

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES THROMBOPÉNIES ET THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES :

PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET ALGORITHMES DÉCISIONNELS

HARKATI R (1), PETERS P (2), GOTHOT A (3), STAQUET B (4), ANDRÉ M (5)

RÉSUMÉ : Le diagnostic des thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles est une tâche complexe. En effet, leur caractère rare, leur hétérogénéité clinique (intensité des symptômes hémorragiques) et la nécessité d'examen complémentaires biologiques spécialisés (uniquement réalisés dans certains centres de référence) expliquent le diagnostic parfois tardif de ces pathologies. Cependant, il convient de rappeler l'importance cruciale d'un diagnostic correct précoce pour éviter le recours à des traitements inutiles et potentiellement néfastes pour le patient en cas de thrombopénie mal diagnostiquée. Une anamnèse personnelle et familiale fouillée, un examen clinique complet et un bilan biologique de base (hémogramme, frottis sanguin et temps d'occlusion plaquettaire) permettront de suspecter une origine congénitale à la thrombopénie que présente un patient. Il reviendra alors au médecin de référer ce dernier à un spécialiste pour la réalisation d'un bilan complet visant à obtenir un diagnostic précis. Nous vous proposons ici une description des thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles ainsi que des algorithmes pour leur diagnostic.

MOTS-CLÉS : *Thrombopénies/thrombopathies constitutionnelles - Diagnostic différentiel - Algorithme diagnostic*

INHERITED PLATELET DISORDERS : CLINICAL PRESENTATIONS AND DIAGNOSTIC ALGORITHMS

SUMMARY : The diagnosis of inherited platelet disorders (IPD) is a complex task. Indeed, due to their rarity, their wide clinical spectrum (intensity of hemorrhagic symptoms) and the need for specialized biological assays (only performed in reference centers) IPDs can be diagnosed very late. However, it is important to remember the crucial need for early diagnosis in order to avoid the use of unnecessary and potentially harmful treatments for the patient. A thorough personal and family history, a complete physical examination and a simple biological work up (blood count, blood smear and platelet occlusion time) will lead to the suspicion of an IPD. It will then be up to the physician to refer the patient to a specialist in order to complete the diagnostic work up and therefore establishing a definitive diagnosis. Here is a description of the most well-known IPDs and their diagnostic algorithms.

KEYWORDS : *Inherited platelet disorders - Differential diagnosis - Diagnostic algorithm*

INTRODUCTION

Nous avons abordé, dans un article précédent (1), l'exploration et la mise au point des thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles. Cet article abordera, de façon détaillée, leur diagnostic différentiel ainsi que leur algorithme diagnostique. Nous insistons sur le fait qu'une anamnèse fouillée, un examen clinique complet et de simples examens de laboratoire

(hémogramme avec numération des plaquettes, frottis sanguin, temps d'occlusion plaquettaire) suffiront pour obtenir une suspicion clinique élevée de thrombopénie/thrombopathie constitutionnelle. Il sera alors nécessaire de référer le patient au spécialiste afin qu'un bilan plus complet, décrit précédemment (1), soit réalisé et qu'un diagnostic final soit posé.

Les thrombopénies constitutionnelles sont classifiées en fonction; d'une part, de leur caractère syndromique ou non-syndromique (thrombopénie isolée) et, d'autre part, de la taille des plaquettes. Nous parlerons donc de macrothrombopénies, microthrombopénies et thrombopénies avec plaquettes de taille normale. On notera également que la numération plaquettaire peut être normale dans certaines thrombopathies constitutionnelles (voir Thrombopathies sans thrombopénie).

Par souci de clarté, nous séparerons la discussion en plusieurs sections, en fonction de chaque sous-groupe. Les **Figures 1, 2 et 3** présentent un algorithme diagnostique des thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles.

(1) Médecin assistant en Biologie Clinique, ULiège, Belgique.

