



Diagnostic différentiel entre PTI et thrombopénie constitutionnelle

La vision du clinicien



Thierry LEBLANC
Service d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatrique
CRM CREREVANCE
Hôpital Robert-Debré. Paris



Journée annuelle du CRPP
Hôpital Armand-Trousseau
17 mars 2025





Comment peut on confondre PTI & TC ?

	PTI	TC
Diagnostic possible à tout âge	OUI	OUI
Thrombopénie de profondeur variable	OUI Enfant: typiquement < 10 G/L mais...	OUI
Plaquettes normales au frottis	OUI	Possible (+ pb d'expertise...)
Macroplaquettes au frottis	OUI	Possible
Tests biologiques spécifiques	NON	OUI mais non courants
Thrombopathie associée	Possible (rare)	Possible
Myélogramme avec MK normaux et normalement présents ou nombreux	OUI	OUI pour beaucoup de TC
Peu ou pas de réponse aux CT ou aux IgIV	Possible...	OUI mais...
Evolution prolongée sur des années	Possible	OUI

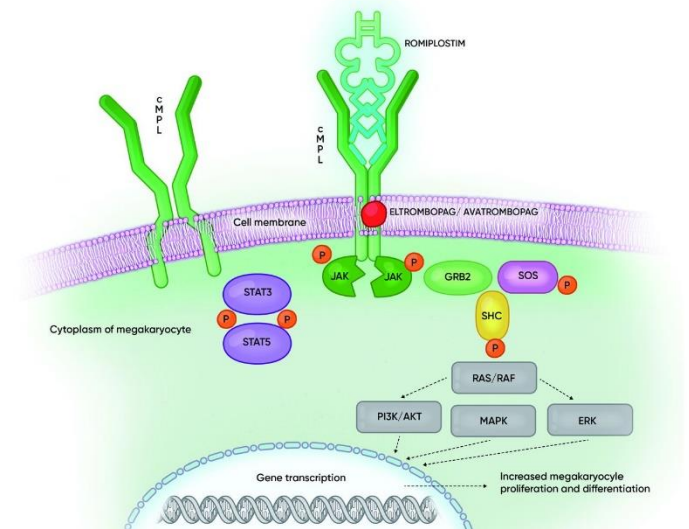
Distinction majeure pour la PEC

Eviter escalade thérapeutique & profusion de 2^{ndes} lignes

NB: 21^{ème} siècle: nouveau “piège” : les ARTPO...

Echec d'une splénectomie!

PNDS 2025: NGS TC avant splénectomie



- ➡ Préoccupation constante des hématopédiatres...
- ➡ Diagnostic de PTI rediscuté si atypie, si réfractaire, si évolution prolongée, ...

Signes d'alarme: PNDS PTI 2025

Les arguments incitant à rechercher une TC sont :

- Un contexte familial, un contexte syndromique (*surdité, cataracte précoce, atteinte rénale*) ou des ATCD familiaux d'hémopathies my lo ides. Il est utile de récupérer une numération des plaquettes réalisée chez les parents et dans la fratrie.
- Un âge de diagnostic précoce : 6 à 18 mois
- Une thrombopénie ancienne et non symptomatique
- Une thrombopénie de découverte fortuite
- Un syndrome hémorragique absent au diagnostic
- Un syndrome hémorragique plus marqué qu'attendu devant la numération plaquettaire, faisant alors suspecter une TC avec thrombopathie associée (ex : patients avec Willebrand type IIB ou thrombopénie *RUNX1*)
- Une absence de réponse (ou des réponses médiocres) aux traitements de première ligne du PTI
- Une évolution prolongée avec, après une phase initiale à « bruyante à, une phase de thrombopénie modérée, asymptomatique et stable sans tendance à la guérison

Signes rassurants devant un PTI atypique (1)

Myélogramme?

