

# Les thrombopénies constitutionnelles

**RÉSUMÉ :** L'exploration d'une thrombopénie prolongée est une situation classique en pédiatrie. La cause la plus fréquente reste le purpura thrombopénique immunologique. Cependant, il est important de savoir remettre parfois en cause ce diagnostic et d'évoquer l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle. Il s'agit d'un vaste groupe de pathologies qui a bénéficié ces dernières années des avancées de la génétique et de la biologie moléculaire.

Améliorer les connaissances sur ces pathologies, pour certaines de description récente, a pour but d'adapter au mieux la prise en charge et la surveillance des patients. Devant le nombre croissant d'anomalies génétiques décrites, nous proposons une classification des thrombopénies constitutionnelles basées sur deux données simples: le caractère isolé ou syndromique de la thrombopénie et la taille des plaquettes ou le volume plaquettaire moyen, avec une revue de la littérature récente.

Notre but est de faciliter une démarche diagnostique rationnelle et ciblée au sein d'un groupe de pathologies en évolution constante.



→ **H. BOUTROUX**<sup>1</sup>,  
**M.D. TABONE**<sup>1</sup>,  
**H. LAPILLONNE**<sup>2, 4</sup>,  
**R. FAVIER**<sup>2, 3, 5</sup>,  
**G. LEVERGER**<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>Hôpital Armand-Trousseau, service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, PARIS.

<sup>2</sup>Hôpital Armand-Trousseau, service d'Hématologie biologique, PARIS.

<sup>3</sup>Centre de Référence des Pathologies plaquettaires (CRPP)

<sup>4</sup>Université Pierre-et-Marie-Curie, UMR S938, PARIS.

<sup>5</sup>Unité INSERM U1009, VILLEJUIF.

**L**a découverte d'une thrombopénie isolée évoque le plus souvent, chez l'enfant, le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI). Dans certains cas cependant, il faut évoquer d'autres diagnostics tels qu'une hypoplasie médullaire, une myélodysplasie, ou une thrombopénie d'origine génétique.

Une thrombopénie chez l'enfant reste définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 g/L, les valeurs normales avant l'âge de 15 ans se situent, pour 95 % des enfants, entre 165 g/L et 473 g/L avec une valeur médiane à 299 g/L [1].

Les principaux éléments cliniques qui doivent évoquer la possibilité d'une thrombopénie constitutionnelle sont :

- des antécédents familiaux de thrombopénie, de manifestations hémorragiques, d'hémopathie myéloïde et/ou de myélodysplasie;
- des anomalies cliniques associées, morphologiques ou fonctionnelles: dysmorphie, eczéma, malformations, infections à répétition, troubles auditifs, ophtalmologiques, rénaux...

- une remontée plaquettaire insuffisante après traitement par gammaglobulines ou corticoïdes, dans l'hypothèse d'un PTI.

Toute thrombopénie "atypique" ou prolongée nécessite un bilan simple :

- une numération formule sanguine des parents avec un frottis sanguin;
- une recherche d'auto-anticorps sériques ou fixés à la surface des plaquettes (MAIPA);
- un dosage du facteur Willebrand antigène et activité;
- l'étude des marqueurs d'une éventuelle coagulation intravasculaire;
- un myélogramme doit être discuté.

Ce bilan peut être complété en fonction du contexte clinique et hématologique, par :

- une étude des fonctions plaquettaires à la recherche d'une thrombopathie associée;
- une étude isotopique de la durée de vie et du lieu de destruction des plaquettes marquées à l'indium;
- un dosage de la thrombopoïétine;
- un caryotype, voire une analyse par CGH array;
- une analyse moléculaire génétique.

## EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

	Thrombopénie ISOLÉE	Thrombopénie SYNDROMIQUE
<b>Microplaquettes</b>	• Thrombopénie liée à l'X	• Wiskott-Aldrich
<b>Normoplaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amégacaryocytose congénitale</li> <li>• Thrombopénie familiale autosomique dominante liée au chromosome 10</li> <li>• Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies aiguës par mutation du gène AML1*</li> <li>• Thrombopénie ANKRD26</li> <li>• Thrombopénie Québec</li> <li>• Thrombopénie avec mutation du cytochrome C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie avec absence de radius</li> <li>• Syndrome IVIC</li> <li>• Amégacaryocytose avec synostose radio-ulnaire</li> </ul>
<b>Macroplaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Bernard-Soulier*</li> <li>• Syndrome des plaquettes grises*</li> <li>• Pseudo-Willebrand plaquettaire</li> <li>• Thrombopénie liée à l'X et GATA1</li> <li>• Thrombopénie méditerranéenne</li> <li>• Syndrome MYH9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie Paris-Trousseau</li> <li>• Syndrome de Di George</li> </ul>

**TABLEAU I :** Principales thrombopénies constitutionnelles. Classification en fonction de la taille des plaquettes et du caractère isolé ou syndromique.  
\*Thrombopathie associée.

Syndrome	Gène anormal	Localisation chromosomique	Transmission
Syndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	Xp11.23-p11.22	liée à l'X
Thrombopénie liée à l'XLT	WAS	Xp11.23-p11.22	liée à l'X
Thrombopénie avec absence de radius (TAR)	RBM8A	1q21.1	récessive
Syndrome oculo-oto-radial ou IVIC syndrome	SALL4	20q13	dominante
Amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale	HOXA 11	7p15-14	dominante
Amégacaryocytose congénitale	c-MPL	1p34	récessive
Thrombopénie familiale liée au chromosome 10	MASTL ACBD5	10p11-12	dominante
Thrombopénie familiale et prédisposition LAM	RUNX1 (= AML1 = CBFA2)	21q22-12	dominante
Thrombopénie Paris-Trousseau	FLI-1	11q23-q24	dominante
Syndrome de Di George	GP1b $\beta$	22q11	dominante
Syndromes MYH9	MYH9	22q12-13	dominante
Thrombopénie ANKRD26	ANKRD26	10p2	dominante
Thrombopénie avec mutation du cytochrome C	CYCS	7p15.3	dominante
Thrombopénie méditerranéenne	GPIb $\alpha$	17p13	dominante
Thrombopénie liée à l'X avec dysérythroïose (XLT) ou syndrome thalassémique (XLTT)	GATA1	Xp11.23	liée à l'X
Syndrome de Bernard-Soulier	GPIb $\alpha$ GPIb $\beta$ GPIX	17p13 22q11 3q21	récessif
Syndrome pseudo-Willebrand plaquettaire	GPIb $\alpha$	17p13	dominante
Syndrome des plaquettes grises	NBEAL2	3p21.1	récessive

**TABLEAU II :** Principales thrombopénies constitutionnelles. Classification en fonction de l'anomalie génétique.

On peut proposer une classification en fonction de la taille des plaquettes et du caractère syndromique ou non associé à la thrombopénie (**tableau I**) et une classification en fonction de l'anomalie génétique (**tableau II**) [2]. À ce jour, l'anomalie génétique est retrouvée dans 50 % des cas [3]. Néanmoins, de nouveaux gènes impliqués sont régulièrement rapportés depuis ces dernières années.

## Thrombopénies syndromiques

### 1. Thrombopénies syndromiques à microplaquettes

>>> **Le syndrome de Wiskott-Aldrich.** Lié à l'X, il se manifeste par un syndrome hémorragique dès les premières semaines de vie et un eczéma. Le déficit immunitaire cause des infections bactériennes sévères et répétées. La thrombopénie est liée à une anomalie de la protéine WASP (gène WAS), impliquée dans le cytosquelette des proplaquettes [4].

>>> **La thrombopénie autosomique récessive à microplaquettes** [5]. Décrite récemment chez 5 patients, elle associe une thrombopénie néonatale sévère à des lésions d'eczéma. L'anomalie génétique est inconnue.

### 2. Thrombopénies syndromiques à plaquettes de taille normale

>>> **La thrombopénie avec aplasie radiale (TAR)** est une maladie rare comportant une aplasie radiale bilatérale et une thrombopénie néonatale sévère (< 50 g/L) avec un risque d'hémorragie cérébrale, s'améliorant souvent après l'âge de 1 an. Elle serait en lien avec des anomalies complexes de la région 1q21.1, affectant la cellule stromale mésenchymateuse [6].

>>> **Le syndrome oculo-oto-radial, ou syndrome d'IVIC,** est causé par une

mutation du locus SALL4. Ce syndrome rare associe des anomalies des membres supérieurs, une surdité, une atteinte des muscles oculomoteurs et une thrombopénie modérée (40 à 120 g/L) [7].