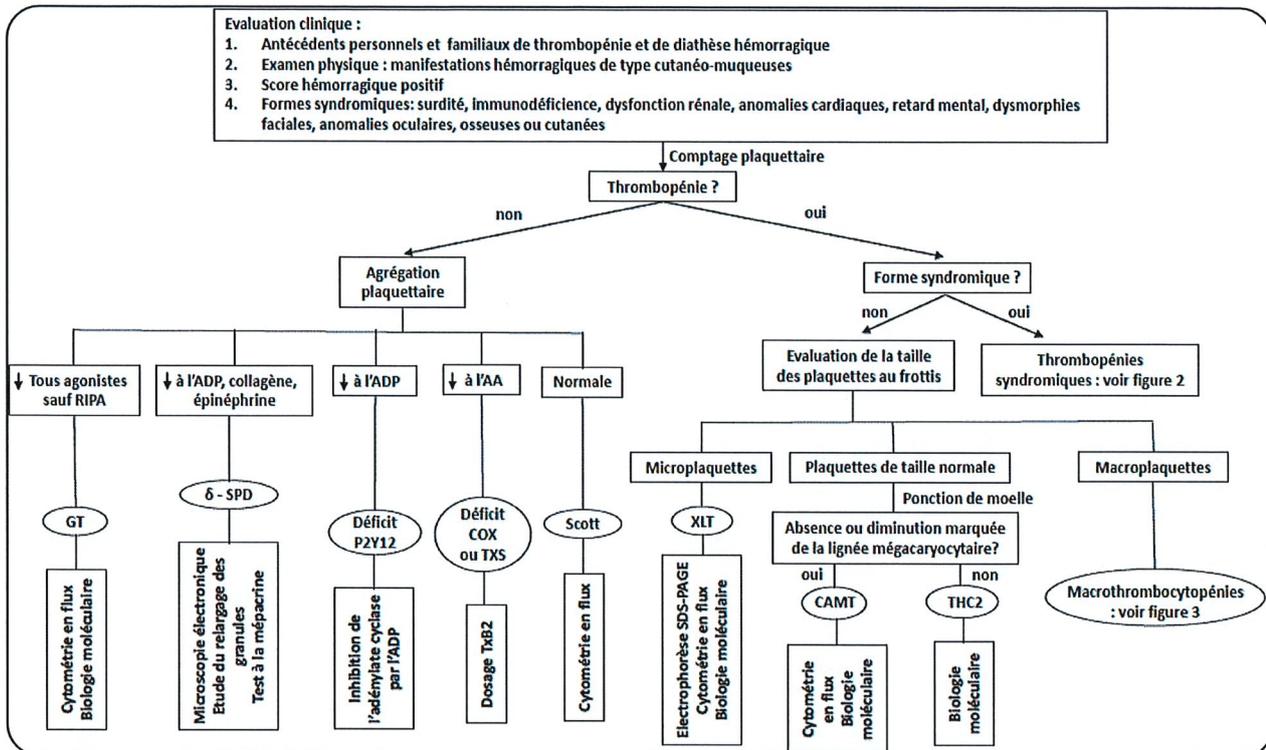
(2) Chef de Laboratoire, Service d'Hématologie biologique et Immuno-Hématologie, Unité de Thrombose-Hémostase, CHU Liège, Belgique.

(3) Professeur, Chef de Service d'Hématologie biologique et Immuno-Hématologie, Département de Biologie Clinique, CHU Liège, Belgique.

(4) Médecin Biologiste, Service de Biologie Clinique, Clinique Saint-Pierre, Ottignies-Louvain-La-Neuve, Belgique.