Fille, 3 ans: NFS: plaquettes à 50 G/L

Myélogramme: MK présents

Diagnostic retenu: PTI

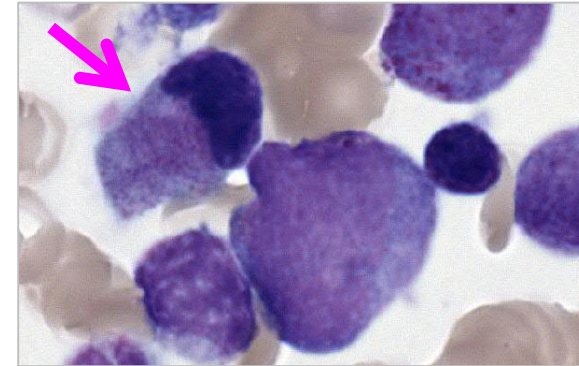
Réponses médiocres aux perfusions d'IgIV qu'elle reçoit régulièrement en HDJ

Perdue de vue (*retour à La Réunion*)

12 ans: syndrome hémorragique: plq.: 15 G/L

Moelle: **SMD avec 20% de blastes** ⇒ LAM2

BM: mutations bi-alléliques de *RUNX1*
(1 variant germinal)



Relecture: Odile FENNETEAU

Signes rassurants devant un PTI atypique (2)

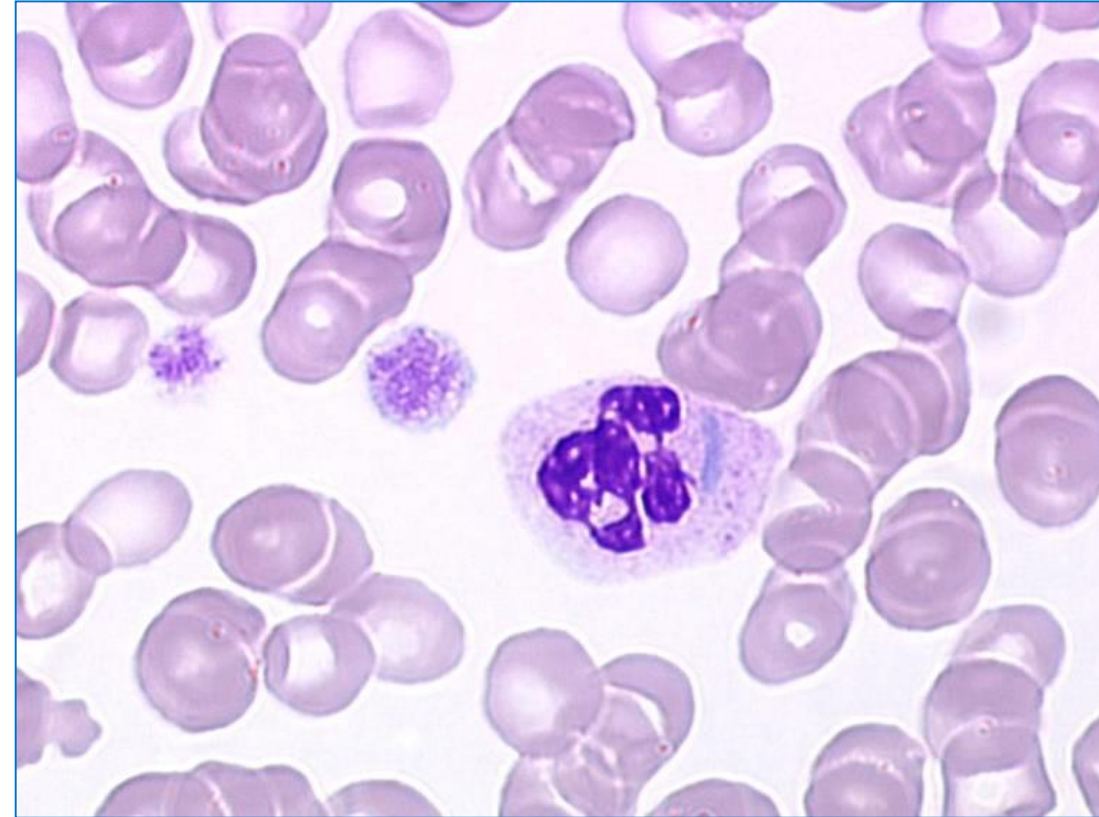
Myélogramme & réponse au traitement?

13m : convulsions fébriles ; plq. : 47 G/L pl
: moelle: Nle / remontée spontanée
: 📁 infection virale?

15m : épisode fébrile: plq.: 45 G/L
: PTI? ⇒ IgIV : 60 G/L à H24
: 100 G/L à H48

Entre 15 et 17 mois:

: 2 perfusions d'IgIV



Diagnostic: syndrome MYH9 (M-T. Daniel)

Comment analyser la réponse au traitement (1)

Absence d'aide du consensus international...



- R: platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least 2-fold increase the baseline count and absence of bleeding

Rodeghiero & al, Blood 2009

👉 Variations mineures pouvant être spontanées!

