

# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE VERS DES PATHOLOGIES HÉMATOLOGIQUES ET NON HÉMATOLOGIQUES

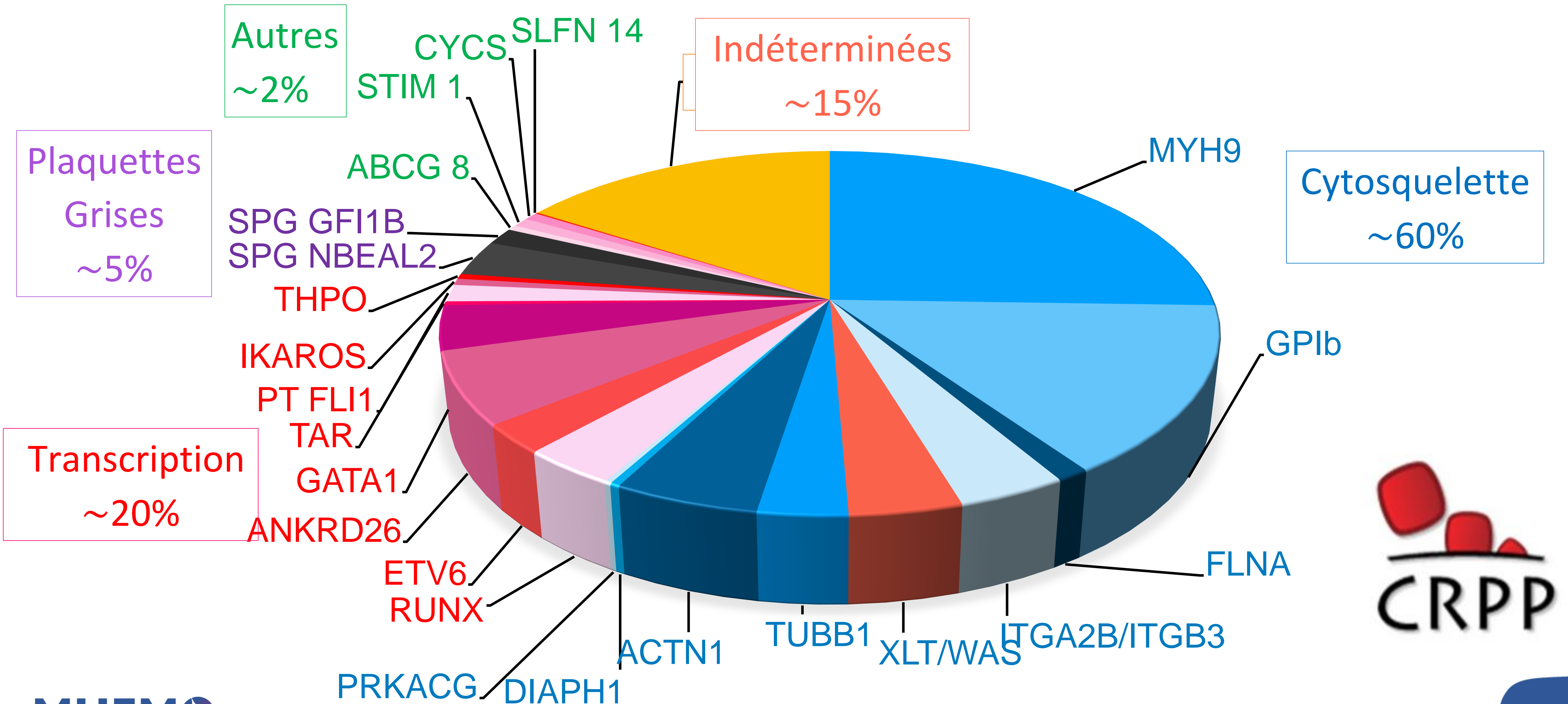
Hélène Boutroux et Paul Saultier



Journée MHEMO  
15/12/2022

**MHEMO**  
La Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles

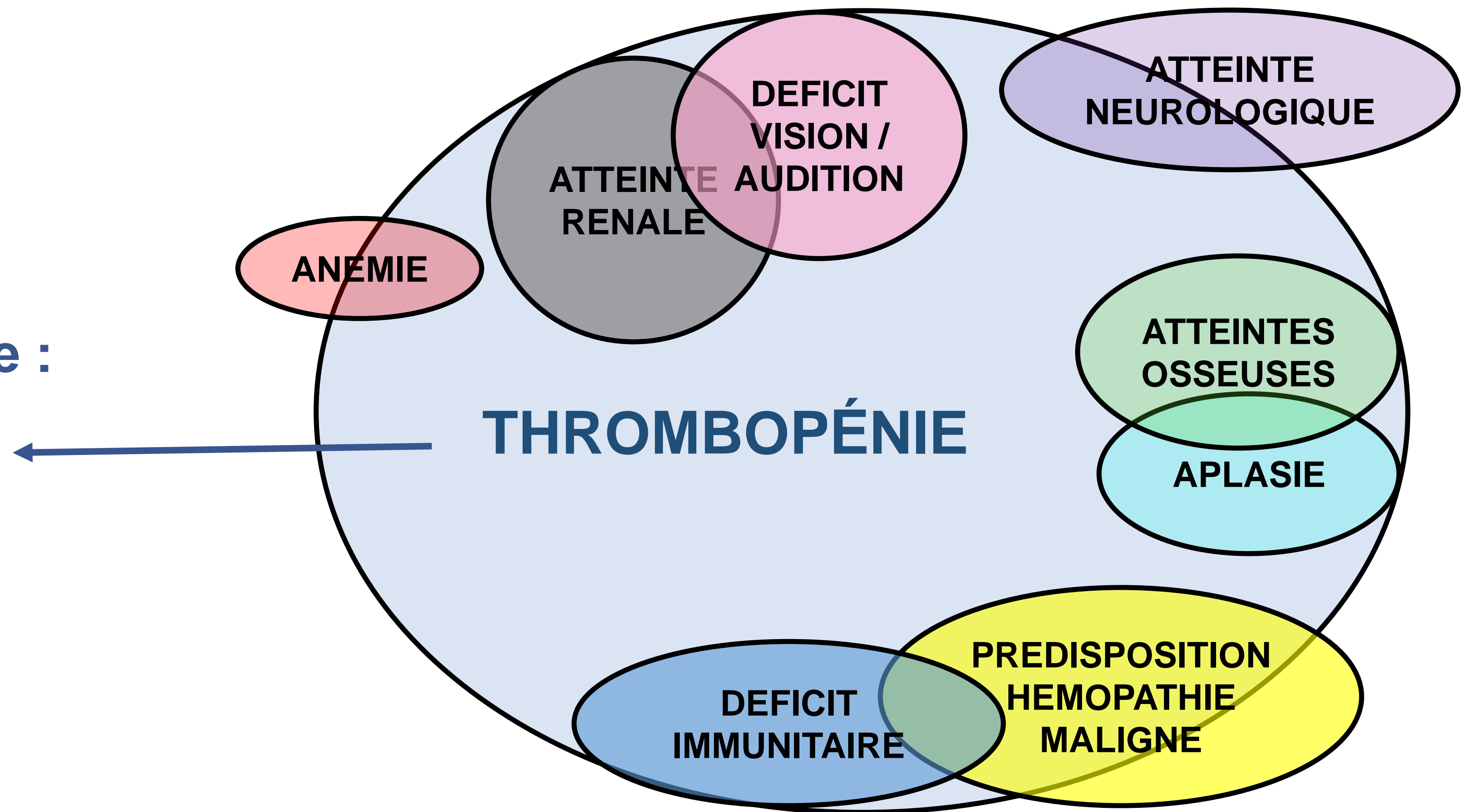
# LES THROMBOPÉNIES CONSTITUTIONNELLES : UN GROUPE DE PATHOLOGIES HÉTÉROGÈNES



# THROMBOPÉNIES CONSTITUTIONNELLES : UNE PORTE D'ENTRÉE

**Risque hémorragique :**

- Variable
- Absent / léger chez de nombreux patients



Pecci A. Blood Rev. 2021;48:100784.  
Melazzini F. Haemophilia. 2017;23(5):673-681.

# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

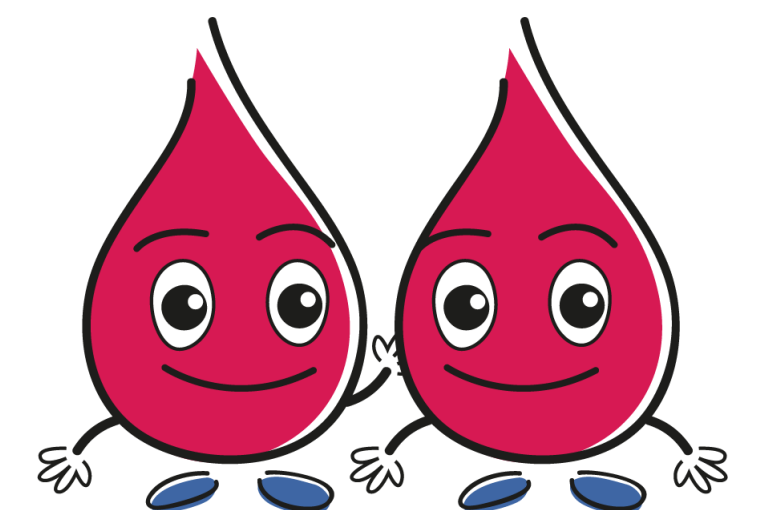
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

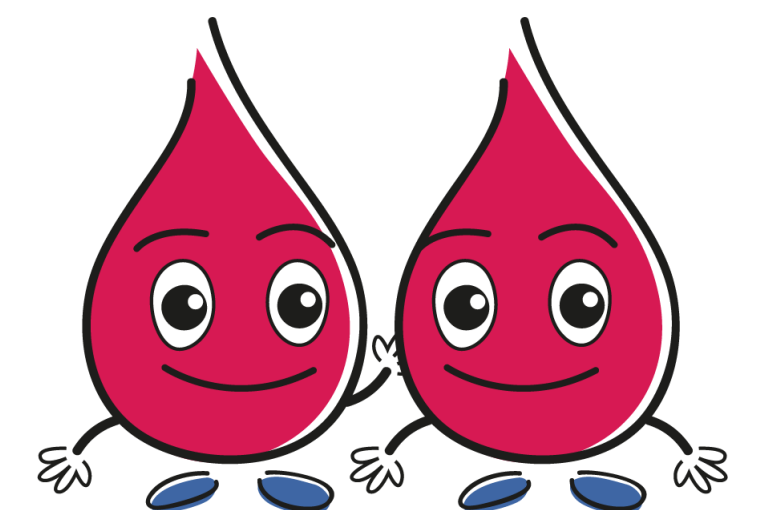
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

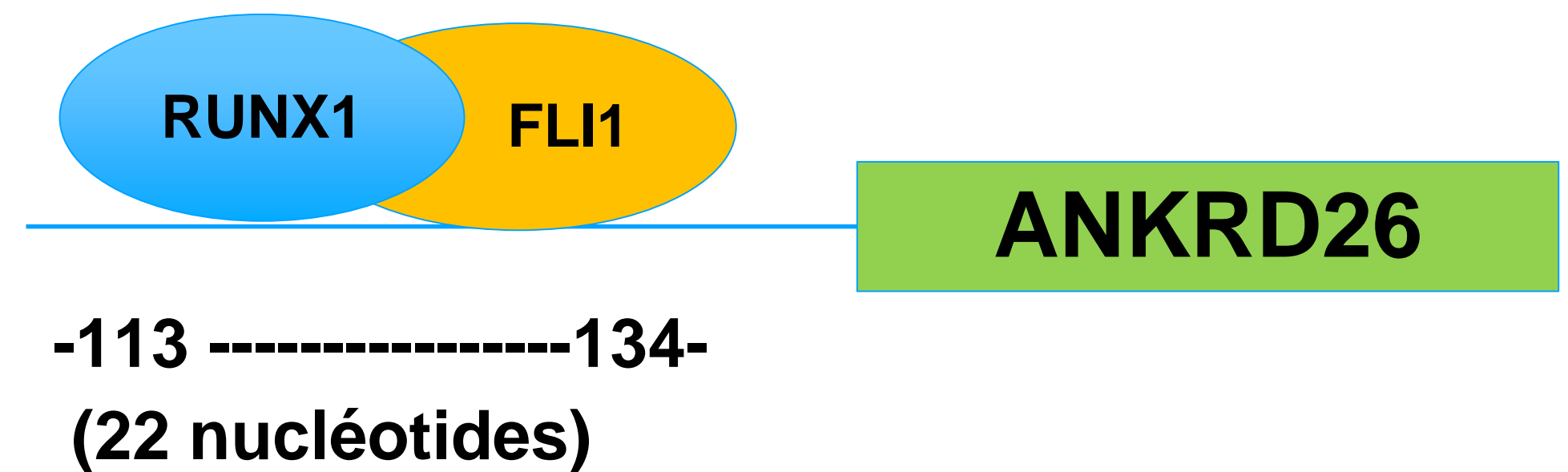
Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques

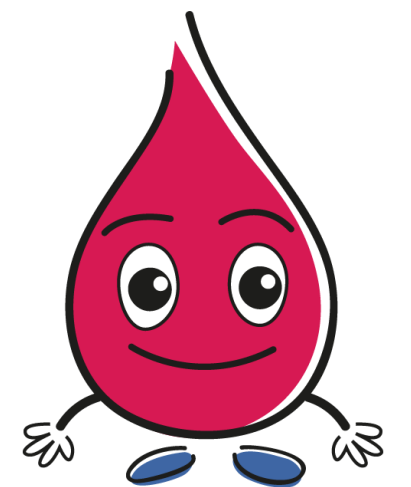


# THROMBOPÉNIE ANKRD26

- Autosomique dominante
- Variants : région 5' UTR (promoteur)
- Thrombopénie
  - légère à sévère (10-100 G/L)
  - volume plaquettaire normal
  - saignements absents / modérés
- Hémopathies malignes
  - MDS, LAM, LMC
  - pénétrance 10%

