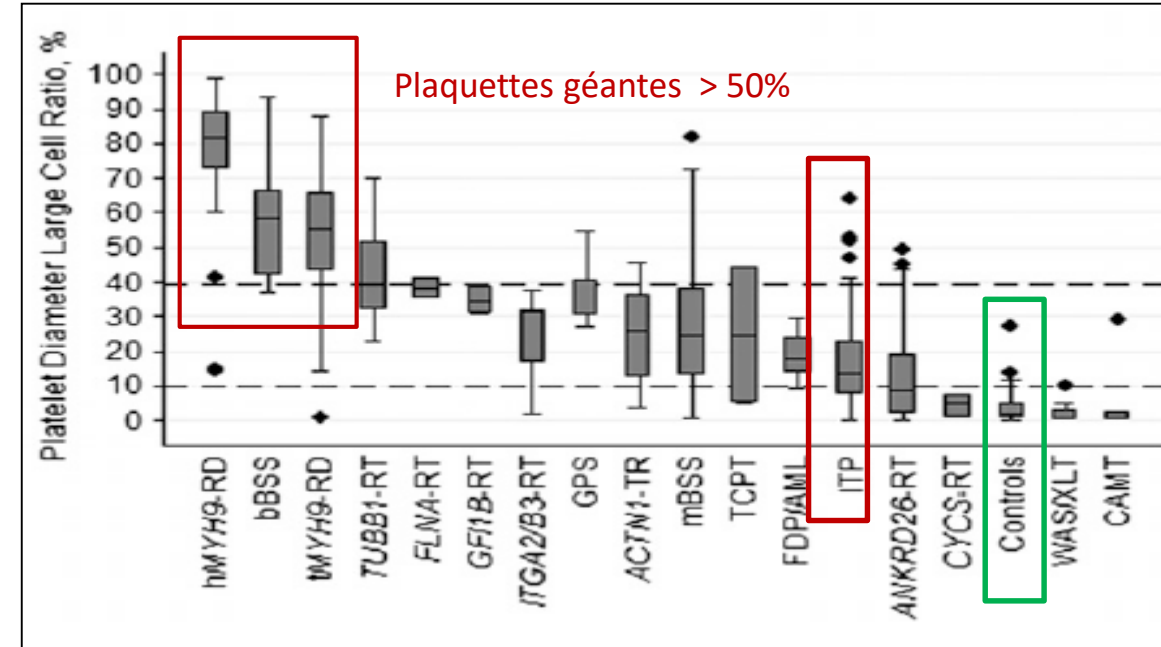
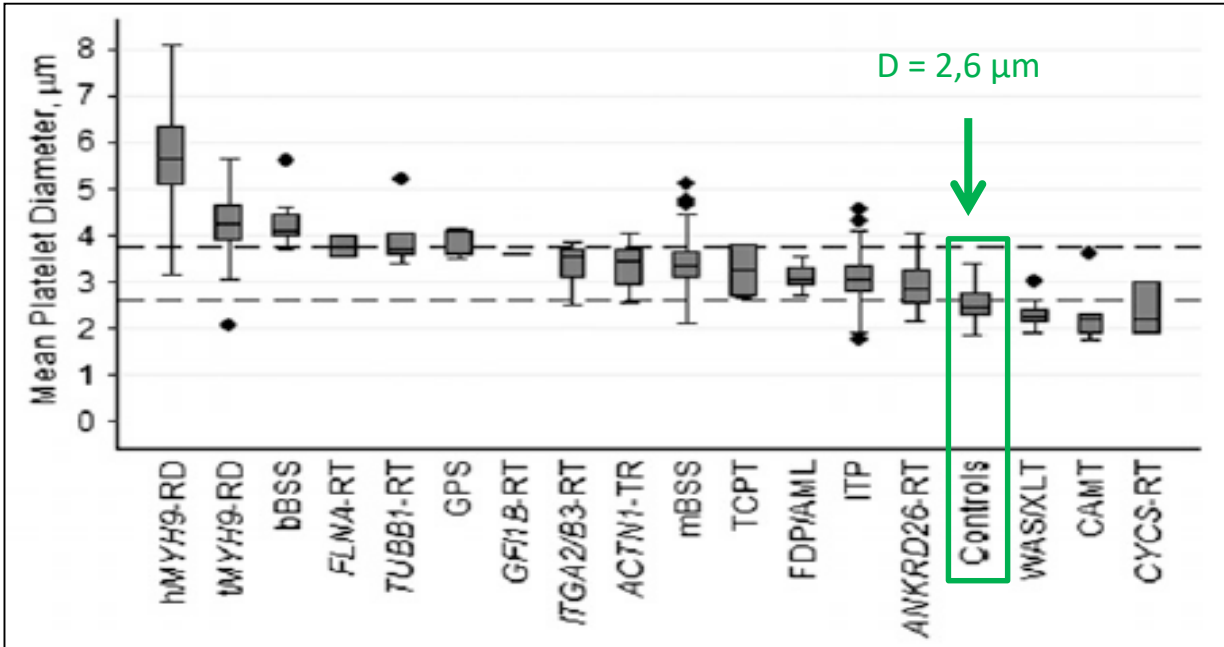
VPM Siemens < VPM Coulter < VPM Sysmex.