En pratique clinique:

- Réponse significative si $> 100 \text{ G/L}$
- Très content si $> 300, 400$ ou 500 G/L ...



Signes rassurants devant un PTL atypique (3)

Marqueurs AI & réponses au traitement?

Diagnostic de PTL à 3 ans

5^{ème} d'une fratrie de 5 ; parents d'origine Algérienne ; aucun ATCD notable

Marqueurs AI: AAN+ 400 (F. mouchetée), anti-cardiolipine faiblement +F

Effet des traitements:

- IGIV : ↗ 48 G/L
- PRED : ↗ 90 G/L
- DXM : ↗ 106 G/L

Frottis sang & moelle dits normaux

Avec le temps ... :

Aucune amélioration chez une enfant qui présente quand même quelques atypies pour un PTL :

Numération de plaquettes jamais < 10 G/L et thrombopénie découverte fortuitement lors d'un épisode infectieux

Absence de réponse claire au traitement par Ig IV ou par corticoïdes avec des plaquettes remontant au maximum autour de 100 G/L

Stabilité remarquable des numérations de plaquettes (autour de 40/60 G/L) depuis que nous suivons cette enfant.

Epreuve isotopique à Saint-Louis: pas tout à fait typique d'un PTI ... :

- destruction périphérique des plaquettes autologues avec une durée de vie moyenne de 3,2 jours
- taux de renouvellement à 22% par jour (N = 10-15%).
- absence de toute séquestration franche splénique ou hépatique

NGS TC à Robert-Debré (A. Vincenot)

Présence d'un variant intronique sur le site canonique accepteur d'épissage de l'exon 6 du gène *FYB1* codant pour la protéine ADAP (Adhesion and degranulation-promoting adaptor protein) :

NM_001465.4:c.1394+2T>G, p.?

La patiente est homozygote pour l'allèle variant.

Conclusion :

Le variant c.1394+2T>G, p.? n'a jamais été identifié en population générale (dbSNP, GnomAD). Il n'est pas référencé dans les bases de données en tant que variant pathogène. Il est prédit induire un saut de l'exon 6, aboutissant à un décalage du cadre de lecture et à l'apparition d'un codon stop 5 positions en aval.

En conclusion, les données actuellement disponibles sont très en faveur d'un caractère pathogène de ce variant, qui doit être confirmée par la réalisation de tests fonctionnels et d'une enquête familiale chez les parents.

Recessive thrombocytopenia likely due to a homozygous pathogenic variant in the FYB gene: case report.

Hamamy H & al, BMC Med Genet. 2014

Deleterious mutation in the FYB gene is associated with congenital autosomal-recessive small-platelet thrombocytopenia.

Levin C & al. J Thromb Haemost. 2015



Positivité des AAN dans la population générale

Author(s), Year, (Reference)	Country(ies)	Age, Years	n	Share of ANA Positive Depending on Titers, %					
				1/40	1/80	1/100	1/160	≥1/320	Total
Tan E.M. et al., 1997 [165]	International (USA, Europe, Australia, Canada, Japan)	21–60	125	31.7	1.3	N/A	5.0	3.3	41.3
Fernandez S. et al., 2003 [97]	Brazil	18–60	500	14.6	4.6	N/A	2.0	1,4	22.6
Cacciapaglia F. et al., 2008 [166]	Italy (Filipinos)	25–65	80	N/A	N/A	23.7	N/A	N/A	23.7
	Italy (Italians)	25–69	60	N/A	N/A	8.3	N/A	N/A	8.3
Marin G.G. et al., 2009 [20]	Mexico	12–72	304	35.4	13.4	N/A	3.2	1.6	53.6
Mariz H. et al., 2011 [164]	Brazil	18–66	918	N/A	5.9	N/A	1.0	5.9	12.9
Satoh M. et al., 2012 [21]	USA	20–29	686	N/A	13.1	N/A	N/A	N/A	13.1
		30–39	642	N/A	13.4	N/A	N/A	N/A	13.4
		40–49	581	N/A	11.5	N/A	N/A	N/A	11.5
		50–59	478	N/A	17.4	N/A	N/A	N/A	17.4
		60–69	525	N/A	13.8	N/A	N/A	N/A	13.8
		>70	625	N/A	19.2	N/A	N/A	N/A	19.2
Racoubian E. et al., 2016 [167]	Lebanon	<20–>70	10,814	N/A	N/A	20.0	3.7	2.8	26.5
Morawiec-Szymonik E. et al., 2020 [127]	Poland	18–>60	41	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4.9

👉 Se méfier si
IGIV récentes... ?