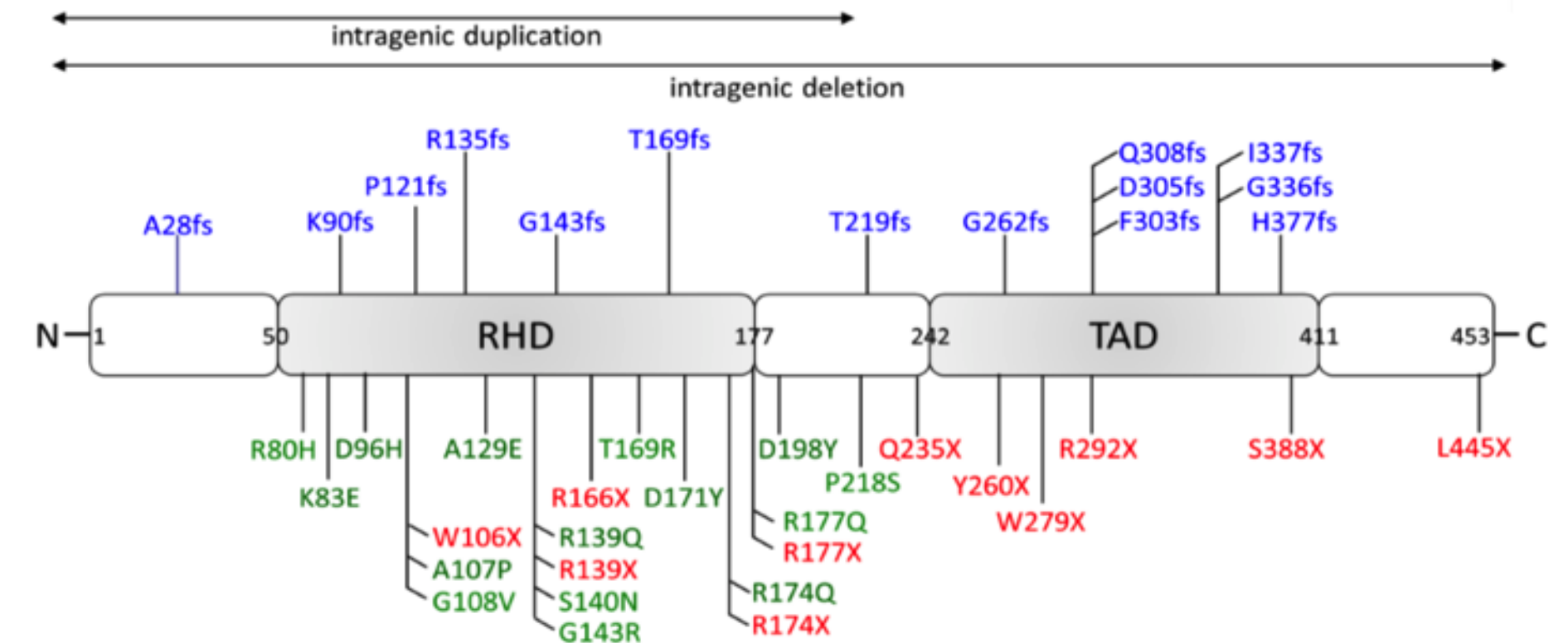


Noris et al. Blood. 2011;117(24):6673–6680.  
Noris Blood. 2013;122(11):1987–1989.  
Boutroux et al. Eur J Pediatr. 2015;174(10):1399–1403.



# THROMBOPÉNIE RUNX1 - FPD/AML

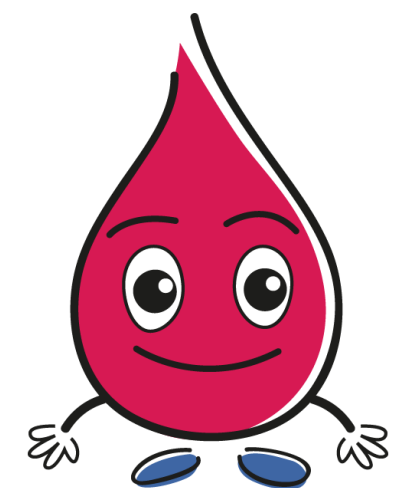
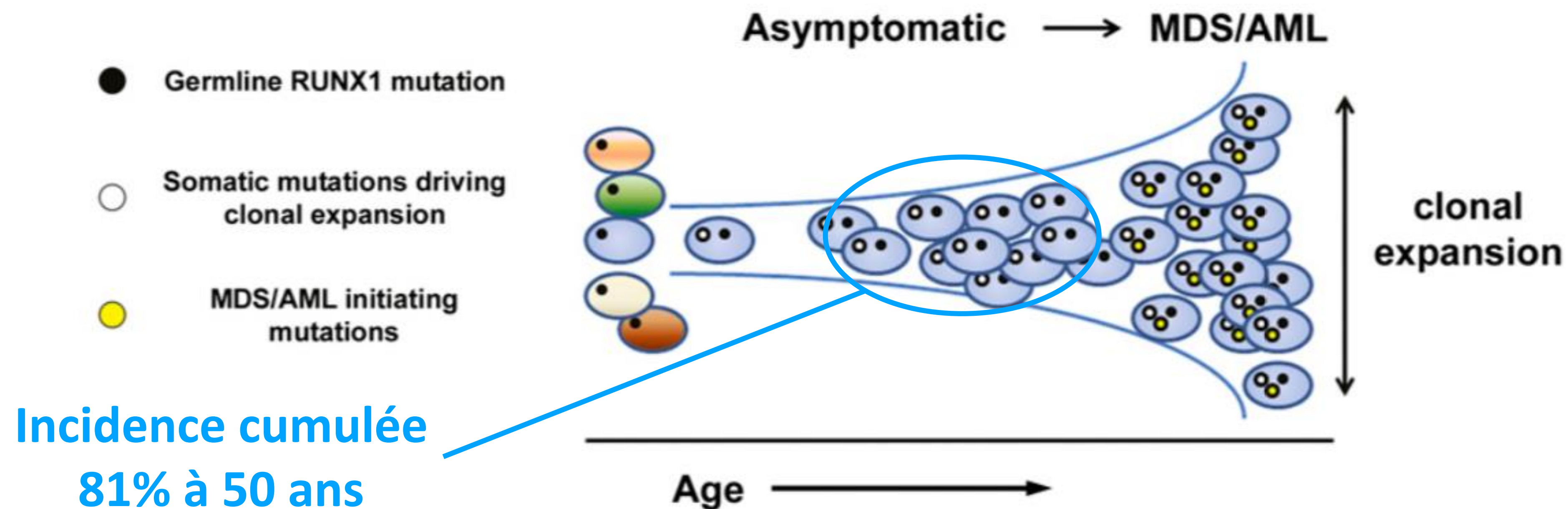
- Autosomique dominant
  - haploinsuffisance ≠ dom. négatif
- Thrombopénie
  - légère à modérée, Volume plaquettaire normal
  - dysfonction plaquettaire associée
  - Biomarqueur plaquettaire : MYH10
- Hémopathies malignes
  - MDS, LAM, LAL, L. Tricho
  - pénétrance 30-40% ?
  - variable selon famille (11-100%)



Godley. *Semin Hematol.* 2014;31(4):500–521.  
Song et al. *Nat Genet.* 1999;23(2):166–175.  
Antony-Debré et al. *Leukemia.* 2016;30(4):999–1002.  
Antony-Debré et al. *Blood.* 2012;120(13):2719–2722.

# RUNX1 : INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET HÉMATOPOÏÈSE CLONALE

- Instabilité génomique, perte de l'allèle sain RUNX1
- Hématopoïèse clonale



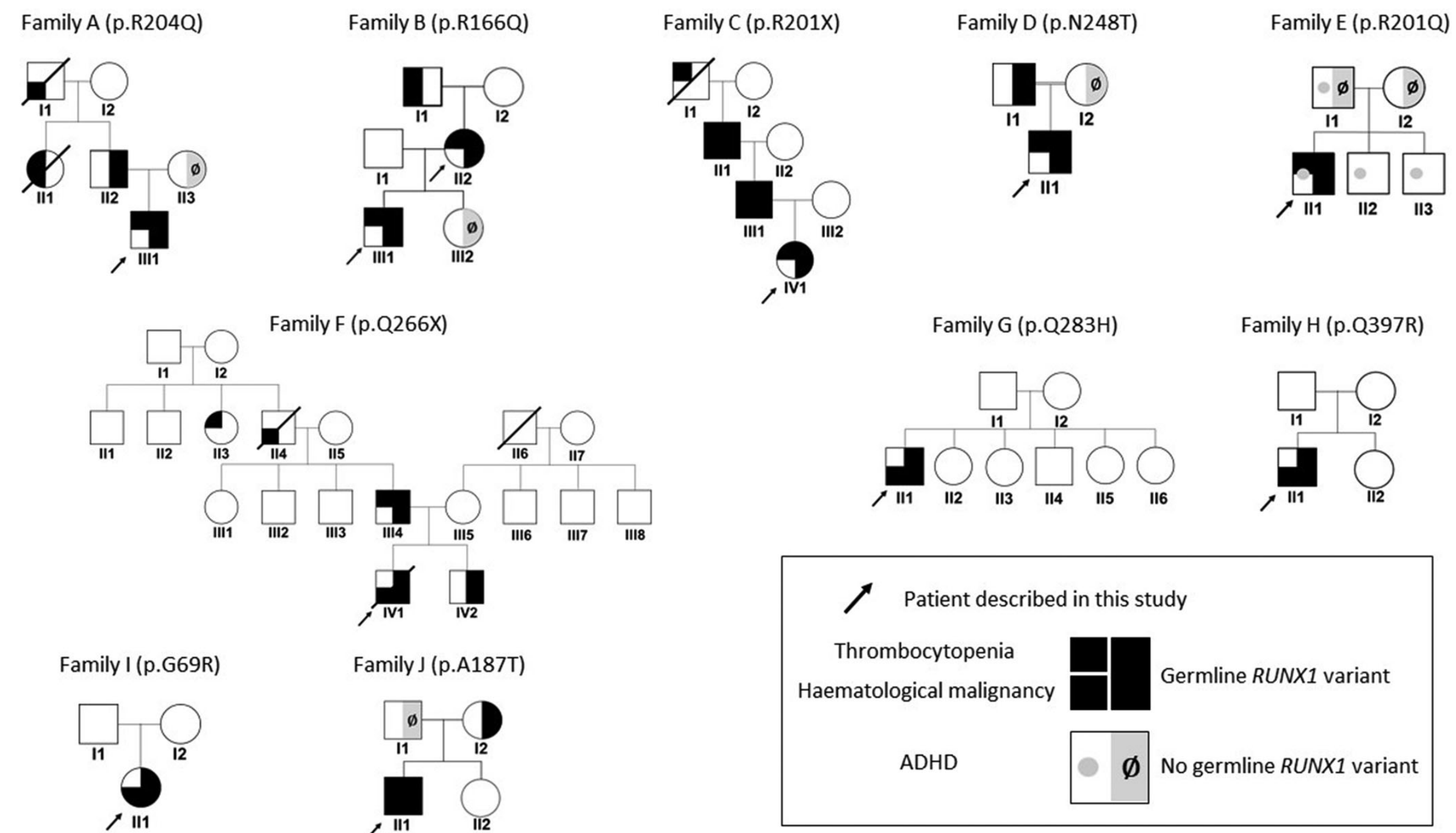


# DIFFÉRENTS TABLEAUX RUNX1

- 10 familles explorées à partir d'un cas pédiatrique de thrombopénie ou LA avec variant RUNX1

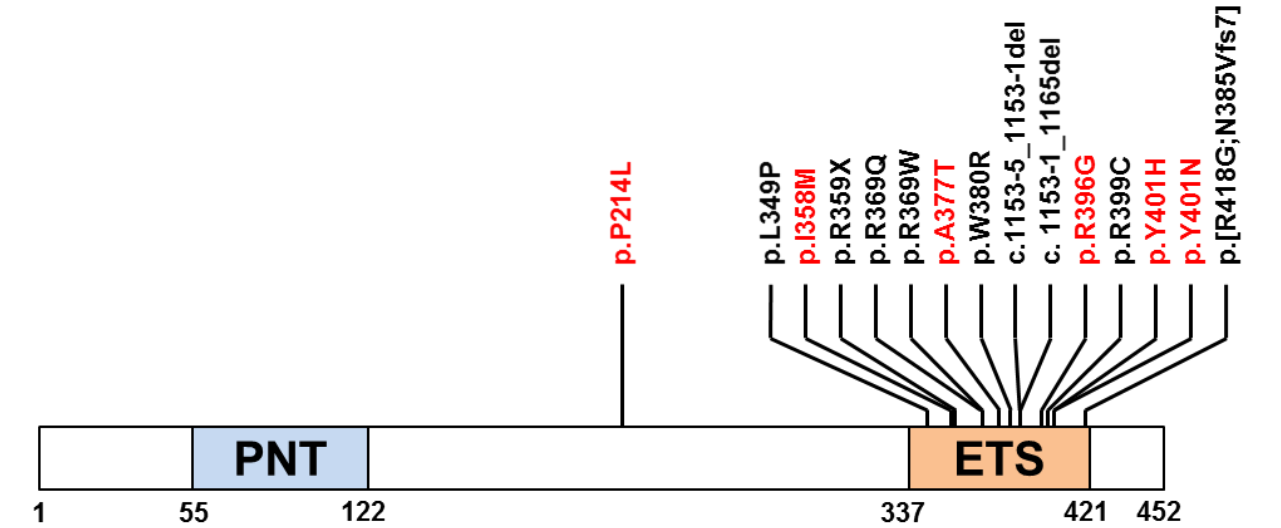
- 3 phénotypes

- Thrombopénie ou LA avec ATCD fam
- Thrombopénie sans ATCD
- ALL sans ATCD fam

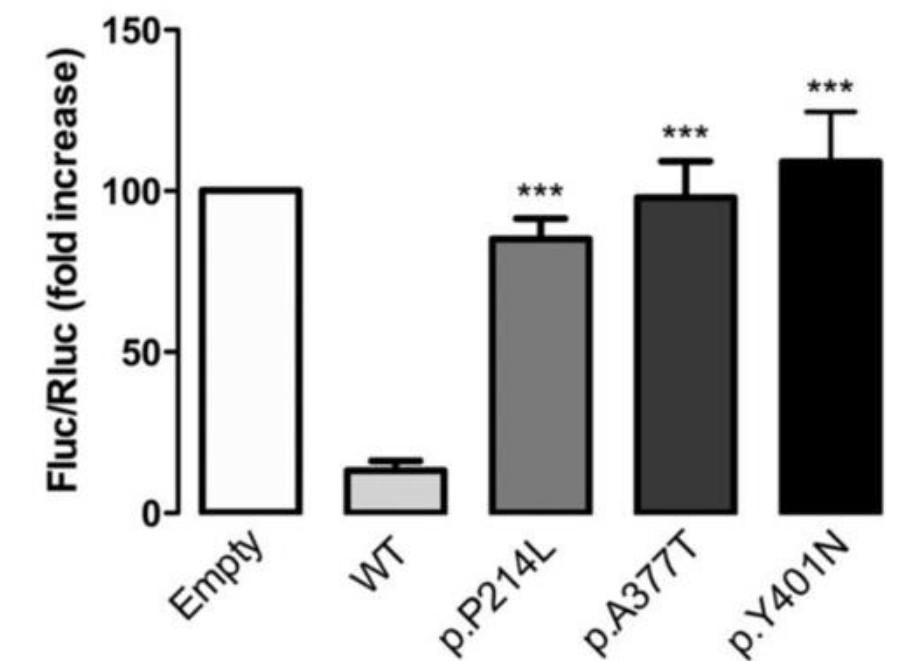


# THROMBOPÉNIE ETV6

- Autosomique dominant
- Variants : domaine de liaison à l'ADN
- Thrombopénie
  - légère à modérée, volume plaquettaire normal
  - syndrome hémorragique absent à léger
- Hémopathies malignes :
  - LAL, MDS, MM, LMMC
  - 15/18 familles, pénétrance 13-25%