*Exemple à Robert Debré (Sysmex) : 8,4-10,7 fL*

# Classification des TC selon la taille

**e-Blood**

**Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders**



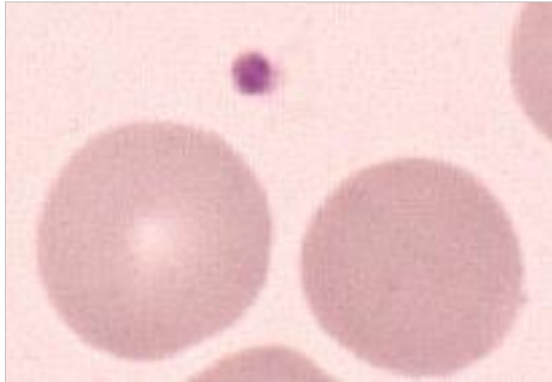
**La taille n'est pas toujours un facteur discriminant, hormis :**

- MYH9, BSS : Plaquettes géantes
- WAS : Plaquettes de petite taille

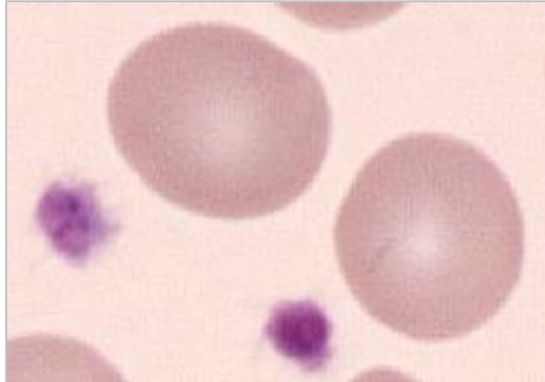
# Apport de l'analyse cytologique des plaquettes (taille)

## Taille des plaquettes : comparaison /globule rouge ou calcul du diamètre

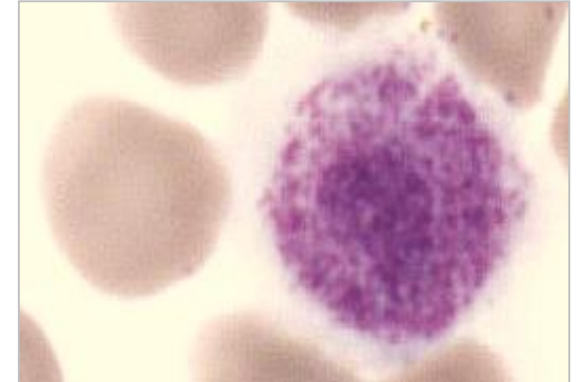
- **Plaquette de taille normale** :  $< \frac{1}{2}$  globule rouge
- **Macroplaquette** : entre  $\frac{1}{2}$  et 1 globule rouge
- **Plaquette géante** :  $\geq 1$  globule rouge



Petite taille  
Wiskott-Aldrich



Taille normale  
Thrombopénie *ETV6*



Plaquettes géantes  
Syndrome *MYH9*

# Classification des TC : taille et caractère syndromique

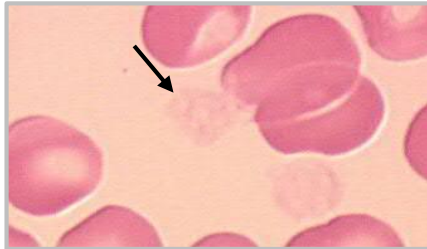
	Thrombopénie isolée	Thrombopénie syndromique
<b>Plaquettes de petite taille</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Thrombopénie liée à l'X</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Wiskott-Aldrich</li></ul>
<b>Plaquettes de taille normale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Amégacaryocytose congénitale</li><li>▪ Thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies</li><li>▪ Thrombopénie <i>ANKRD26</i></li><li>▪ Thrombopénie liée au cytochrome C</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Thrombopénie avec absence de radius</li><li>▪ Syndrome IVIC</li><li>▪ Amégacaryocytose et synostose radio-ulnaire</li></ul>
<b>Macroplaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Syndrome <i>MYH9</i></li><li>▪ Thrombopénie liée à <i>GATA-1</i></li><li>▪ Syndrome des plaquettes grises</li><li>▪ Maladie de Bernard-Soulier</li><li>▪ Bernard-Soulier mono-allélique</li><li>▪ Pseudo-Willebrand plaquettaire</li><li>▪ Thrombopénie associée à <i>FLNA</i></li><li>▪ Thrombopénie associée à <i>ACTN1</i></li><li>▪ Thrombopénie liée à <i>TUBB1</i></li><li>▪ Thrombopénie liée à <i>ITGA2B/ITGB3</i></li><li>▪ Thrombopénie liée à <i>GFI1B</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Syndrome <i>MYH9</i></li><li>▪ Syndrome Paris-Trousseau</li><li>▪ Syndrome de DiGeorge</li><li>▪ Syndrome de Stormoken</li></ul>



