

# « Atteinte pulmonaire hématologique et hépatique des téloméropathies »

**Journées du CRMR – Maladies Vasculaires du Foie  
15/06/2017**

**Dr Flore Sicre de Fontbrune  
Hématologie Greffe Hôpital Saint Louis**



# Dyskératoses Congénitales

Table 1. Multisystem clinical features of DC

| Clinical feature/abnormality                                     | % of patients* |
|--|----------------|
| <b>Major/common features</b>                                     |                |
| Abnormal skin pigmentation                                       | 89             |
| Nail dystrophy   | 88             |
| BM failure   | 85.5           |
| Leucoplakia  | 78             |
| <b>Other recognized somatic features</b>                         |                |
| Epiphora   | 30.5           |
| Learning difficulties/developmental delay/<br>mental retardation | 25.4           |
| Pulmonary disease  | 20.3           |
| Short stature  | 19.5           |
| Extensive dental caries/loss                                     | 16.9           |
| Esophageal stricture   | 16.9           |
| Premature hair loss/greying/sparse eyelashes                     | 16.1           |
| Hyperhidrosis  | 15.3           |
| Malignancy   | 9.8            |
| Intrauterine growth retardation                                  | 7.6            |
| Liver disease/peptic ulceration/enteropathy                      | 7.3            |
| Ataxia/cerebellar hypoplasia                                     | 6.8            |
| Hypogonadism/undescended testes                                  | 5.9            |
| Microcephaly   | 5.9            |
| Urethral stricture/phimosis                                      | 5.1            |
| Osteoporosis/aseptic necrosis/scoliosis                          | 5.1            |
| Deafness   | 0.8            |

**118 patients**

\*These percentages refer to 118 DC patients recruited to the registry in London before the identification of any DC genes.

# Dyskératoses Congénitales

| DC subtype         | Approximate % of DC patients | Chromosome location | Gene product |
|--------------------|------------------------------|---------------------|--------------|
| X-linked recessive | 30                           | Xq28                | dyskerin     |
| Autosomal dominant | 5                            | 3q26                | TERC         |
|                    | 5                            | 5p15                | TERT         |
|                    | 10                           | 14q11               | TIN2         |
|                    | < 1                          | 15q14               | NOP10        |
|                    | < 1                          | 5p15                | TERT         |
| A-R                | < 1                          | 5q35                | NHP2         |
|                    | < 1                          | 17p13.1             | TCAB1        |
|                    | 2                            | 16q21               | C16orf57     |
| Uncharacterized*   | 40                           | ?                   | ?            |

- Origine génétique hétérogène
- Présentation & évolution clinique polymorphe
- Corrélation phénotype-génotype
  
- Evolution rapide des modalités diagnostiques
  - ◆ Nombre de gènes
  - ◆ Accessibilité au diagnostic génétique
  - ◆ Situations cliniques

# Etude Rétrospective Nationale

- ✓ **Famille** : adulte et pédiatrique
- ✓ A l'ère de la **génétique** haut débit :
  - **Fréquence réelle de ces pathologies** ?
  - Présentations cliniques initiales ?
  - Proportion et caractéristiques réelle des atteintes d'organes ? Pulmonaire / Hépatique mal
  - Evolution de ces atteintes dans le temps
- ✓ Prise en charge **thérapeutique**
  - Allogreffe à l'ère des nouveaux conditionnements
  - Androgènes : efficacité ? Tolérance ?

# Cohorte Saint Louis – Robert Debré

Tout patient ayant

- Une anomalie constitutionnelle gène téloméropathie
- Pathogène
- Données cliniques & hématologiques suffisantes

99 patients dont 32 analysés

- 21 patients SLS
- 11 patients RdB

# Cohorte Saint Louis – Robert Debré

**Cas Index**  
**21**  
**(63%)**

**Apparentés**  
**12**  
**(37%)**

Ascendant

- 1<sup>er</sup> : 50%
- 2<sup>ème</sup> : 25%

50% Hommes

Age 1<sup>er</sup> spt 18  
[12-23]

Age diag 26  
[15-39]

75% Hommes

Age 1<sup>er</sup> spt 44  
[20-57]