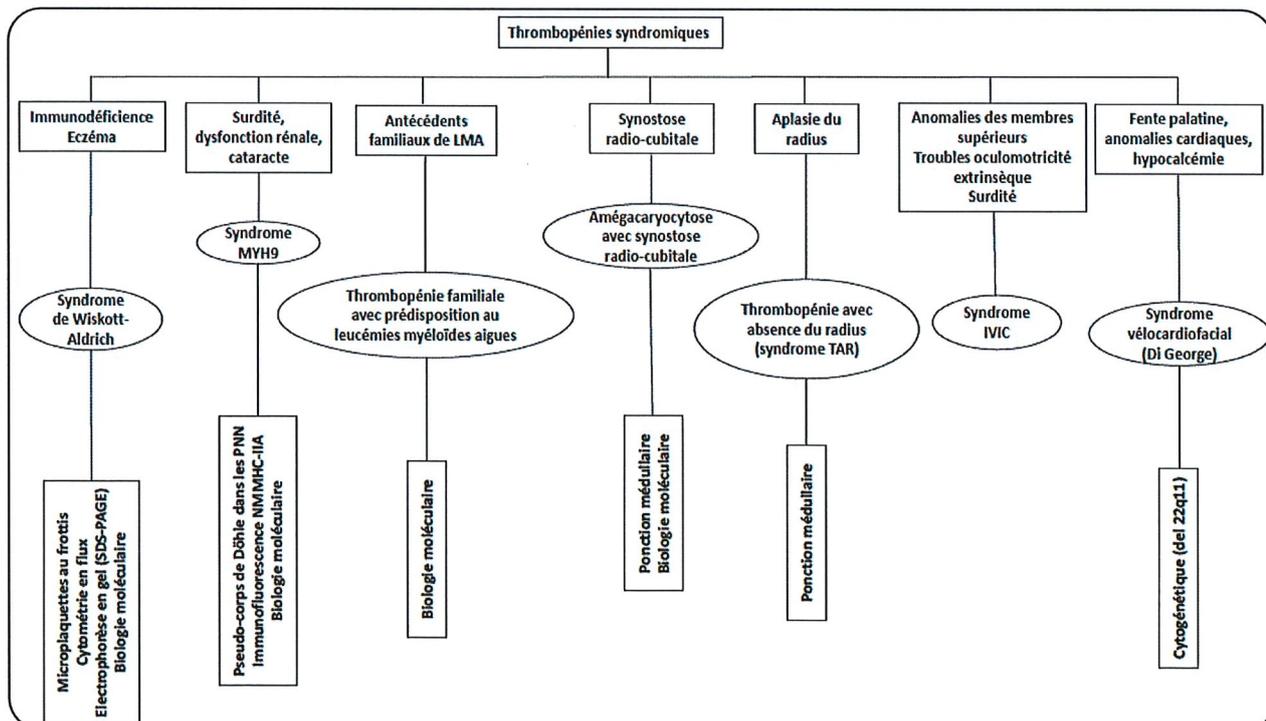
(5) Médecin Biologiste, Service de Biologie Clinique, Hôpital de Libramont, Belgique.

Figure 1. Algorithme diagnostique des thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles.