# Apport du frottis sanguin

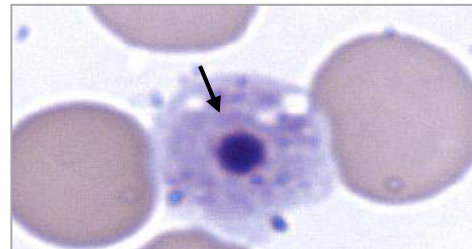
## Morphologie des plaquettes

Absence de granules  $\alpha$



Syndrôme  
plaquettes grises

Fusion des granules  $\alpha$



Thrombopénie  
Paris-Trousseau

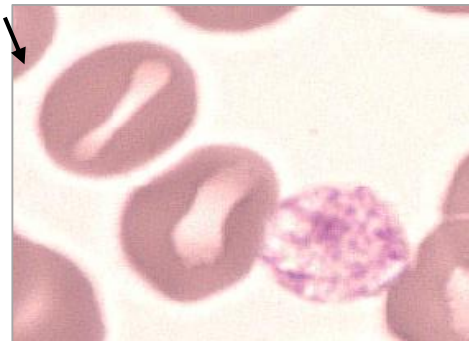
Défaut en granules  $\alpha$



Thrombopénie  
*ANKRD26*

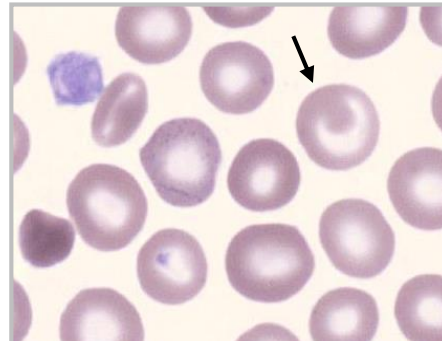
## Cytologie des autres lignées

Stomatocytes

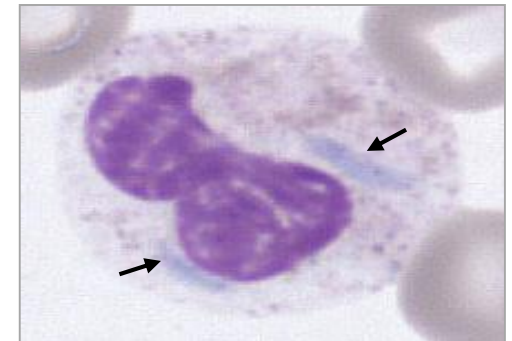


Hématies

« Trait  $\beta$  thalassémique »



Pseudo corps de Döhle



Polynucléaires

# Diagnostic d'une TC : approche biologique

## Examens d'hémostase spécialisée

### ■ Agrégations plaquettaires :

✓ Limites du test : PRP citraté < 80 G/L

✓ Cas informatifs :

VWD type 2B, pseudo Willebrand plaquettaire (RIPA)

Anomalies du complexe GPIb-IX-V (ristocétine ↓ ou = 0)

Anomalies du complexe GPIIb/IIIa (↓ à l'ensemble des agonistes, sauf ristocétine)

Thrombopathies liées à GATA-1, RUNX1, anomalies de sécrétion

### ■ Quantification des GP membranaires plaquettaires (CMF) :

✓ Avantages :

✓ GP explorées de 1<sup>ère</sup> intention :

GPIIb/IIIa (thrombopénies *ITGA2B/ITGB3*)

GPIb-IX-V (Bernard-Soulier bi ou monoallélique)

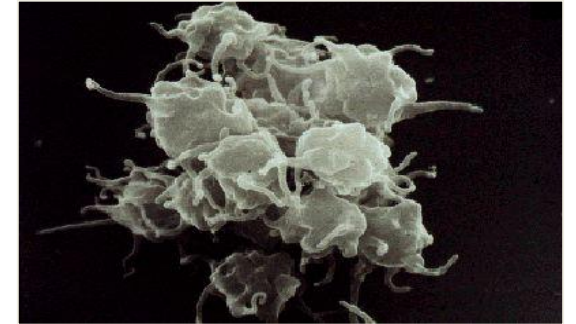
Intérêt du ratio GPIb/GPIIb/IIIa : Bernard-Soulier mono-allélique

### ■ Sécrétion plaquettaire :

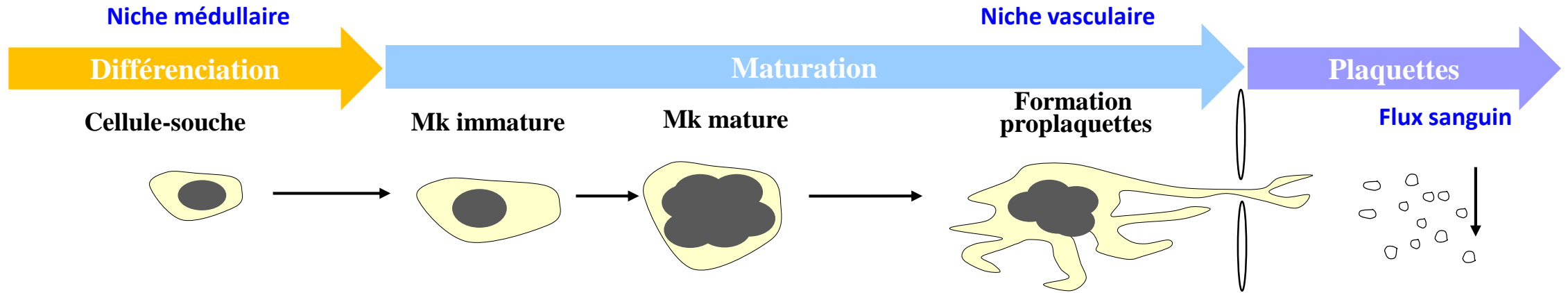
✓ Granules α : expression de la P-sélectine après activation plaquettaire

✓ Marquage des granules denses (mépacrine, CD63 plaquettaire)

✓ Sécrétion d'ATP



# Les gènes impliqués dans les TC



Gène	Pathologie
MPL	CAMT
THPO	
HOXA11	
MECOM	
RBM8A	
	TAR
	RUSAT
<b>Myélogramme</b>	
Absence de mégacaryocytes	

Gène	Pathologie
GATA1	TC liée à GATA1
	XLTT
RUNX1	FPD/AML
ETV6	TC liée à ETV6
GFI1B	TC liée à GFI1B
SALL4	Synd IVIC
FLI1	Synd PT/Jacobsen
ANKRD26	TC liée à l'ankyrine
NBEAL2	Synd des plaquettes grises
<b>Myélogramme</b>	
Mégacaryocytes immatures, petite taille, hypolobés	

Gène	Pathologie
MYH9	Synd MYH9
WAS	Synd Wiskott Aldrich/XLT
ACTN1	TC liée à l'actinine
FLNA	Filaminopathie A
TUBB1	TC liée à la $\beta$ tubuline
DIAPH1	Synd de perte auditive neurosensorielle lié à DIAPH1 et TC
GP1BA	Synd Bernard Soulier bi/monoallélique
GP1BB	
GP9	
ITGA2B	TC liée à ITGA2B/ITGB3
ITGB3	
PRKACG, TPM4, ARPC1B, FYB	
<b>Myélogramme</b>	
Mégacaryocytes normaux	