## Activité transcriptionnelle



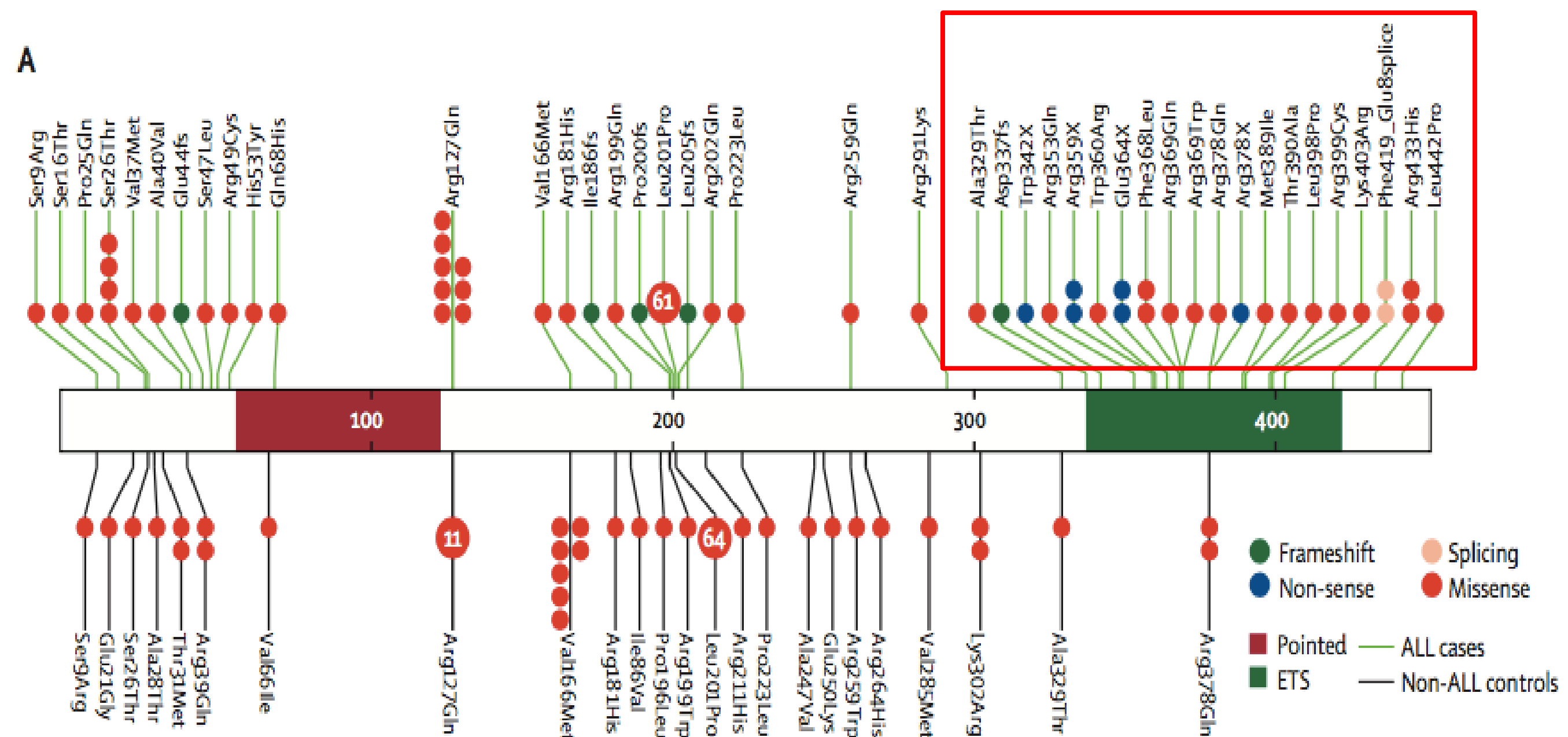
Zhang et al. Nat Genet. 2015;47(2):180–185.  
Noetzli et al. Nat Genet. 2015;47(5):535–538.  
Poggi et al. Haematologica. 2017;102(2):282–294.

# LAL DE L'ENFANT ET VARIANTS ETV6

## LAL enfant (n=4405) : Séquençage *ETV6* (constitutionnel)

CAS

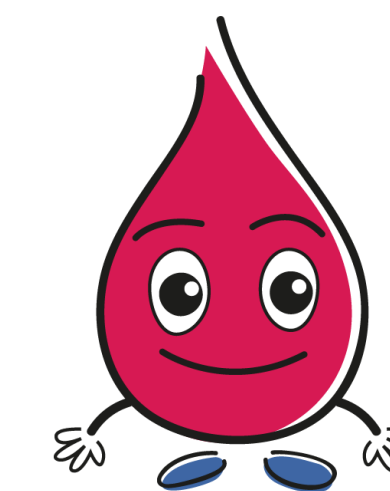
TÉMOINS



Variant constitutionnel *ETV6* = 1%

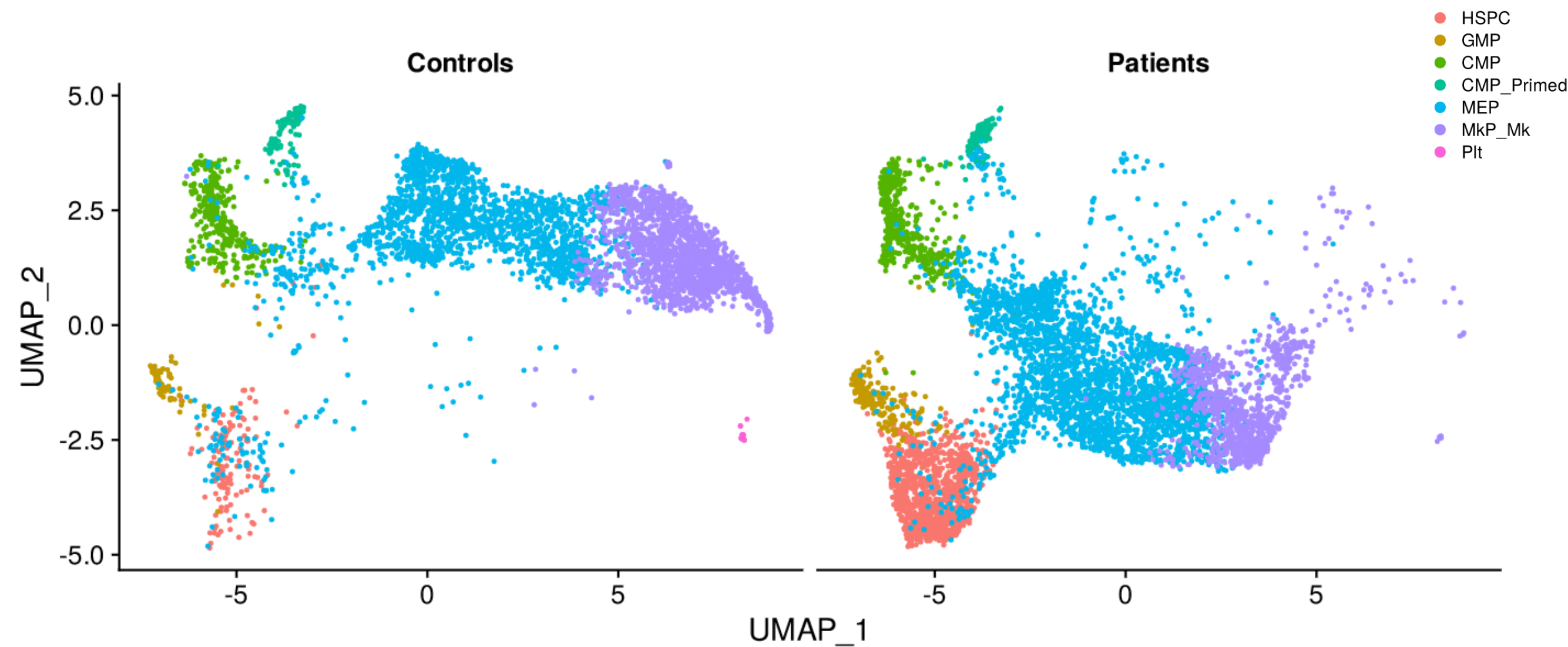
Majorité : LALB hyperdiploïde du grand enfant