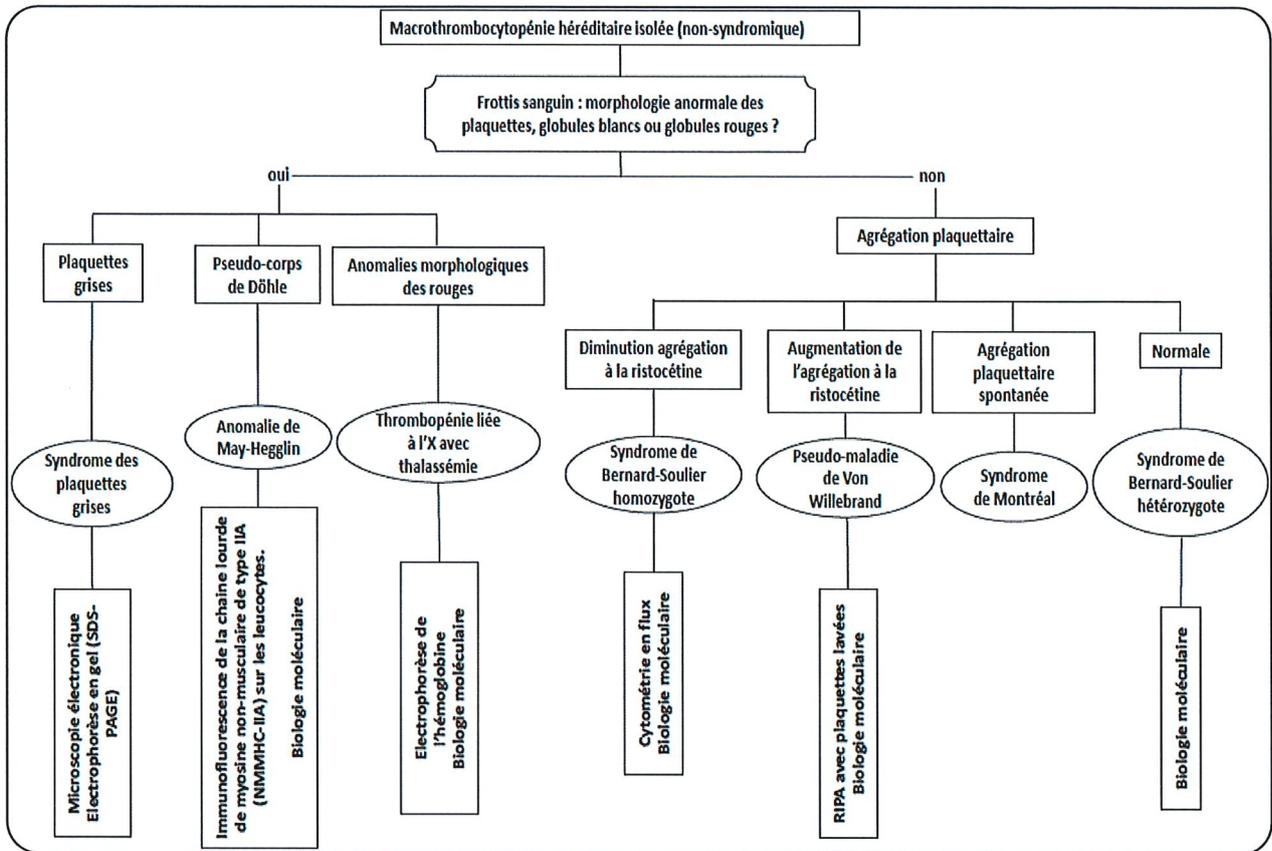
RIPA : Ristocin-induced platelet aggregation; AA : acide arachidonique; GT : thrombasthénie de Glanzmann; δ-SPD : maladie du pool vide; COX : cyclo-oxygénase; TXS : thromboxane synthase; XLT : thrombocytopénie liée à l'X; CAMT : amégacaryocytose congénitale; THC2 : thrombocytopénie familiale liée au chromosome 10.

Figure 2. Algorithme diagnostique des thrombopénies syndromiques.



NMMHC-IIA : chaîne lourde de myosine non musculaire de type IIA.

Figure 3. Algorithme diagnostique des macrothrombopénies non-syndromiques.



DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

THROMBOPÉNIES SYNDROMIQUES (FIGURE 2)

Les antécédents médicaux et l'examen clinique sont d'une importance cruciale dans le diagnostic des thrombopénies syndromiques. En effet, l'association de plusieurs signes est souvent spécifique d'un syndrome bien précis et ne laisse que peu de doute sur le diagnostic, s'ils sont bien pris en compte par le clinicien. Ainsi, la présence de signes d'immunodéficience (infections récurrentes), d'antécédents de maladies auto-immunes et d'eczéma associés à une thrombopénie sont typiques du syndrome de Wiskott-Aldrich (2). Sa transmission est récessive liée à l'X, il ne touche donc que les garçons. Il s'agit de la seule thrombopénie syndromique s'accompagnant de microplaquettes. Le frottis sanguin permettra donc de conforter la suspicion clinique. La confirmation définitive du diagnostic se fera par la mise en évidence d'un déficit en protéine WASP (Wiskott-Aldrich

protein) par cytométrie en flux ou immunoblotting. Une confirmation en biologie moléculaire est également possible par le screening des mutations du gène WAS.