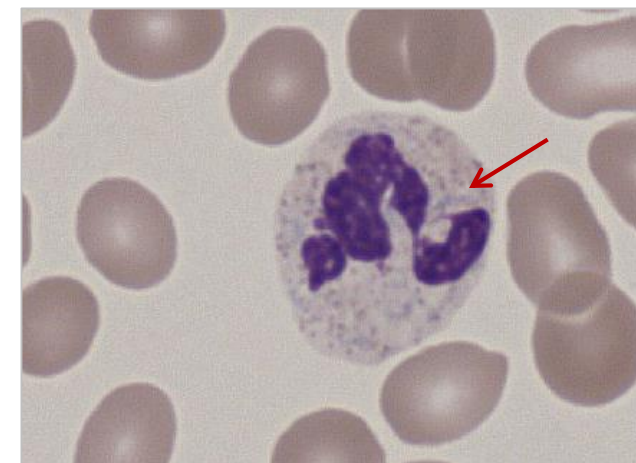
## Autres

CYCS  
SRC  
SLFN14  
STIM1  
TRPM7

- Découverte d'une thrombopénie à l'âge de 14 ans devant des **ecchymoses marquées**
- ATCD familiaux : **non connus**, fils unique
- Complications extra-hématologiques :
  - **Surdité** (appareillé)
  - **Glomérulonéphrite interstitielle** :  
PBR à l'âge de 32 ans (transfusions plaquettaires, saignements)  
Greffe rénale à l'âge de 33 ans (transfusions plaquettaires, saignements)
- Biologie :  
**Plaquettes (optique) = 27 G/l**, VPM = 13.8, IFP = 55.2%
- **Consultation d'Hématologie à l'âge de 46 ans !**

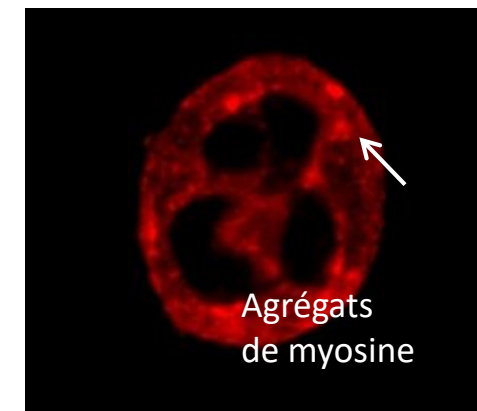
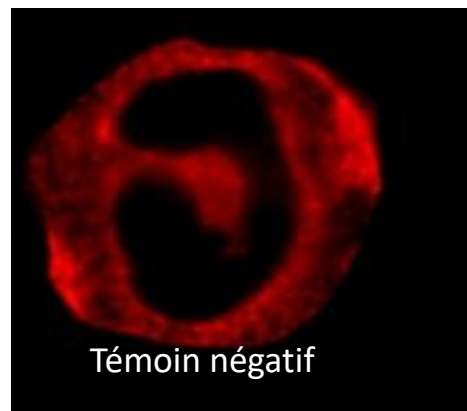
## Cytologie plaquettaire

- Macrothrombopénie  
plaquettes géantes : 18%  
macroplaquettes : 42%
- Inclusions leucocytaires de petite taille