>>> **L'amégacaryocytose et synostose radio-cubitale** est un syndrome rare comprenant une limitation de la pronosupination, une syndactylie, une hypoplasie des hanches, des troubles auditifs et thrombopénie importante (10 à 30 g/L). Il est lié à une mutation du gène HOXA11 codant pour un facteur de transcription intervenant dans la mégacaryopoïèse [8].

### 3. Thrombopénies syndromiques à macroplaquettes

>>> **La thrombopénie Paris-Trousseau** associe une macrothrombopénie modérée (30 à 80 g/L) et une délétion du chromosome 11 en 11q23 [9]. Elle peut s'accompagner d'un syndrome polymalformatif: le syndrome de Jacobsen. Elle est peu symptomatique et peut se corriger avec le temps. La délétion en 11q23 affecte le facteur de transcription FLI1 impliqué dans la mégacaryopoïèse.

>>> **Le syndrome de Di George (22q11)** est relativement fréquent (1/4 000 naissances). Il associe une dysmorphie faciale, des malformations cardiaques, une hypo/aplasie thymique et des parathyroïdes responsables d'un déficit de l'immunité cellulaire et d'une hypocalcémie. Une thrombopénie modérée et asymptomatique touche 12 à 28 % des patients et est secondaire à un défaut de la glycoprotéine Ib $\beta$ . La délétion survient *de novo* ou est transmise sur un mode autosomique dominant [10].

>>> **Autres macrothrombopénies syndromiques:** la pseudo-obstruction intestinale chronique [11] et la sitostérolémie [12] (association à des xanthomes tendineux et tubéreux et une anémie hémolytique corpusculaire) sont des causes exceptionnelles.

## Thrombopénies isolées

### 1. Thrombopénie à microplaquettes

Thrombopénie liée à l'X. L'anomalie génétique est identique à celle du syndrome de Wiskott-Aldrich, mais la thrombopénie est isolée [13].

### 2. Thrombopénie à plaquettes de taille et de volume normaux

>>> **L'amégacaryocytose congénitale** est une maladie rare, se révélant le plus souvent dans la première année de vie, et peut évoluer vers l'aplasie médullaire. Il existe un défaut de différenciation mégacaryocytaire, malgré un taux de thrombopoïétine (TPO) plasmatique élevé, du fait de l'anomalie du gène c-MPL codant pour son récepteur [14].

>>> **La thrombopénie familiale autosomique dominante, liée au chromosome 10,** cause une thrombopénie variable avec des manifestations hémorragiques modérées. *In vitro*, on observe un blocage de la différenciation mégacaryocytaire [15].

>>> **Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies par mutation du gène AML1** [16]. Cette association comporte une prédisposition aux leucémies aiguës myéloblastiques pour 1/3 des patients [17]. La sémiologie hémorragique est variable et la thrombopénie est modérée (30 à 150 g/L). Sur le plan génétique, il existe une anomalie du gène AML1 sur le chromosome 21.

>>> **Thrombopénie par mutation du gène de l'anhydrase carbonique 26** [3, 18]. Décrite en 2011, elle pourrait se révéler une cause importante de thrombopénie isolée à volume plaquettaire normal. Sa transmission est autosomique dominante. Elle associe une thrombopénie modérée à sévère (30 à 80 g/L) à un syndrome hémorragique modéré. On note une normalisation lors d'un épisode infectieux. Ceci s'explique par une augmentation de la production hépatique de TPO lors

## EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

de la réponse anti-infectieuse. Le taux de TPO plasmatique est spontanément élevé (en moyenne 7N, contre 3N chez les porteurs de PTI). Elle est causée par une mutation du gène de l'ANKRD26 située sur le chromosome 10 [18]. Il semble exister un surrisque d'hétopathie maligne qui reste à préciser.

**>>> Autres thrombopénies isolées à volume plaquettaire normal.** Le syndrome Québec [19] et la thrombopénie par mutation du cytochrome C [20] sont des causes exceptionnelles.