Pas d'impact sur réponse au traitement et risque de rechute précoce

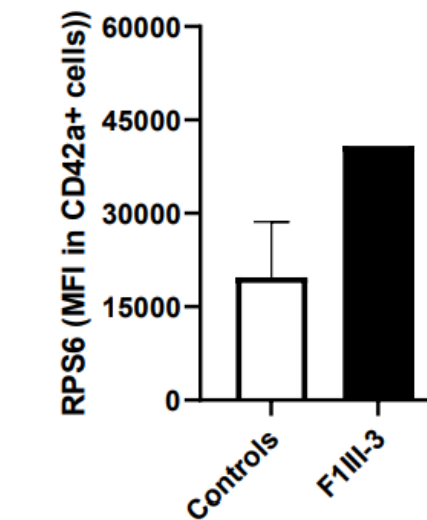


# MECANISMES MOLECULAIRES DE LA THROMBOPENIE ETV6

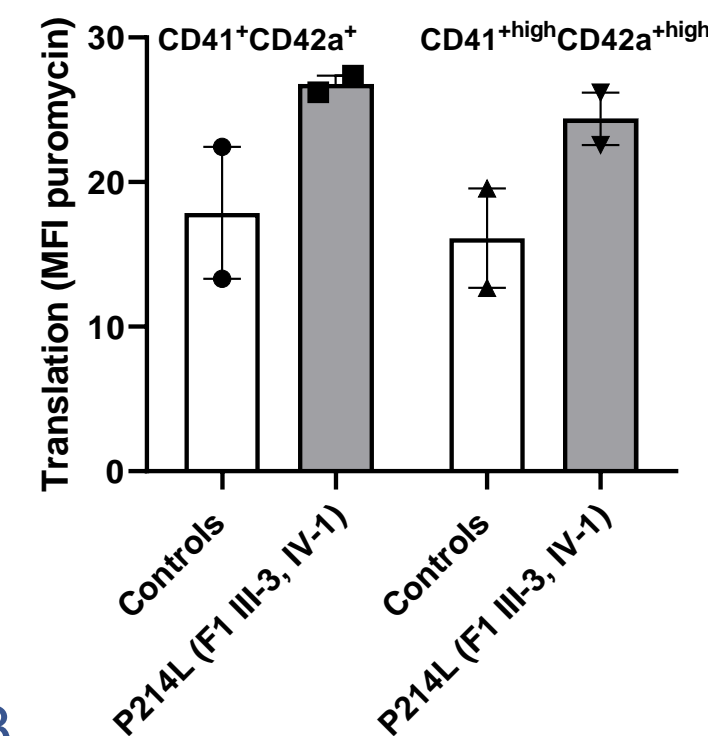
## Analyse scRNAseq culture CD34+



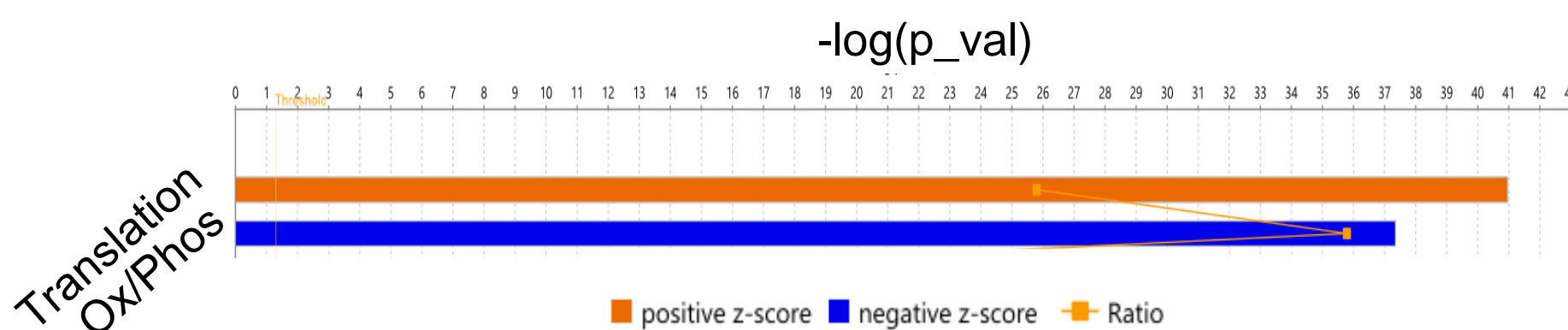
## RPS6 dans MK dérivés de CD34+



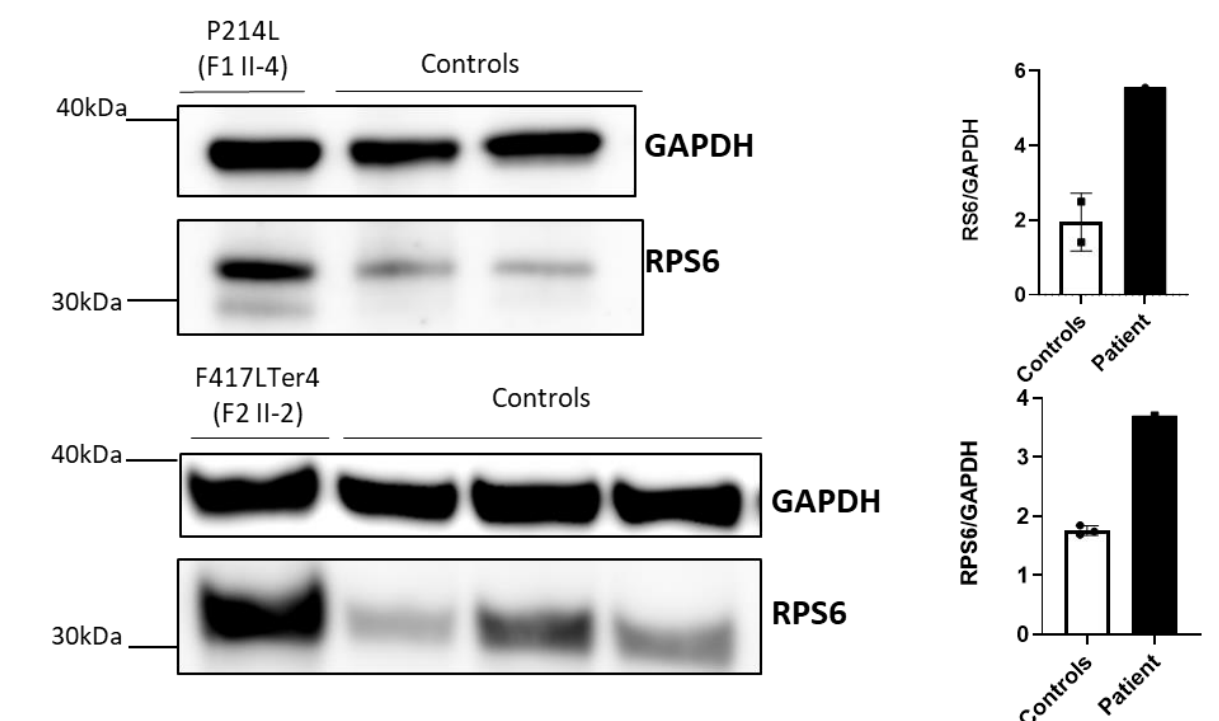
## Traduction dans MKs dérivés de CD34+



## Enriched pathways in MK of ETV6-variant carriers



## RPS6 dans plaquettes



Données non publiées – C2VN – Inserm 1263

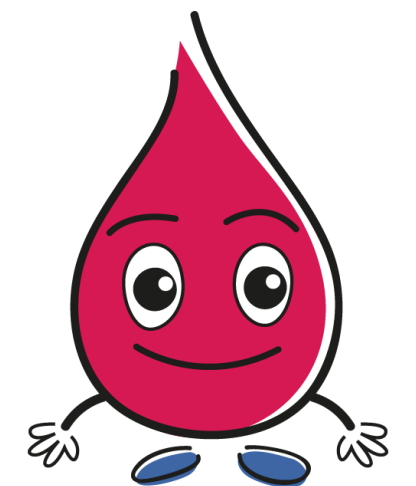
Timothée BIGOT - Elisa GABINAUD - Laurent HANNOUCHE - Marie-Christine ALESSI - Marjorie POGGI

# THROMBOPÉNIES CONSTITUTIONNELLES AVEC PRÉDISPOSITION AUX LEUCÉMIES

	<b>RUNX1</b>	<b>ETV6</b>	<b>ANKRD26</b>
<b>Hémopathies malignes</b>	<b>30 - 40% ?</b> surtout myéloïde tous les âges (35 ans)	<b>13 - 25% ?</b> LAL enfant LAM tous les âges	<b>10% ?</b> surtout myéloïde âge adulte (40 ans)
<b>Transmission</b>	<b>Autosomique dominante</b>		
<b>Saignement</b>	<b>0 à ++</b>	<b>0 à +</b>	<b>0 à +</b>
<b>Thrombopénie</b>	<b>0 à +</b>	<b>+</b>	<b>+ à +++</b>
<b>Volume plaquettes</b>	<b>Normal</b>		

# PRISE EN SOINS

- Information du patient préalable aux explorations génétiques
  - (notamment NGS)
- **Diagnostic ETV6 / RUNX1 / ANKRD26**
  - Avis hématologue
  - Signes MDS/LA (examen clinique, NFS, frottis)
  - Myélogramme + cytogénétique
  - Conseil génétique
- **Suivi hématologique**
  - Tous les 6-12 mois
  - Signes MDS/LA + NFS + Frottis sanguin
  - En cas d'anomalie clinique ou NFS : myélogramme + cytogénétique
  - Autre suivi dans le cadre de la recherche ? (hématopoïèse clonale...)
- **Si évolution vers leucémie : anticiper recherche donneur apparenté non porteur du variant**



Porter et al. Clinical Cancer Research. 2017;23(11):e14–e22

Furutani et al. J Clin Oncol. 2017;35(9):1018–1028.

Churpek et al. Blood. 2016;128(14):1800–1813.

# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

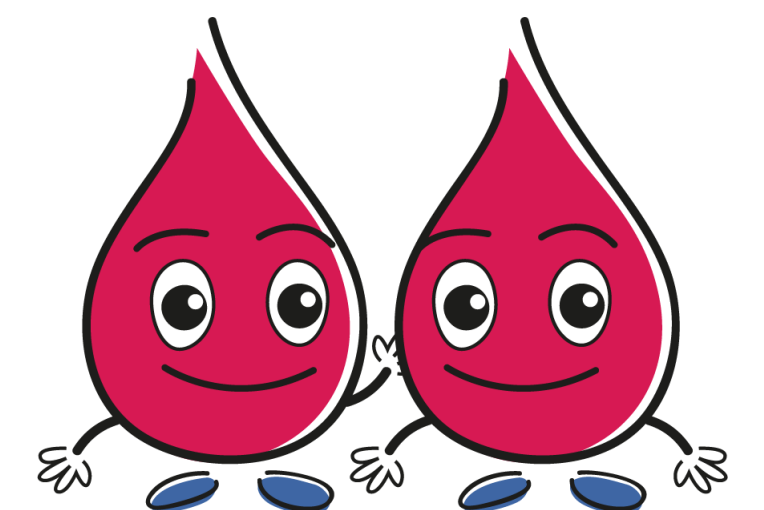
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

Anomalies osseuses

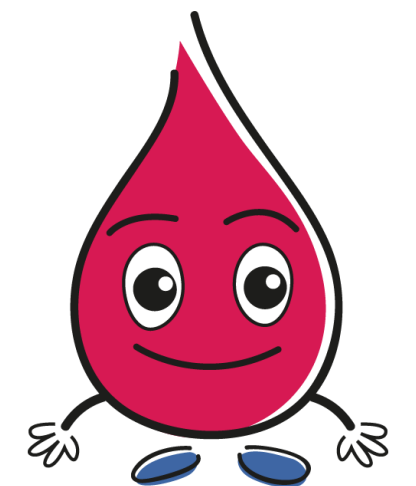
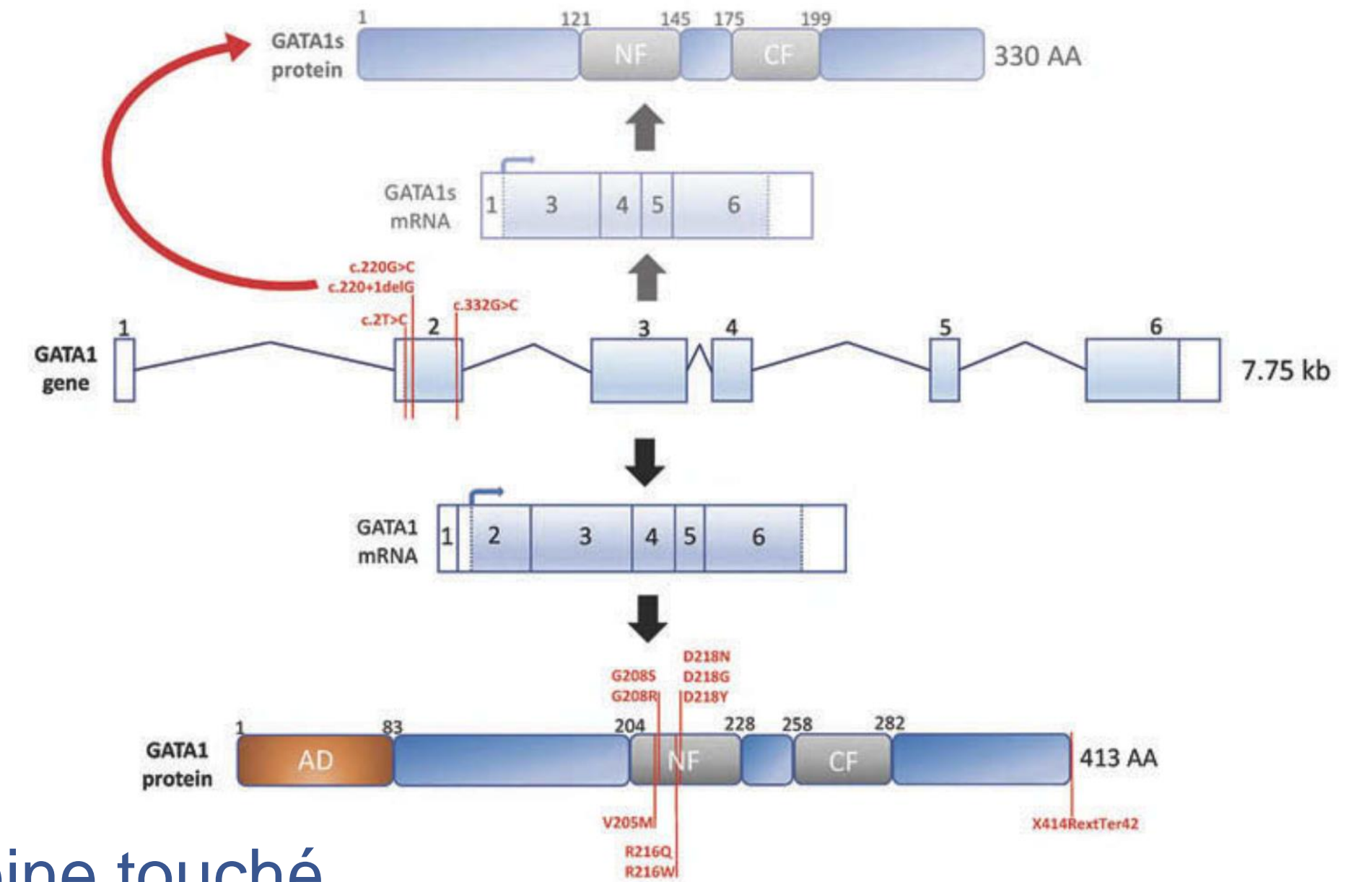
Atteintes neurologiques



# ATTEINTE ÉRYTHROCYTAIRE

- *GATA1* code pour un facteur de transcription en doigt de Zn
- Rôle complexe de régulation dans l'hématopoïèse
- Impliqué dans diverses hémopathies :
  - ✓ T21 : TAM, LAM7
  - ✓ Blackfan-Diamond
  - ✓ Anémie/thrombopénie liée à l'X
- Corrélation génotype/phénotype selon le domaine de la protéine touché

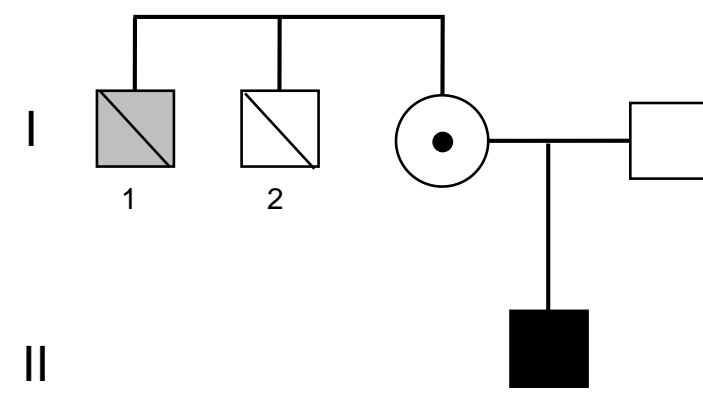
- ➔ Mutation du domaine NF (N-term doigt de Zn) :
  - ➔ Dysérythropoïèse (sévère ou modérée) congénitale avec macrothrombopénie liée à l'X
  - ➔ Macrothrombopénie avec  $\beta$ -thalassémie liée à l'X
  - ➔ Macrothrombopénie avec porphyrie érythrocytaire congénitale
- ➔ Mutation du domaine CF (C-term doigt de Zn)
  - ➔ Altération fonctions plaquettaires





# GATA1 : UN PHÉNOTYPE VARIABLE

**Famille 1**

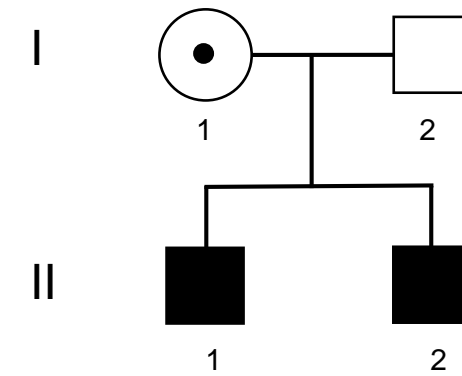


**c.617A>T**  
**p.Asn206Ile**

Thrombopénie normocytaire  
d'emblée sévère ( $15 \times 10^9/l$ )  
présente dès l'âge de 18 mois