Intérêt de rechercher
des DFS70

Pashina & al, 2021

Signes rassurants devant PTI atypiques (4)

Présence de marqueurs d'autoimmunité?

Situations associant TC & autoimmunité

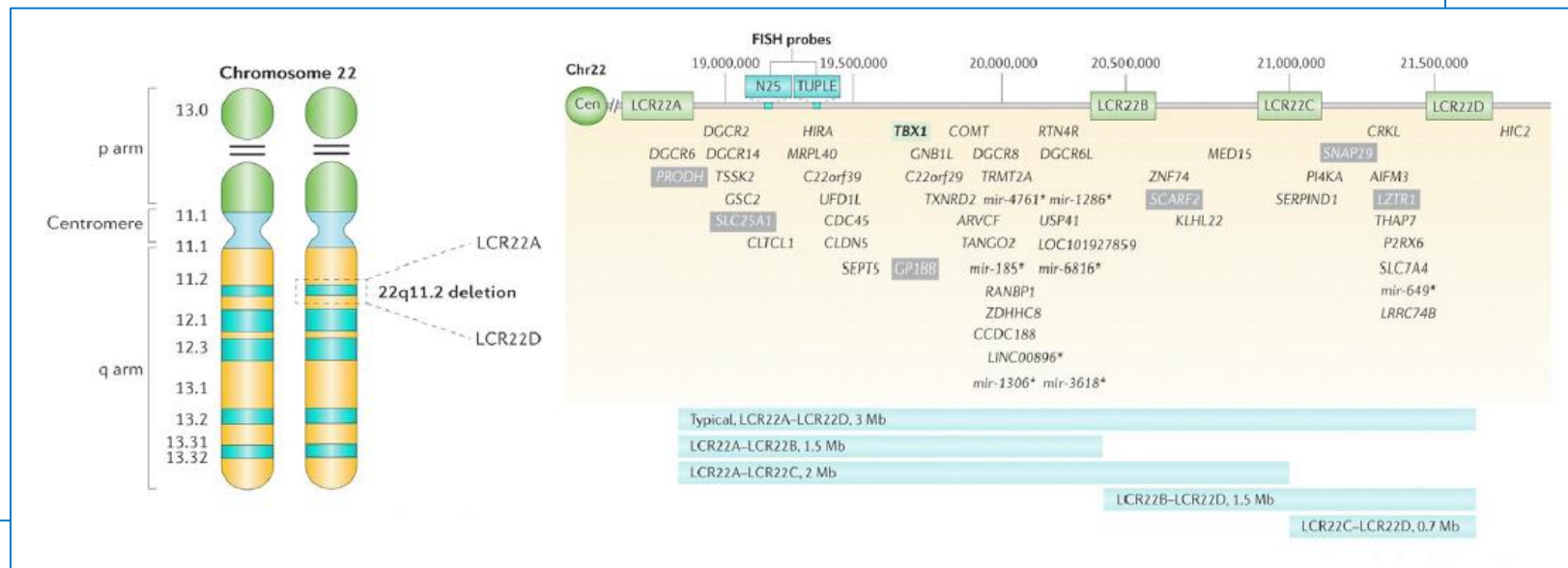
Syndrome de Wiskott-Aldrich

Continuum XLT $\Rightarrow$ SWA

Syndrome de Di Georges

Phénotype très variable
TC + AI

Analyse de la réponse au traitement compliquée...



Signes rassurants devant PTI atypiques (5)

Présence de marqueurs d'autoimmunité?

Table 1. Clinical and immunologic characteristics of GPS patients investigated for ALPS