### 3. Thrombopénie à macroplaquettes

**>>> Le syndrome MYH9** est une des formes les plus fréquentes de thrombopénies constitutionnelles. Ce groupe de macrothrombopénie avec inclusions leucocytaires (pseudo-corps de Döhle) comprend les syndromes de May-Hegglin, de Fechtner, d'Epstein, de Sebastian et le syndrome "Alport-like". Leur transmission est autosomique dominante. L'anomalie se situe au niveau du même gène, MYH9 [21], et cause un déficit de la chaîne lourde de la myosine, non musculaire, essentielle pour les fonctions contractiles et sécrétoires de la plaquette. Les pseudo-corps de Döhle peuvent passer inaperçus et justifier l'analyse par immunofluorescence de la myosine intraleucocytaire et plaquettaire.

La thrombopénie peut être isolée ou associée à une atteinte rénale (protéinurie et hématurie microscopique pouvant évoluer vers une insuffisance rénale), une surdité de perception, voire une cataracte. Les atteintes extra-hématologiques peuvent apparaître secondairement, justifiant la surveillance au long cours des patients. Les signes hémorragiques sont modérés. 44 mutations ont été décrites avec une forte corrélation génotype/phénotype [22].

**>>> Syndrome de Bernard-Soulier.** Il est la conséquence d'un déficit ou d'une anomalie qualitative d'un des éléments

du complexe GPIb-IX-V. Il associe une thrombopénie modérée à sévère (30 à 80 g/L) avec plaquettes géantes et un défaut d'adhésion au sous-endothélium par le biais du facteur Willebrand. Le syndrome hémorragique est grave du fait de l'anomalie à la fois fonctionnelle et quantitative des plaquettes. La cytométrie de flux est un outil diagnostique important dans cette pathologie. Les mutations homozygotes causales affectent les gènes suivants: GPIb $\alpha$ , GPIb $\beta$  ou GP9 [23]. Le diagnostic moléculaire est important, car il existe une corrélation entre la mutation et le potentiel hémorragique.

**>>> Syndrome des plaquettes grises** [24,25]. Il associe une anisocytose plaquettaire et une absence de granules intracytoplasmiques. L'anomalie génétique causale, décrite en 2012, porte sur le gène de la *neurobeachin-like 2* (NBEAL2) [24].

**>>> Thrombopénie macrocytaire liée à l'X avec dysérythroïose et GATA1.** Le gène GATA1 (chromosome X) joue un rôle clé dans la différenciation érythromégacaryocytaire. Ses mutations sont responsables de la thrombopénie macrocytaire liée à l'X avec dysérythroïose (XLT), et peut associer un syndrome thalassémique (XLTT) [26].

**>>> Autres macrothrombopénies.** Le syndrome de pseudo-Willebrand plaquettaire [2] et la macrothrombopénie méditerranéenne [27] sont deux causes exceptionnelles liées à une anomalie de la GpI $\alpha$ .

D'autres mutations géniques ont été rapportées récemment: intégrine ITGA2B [28],  $\beta$ 1-tubuline [29] et actinine ACTN1 [30].

Les thrombopénies constitutionnelles sont des maladies méconnues et sous-diagnostiquées. Il s'agit d'un vaste groupe de pathologies qui a bénéficié des avancées de la génétique et de la biologie moléculaire. Afin de conduire

une démarche diagnostique adaptée, il est important de raisonner avec des critères clinico-biologiques simples. Le diagnostic étiologique permet une prise en charge et une surveillance adaptées pour les enfants et leur famille.