Le syndrome MYH9 est, en réalité, un terme regroupant quatre entités toutes dues à une anomalie du gène MYH9 codant pour la chaîne lourde de myosine non-musculaire de type IIA (NMMHC-IIA), essentielle aux fonctions contractiles du cytosquelette plaquettaire : l'anomalie de May-Hegglin, le syndrome de Sebastian, le syndrome de Fechtner et le syndrome d'Epstein (3). La transmission est autosomale dominante. Les signes cliniques qui orientent le diagnostic sont : une surdité, une cataracte ou une atteinte rénale avec protéinurie et hématurie microscopique menant, *in fine*, vers une insuffisance rénale. La thrombopénie peut être isolée, on parle alors d'anomalie de May-Hegglin. Au niveau cytologique, la présence d'inclusions caractéristiques, appelées «pseudo-corps de Döhle» (Figure 4), dans les neutrophiles, au frottis sanguin, permet de suspecter très tôt le diagnostic, même dans des laboratoires non spécialisés. En cas de frottis non contributif, la biologie moléculaire et

Figure 4. Présence de pseudo-corps de Döhle bleutés dans les neutrophiles dans l'anomalie de May-Hegglin (syndrome MYH9), correspondant à la précipitation des chaînes lourdes de myosine non-musculaire IIA anormales.

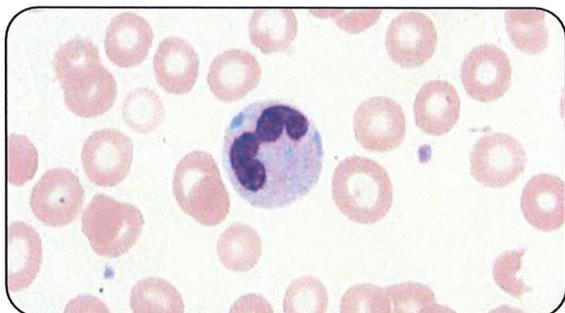


Image publiée dans la banque d'images de l'ASH. John Lazarchick. «Döhle bodies – 4». Banque d'images de l'ASH. 2010© The American Society of Hematology.

l'étude de la répartition de la NMMHC-IIA dans les leucocytes par immunofluorescence confirmeront le diagnostic.

La présence d'une thrombopénie héréditaire avec antécédents familiaux de leucémie myéloïde aiguë doit faire envisager un syndrome plaquettaire familial avec prédisposition aux leucémies (FPS/AML). Ce syndrome est lié à une mutation du gène *RUNX1* (21q22) (4), codant pour un facteur de transcription régulant la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. Les leucémies surviennent relativement tôt (entre 30 et 60 ans). Le diagnostic nécessite la recherche de mutation du gène *RUNX1* par biologie moléculaire.

L'association de thrombopénies et d'anomalies osseuses est également très bien décrite (5). Le syndrome TAR (thrombopénie avec absence du radius) se caractérise par la présence d'une aplasie bilatérale du radius et une thrombopénie néonatale majeure avec risque hémorragique élevé (notamment au niveau cérébral). L'amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale associe une thrombopénie et une synostose radio-cubitale proximale responsable de troubles de la pronosupination. Elle est due à une mutation du gène *HOXA11* intervenant dans la mégacaryopoïèse. Le syndrome d'IVIC (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas) ou syndrome oculo-oto-radial est caractérisé par des anomalies du membre supérieur (fusion des os du carpe, anomalies du rayon radial), des troubles de l'oculomotricité extrinsèque et une surdité. La réalisation d'une ponction médullaire mettra en évidence une absence typique des mégacaryocytes dans le syndrome

TAR et l'amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale.

Le syndrome de Di George (syndrome vélocardiofacial) est dû à une délétion 22q11. Il est relativement fréquent (1 cas sur 4.000 naissances) (6). Sa transmission est autosomale dominante. Il comporte une dysmorphie faciale (fentes palatines), des malformations cardiaques, une hypo- ou aplasie thymique et une hypoparathyroïdie responsable d'une hypocalcémie. La thrombopénie est inconstante et est due à un déficit en *Gplb β* .

THROMBOPÉNIES NON SYNDROMIQUES

Comme décrit plus haut, les thrombopénies constitutionnelles non syndromiques sont classées très simplement en fonction de la taille des plaquettes (**Figure 1** et **Figure 3**).