Age diag 50  
[22-60]

30% symptomatiques

58% symptomatiques

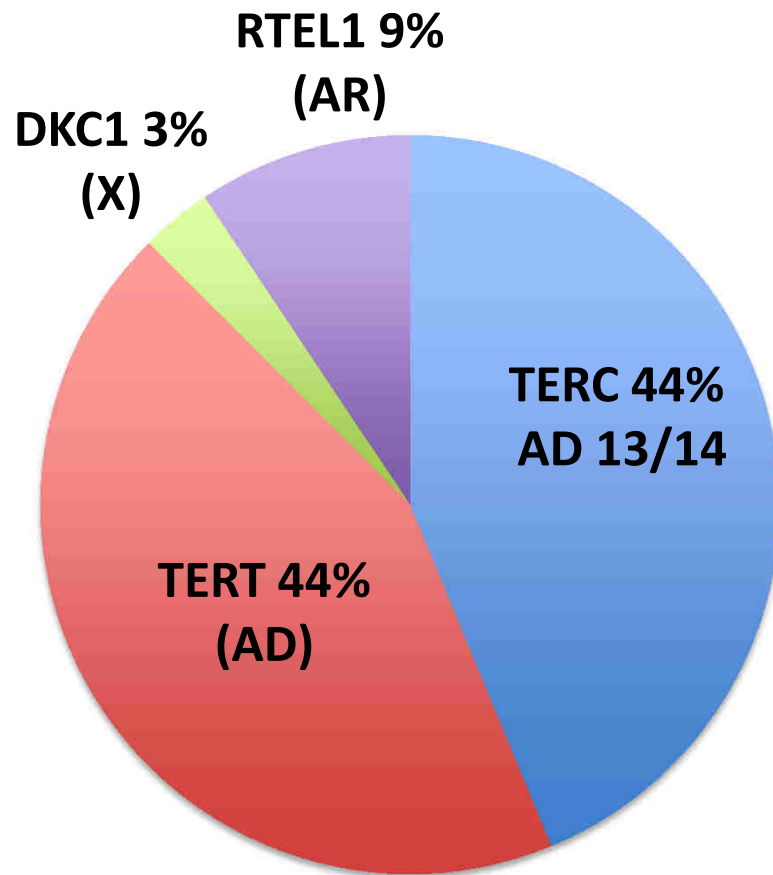
- NFS : 50%
- Foie : 16%
- Chest : 8%

1/3 anomalies cutanées

¼ unguéales

