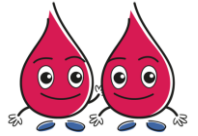




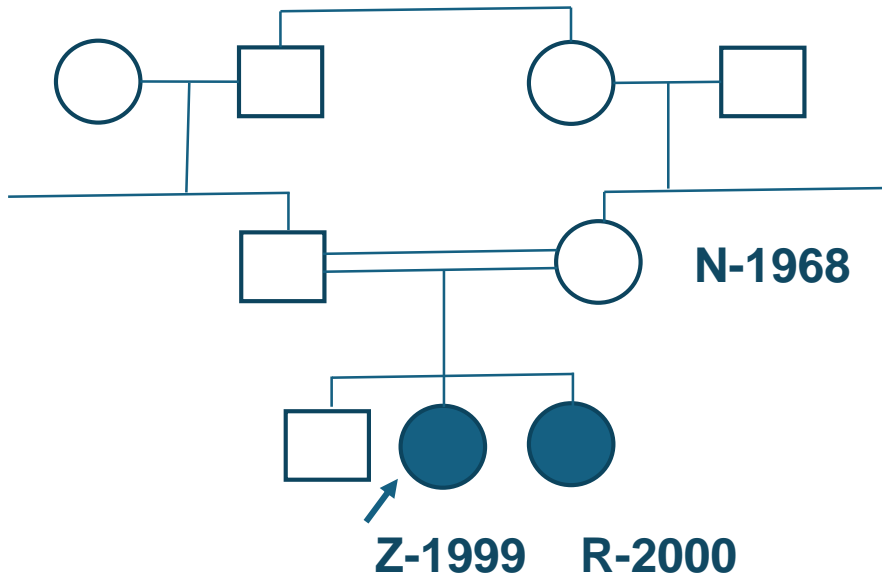
Cas frontière entre PTI et thrombopénie constitutionnelle