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Age at investigation, y	9	3	7	12	15	7
Clinical						
Cytopenia (nadir platelet count per microliter)	Thrombocytopenia (62 000)	Pancytopenia (47 000)	Thrombocytopenia (50 000)	Thrombocytopenia (55 000)	Thrombocytopenia (43 000)	Thrombocytopenia (35 000)
Autoantibodies	Anti-DNA, ANA	Anti-platelet, anti-tPA, ANA, anti-GBM, ANCA	—	—	—	ANA
Bleeding history	Mild gum bleeding	Mild gum bleeding	Mild epistaxis	Severe bleeding after 2 surgeries and after mucocutaneous injury	Severe bleeding after 2 surgeries	Mild bleeding
Splenomegaly	+	+	—	—	+	+
Lymphadenopathy	+	—	—	—	—	—
	(transient)					
Other symptoms	—	Frequent infections	—	—	—	Chilblain lupus
Age at first symptom	1 y 10 mo	1 y 1 mo	>2 y	1 mo	4 y	2 y 6 mo
Laboratory						
IgG g/L* (normal age range, y)	23.41 (5.04-14.74)	10.46 (4.53-9.16)	16.51 (5.04-14.74)	10.6 (6.98-15.84)	13.74 (6.98-15.84)	18.2 (5.04-14.74)
DNT %† (<2.5%)	2.8 (43/μL)	1.7 (24/μL)	2.4 (28/μL)	1.5 (14/μL)	2.3 (35/μL)	5 (57/μL)
Vitamin B ₁₂ *,† mg/dL	3 856	>4 000	>4 000	3 758	1 843	>2 000
sFASL, ‡ pg/mL (<200)	759	740	797	549	465	630
IL-10, pg/mL (<20)	6.5	<1	4.7	<1	<1	<1
Genetic						
NBEAL2 mutation	c.5299C>T p.Gln1767* homozygous	c.5299C>T p.Gln1767* homozygous	c.5299C>T p.Gln1767* homozygous	c.881C>G p.Ser294* and c.958C>T p.Arg320Trp Both homozygous	c.881C>G p.Ser294* and c.958C>T p.Arg320Trp Both homozygous	c.4501_4503del p.Leu1501del

Rensing-Ehl & al, Blood 2015

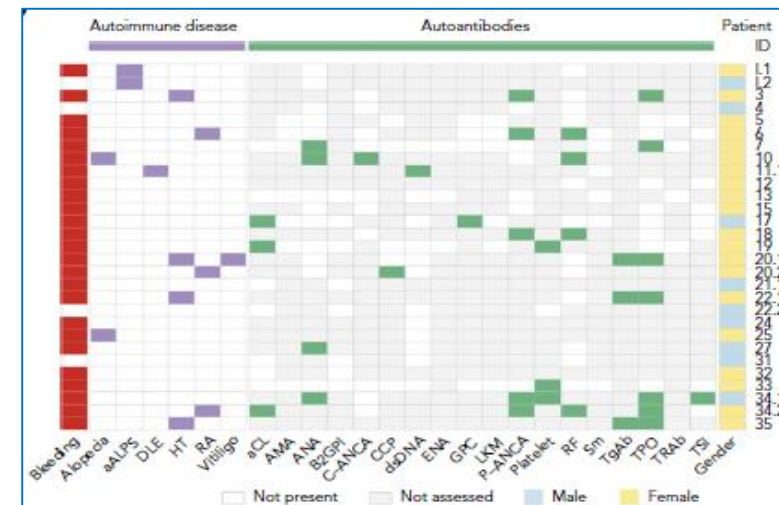
LP ± présente

Marqueurs ALPS élevés
(Vitamine B12, FASL

Sims & al, Blood 2020



Manifestations AI: up to 91%



Signes rassurants devant PTI atypiques (6)

Présence de marqueurs d'autoimmunité?

Table 1 | Genetics, main immunological abnormalities, and auto-immune manifestations in the grey platelet syndrome patients cohort

Patient ID	Gender	Age range at sampling	Affected Allele	Mutation 1	Mutation 2	Affected protein domains	Immunological abnormalities and autoimmune manifestations	Splenomegaly	Myelofibrosis
P1	M	18-25 yo	Homozygous	p.R1839C	p.R1839C	–	Evans syndrome, neutropenia, adenopathy	–	–
P2	M	10-18 yo	Homozygous	p.L1501X	p.L1501X	–	Chill blain lupus	–	–
P3 ^a	F	18-25 yo	Homozygous	p.I682F	p.I682F	Con A	Multiple episodes of EBV reactivation	Splenomegaly	–
P4.II-1#	F	35-45 yo	Compound	p.E643V	p.P2100L	Con A & BEACH	Recurrent infections	–	Myelofibrosis
P4.II-2#	M	35-45 yo	Compound	p.E643V	p.P2100L	Con A & BEACH	–	–	Myelofibrosis leading to BMT
P4.II-3#	F	35-45 yo	Compound	p.E643V	p.P2100L	Con A & BEACH	Auto-immune thyroiditis, RA, vitiligo	–	Myelofibrosis
P5.II-1	F	55-65 yo	Homozygous	p.R1631Gfs*3	p.R1631Gfs*3	–	Auto-immune thyroiditis	Splenomegaly	–
P5.II-2	M	55-65 yo	Homozygous	p.R1631Gfs*3	p.R1631Gfs*3	–	Moderate CD4 + T and B lymphopenia, platelets autoantibodies	Splenomegaly	–
P6#	M	45-55 yo	Compound	p.Y1020H	c.2650-1 G > A	–	–	–	Myelofibrosis
P7#	M	25-35 yo	Compound	p.S2269L	p.G2553E	BEACH & WD40	NK lymphopenia	–	–
P8	F	45-55 yo	Compound	p.C2190Xfs*23	p.L2646P	BEACH & WD40	T and NK lymphopenia, alopecia	Splenomegaly	–
P9.II-1*	M	18-25 yo	Homozygous	p.T2487fs*16	p.T2487fs*16	WD40 repeats	–	–	–
P9.II-2*	F	10-18 yo	Homozygous	p.T2487fs*16	p.T2487fs*16	WD40 repeats	–	–	–