¼ cheveux

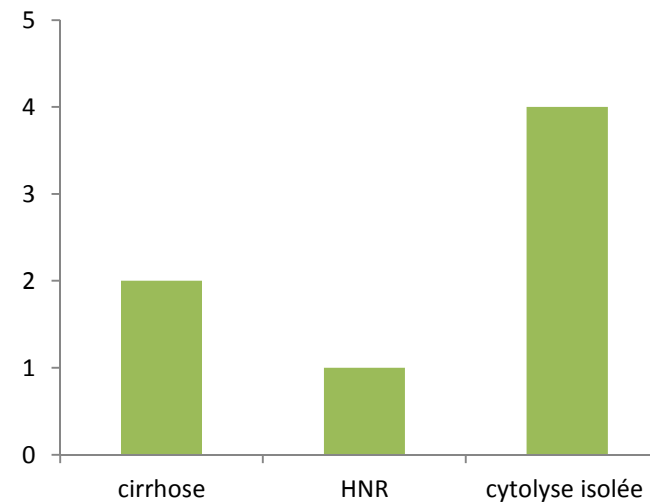
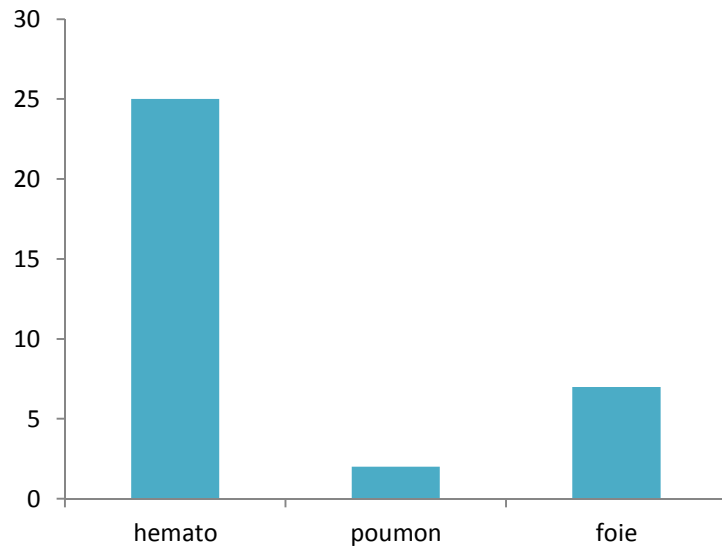
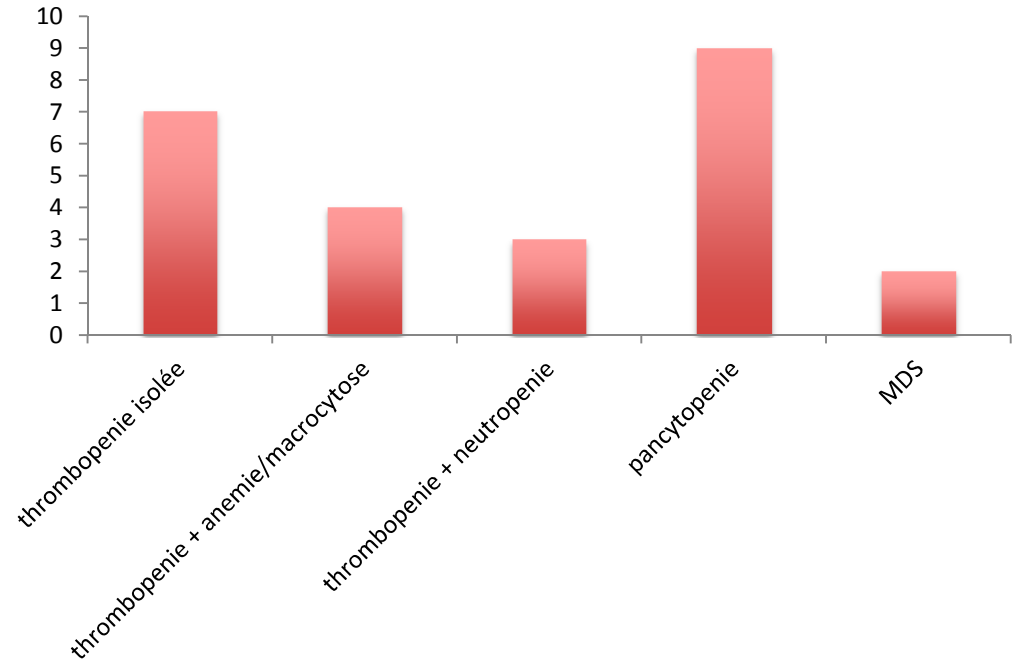
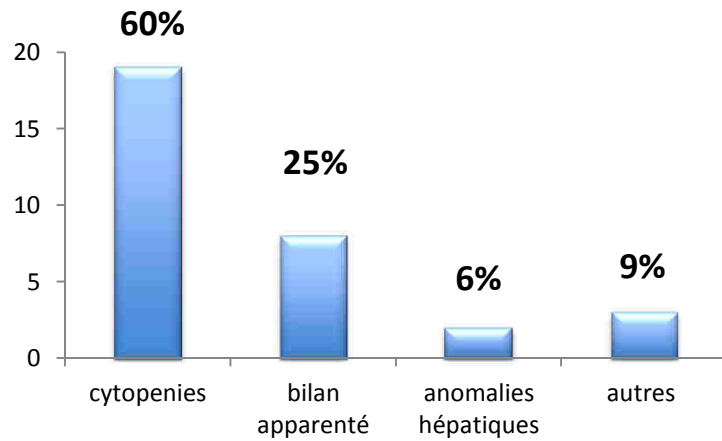
# Génétique