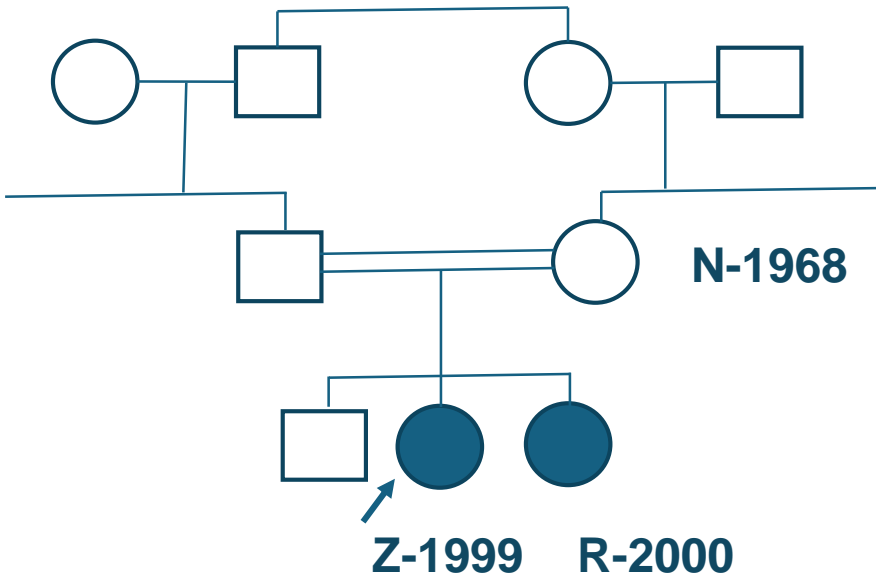
Manal Ibrahim-Kosta

Journée annuelle du CRPP
17 mars 2025

Cas clinique

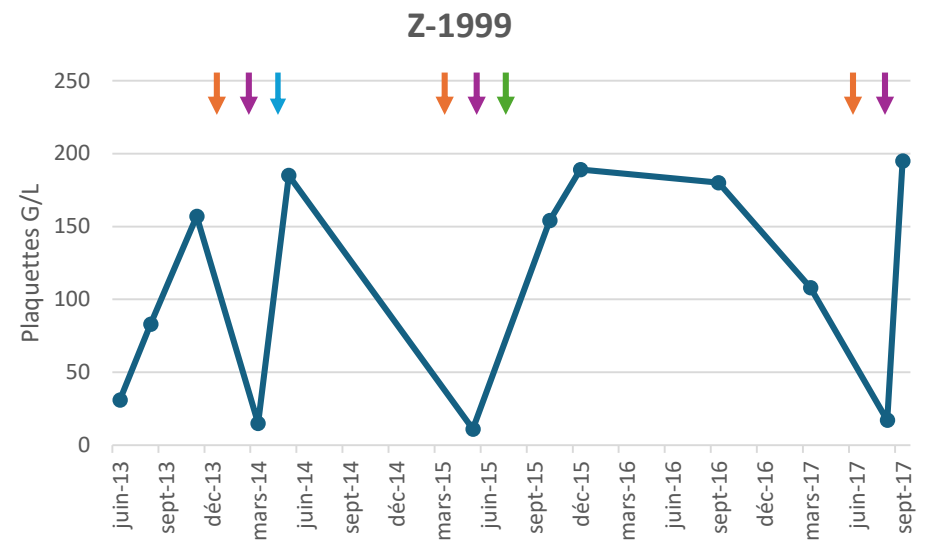
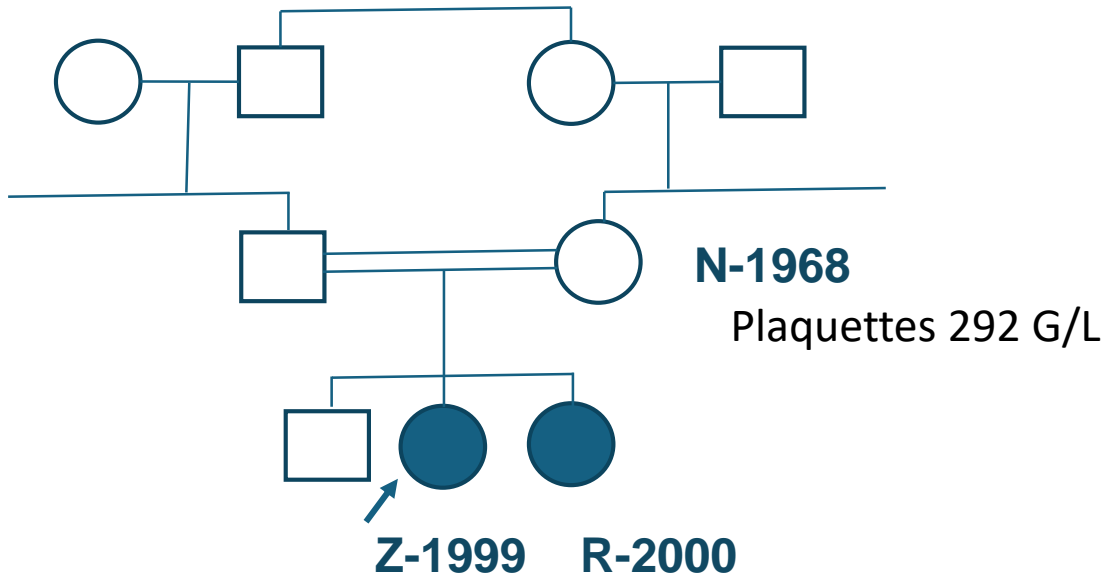