The variants not previously described in the literature are mentioned by a star (*). All variants are detailed in Supplementary Table 1. Bone marrow biopsies were performed for patients mentioned by the symbol (#).

GPS grey platelet syndrome, M male, F female, yo years old, BMT bone marrow transplant.

^aPatient P3 is described for the first time, however the same variant has previously been described (see Supplementary Table 1).

NBEAL2 deficiency in humans leads to low CTLA-4 expression in activated conventional T cells
Delage L & al, Nat Commun 2023

Quels critères permettent d'exclure une TC?

Numérations normales antérieures?

- Combien? Une seule suffit? Ou pas?
- Seuils? > 200 G/L? > 300 ?
- Quel que soit le contexte?

Challenge hémorragique?

Réponses aux traitements classiques du PTI:

- Impact possible?
- Niveau de réponse à prendre en compte?



Proposition d'études pour le CRPP (1)

Il est fréquent, dans les articles sur le TC de souligner que le diagnostic initial était un PTI...

1: reprendre les observations (Pt avec TC ayant été initialement diagnostiqué PTI) sous cet angle et décrire en particulier:

- Age au diagnostic**
- Numération plaquettaire**
- Expression hémorragique**
- Association à des marqueurs auto-immuns**
- Réponses plaquettaires maximales observées...**

2: relever les N° plaquettaires Nles chez les pts avec TC prouvée

Si doute: Quels tests de screening & de confirmation?

Frottis sanguins (& médullaires si fait)

Place du bilan AI / Immun?

Bilan TC spécialisé

NGS TC

Epreuve isotopique plaquettaire

👉 Expertise cytologique

Au minimum: récupérer les lames pour relecture

Au mieux analyse d'un prélèvement dans un centre CRPP



👉 Définir un pas-à-pas pour les pédiatres

Proposition d'étude pour les 2 CRMR (2)

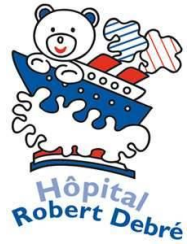
Etude systématique en NGS d'un sous-groupe de PTI?

Quels critères?



Expérience de Robert-Debré

Anne Vincenot / Thierry Leblanc



Indication	N	Résultats NEG	Résultats POS
PTI atypique d'emblée ⁽¹⁾	15	11 (dont 1 classe 2 GP1BA)	ANKRD26 FYB1 GP1BA (classe 3+) GP1BB (classe 4)
PTI 2 ^{dairement} un peu atypique ⁽²⁾	10	10	
NGS pré-splénectomie	1	1	

1: thrombopénie étiquetée PTI mais sans élément d'orientation franc pour un diagnostic de PTI ou d'une cause particulière de thrombopénie, du fait de sa présentation, d'un contexte associé ou absent, des réponses au traitement (comprends pts référés pour 2^{ème} avis)

2: essentiellement évolution prolongée et « tranquille », ou PTI pour lesquels le seul traitement efficace ont été les ARTPO

Conclusion

Possibilité à garder en tête quel que soit le recul

Distinction PTI / TC pas toujours simple

Entités “mixtes” de plus en plus décrites...

Génétique peut être (rarement) rentable mais un bilan génétique NEG ne va pas exclure une TC

👉 Il reste de la place pour la recherche clinique, génétique & fondamentale dont des projets communs CRPP & CEREVANCE!

Merci pour votre attention

- CEREVANCE & Filière MaRIH

Mony FAHD



- CRPP & Filière MEHMO

Anne Vincenot

Catherine Settegrana

Corentin Achard