Pas d'atteinte de la lignée  
érythrocytaire

**Famille 2**

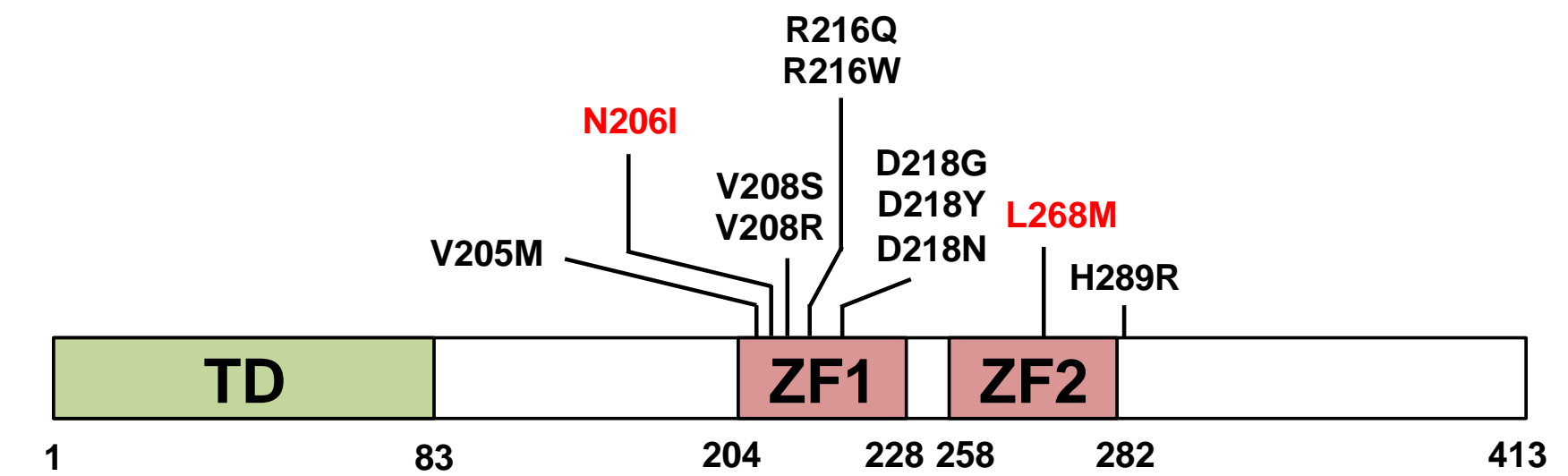


**c.802C>A**  
**p.Leu268Met**

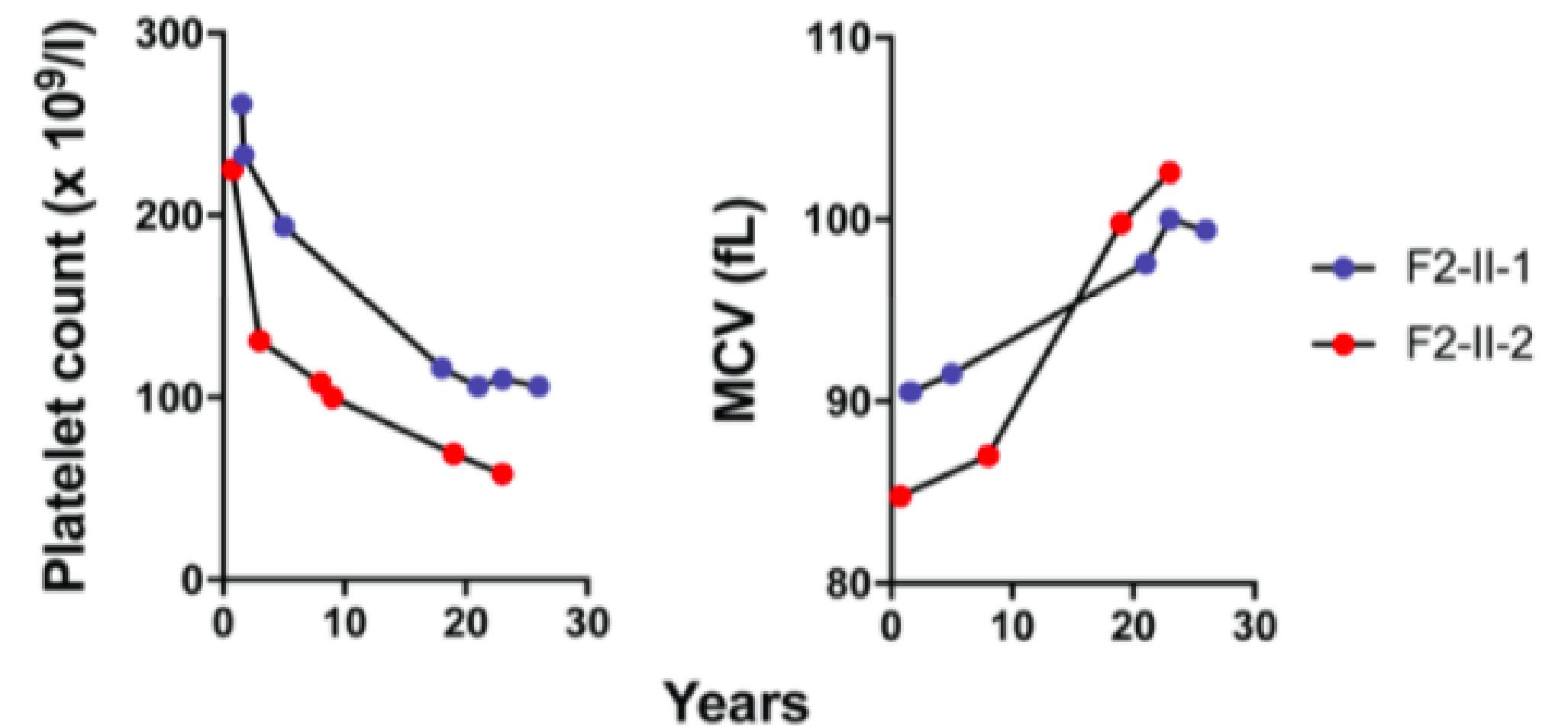
Hémorragies  
cutanéomuqueuses marquées  
avec absence de thrombopénie  
initiale (9 mois)

puis apparition thrombopénie  
normocytaire avec aggravation  
progressive ( $50-100 \times 10^9/l$ )

Lignée érythrocytaire : pas  
n'anémie, VGM augmenté,  
anomalie morphologique du  
GR



**Famille 2**



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

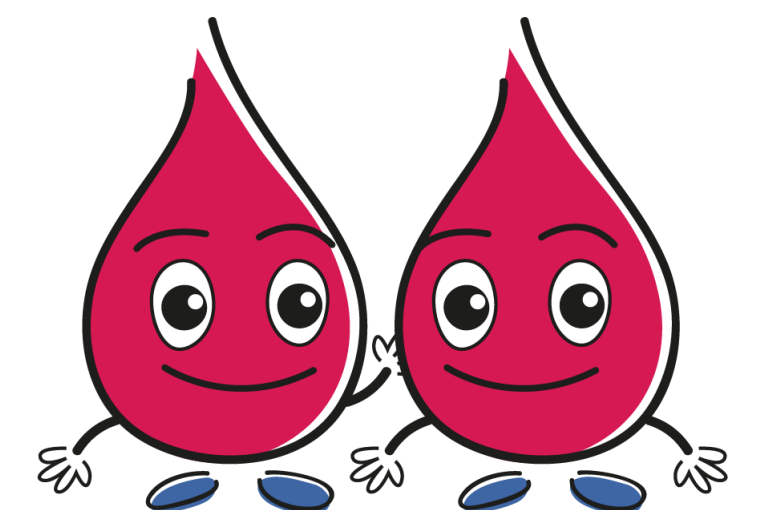
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques



# APLASIE MÉDULLAIRE

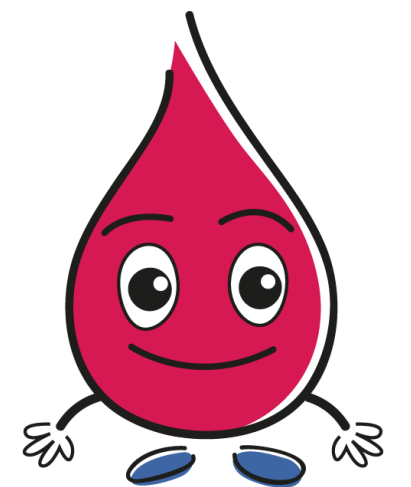
- Concerne 4 entités de thrombopénies génétiques
- Thrombopénies néonatales / petite enfance
- Thrombopénie sévère avec syndrome hémorragique
- Risque évolutif vers l'aplasie : +++ voire systématique

Thrombopénie  
amégacaryocytaire  
congénitale  
CAMT-MPL

Thrombopénie avec amégacaryose congénitale  
Et synostose radio-ulnaire  
MECOM

Thrombopénie  
amégacaryocytaire  
congénitale  
CAMT-THPO

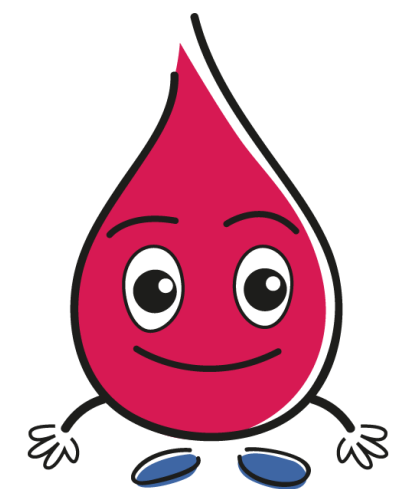
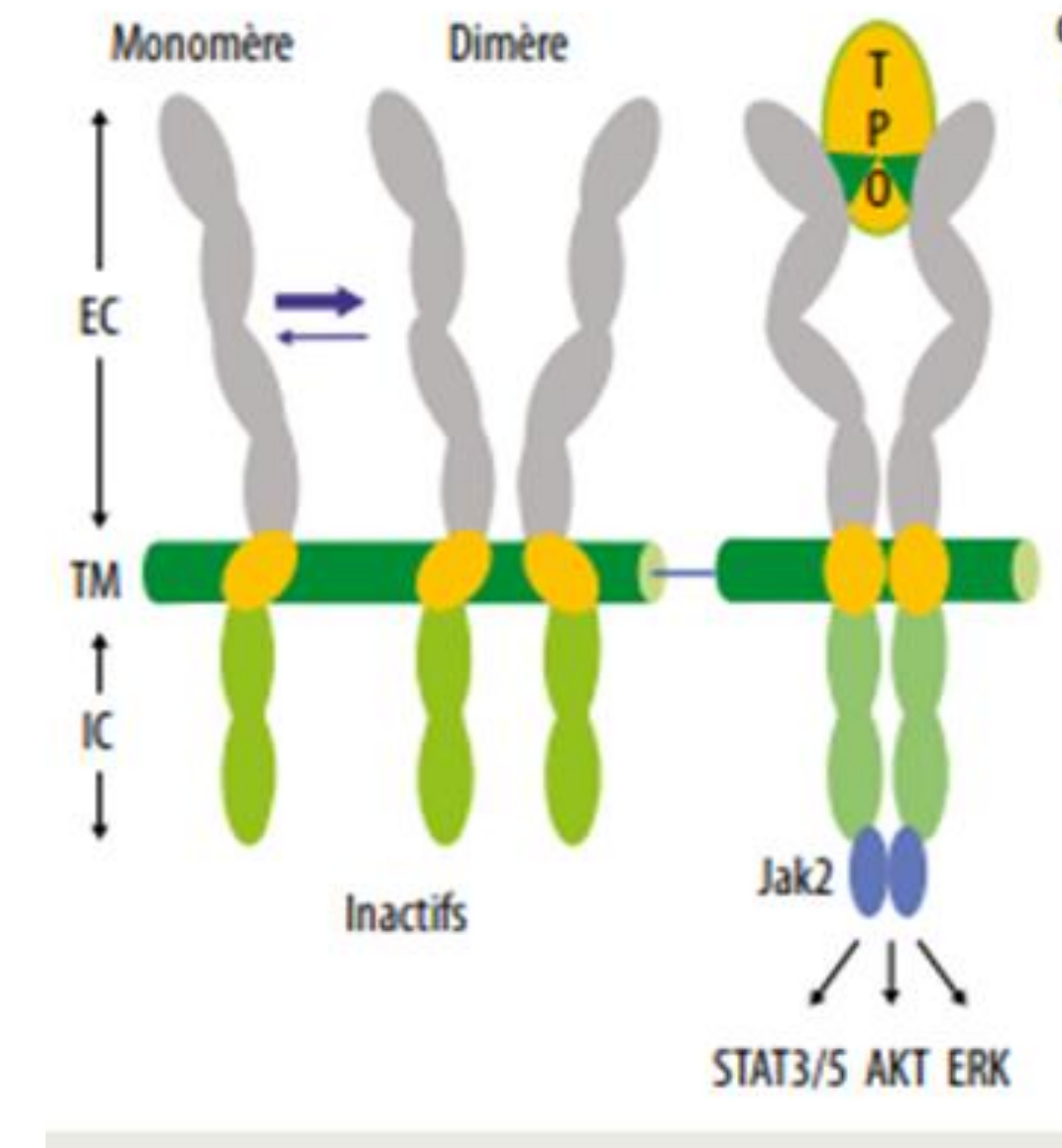
Thrombopénie avec amégacaryose congénitale  
Et synostose radio-ulnaire  
HOXA11



# APLASIE MÉDULLAIRE

## Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale CAMT-MPL

- Thrombopénie néonatale sévère
- Syndrome hémorragique ++
- Mutation du gène *MPL*
- Taux de TPO élevé++
- Type I : sévère, évolution vers aplasie médullaire avant 2 ans
- Type II : moins sévère, évolution vers la pancytopénie (3-6 ans)
- Age médian de l'aplasie médullaire : 39 mois
- Autres anomalies : CIA/CIV, hypoplasie cérébrale/cérébelleuse, retard de développement
- **Traitement** : allogreffe de CSH+++



CAMT-MPL: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia caused by MPL mutations - heterogeneity of a monogenic disorder - a