Cas clinique



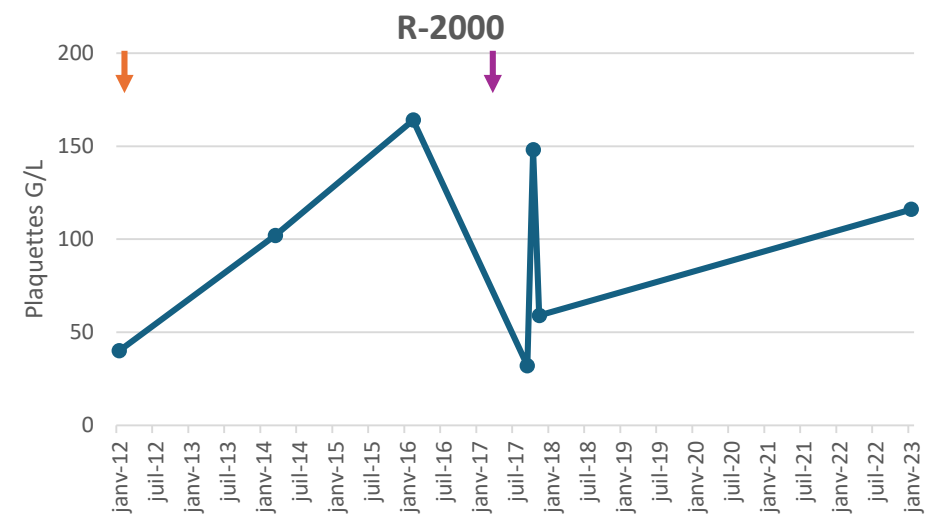
- **Manifestations hématologiques :**
 - ✓ Syndrome hémorragique cutanéomuqueux (saignements utérins anormaux, hématomes faciles, pétéchies, gingivorragies)
 - ✓ Thrombopénie auto-immune (coombs direct positif, anti-GPIIb/IIIa positifs) fluctuante réfractaire aux corticoïdes/IgIV

Cas clinique



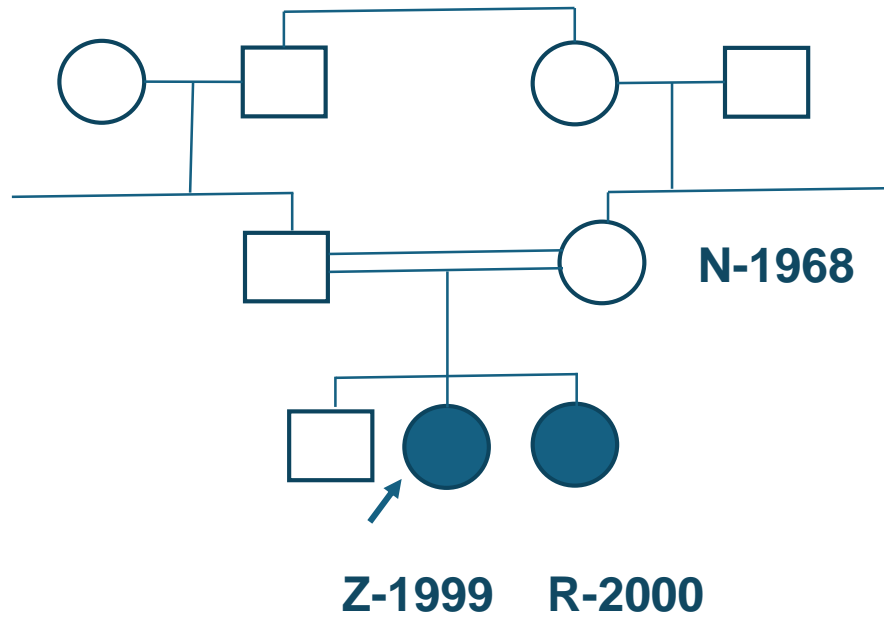
• **Manifestations hématologiques :**

- ✓ Syndrome hémorragique cutanéomuqueux (saignements utérins anormaux, hématomes faciles, pétéchies, gingivorragies)
- ✓ Thrombopénie auto-immune (coombs direct positif, anti-GPIIb/IIIa positifs) fluctuante réfractaire aux corticoïdes/IgIV