**RTEL1** : pédiatriques  
3,5 ans (0,9-15)  
RCIU  
SNC 2/3  
Hématologique : hypo/aplasie  
Lymphopenie  
Hépatique 1  
Digestive 1  
Décès 1

# Premiers symptômes

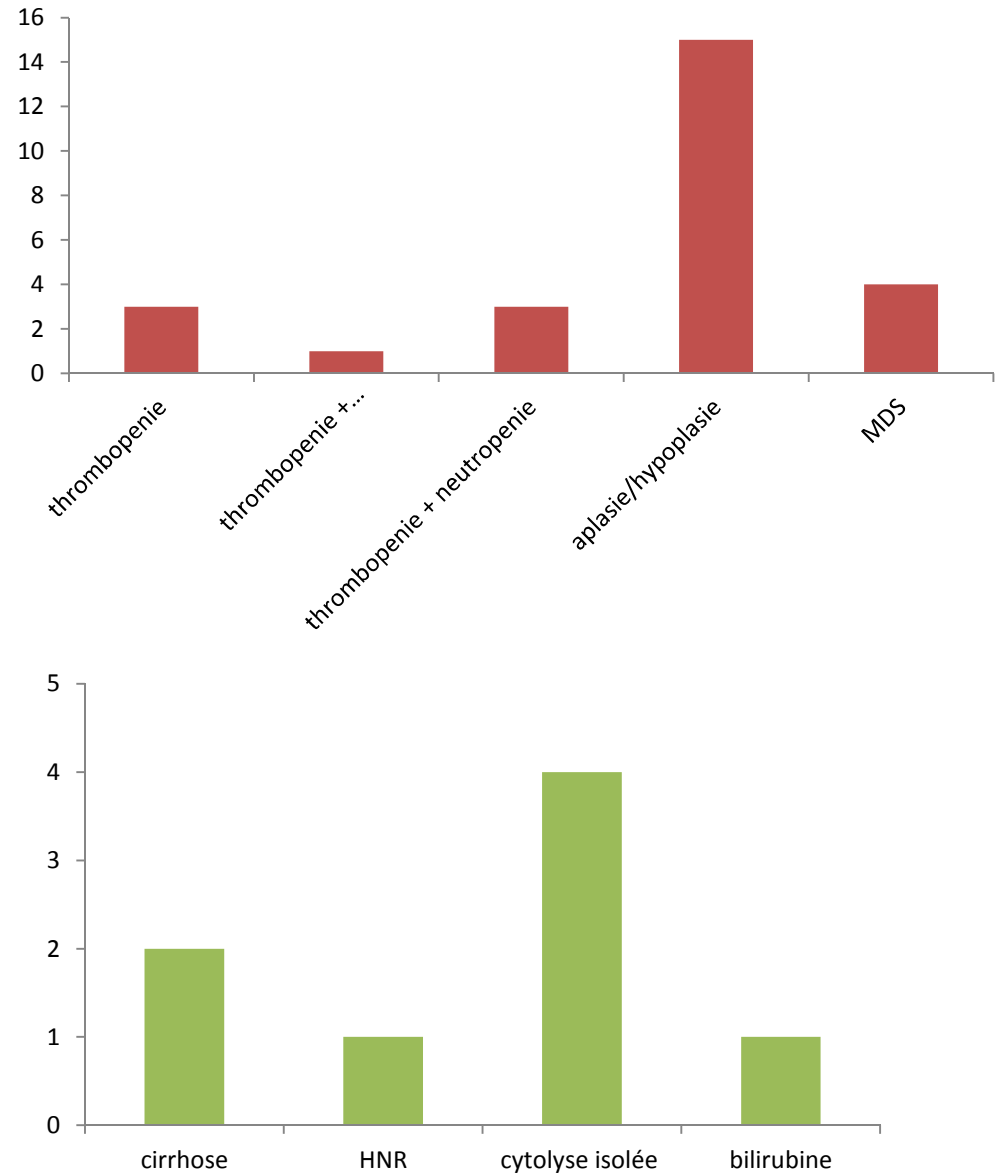
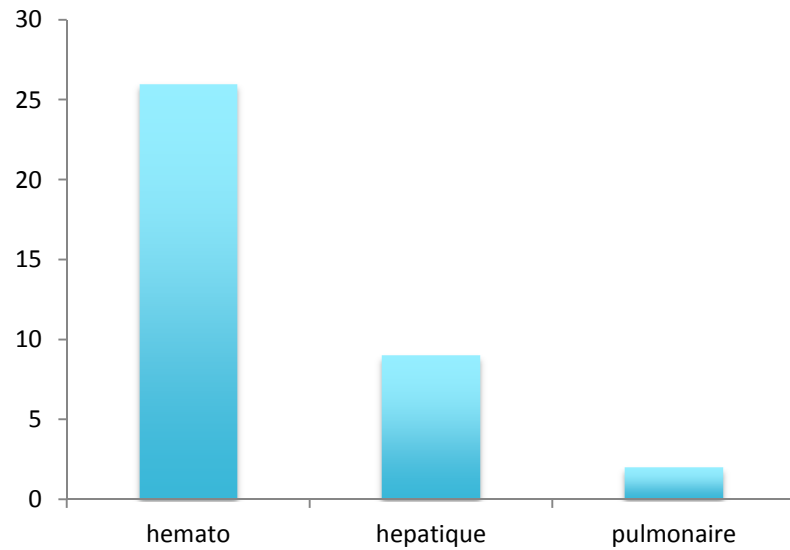
Age médian 21 ans [14-44]