## IF (Ac anti-NMMHC-IIA)

Présence d'agrégats de myosine de petite taille

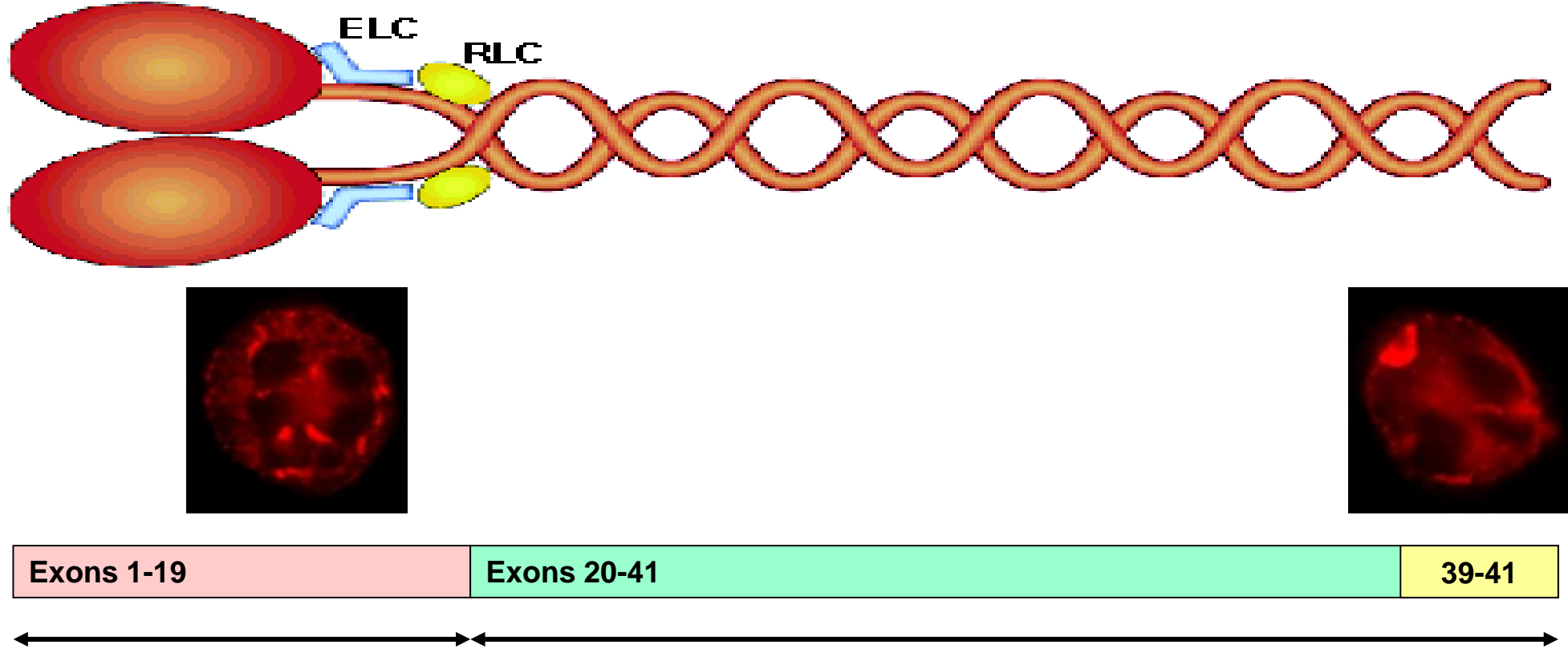


## Génétique (A Vincenot, Robert Debré)

**MYH9 : Exon 16, p.Arg702Cys**



**Syndrome MYH9 dans sa forme syndromique**



- Mutations affectant la région de la « **tête** » : thrombopénie plus sévère, forte incidence de pathologie rénale, surdité (en particulier avant l'âge de 40 ans)
- Mutations dans le **domaine C-terminal** : inclusions leucocytaires de grande taille, uniques, bien colorées au MGG (exons 39-41)

□ Adam , âgé de 8 ans

---

- Bilan préopératoire à l'âge de 3 ans : découverte d'une **thrombopénie à 90 G/l**
- Diagnostic initial : thrombopénie immunologique
- ATCD familiaux : pas de thrombopénie chez les parents (non consanguins) et la fratrie
- Manifestations hémorragiques mineures (**score ISTH = 1**)
- Biologie :  
GR :  $5,93 \times 10^{12}/l$ , Hb : 13,2 g/dl, **VGM : 69**, Rétis : 157 G/l  
**Plaquettes (fluorescence) : 91 G/l**, pas de VPM donné par l'automate



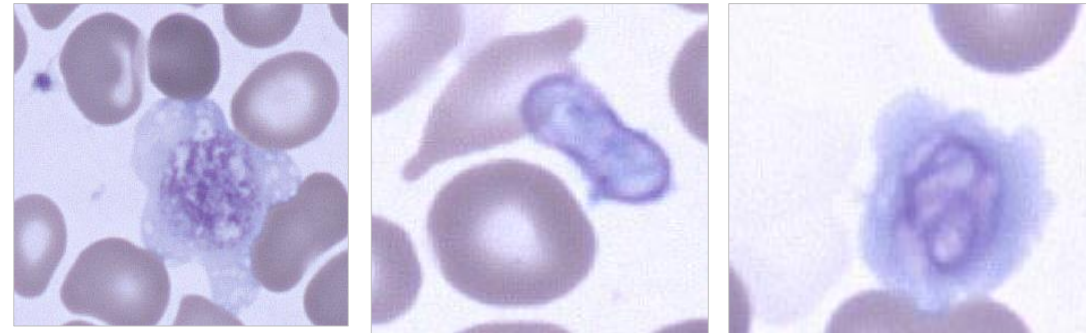
**Thrombopénie modérée, stable dans le temps**  
**Polyglobulie microcytaire, régénérative**

- Electrophorèse de l'hémoglobine : **HbF = 4,9%**, HbA2 = 5,2%
- Myélogramme :  
Signes discrets de **dysmyélopoïèse** (cytoplasme feuilleté),  
Lignée mégacaryocytaire non évaluable (prélèvement coagulé)



## Cytologie plaquettaire

- **Thrombopénie modérément macrocytaire :**  
Plaquettes géantes : 3%  
Macroplaquettes : 10,5%
- **Répartition non homogène des grains**  
(concentration des grains à la périphérie de la plaquette)



## Fonctions plaquettaires

- **Hypoagrégation**
- **Troubles de la sécrétion :** granules denses (mépacrine et ME) et granules  $\alpha$  (P-sélectine)

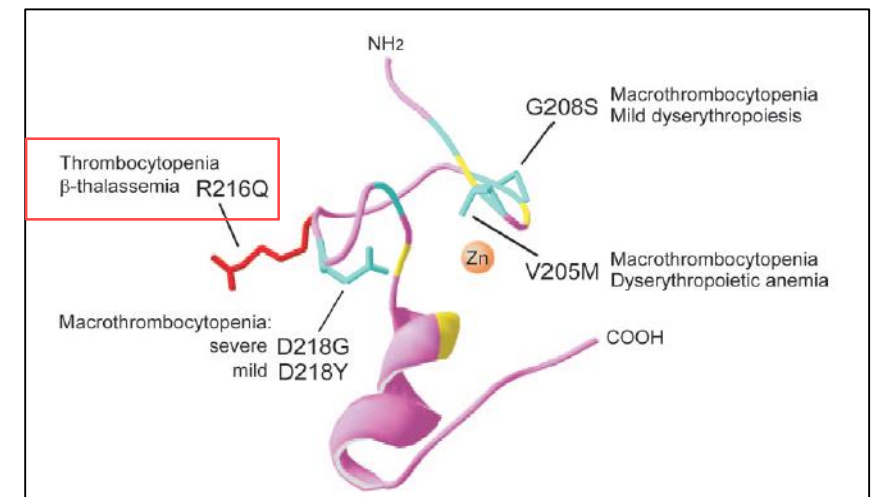
## Génétique (A Vincenot, Robert Debré)