↓ IgIV
 ↓ corticoïdes
 ↓ Nplate
 ↓ CPA

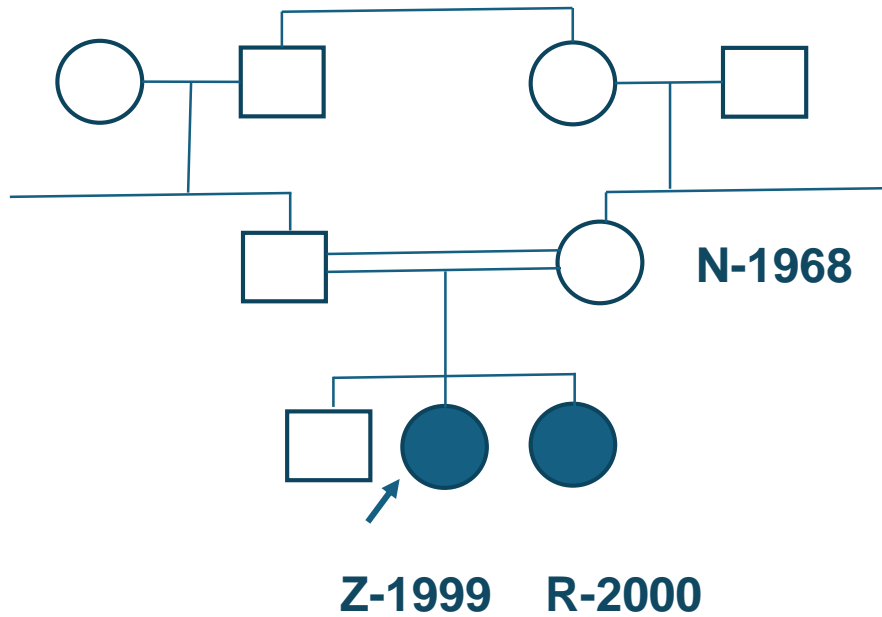
Cas clinique



- **Déficit immunitaire :**
 - ✓ Fièvre récurrente
 - ✓ Lymphopénie T (CD4+naïfs, CD8+), B, NK
 - ✓ Hypergammaglobulinémie
 - ✓ Diminution prolifération lymphocytaire en réponse à plusieurs inducteurs
- **Manifestations auto-immunes**

	Z-1999	R-2000	N-1968	Référence
Hémoglobine	135	130	126	115-50
Globules blancs, GL/	6,2	8,1	5,9	
Lymphocytes, G/L	1,11	1,3	1,9	1,5-4
T4, G/L	0,80	0,38		
T8, G/L	0,11	0,44		
B, G/L	0,15	0,20		
NK, G/L	0,05	0,16		
IgG, g/L	23,8	11,2		6,55 - 12,17
IgA, g/L	1,01	1,61		0,50 - 1,60
IgM, g/L	0,7	0,29		0,34 - 1,62
IgD, mg/L	95	220		10-75
Prolifération lymphocytaire				
PHA, anti-CD3, POK	Absence	Absence		
Candidine, Anatoxine				
Tétanique	Absence	-		
Anti-nucléaires	pos 1/400	-		
Anti-nucléosome, UI/mL	35,1	-		<20
Maladie cœliaque	non	oui		