### Bibliographie

1. BIINO G, SANTIMONE I, MINELLI C *et al.* Age and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PlosOne*, 2013;8:e54289.
2. NURDEN P, NURDEN AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost*, 2008;99:253-263.
3. BALDUINI CL, PECCI A, NORIS P. Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hamostaseologie*, 2012;32:259-270.
4. SABRI S, FOUADI A, BOUKOUR S *et al.* Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood*, 2006;108:134-140.
5. LEVINE C, ZALMAN L, TAMARY H *et al.* Small-platelet thrombocytopenia in a family with autosomal recessive inheritance pattern. *Pediatr Blood Cancer*, 2013;6:10.1002/pbc.24581.
6. ALBERS CA, NEWBURY-ECOB R, OUWEHAND WH *et al.* New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. *Curr Opin Genet Dev*, 2013;23:316-323.
7. PARADISI I, ARIAS S. IVIC syndrome is caused by a c.2607delA mutation in the SALL4 locus. *Am J Med Genet A*, 2007;143:326-332.
8. HORVAT-SWITZER RD, THOMPSON AA. HOXA11 mutation in megakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation *in vitro*. *Blood Cells Mol Dis*, 2006;37:55-63.
9. BRETON-GORIUS J, FAVIER R, GUICHARD J *et al.* A new congenital dysmegakaryopoietic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with giant platelet  $\alpha$ -granules and chromosome 11 deletion at 11q23. *Blood*, 1995;85:1805-1814.
10. LAWRENCE S, McDONALD-MCGINN DM, ZACKAI E *et al.* Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*, 2003;143:277-278.
11. FITZPATRICK DR, STRAIN L, THOMAS AE *et al.* Neurogenic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction, patent ductus arteriosus, and thrombocytopenia segregating as an X linked recessive disorder. *J Med Genet*, 1997;34:666-669.
12. NEFF AT. Sitosterolemia's stomatocytosis and macrothrombocytopenia. *Blood*, 2012;120:4283-4284.

13. ZHU Q, ZHANG M, BLAESE RM *et al.* The Wiskott-Aldrich Syndrome and X-Linked Congenital Thrombocytopenia are caused by Mutations of the Same Gene. *Blood*, 1995;10:3797-3804.
14. GERMESHAUSEN M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:673-681.
15. DRACHMAN JG, JARVIK JP, MEHAFFEY MG. Autosomal dominant thrombocytopenia: incomplete megakaryocyte differentiation and linkage to human chromosome 10. *Blood*, 2000;96:118-125.
16. HO CY, OTTERUD B, LEGARE RD *et al.* Linkage of a familial platelet disorder with a propensity to develop myeloid malignancies to human chromosome 21q22.1-22.2. *Blood*, 1996;87:5218-5224.
17. APPELMANN I, LINDEN T, RUDAT A *et al.* Hereditary thrombocytopenia and acute myeloid leukemia: a common link due to a germline mutation in the AML1 gene. *Ann Hematol*, 2009;88:1037-1038.
18. NORIS P, PEROTTA S, SERI M *et al.* Mutations in ANKRD 26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood*, 2011;117:6673-6680.
19. DIAMANDIS M, VELJKOVIC DK, MAURER-SPUREJ E *et al.* Quebec platelet disorder: features, pathogenesis and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008;19:109-119.
20. CRAMER BORDÉ E, OUZEGDOUH Y, LEDGERWOOD EC *et al.* Congenital thrombocytopenia and cytochrome C mutation: a matter of birth and death. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:664-672.
21. SERI M, PECCI A, DI BARI F *et al.* MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*, 2003;82:203-215.
22. DE ROCCO D, ZIEGER B, PLATOKOUKI H *et al.* MYH9-related disease: five novel mutations expanding the spectrum of causative mutations and confirming genotype/phenotype correlations. *Eur J Med Genet*, 2013;56:7-12.
23. SAVOIA A, PASTORE A, DE ROCCO D *et al.* Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica*, 2011;96:417-423.
24. NURDEN AT, NURDEN P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev*, 2007;21:21-36.
25. ALBERS CA, CVEJIC A, FAVIER R *et al.* Exome sequencing identifies NBEAL2 as the causative gene for Gray Platelet Syndrome. *Nat Genet*, 2012;43:735-737.
26. MILLIKAN PD, BALAMOHAN SM, RASKIN WH *et al.* Inherited thrombocytopenia due to GATA-1 mutations. *Semin Thromb Haemost*, 2011;37:682-689.
27. SAVOIA A, BALDUINI CL, SAVINO M *et al.* Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood*, 2001;97:1330-1335.
28. KUNISHIMA S, KASHIWAGI H, OTSU M *et al.* Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood*, 2011;117:5479-5484.
29. KUNISHIMA S, KOBAYASHI R, ITOH TJ *et al.* Mutation of the  $\beta$ 1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood*, 2009;113:458-461.
30. KUNISHIMA S, OKUNO Y, YOSHIDA K *et al.* ACTN1 mutations causes congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet*, 2013;92:431-438.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

15<sup>es</sup> JIRP

Jeudi 20 mars 2014

12 h 30 – 14 h 00

Salle Lulli

Symposium GlaxoSmithKline