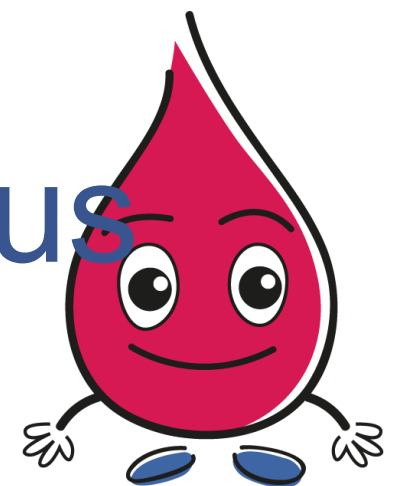
comprehensive analysis of 56 patients

M. Germhausen, Hematologica 2021

# APLASIE MÉDULLAIRE

Thrombopénie amégacaryocytaire  
congénitale  
CAMT-THPO

- Défaut de fonction du gène THPO, codant pour la TPO
- Taux abaissé ou normal de TPO
- Mutation mono-allélique → thrombopénie néonatale modérée, peu hémorragique
- Mutation bi-allélique → thrombopénie avec évolution vers l'aplasie médullaire
- **Traitement** : AR-TPO+++ , restauration de l'hématopoïèse sous Romiplostim +++

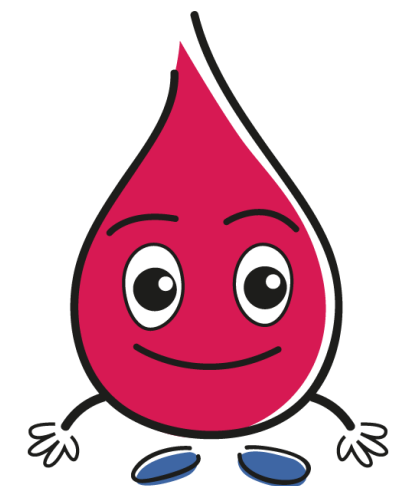


# APLASIE MÉDULLAIRE

Thrombopénie avec amégacaryose congénitale  
Et synostose radio-ulnaire  
MECOM

Thrombopénie avec amégacaryose congénitale  
Et synostose radio-ulnaire  
HOXA11

- Thrombopénie RUSAT 1 et 2
- Synostose radio-ulnaire congénitale bilatérale
- Mutation MECOM : phénotype hématologique plus sévère
  - ✓ Thrombopénie et anémie néonatales
  - ✓ Evolution vers l'aplasie médullaire
- Autres signes : anomalies des doigts, fente palatine, dysarthrie, surdité, anomalies cardiaques et rénales



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

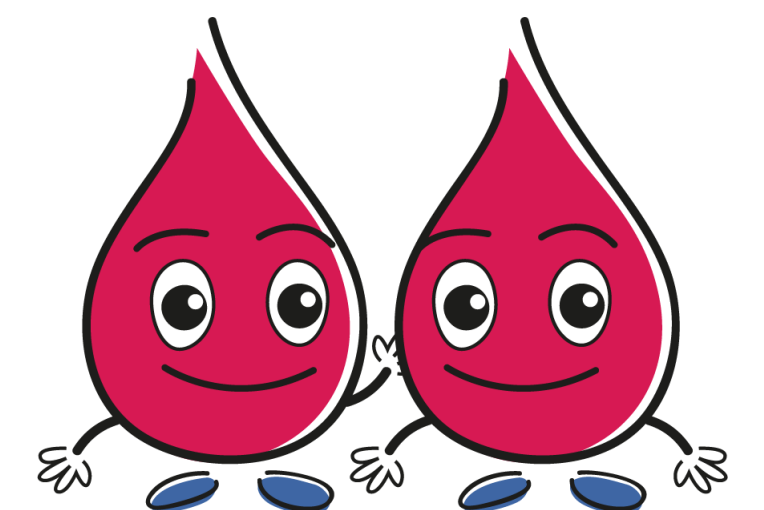
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

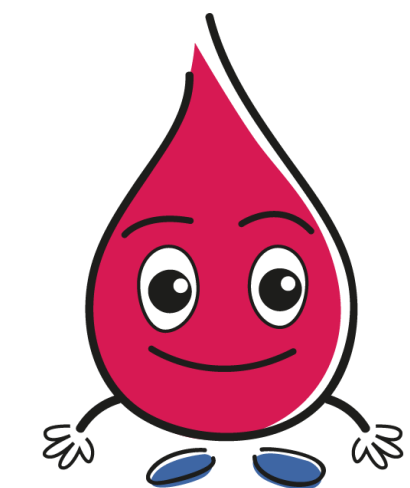
Troubles de la vision et de l'audition

Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques

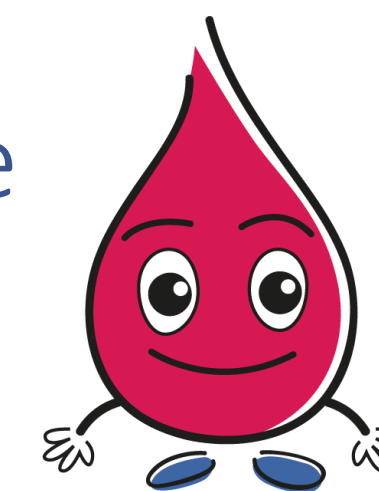


- Mutation hémizygote du gène WAS
- Transmission récessive liée à l'X
- Triade :
  - ✓ Thrombopénie à microplaquettes
  - ✓ Eczéma
  - ✓ Déficit immunitaire combiné
  - ✓ +/- auto-immunité, inflammation, cancer
- Spectre large : score Ochs (1-5)
- 3 formes cliniques : WA sévère, XLT, XLN

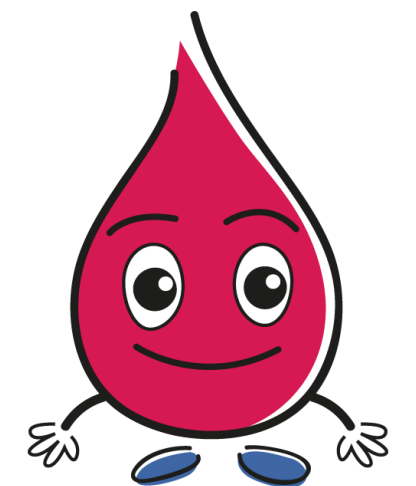




- Clinique :
  - Thrombopénie néonatale symptomatique +/- réfractaire
  - Infectieux :
    - Infections bactériennes++ (âge médian=5 mois), germes encapsulés++, otite, PNP, méningite
    - Infections à germes opportunistes : pneumocystose, molluscum contagiosum
    - Infections virales : VZV systémique, CMV
    - Infections fongiques : rares
- Evolution :
  - Auto-immunité : AHAI, PTI, vascularite (petits et gros vx), MICI, néphropathie
  - Cancer (ado/jeunes adultes) : lymphome EBV+, leucémie, sarcome HHV8



- Thérapeutique :
  - Substitution en IgIV
  - Elthrombopag
  - Rituximab
  - Splénectomie
  - Allogreffe de CSH
  - Thérapie génique



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

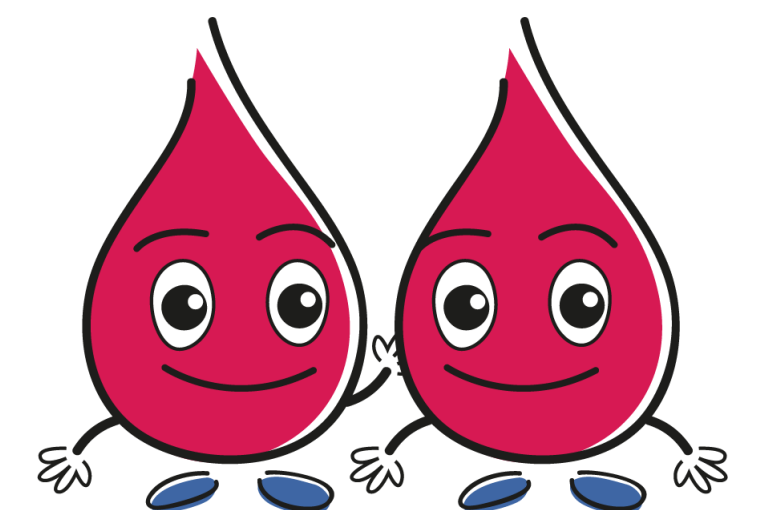
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

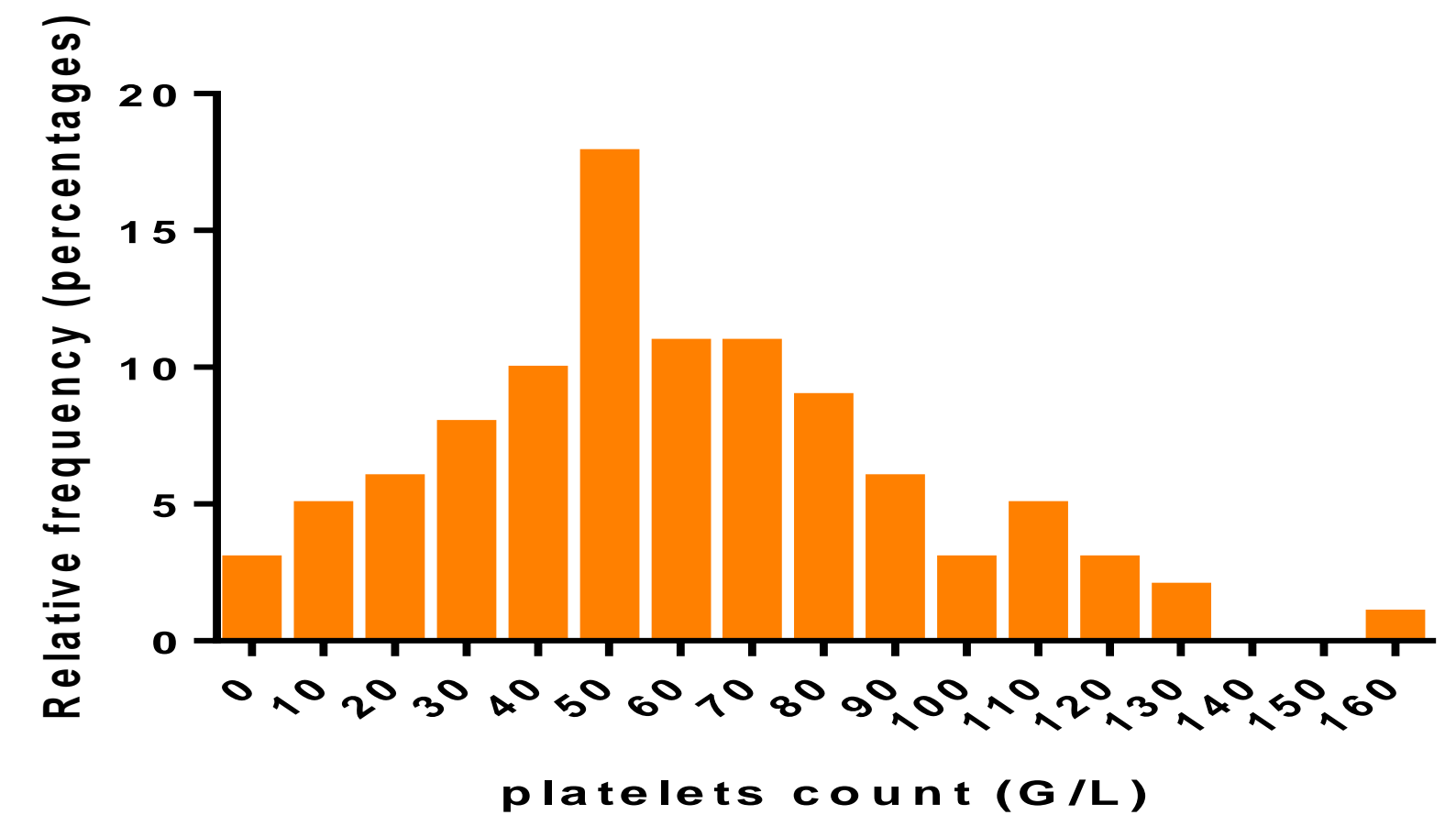
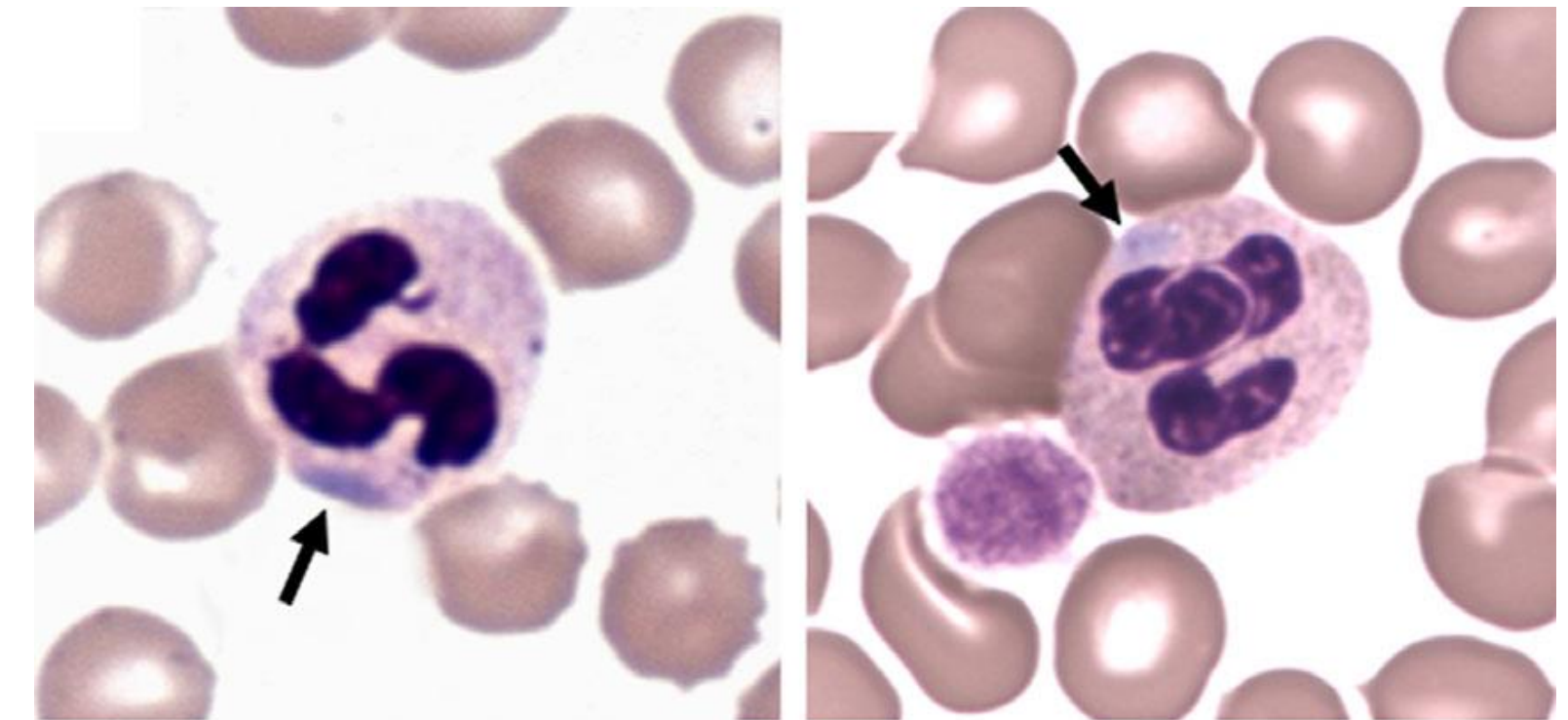
Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques