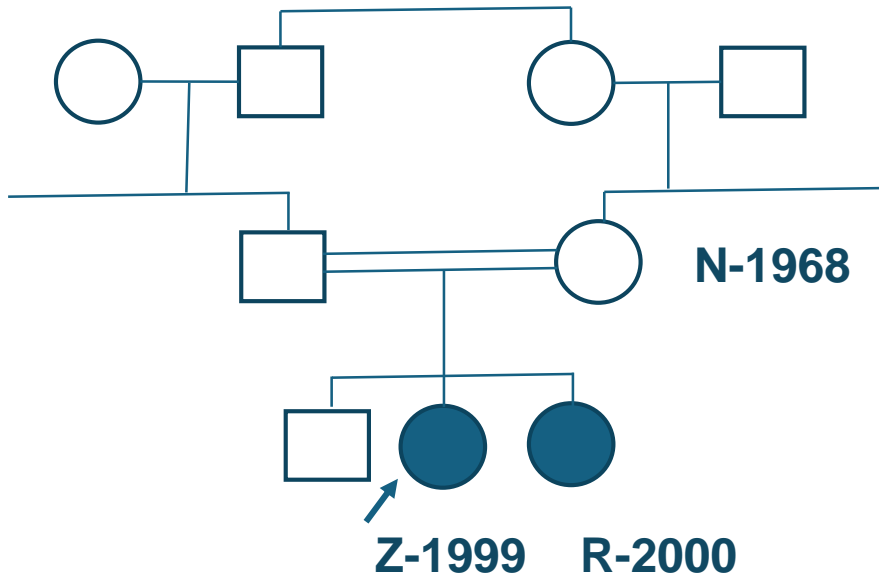
Cas clinique



- **Manifestations syndromiques :**

- ✓ Dismorphie faciale
- ✓ Retard majeur du développement psychomoteur avec anomalie à l'IRM cérébrale (calcifications noyaux gris centraux) :
 - Tenue de tête instable à 10 mois
 - Marche autour de 3 ans
 - 1ers mots à 5 ans
 - Manque d'autonomie
 - Troubles de l'apprentissage
 - Troubles du comportement
- ✓ Manifestations cutanées : Xérose et dépigmentation
- ✓ Recherches maladies métaboliques et dyskératose négatives

Cas clinique



- Séquençage du panel « gènes plaquettaires » négatif
- Séquençage d'exomes (trio N, Z et R):



Variant homozygote du gène *TPP2* (Tripeptidyl peptidase 2)
 NM_001330588 ; c.1001A>C ; p.His334Pro

Features	Values
gnomAD exome:	No match in gnomAD exome
gnomAD genome:	No match in gnomAD genome
gnomAD exome (non cancer):	No match in gnomAD exome
gnomAD v4 Genome:	No match in gnomADv4 Genome
gnomAD v4 Exome:	6.72e-05
dbSNP rsid:	No match in dbSNP v156
Clinvar Germline:	No match in Clinvar v20250227

Features	Values	Prediction
SIFT:	0.003	Damaging
Polyphen 2 HumDiv:	0.939 *	Possibly Damaging
Polyphen 2 HumVar:	0.602 *	Possibly Damaging
Fathmm:	1.24	Tolerated
AlphaMissense:	0.955	Likely Pathogenic
REVEL:	0.553	Damaging
ClinPred:	0.984	Damaging
Meta SVM:	-1.0471 (10)	Tolerated
Meta LR:	0.0979 (10)	Tolerated
Mistic:	0.70	Damaging

TPP2 (Tripeptidyl peptidase 2)

- Peptidase impliquée dans :
 - l'élimination des protéines mal repliées ou endommagées
 - le maintien du pool d'acides aminés
 - la génération de peptides auto-immuns dans le thymus
 - la dégradation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I

TPP2 (Tripeptidyl peptidase 2)