**GATA1 : p.Arg216Gln**



**Syndrôme XLTT**

Mutations in the N-terminal finger of GATA1 causing human disease



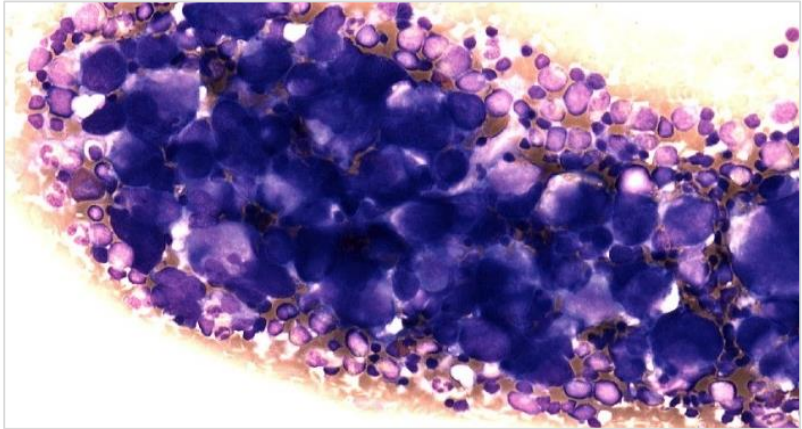


- **Thrombopénie néonatale**, découverte à J5 (34 G/l) + ictère, rapportée à une allo-immunisation plaquettaire foeto-maternelle, mais bilan immunologique négatif.  
A J9 : remontée spontanée des plaquettes (81 G/l)
- **Pas de notion de thrombopénie familiale**
- A 4 mois: venue aux Urgences pour hémorragies cutanéomuqueuses (purpura pétéchial cutanéomuqueux, ecchymoses, hématomes)  
**Aggravation de la thrombopénie** : plaquettes à 13 G/l
- **Inefficacité des corticoïdes et IgIV**. Bon rendement des transfusions plaquettaires

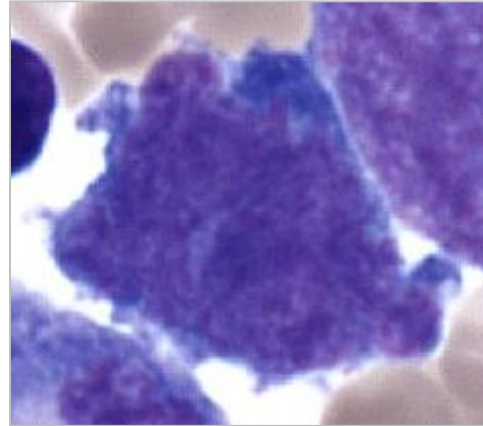


**Hospitalisé en Hématologie Clinique**

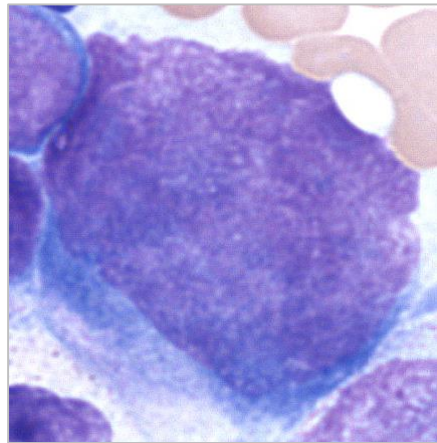
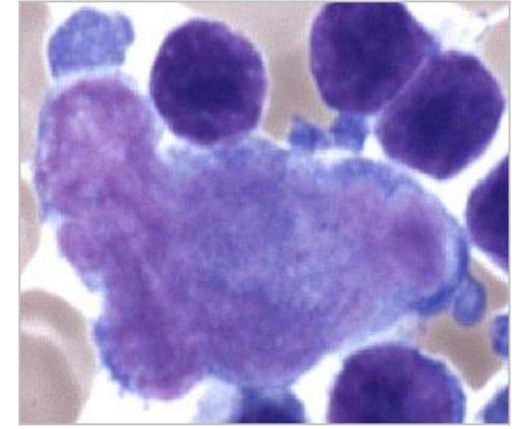
□ Aylane, cytologie médullaire



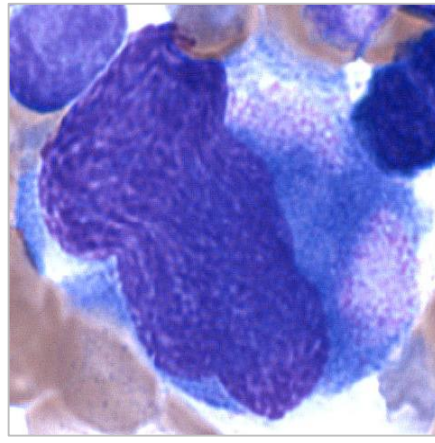
Lignée mégacaryocytaire très abondante



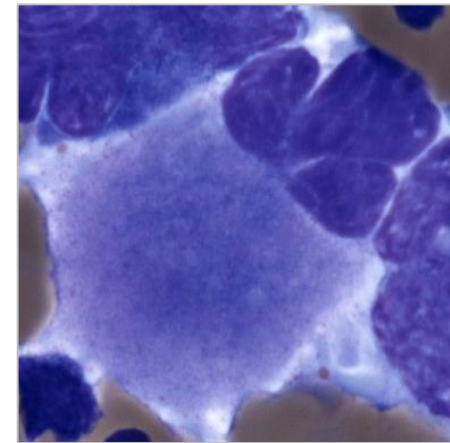
Mégacaryoblastes



Mégacaryocyte basophile



Mégacaryocyte basophile,  
forme de passage au stade granuleux



Mégacaryocyte granuleux

**Moelle riche, lignée mégacaryocytaire abondante, blocage de maturation au stade granuleux**

- Examens complémentaires :

- **Culture de mégacaryocytes** : Belles colonies mégacaryocytaires en présence de TPO

- progéniteurs mégacaryocytaires fonctionnels

- Génétique (NGS) :