THROMBOPÉNIES AVEC PLAQUETTES DE PETITE TAILLE (**FIGURE 1**)

La seule thrombopénie entrant dans ce cadre est la thrombocytopénie liée à l'X. Il s'agit, en fait, de la forme non-syndromique du syndrome de Wiskott-Aldrich. Son diagnostic est identique à ce dernier.

THROMBOPÉNIES AVEC GRANDES PLAQUETTES (**FIGURE 3**)

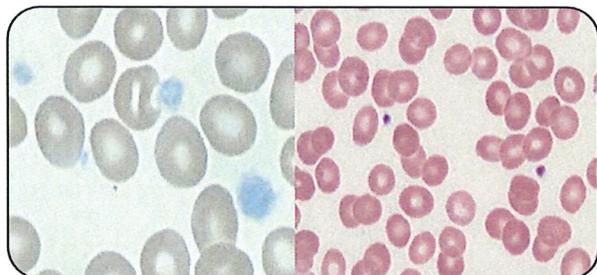
Pour ce groupe de pathologies, le frottis sanguin et les tests d'agrégation plaquettaire réalisés en première ligne sont déterminants pour le diagnostic.

En effet, le frottis sanguin, à lui seul, pourra faire suspecter un syndrome des plaquettes grises (7) par l'aspect caractéristique des plaquettes au microscope optique qui est dû à l'absence de granules alpha intracytoplasmiques (**Figure 5**). Il conviendra de ne pas le confondre avec un pseudo-syndrome des plaquettes grises dû à une dégranulation plaquettaire sur EDTA. Ce syndrome est caractérisé par son hétérogénéité clinique, marquée par une tendance variable au saignement d'un patient à l'autre. La confirmation du diagnostic sera faite en microscopie électronique. Il est également possible d'évaluer la présence des protéines des granules alpha par Western blot.

L'anomalie de May-Hegglin est le pendant non-syndromique du syndrome MYH9 (voir Thrombopénies syndromiques). Le diagnostic biologique est le même que pour le syndrome MYH9.

Le syndrome de Bernard-Soulier est une maladie autosomale récessive avec mutation

Figure 5. A gauche : syndrome des plaquettes grises. Noter la taille importante des plaquettes par rapport aux globules rouges (macroplaquettes). A droite : plaquettes de taille et d'aspect normal.



A gauche : image publiée dans la banque d'images de l'ASH. Alan D. Michelson. «Grey platelet syndrome». Banque d'images de l'ASH. 2013© The American Society of Hematology.

des gènes GPIIb α , GPIIb β et GP9, avec, pour conséquence, une absence ou une diminution du complexe glycoprotéine GpIb/IX/V permettant normalement la fixation du facteur de Von Willebrand sur les plaquettes (8). Les patients homozygotes présenteront typiquement une agrégation diminuée en réponse à la ristocétine. Le test de confirmation est la cytométrie en flux (absence de GpIb membranaire). L'agrégation plaquettaire peut être normale chez les individus hétérozygotes; on se tournera, donc, vers la biologie moléculaire pour rechercher une mutation des gènes cités plus haut.

La présence d'une thrombopénie à grandes plaquettes, avec anisopoïkylocytose des globules rouges, pourra faire envisager une thrombopénie liée à l'X avec thalassémie. Cette pathologie est due à des mutations du gène GATA1 (9). En effet, ce dernier joue un rôle crucial dans la maturation et la différenciation des précurseurs bipotents des lignées érythrocytaire et plaquettaire. Une recherche de mutation en biologie moléculaire et une électrophorèse de l'hémoglobine, compatible avec une β -thalassémie mineure (augmentation de l'HbA2 et de l'HbF en présence d'une anémie microcytaire hypochrome), confirmeront le diagnostic.