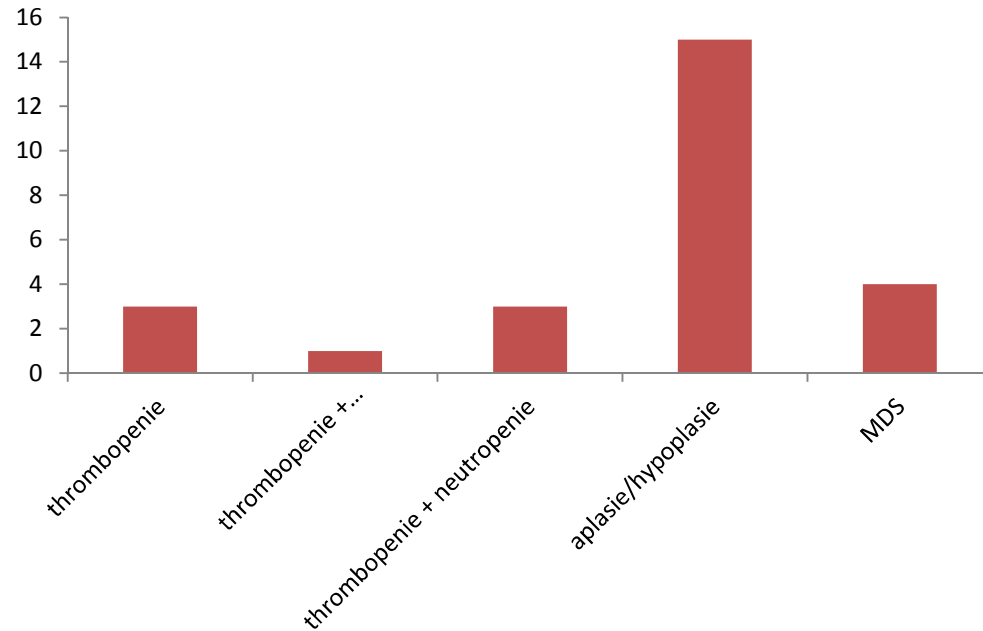


# Diagnostic

Age médian 30 ans [16-46]  
Délai median 18 mois  
Index 41 mois



# Diagnostic



**MDS = 4**

2 RCMD

1 AREB1

1 AREB2

Caryotype complexe 3/4

Hemoglobine 12,3

PNN (G/L) 1,87

Lympho (G/L) 1,19

Plaquettes (G/L) 46,5

Lymphopenique 18 (56%)

Hypogamma 1

Hypergamma 9

# Evolution post diagnostic

Suivi médian post 1 ers symptômes 57 mois [25-152]