**Aucune mutation dans les gènes impliqués dans la mégacaryocytopoïèse**

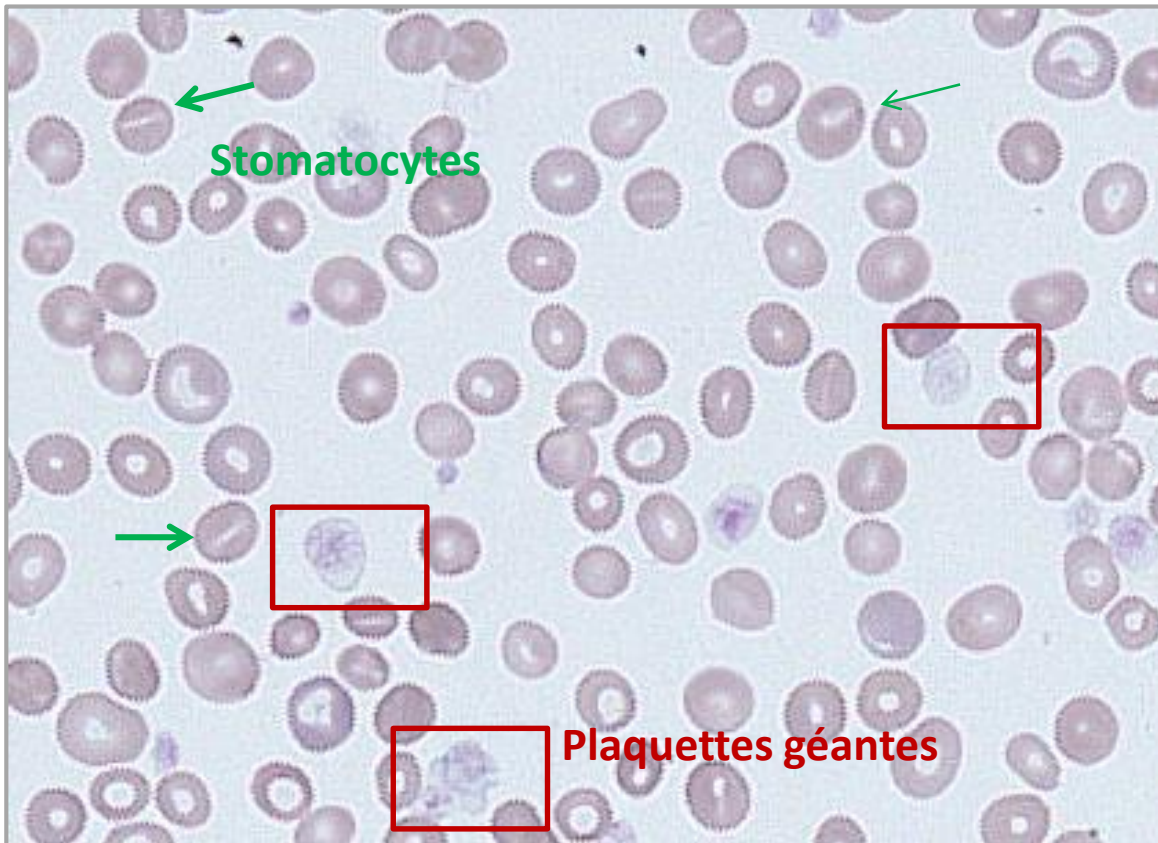
- Devant le caractère symptomatique de la thrombopénie et la dépendance aux transfusions plaquettaires : décision de réaliser une **allogreffe médullaire**.

- Avec un recul de 3 ans, Aylane garde une numération plaquettaire normale

**Au total, thrombopénie centrale, constitutionnelle, symptomatique, avec mégacaryocytopoïèse anormale, sans diagnostic génétique**

- Jeune femme de 18 ans consultant pour ictère, splénomégalie, douleurs épigastriques, arthrite
- ATCD familiaux : ictère chez un cousin
- Biologie :
  - Anémie** : Hb à 6,4 g/dl, VGM à 79, CCMH à 27, régénérative (réticulocytes à  $368 \times 10^9/l$ )
  - Diminution de la déformabilité des GR** (ektacytométrie, L Da Costa, Robert Debré)
  - Thrombopénie** : plaquettes à 89 G/l
  - Hémolyse** ( ⬆ bilirubine totale et libre, ⬆ LDH, ⬇ haptoglobine)
  - Cholestase, cytolyse importante**
  - Vitamine B12 et folates** : normaux
  - Carence martiale**
- **Imagerie** : lithiase vésiculaire

## Frottis sanguin



L'association :

- Anémie hémolytique avec stomatocytose
- Thrombopénie à plaquettes géantes



**Maladie métabolique : la sitostérolémie**

- Dosage des stérols sanguins
- Biologie moléculaire (ABCG5 ou ABCG8)  
(A Vincenot, Robert Debré)

Traitement :