La pseudo-maladie de Von Willebrand est une pathologie exceptionnelle qui est la conséquence d'une mutation gain de fonction de la GpIb plaquettaire (10). Cette dernière présente donc une affinité augmentée pour le facteur de Von Willebrand. Il en résulte une thrombopénie par clairance des complexes GpIb-vWF. On retrouvera une agrégation paradoxale pour des concentrations de ristocétine trop faibles

(< 0,8 mg/ml) que pour déclencher une agrégation chez l'individu normal. Le diagnostic différentiel se fait avec la maladie de Von Willebrand type 2B présentant le même profil d'agrégation. La réalisation d'un test d'agrégation à la ristocétine, après mélange du plasma du patient avec des plaquettes normales lavées, permettra de différencier la maladie vW2B (agrégation toujours accentuée) et le pseudo-Von Willebrand plaquettaire (normalisation de l'agrégation).

Le syndrome de Montréal est une macrothrombopénie rarissime qui se caractérise par une agrégation plaquettaire spontanée en absence d'agonistes (11).

THROMBOPÉNIES AVEC PLAQUETTES DE TAILLE NORMALE (FIGURE 1)

En cas de thrombopénie idiopathique avec plaquettes de taille normale, une ponction médullaire sera demandée afin de visualiser l'intégrité de la lignée mégacaryocytaire. Une aplasie ou hypoplasie marquée de cette lignée évoquera une thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale (CAMT) (12), pour autant qu'une cause toxique ait été écartée. Cette maladie est causée par une mutation de c-mpl, récepteur membranaire de la thrombopoïétine. La cytométrie en flux pourra confirmer le diagnostic en mettant en évidence l'absence d'expression de c-mpl sur les plaquettes.

Si la lignée mégacaryocytaire ne semble pas aplasique au médullogramme, on envisagera la thrombocytopénie familiale liée au chromosome 10. Elle est la conséquence d'une atteinte du gène THC2 (10p12). On décrit une absence de maturation normale des mégacaryocytes dans cette pathologie (13).

THROMBOPATHIES SANS THROMBOPÉNIE (FIGURE 1)

La thrombasthénie de Glanzmann est une maladie rare autosomique récessive due à une déficience quantitative ou qualitative de la GpIIb/IIIa jouant un rôle crucial dans l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la fixation du fibrinogène (14). Les tests d'agrégation plaquettaire sont très utiles car la conséquence de ce défaut est une absence d'agrégation avec tous les agonistes classiques (ADP, collagène, acide arachidonique, épinéphrine), mais normale en réponse à la ristocétine (car cette voie d'agrégation est médiée par la fixation de la GPIIb au vWF). Le diagnostic de certitude peut se faire par cytométrie en flux montrant un déficit en CD41 (GpIIb) et en CD61 (GpIIIa).

Quelques cas exceptionnels de déficit constitutionnel en P2Y₁₂, récepteur plaquettaire de l'ADP, ont été décrits (15). Ce récepteur est très bien connu car il s'agit de la cible des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel et ticagrelor). Les tests d'agrégation plaquettaire montreront une impossibilité d'obtenir une agrégation complète et irréversible en présence de très hautes concentrations d'ADP (> 10 µM). La confirmation du diagnostic se fera par l'étude de l'inhibition de l'adénylate cyclase par l'ADP en mesurant l'AMP cyclique plaquettaire.

La maladie du pool vide plaquettaire est une thrombopathie caractérisée par un déficit en granules denses (δ). Elle existe sous forme isolée ou dans le cadre de syndromes héréditaires bien définis (16) : syndrome de Hermasky-Pudlak, syndrome de Chediak-Higashi et syndrome de Jacobsen. La microscopie électronique jouera, bien entendu, un rôle important dans le diagnostic de cette maladie. Le diagnostic peut être confirmé par le test à la mépacrine (cytométrie en flux) utilisant un composé fluorescent ayant une forte affinité pour l'ATP et ADP, permettant une incorporation rapide dans les granules denses. La lumi-agrégométrie est également utile dans la démarche diagnostique et montrera un déficit de sécrétion d'ATP.

De rares déficits en cyclo-oxygénase, en thromboxane synthase ou du récepteur du TxA₂ sont à l'origine de thrombopathies constitutionnelles (17). L'agrégation plaquettaire à l'acide arachidonique sera fortement diminuée.

