

# Atteintes Hématologiques des Téloméropathies

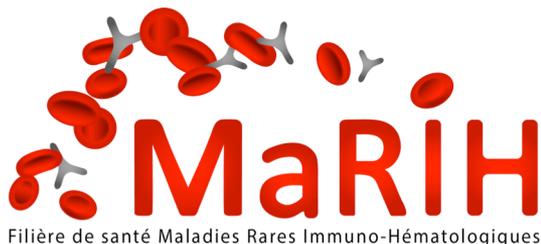
SNFMI

13 décembre 2018 – Paris

Dr Flore Sicre de Fontbrune

Hématologie Greffe – Hôpital Saint Louis – Paris

Centre de Référence des Aplasies Acquises et Constitutionnelles

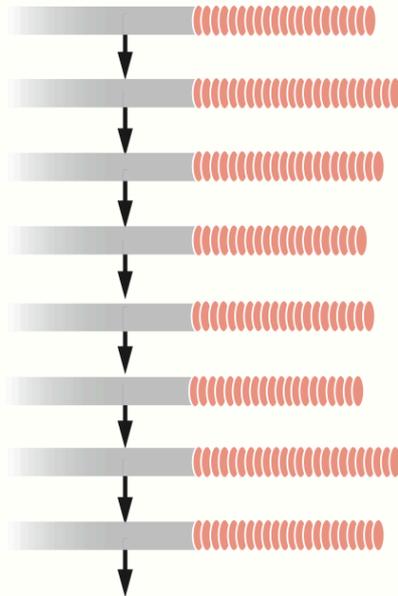
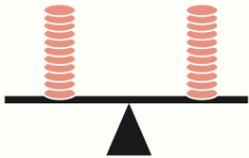


# Téломères

**B**

**Abundant telomerase** as cell divides

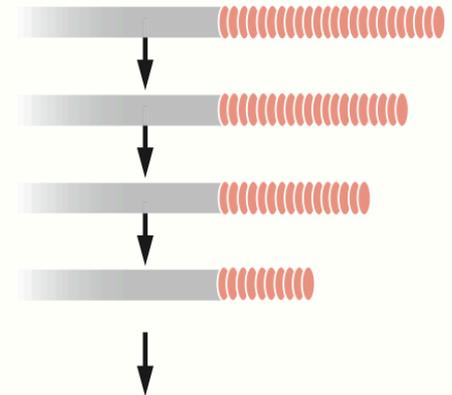
Addition and shortening stay balanced



**Cells keep dividing**  
Most human cancers

**C**

**Insufficient telomerase** as cell divides



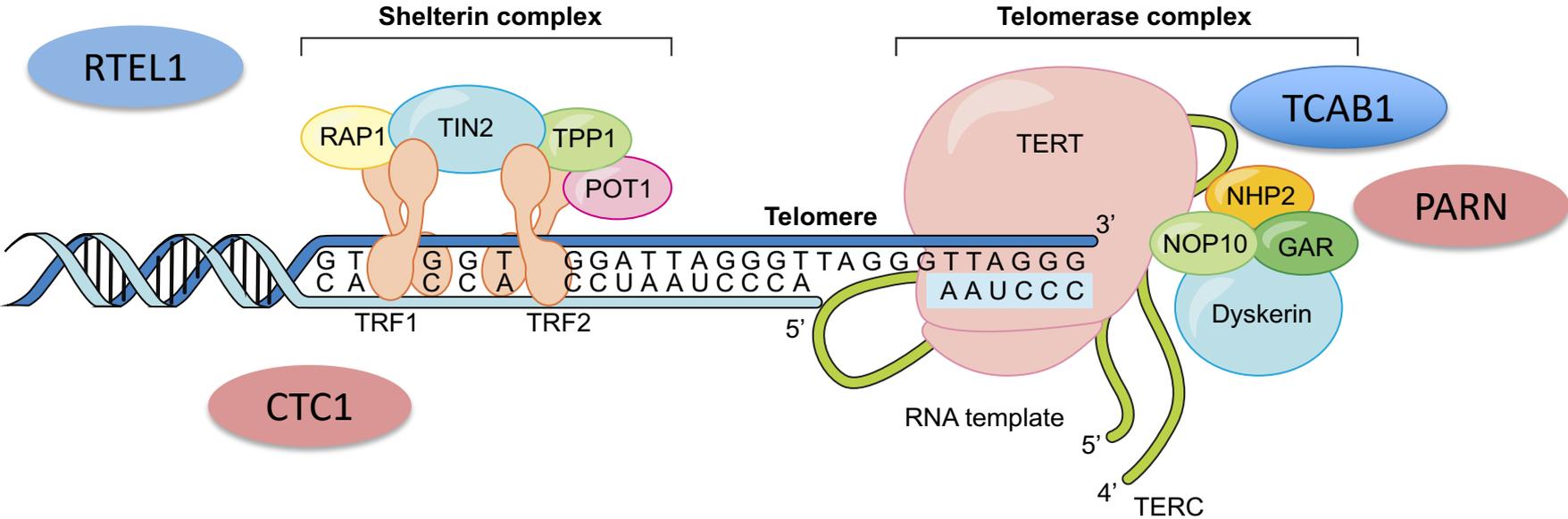
**Cell division STOPS after a delay**  
Senescence; cell malfunctions; genomic instability  
Mitochondrial malfunction, pro-inflammatory,  
tumorigenic factors

Raccourcissement excessif des télomères



Senescence & Instabilité Génétique

# Complexe Télomérique



# De la Dyskératose Congénitale aux Téloméropathies

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/ 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  
Dyskératose

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

# De la Dyskératose Congénitale aux Téloméropathies

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
A-R	< 1	15q14	NOP10
	< 1	5p15	TERT
	< 1	5q35	NHP2
	< 1	17p13.1	TCAB1
	2	16q21	C16orf57
Uncharacterized*	40	?	?