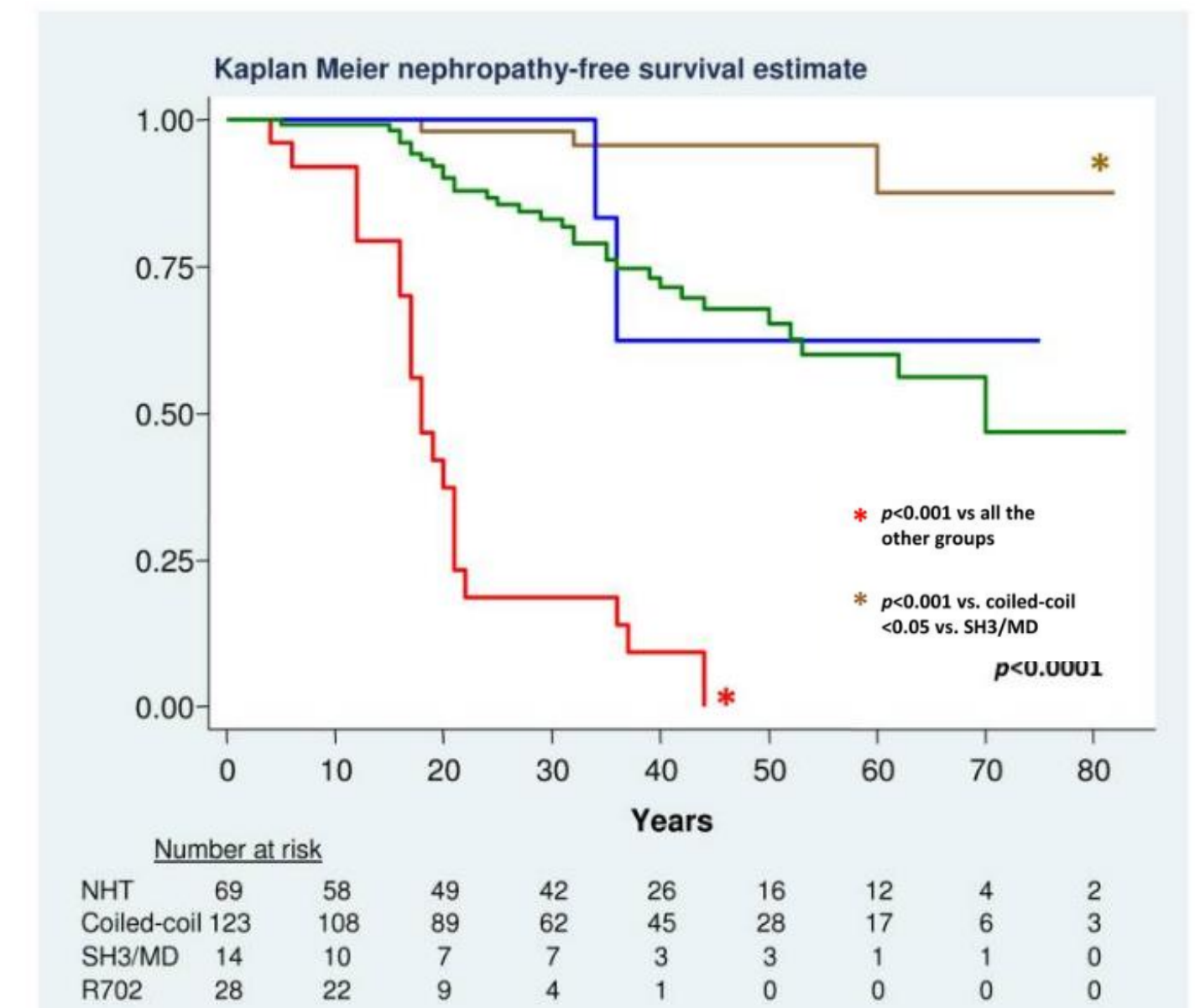
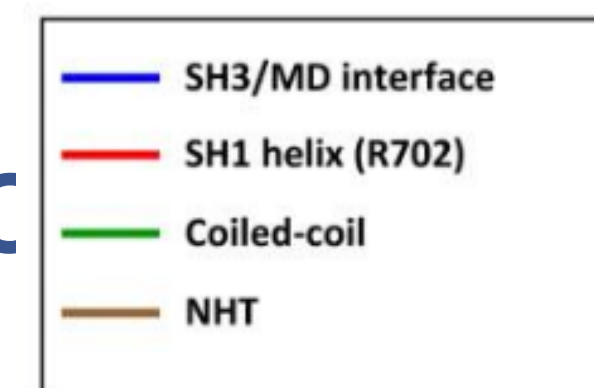
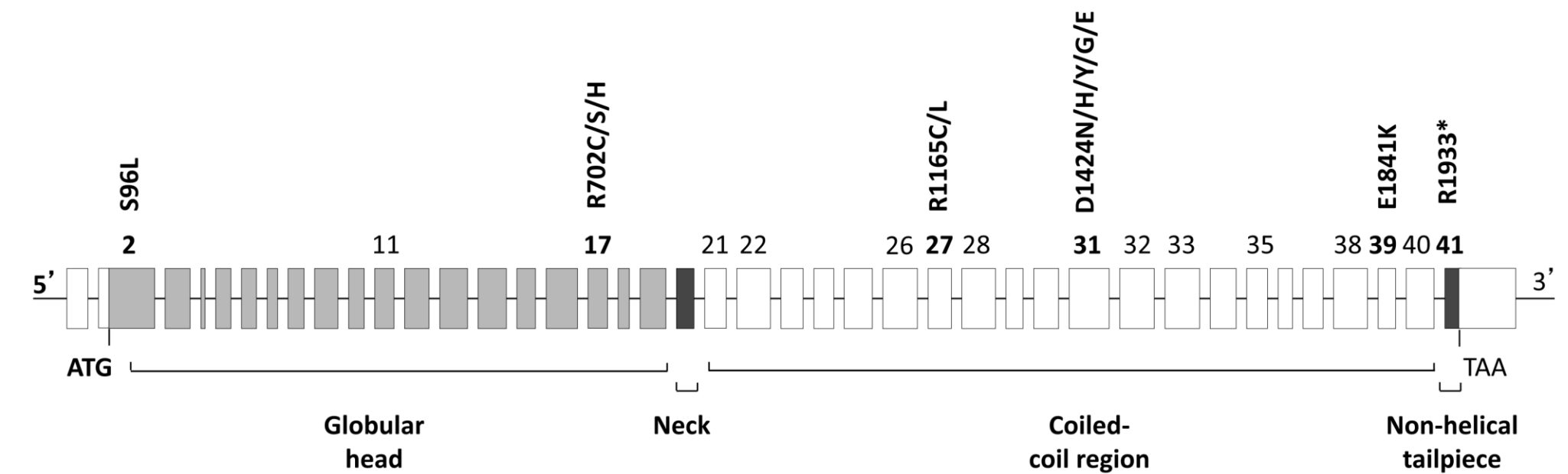
# ATTEINTE RÉNALE – THROMBOPÉNIE MYH9

- **Risque d'atteinte rénale = associé aux variants MYH9**  
la plus fréquente des thrombopénies constitutionnelles (10-25%)
- **Autosomique dominant**
- **Présentation : diathèse hémorragique variable, thrombopénie isolée, modérée à sévère**
- **Biologie**
  - Macroplaquettes / Plaquettes géantes
  - Pseudo corps de Döhle
  - Présence de GPIb à la surface (différentiel Bernard Soulier)



# ATTEINTE RÉNALE – THROMBOPÉNIE MYH9

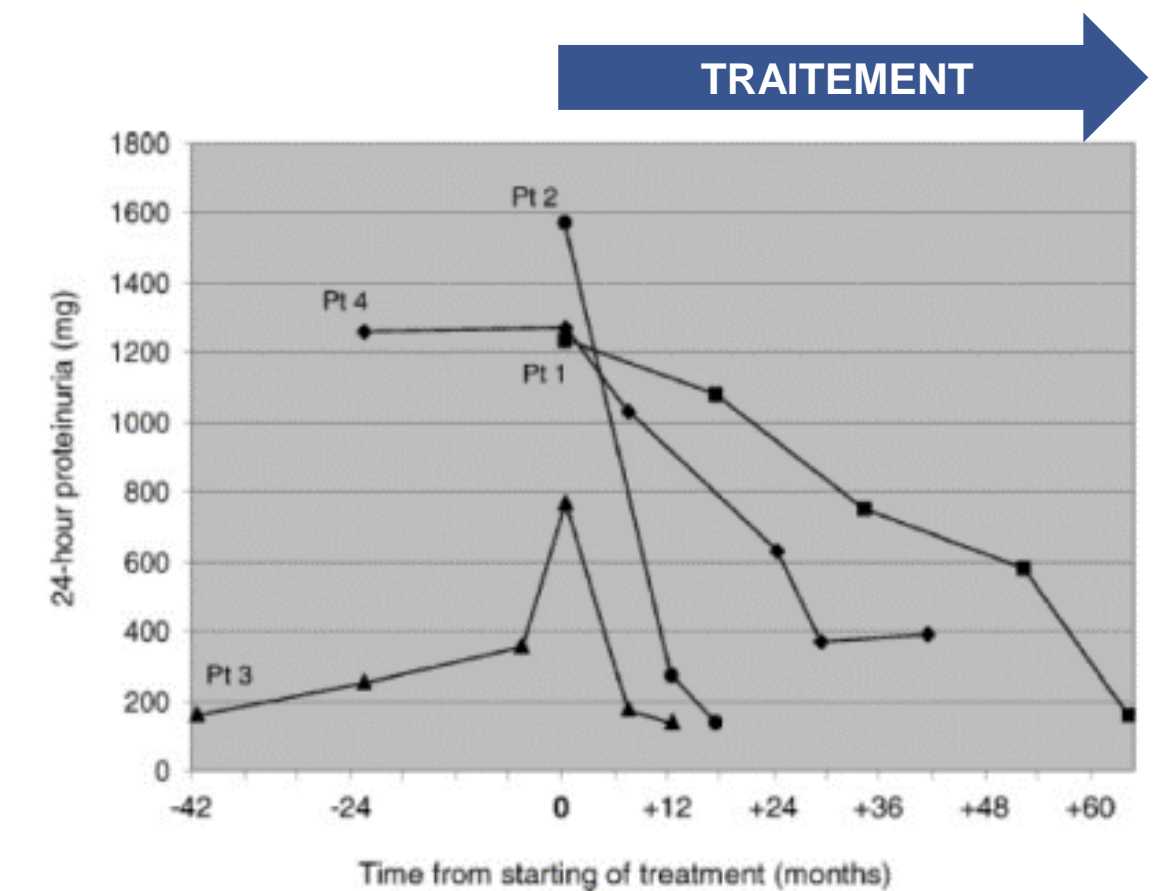
- Survient chez environ 1/3 des patients avec variants MYH9
- Néphropathie
  - Débute dans la 3<sup>ème</sup> décennie
  - Initialement protéinurie isolée
  - Progression vers l'insuffisance rénale chronique dans la moitié des cas (parfois IRC terminale)
- Risque d'atteinte rénale plus important avec les variants dans l'hélice SH1



# GESTION DU RISQUE DE NÉPHROPATHIE

- **Suivi néphrologique**
- **Dépistage d'une atteinte rénale par 6-12 mois**
  - Protéinurie
  - Bilan sanguin rénal
- **Chez les patients avec atteinte rénale : bloqueur du système rénine-angiotensine**

Protéinurie après blocage système rénine angiotensine



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

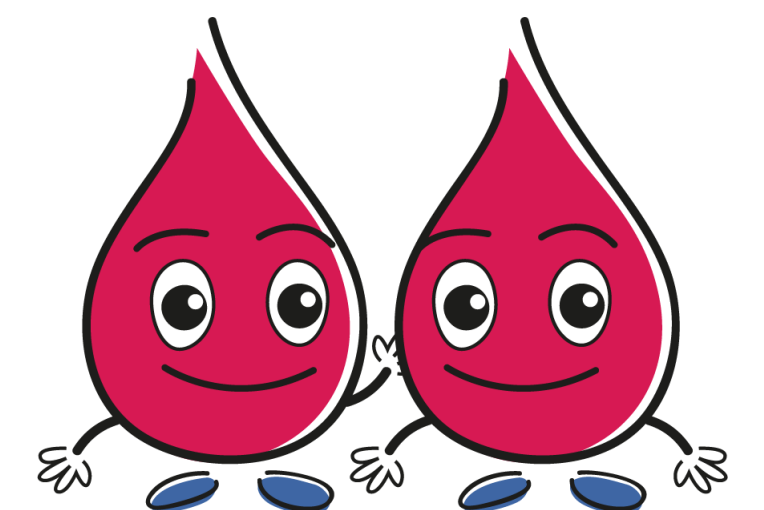
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