**Suivi médian diagnostic 20 mois [13-50]**

- **Hématologique** : type d'atteinte stable
  - Aggravation paramètres hémato
- **Pulmonaire** : 5
  - Sd hepato-pulmonaire 2
  - Dyspnée d'effort 1
  - Baisse DLCO 2
  - DDB 1
  - Reticulations sous pleurales 1
- **Hépatique** : 6
  - Cirrhose 2
  - HNR probable 1
  - Décompensation 2
  - Cytolyse 1
- Ostéoporose 7 (21%)
- Cutanéomuqueuse 3
- Cancers 4
  - LNH Burkitt 1
  - LNH Hodgkin 1
  - Chondrosarcome 1
  - Hépatocarcinome 1

# Allogreffe CSH

6 patients greffés (2012-2016) Flu Edx SAL TBI 2 Gy / FCC

4 MDS : 2 RCMD / 2 AREB post vidaza

2 aplasie

5 Pheno 10/10

1 USPx2

Prise de greffe 100%

Rechute 2 (AREB) : décédés (Poumon/GVHD et rechute)

Hépatique (HNR) + sd hepato-pulmonaire : greffe

hépatique

PID

DDB + atteinte interstitielle

# Traitements Hématologiques hors greffe

9 patients traités / 32

Cytopénies 7

MDS 2 (AREB) : Vidaza, RP

## Traitements

Danatrol 5 (amélioration 2 mais EI, échecs)

EPO+GCSF 1

SAL Ciclo 3 traitements 2 patients (1 succès)

Revolade 2 (échecs)

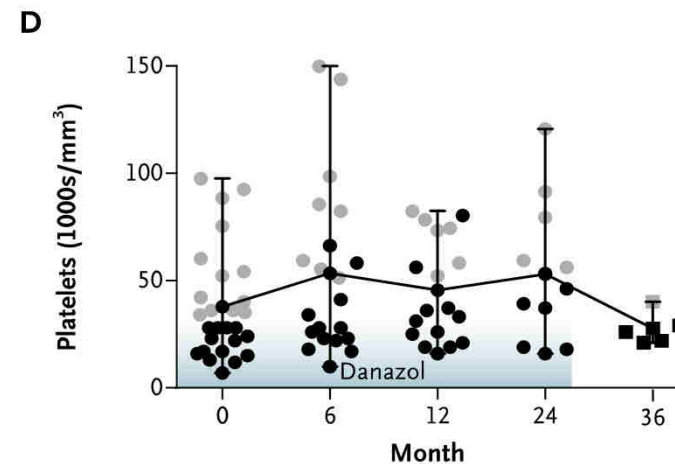
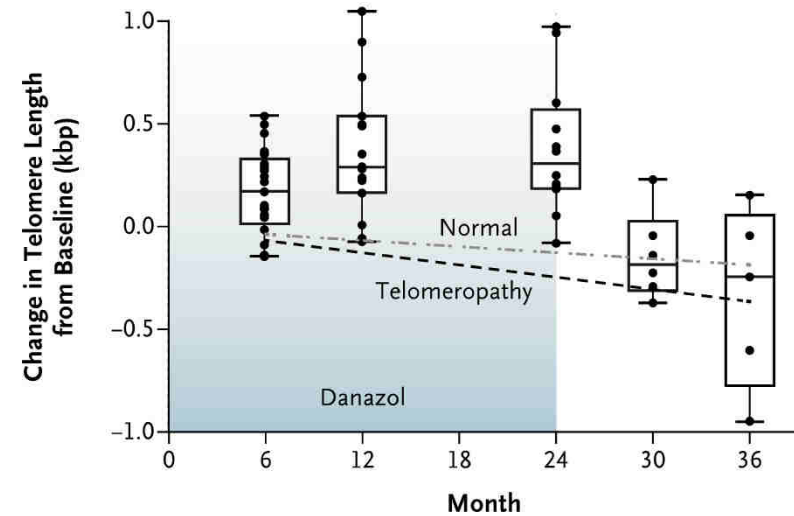
# Androgènes – PHRC Androtelo

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Danazol Treatment for Telomere Diseases

Danielle M. Townsley, M.D., Bogdan Dumitriu, M.D., DeLong Liu, Ph.D.,  
Angélique Biancotto, Ph.D., Barbara Weinstein, R.N., Christina Chen, B.S.,  
Nathan Hardy, B.S., Andrew D. Mihalek, M.D., Shilpa Lingala, M.D.,  
Yun Ju Kim, M.D., Jianhua Yao, Ph.D., Elizabeth Jones, M.D.,  
Bernadette R. Gochuico, M.D., Theo Heller, M.D., Colin O. Wu, Ph.D.,  
Rodrigo T. Calado, M.D., Ph.D., Phillip Scheinberg, M.D.,  
and Neal S. Young, M.D.