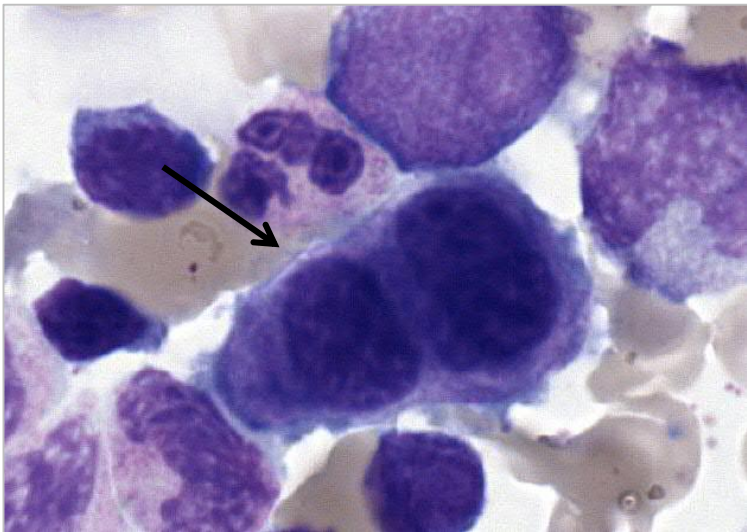
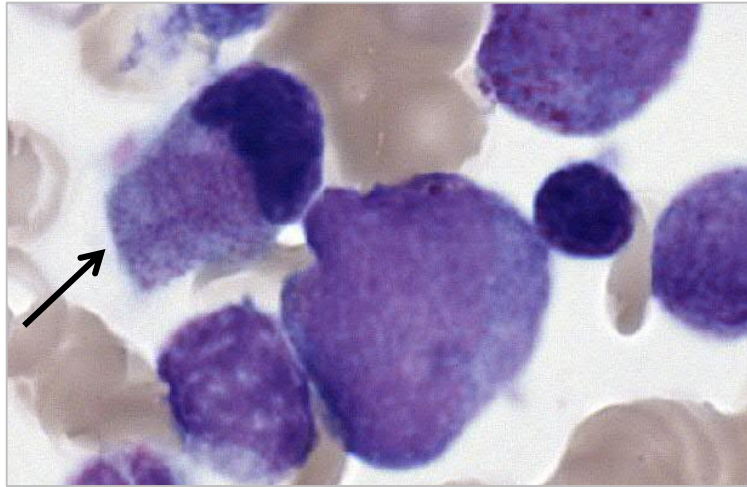
- Régime pauvre en phytocholestérol
- Inhibiteur de l'absorption intestinale des stérols  
(Ezetimibe)

- Découverte d'une **thrombopénie isolée à 50 G/l à l'âge de 3 ans**, myélogramme → Diagnostic de PTI. Réponse très moyenne aux IgIV
- Pas d'ATCD familiaux de maladie onco-hématologique
- **A l'âge de 12 ans :**  
Apparition d'un syndrome hémorragique, **aggravation de la thrombopénie (15 G/l)**
- Biologie :
  - Myélogramme : myélodysplasie avec présence de 20% de blastes myéloïdes  
→ **Diagnostic de LAM2**
  - Génétique : **mutation du gène *RUNX1***

**Thrombopénie familiale FDP/AML avec prédisposition à la leucémie myéloïde par anomalie du gène *RUNX1***

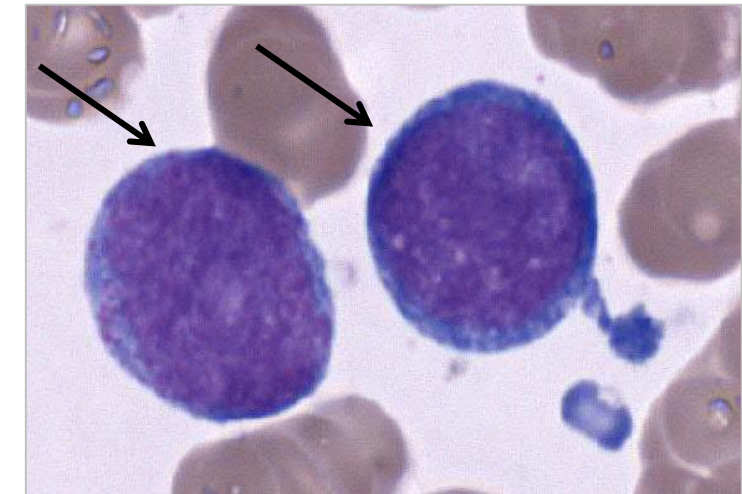
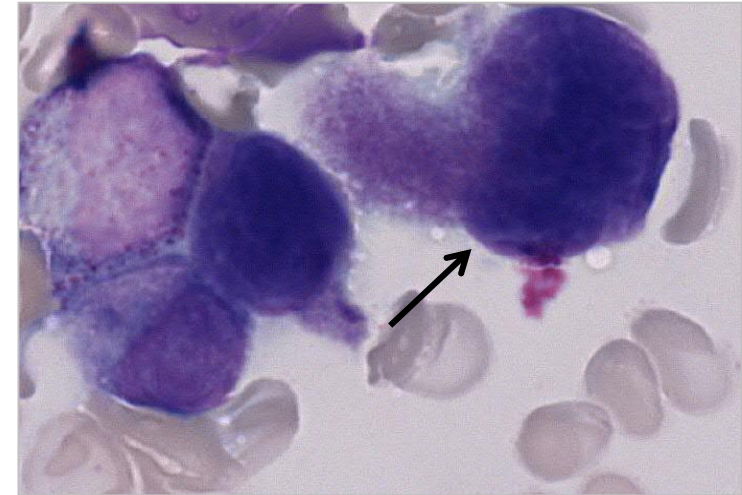


Age de 3 ans



**Moelle non blastique, mais myélodysplasie**  
(relecture, O Fenneteau, Robert Debré)

Age de 12 ans



**LAM2**

# Conclusion

- Le diagnostic de TC est à évoquer devant une thrombopénie isolée, avec ou sans caractère familial
- La distinction avec une thrombopénie immunologique peut être difficile, mais importante à réaliser pour 2 raisons majeures :
  - Assurer un suivi des patients (MYH9, thrombopénie familiale FDP/AML)
  - Éviter des traitements inutiles
  - Proposer une thérapeutique adaptée : analogues de la TPO en situation chirurgicale programmée (MYH9, WAS) - PHRC ELPOT
- L'hémogramme, le frottis sanguin (MGG, IF), les tests d'hémostase spécialisée gardent tout leur intérêt dans l'orientation diagnostique initiale et la confirmation du caractère délétère d'une mutation non connue (CMF, IF)

**Prendre contact avec un des sites du  
Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires**