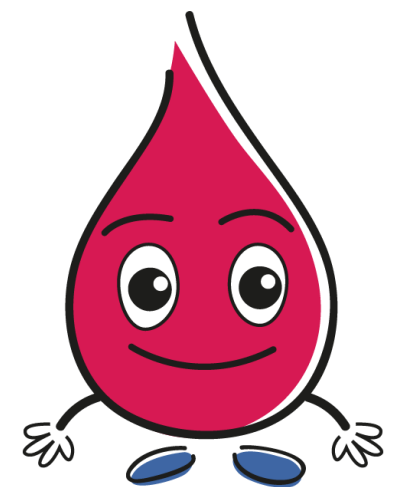
Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques



# ATTEINTE DE LA VISION ET DE L'AUDITION

- **Atteinte de la vision : cataracte dans le syndrome MYH9**
  - Risque de cataracte : environ 20% des patients
  - Surveillance ophtalmologique annuelle
  - Si cataracte : prise en charge chirurgicale
- **Atteinte de l'audition**
  - Syndrome MYH9 et DIAPH1
  - Surdité centrale : DIAPH1 constamment rapport , MYH9 : 50% des patients
  - Précoce (DIAPH1) ou plus retardé (MYH9)
  - Suivi ORL et audiométrique systématique
  - Appareillage / Implants cochléaires



Melazzini F., Haemophilia 2017; 23:673–681.  
Orphanet J Rare Dis 2014;9:100  
Westbury S. Blood Advances 2018



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

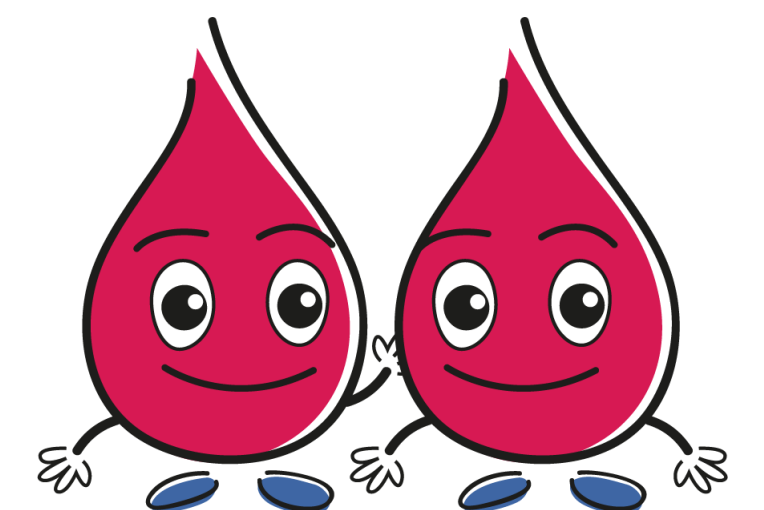
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

Troubles de la vision et de l'audition

Anomalies osseuses

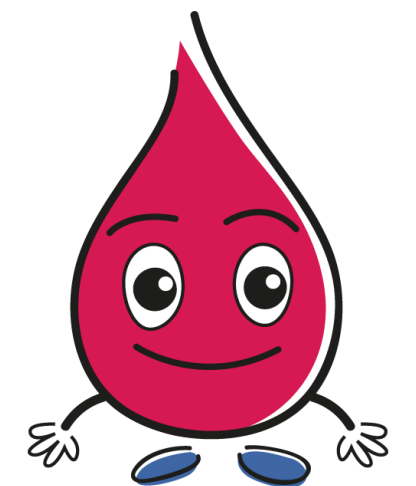
Atteintes neurologiques



# ATTEINTES OSSEUSES

## → Synostose radio-ulnaire proximale bilatérale congénitale

- Défaut de pronosupination
- Défaut de séparation embryonnaire de l'ulna et du radius (7 SA)
- Avant-bras bloqué en position neutre ou hyperpronation
- Prise en charge : chirurgicale ou conservatrice selon la gêne fonctionnelle
- Association avec 2 entités de thrombopénies constitutionnelles : **RUSAT1 (HOXA11)** et **RUSAT 2 (MECOM)**
- Autres anomalies osseuses potentiellement associées : clinodactylie, syndactylie, dysplasie de hanche



# ATTEINTES OSSEUSES

## RUSAT 1

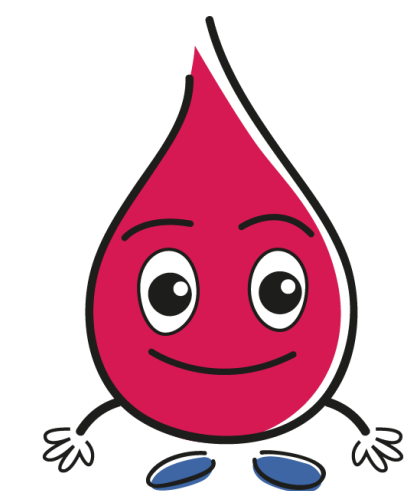
- Gène *HOXA11*, transmission AD
- Description en 2000
- Atteinte osseuse constante
- Phénotype hématologique d'expression variable
- Thrombopénie +/- évolution progressive vers l'aplasie médullaire.

## RUSAT 2

- Gène *MECOM*, codant pour le facteur de transcription Evi1
- Mutation hétérozygote ou haplo-insuffisance
- Atteinte orthopédique non systématique
- Aplasie médullaire +++
- +/- atteinte rénale, lymphopénie B, atteinte auditive

# ATTEINTES OSSEUSES

- Thrombopénie avec absent radius (TAR)
  - Mutation du gène *RBM8A*
  - Aplasie radiale bilatérale, pouces conservés
  - Thrombopénie néonatale sévère avec TPO augmentée, amélioration voire normalisation à partir d'un an.
  - Autres anomalies : phocomélie, malformations des MI, malformations rénales, cardiaques, macrocéphalie, dysmorphie



# THROMBOPÉNIE : UNE PORTE D'ENTRÉE

---

## 1. Autres atteintes hématologiques

Prédisposition aux hémopathies malignes

Atteinte de la lignée érythrocytaire

Aplasie médullaire

Déficit immunitaire

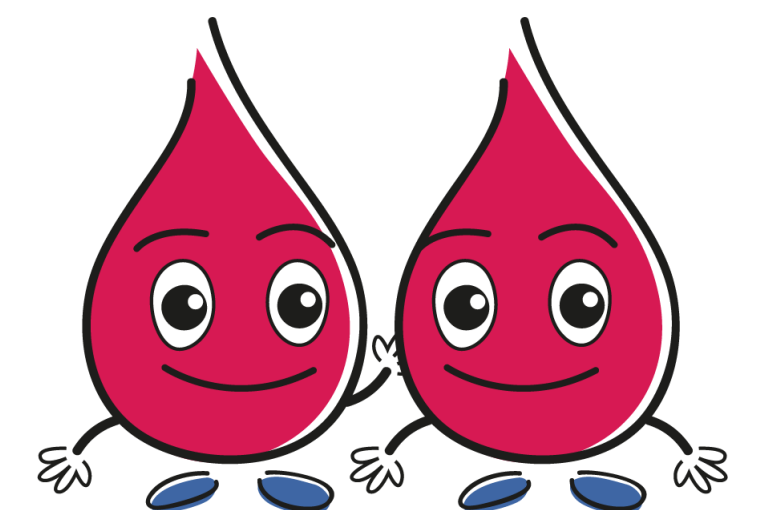
## 2. Anomalies extra-hématologiques

Atteinte rénale

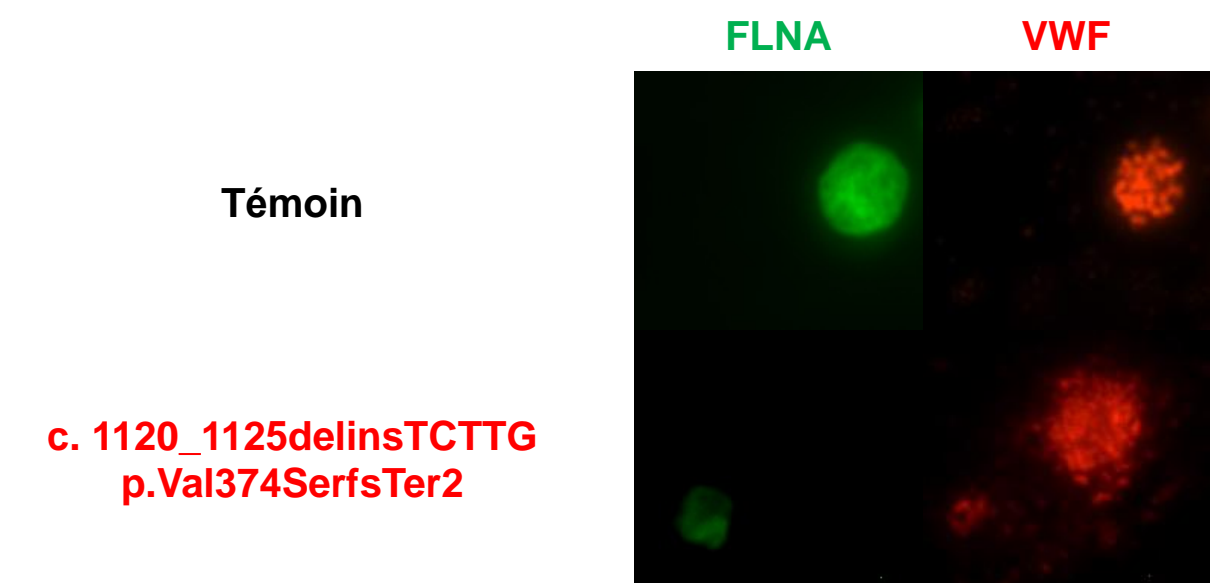
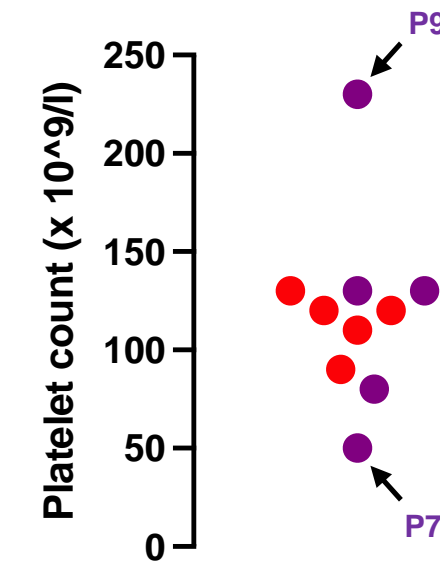
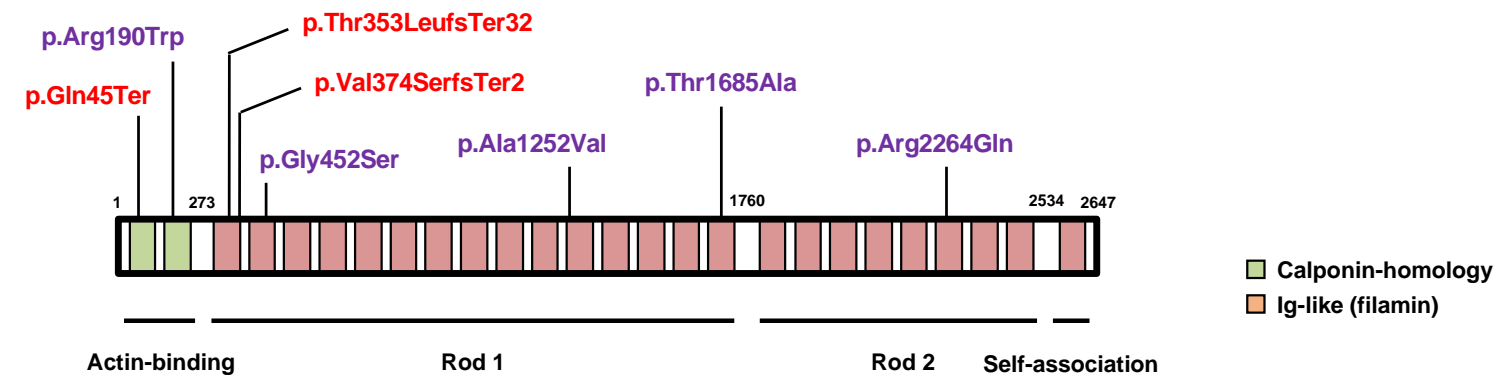
Troubles de la vision et de l'audition

Anomalies osseuses

Atteintes neurologiques



# ATTEINTE NEUROLOGIQUE – FILAMINOPATHIES



- Variant Filamine A
- Hérité dominante liée à l’X
- Large spectre syndromique :
  - Macrothrombopénie
  - Hétérotopie périventriculaire (épilepsie)
  - Ehlers-Danlos-like (hypermobilité articulaire, fragilité cutanée, dilatation aortique, dystrophie valvulaire)
  - Syndrome otopalatodigital (dysplasie osseuse, doigts longs et anomalies crâniofaciales)
  - Pseudo-obstruction intestinale

	non-sens				faux-sens					
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Thrombopénie	[Orange bar]									
Macroplaquettes / Plaquettes géantes	[Orange bar]									
Hémorragies cutanéomuqueuses	[Orange bar]									
Anomalie de la cicatrisation	[Orange bar]									
Neutropénie	[Orange bar]									
Lymphopénie	[Orange bar]									
Splénomégalie	[Orange bar]									
Fausses-couches / MFIU	[Orange bar]									
Hétérotopie périventriculaire	[Green bar]									
Epilepsie	[Green bar]									
Trouble des apprentissages	[Green bar]									
Emphysème pulmonaire	[Cyan bar]									
Hyperlaxité articulaire	[Yellow bar]									
Malformations cardiaques	[Blue bar]									
Malformations ophtalmologiques	[Blue bar]									
Malformations dentaires	[Grey bar]									
Malformations digestives	[Brown bar]									
Autre atteintes digestives	[Brown bar]									
Constipation	[Brown bar]									
Cytolyse hépatique	[Brown bar]									

# CONCLUSION

- Les thrombopénies génétiques peuvent être la porte d'entrée vers des pathologies hématologiques et extra-hématologiques
- Parfois/souvent ces atteintes sont au premier plan par rapport au risque hémorragique
- Intérêt du diagnostic génétique même pour une thrombopénie asymptomatique modérée
- Suivi à long terme multidisciplinaire+++
- Oncogénétique / bilan familial