(83%) who could be evaluated at 24 months. Known adverse effects of danazol — elevated liver-enzyme levels and muscle cramps — of grade 2 or less occurred in 41% and 33% of the patients, respectively.

# Décès Cohorte

7 patients décédés / 32

FU post 1<sup>ers</sup> symptômes : 254 mois

**FU post diag : 19 mois**

## Causes

- Rechute SMD post allo (2)
- LEMP + pancytopenie (1)
- CHC (1)
- Sepsis sur ILA (1)
- Ischémie mésentérique (1)

# Résumé - 1

- ✓ Délai diagnostique long : 41 mois cas index
- ✓ Thrombopénie (peu de mega)/Macrocytose
- ✓ Hypoplasie/aplasie
- ✓ MDS
  
- ✓ Descendant : sévère & précoce (héματο) (AD)
- ✓ Apparentés : symptomatiques +++
  
- ✓ Allogreffe : FCC
- ✓ Greffe Tandem foie/moelle ?



# Atteinte Hépatique

## A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders Associate with Telomerase Mutations

PLoS ONE

Rodrigo T. Calado<sup>1</sup>\*, Joshua A. Regal<sup>1</sup>, David E. Kleiner<sup>2</sup>, David S. Schrupp<sup>3</sup>, Nathan R. Peterson<sup>1</sup>, Veronica Pons<sup>5</sup>, Stephen J. Chanock<sup>4</sup>, Peter M. Lansdorp<sup>6</sup>, Neal S. Young<sup>1</sup>

November 2009 | Volume 4 | Issue 11 | e7926

| Liver function tests   | Liver histology  |
|--|--|
| (not available)  | <u>Massive necrosis</u> without significant hepatitis; some <u>early fibrosis</u> in areas of parenchymal collapse as well as at the edges of portal areas and around central veins  |
| Bilirubin mildly elevated; albumin mildly decreased          | Hepatocyte variation in cell and nuclear size, and variation in plate width, consistent with regeneration on reticulin stain; CD34 stained positive in sinusoidal endothelial cells; iron heavily accumulated, mainly in hepatocytes in zone 1     |
| Enzymes elevated; normal albumin                             | Hepatic architecture is distorted by <u>bridging fibrosis</u> ; moderate inflammation, hepatitis, and cholestasis  |
| Alkaline phosphatase elevated; normal bilirubin; low albumin | Cirrhosis with foci of lobular inflammation dominated by plasma cells, <u>extensive sinusoidal fibrosis</u> , and Mallory bodies   |
| normal   | Macrovesicular steatosis with foci of lobular inflammation and portal chronic inflammatory infiltrate and mild hepatocellular iron accumulation  |
| Enzymes elevated   | Hepatocytes with mild variation in nuclear size, mild hepatocellular iron accumulation in a pericanalicular pattern, and several zones displaying abnormally widened hepatocyte plates   |
| Enzymes elevated   | <u>Nodular regenerative hyperplasia</u> with zones of small compressed hepatocytes alternating with zones of large hepatocytes with widened plates; CD34 positive in sinusoidal endothelial cells mainly around the portal areas and central veins |

# Atteinte Hépatique

- ✓ Atteinte hépatique sous évaluée
  - gravité sous évaluée sur la biologie (Bili)
  - IRM / FOGD (VO)
  - Biopsie +++ (thrombopénie)
- ✓ Evaluation hépatique systématique avant tout traitement
- ✓ Diagnostic rarement évoqué par les hépatologues
- ✓ Screening, longueur des télomères ?
  - normales population hépato ?