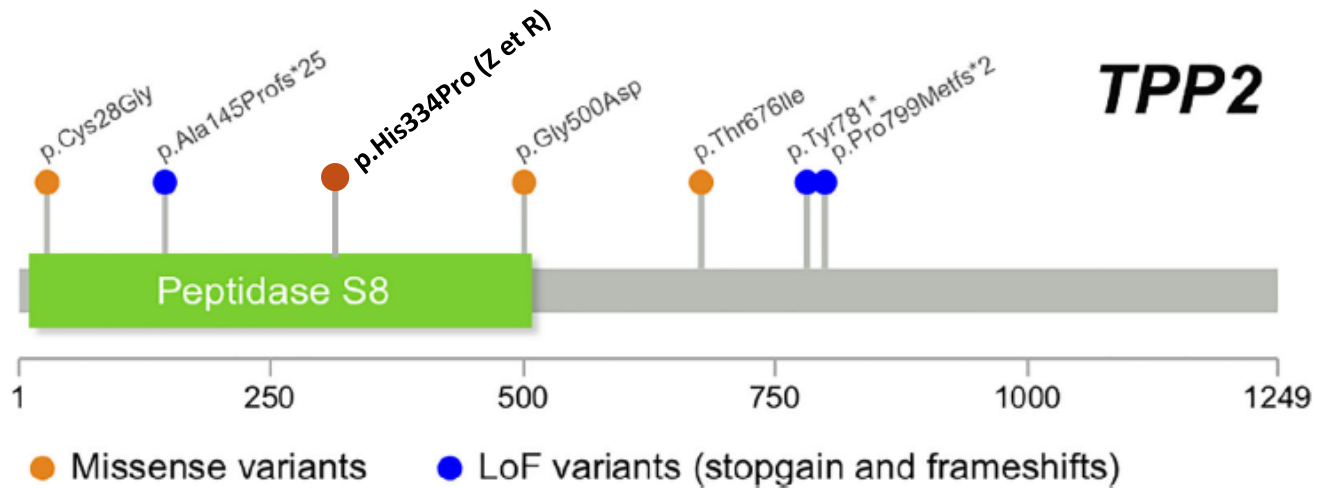
- Peptidase impliquée dans :
 - l'élimination des protéines mal repliées ou endommagées
 - le maintien du pool d'acides aminés
 - la génération de peptides auto-immuns dans le thymus
 - la dégradation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I
- **Déficit en TPP2 :**
Syndrome d'anémie hémolytique autoimmune-thrombocytopenie autoimmune-déficit immunitaire primaire **OMIM Entry * 190470**
- Modèle de souris TPP2 KO reproduit les observations chez les patients déficitaires en TPP2:
 - diminution de la prolifération et de la survie des LT
 - sénescence prématurée des LT et LB
 - lymphopénie
 - incidence accrue d'autoanticorps
 - sénescence prématurée des fibroblastes avec aspect vieillissant, perte de poids et mort prématurée

Déficit en TPP2 (Tripeptidyl peptidase 2)

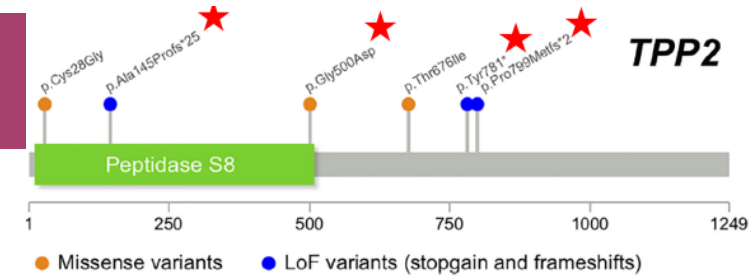
Syndrome d'anémie hémolytique autoimmune-thrombocytopénie autoimmune-déficit immunitaire primaire

OMIM Entry * 190470

- 6 variants décrits à l'état homozygote chez 14 patients (7 familles)
- Transmission AR



Déficit en TPP2 (Tripeptidyl peptidase 2)



Forme infantile syndromique, sévère (n=10)