Enfin, le rarissime syndrome de Scott est une thrombopathie particulière dans le sens où elle est responsable d'une perturbation de la coagulation et non de l'hémostase primaire. Il est dû à une mutation du transporteur ABCA1 assurant la translocation des phosphatidylsérines à la face externe de la membrane plaquettaire (18), apportant ainsi en surface les charges négatives nécessaires à la fixation des facteurs de coagulation. Ce déficit se marquera, donc, par une diminution de la fixation des complexes ténase (VIII-IX) et prothrombinase (V-X) sur la membrane des plaquettes et, ainsi, une perturbation de la coagulation. Le diagnostic pourra être réalisé par cytométrie en flux où on mettra en évidence une diminution de la fixation de l'annexine V, ligand des phosphatidylsérines, après activation plaquettaire.

CONCLUSION

Bien que les thrombopénies et thrombopathies soient un ensemble de pathologies rares,

à la mise au point complexe, il est important d'insister sur l'importance d'un diagnostic adéquat précoce de ces anomalies. En effet, nombre d'entre elles peuvent être responsables de complications d'organes à distance (ex. : syndrome MYH9 et insuffisance rénale chronique, FPS/AML et risque de leucémie myéloïde aiguë), pouvant donc être surveillées par le praticien en cas de diagnostic précoce. De plus, cela permettra d'éviter l'exposition du patient à des traitements inadéquats et potentiellement néfastes pour sa santé (ex. : corticothérapie en cas de diagnostic erroné de purpura thrombopénique idiopathique).

BIBLIOGRAPHIE

- Harkati R, Péters P, Gothot A, et al.— Comment j'explore... les thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 616-619.
- Ochs HD, Thrasher AJ.— The wiskott-aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, 725-738.
- 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.
- Jongmans MCJ, Kuiper RP, Carmichael CL, et al.— Novel RUNX1 mutations in familial platelet disorder with enhanced risk for acute myeloid leukemia: clues for improved identification of the FPD/AML syndrome. *Leukemia*, 2010, **24**, 242.
- Balduini CL, Cattaneo M, Fabris F, et al.— Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica*, 2003, **88**, 582-592.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE.— Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine*, 2011, **90**, 1-18.
- Nurden AT, Nurden P.— The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev*, 2007, **21**, 21-36.
- López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, et al.— Bernard-soulier syndrome. *Blood*, 1998, **91**, 4397-4418.
- Yu C, Niakan KK, Matsushita M, et al.— X-linked thrombocytopenia with thalassemia from a mutation in the amino finger of GATA-1 affecting DNA binding rather than FOG-1 interaction. *Blood*, 2002, **100**, 2040-2045.
- Miller JL, Cunningham D, Lyle VA, et al.— Mutation in the gene encoding the alpha chain of platelet glycoprotein Ib in platelet-type von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**, 4761-4765.
- Okita JR, Frojmovic MM, Kristopeit S, et al.— Montreal platelet syndrome: a defect in calcium-activated neutral proteinase (calpain). *Blood*, 1989, **74**, 715-721.

12. Ihara K, Ishii E, Eguchi M, et al.— Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**, 3132-3136.
13. Drachman JG, Jarvik GP, Mehaffey MG.— Autosomal dominant thrombocytopenia: incomplete megakaryocyte differentiation and linkage to human chromosome 10. *Blood*, 2000, **96**, 118-125.
14. George JN, Caen JP, Nurden AT.— Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*, 1990, **75**, 1383-1395.
15. Cattaneo M.— The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood*, 2011, **117**, 2102-2112.
16. Masliah-Planchon J, Flaujac C, Tapon-Bretonnière J, et al.— Mise au point: la maladie du pool vide plaquettaire. *Ann Biol Clin*, 2008, **66**, 365-369.
17. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al.— A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*, 2006, **135**, 603-633.
18. Zwaal RF, Comfurius P, Bevers EM.— Scott syndrome, a bleeding disorder caused by defective scrambling of membrane phospholipids. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2004, **1636**, 119-128.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr R. Harkati, Service de Biologie Clinique, Clinique Saint-Pierre, Ottignies-Louvain-la-Neuve, Belgique.
Email : rharkati@chuliege.be