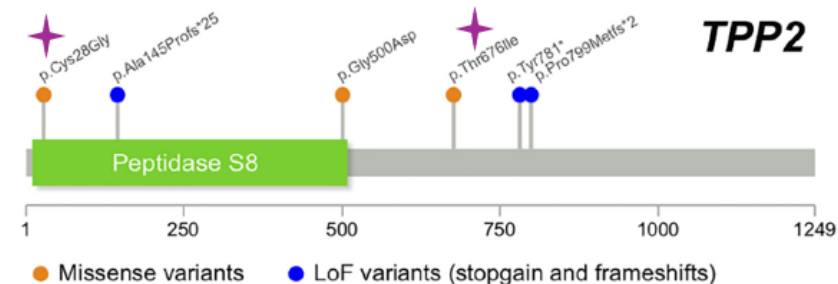
ID		p.Pro799MetfsTer2				p.Tyr781Ter		p.Gly500Asp		p.Ala145ProfsTer25	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sex		M	F	M	F	F	F	M	M	M	F
Age diag		21	20	9	5	10	18m	11	3	21m	18m
Infectious disease	OMA	X	X	X	X	X	X	X	X		
	URTI	X	X	X	X	X					
	LRTI	X bronch	X bronch	-	-	X bronch	X	X bronch	X		
	Others	Nasal polyps	Nasal polyps			CMV, adeno-virus, HSV1	None	Mastoiditis, pneumonia, acute VHA, CMV, haemorrhagic VZV, aspergillosis	Urinary tract infection, HVA	Severe VZV, HPV15	
Neurological feature	Devel.delay	Moderate	Moderate	Speech delay, dyspraxia	Speech delay, dyspraxia	Mild to moderate	Speech delay	Moderate	Moderate	Mild	Normal
	Brain calcif.	X						X			
	Stroke	X									X
Autoimmunity	HA			X		X		X	X	X	X
	T	X	X	X	X	X		X	X	X	X
	L	X		X		X	X		X		
	Other	Livedo reticularis, Hashimoto thyroiditis, androgenic alopecia	Livedo reticularis	Livedo reticularis	Livedo reticularis, diffuse alopecia	CNS LE, severe AD	AD		AI Hepatitis		CNS LE
Immune profile	Ig	↓↓ IgM		↓ IgM	↓ IgM, ↑ IgE	↑ IgG, IgA, IgM, IgE	↑ IgG	↑ IgG		↑ IgM, IgG	↑ IgG
	LT	↓↓ naïve CD4 and CD8+		↓ naïve CD4 and CD8+	↓ naïve CD4 and CD8+ CCR7+CD45RA+	↓ naïve CD4 and CD8+ CCR7+CD45RA+	↓↓	↓ naïve (CD27+CD45RA+)	↓↓	N at 21m.10y. ↓	↓ naïve CD4+
	LB	↓↓		↓	N	N	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓
	NK	↓		N	N	N	↓↓	↓↓	↓↓		
Outcome	TT						HSCT	HSCT	OLT	HSCT	Splenectomy
		Alive	Died 20y pneumonia	Alive	Alive	Alive	Alive		Died	Alive	Died 37m. Acute AIHA

- Infections virales, bactériennes et fongiques récurrentes (n=9)
- Retard du développement (n=9)
- Cytopénies auto-immunes sévères touchant les globules rouges (n=6) et/ou les plaquettes (n=9) et/ou les neutrophiles (n=5)
- Déficit immunitaire: diminution des cellules T (n=9), B (n=7) et NK circulantes (n=4) et une hypogammaglobulinémie (n=9).
- Pronostic: 3 décès, 3 greffes de moelle osseuse

Déficit en TPP2 (Tripeptidyl peptidase 2)

Forme adulte modérée (n=4)

		p.Cys28Gly		p.Thr676Ile	
ID		11	12	13	14
Sex		M	M	F	F
Age diag		45	48	53	35
Infectious disease	OMA				
	URTI	X	X	X	X
	LRTI				
	Others				
Neurological feature	Devel.delay	Normal	Normal	Normal	Normal
	Brain calcif.				
	Stroke				
Autoimmunity	HA				
	T				
	L				
	Other	DMBD MS-like, psoriasis	DMBD MS-like, psoriasis	DMBD MS-like	DMBD MS-like
Immune profile	Ig				
	LT	N/↓	N/↓	N/↓	N/↓
	LB	N/↓	N/↓	N/↓	N/↓
Outcome	NK	N/↓	N/↓	N/↓	N/↓
	TT	Alive	Alive	Alive	



- Infections à répétition des voies respiratoires supérieures
- Manifestations auto-immunes : Sclérose En Plaques
- Lymphopénie

- Thrombopénies auto-immunes constitutionnelles
- Caractère fluctuant de la thrombopénie
- Importance du contexte familial
- Actualisation des panels « pathologies plaquettaires constitutionnelles »

Merci de votre attention