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

# De la Dyskératose Congénitale aux Téloméropathies

Disorder	Key clinical features <sup>a</sup>
Dyskeratosis congenita (DC)	Mucocutaneous triad of nail dysplasia, abnormal skin pigmentation (hyper/hypopigmented, lacy, reticular pigmentation), and oral leukoplakia. BMF, PF, PAVM, liver disease, avascular necrosis of hips or shoulders (or both), urethral stenosis, lacrimal duct stenosis, esophageal stenosis, HNSCC, MDS, AML, and/or developmental delay. Traditional diagnosis of DC: classic triad or one of the triad, BMF, and two other findings <sup>7</sup> .
Revesz syndrome	Features of DC plus bilateral exudative retinopathy. Intracranial calcifications and developmental delay also reported.
Hoyeraal Hreidarsson syndrome	Features of DC plus cerebellar hypoplasia. Immunodeficiency has been reported as presenting problem.
Coats plus	Bilateral retinopathy, intracranial calcifications, leukodystrophy, anemia, osteopenia, and poor bone healing
DC-like	BMF, AA, MDS, or PF occurring in presence of at least one other DC-associated feature or family history suspicious of DC
Aplastic anemia	Progressive multi-lineage cytopenias, non-immune mediated. May occur in the absence of DC-associated features.
Myelodysplastic syndrome	Cytopenias with cellular dysplasia or clonal chromosomal translocations or both. May occur in the absence of DC-associated features.
Acute myeloid leukemia	May progress from MDS or aplastic anemia. May occur in the absence of DC-associated features.
Pulmonary fibrosis	May occur in the absence of DC-associated features.
Liver fibrosis	Non-alcoholic, non-infectious liver disease. May occur in the absence of DC-associated features.
Familial melanoma	Multiple family members with melanoma, often early age at onset
Familial lymphoproliferative disease	Multiple-affected family members with chronic lymphocytic leukemia, or non-Hodgkin lymphoma

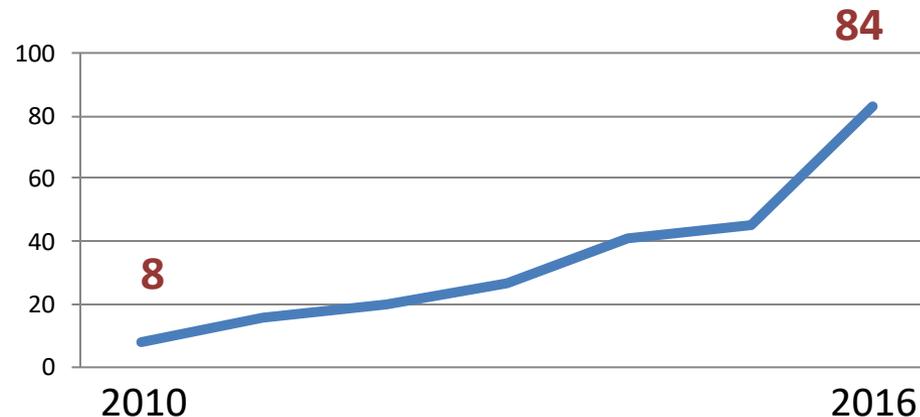
Autres ...

# De la Dyskératose Congénitale aux Téloméropathies

---

## Evolution rapide des modalités diagnostiques

- ◆ Nombre de gènes identifiés
- ◆ Accessibilité au diagnostic génétique
- ◆ Situations cliniques de plus en plus atypiques



Nombre de cas  
diagnostiqués  
annuellement

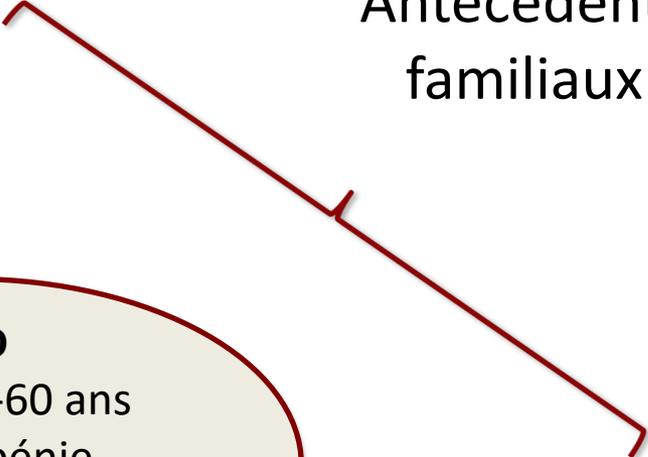
Dr Kanenngiesser

- Origine génétique hétérogène
- Présentations & Evolutions cliniques polymorphes
- Corrélation phénotype-génotype ? Anticipation ? Environnement ?

# Circonstances diagnostiques hématologie adulte

---

Antécédents  
familiaux



## **Aplasie – Hypoplasie**

Jeunes adultes < 35 ans  
Thrombopénie  
Pigmentations/canitie

## **SMD**

Adulte 40 -60 ans  
Pancytopénie  
Pigmentation/canitie  
FP (PIC)

## **Thrombopénie**

Bilan de FP  
Hépatopathie  
Enquête familiale

# Téломéropathies : Hématologie adulte

---

35 cas index diagnostiqué à l'âge adulte

- Age médian 1<sup>ers</sup> symptômes rapportés 31 ans
- Age médian diagnostic 40 ans

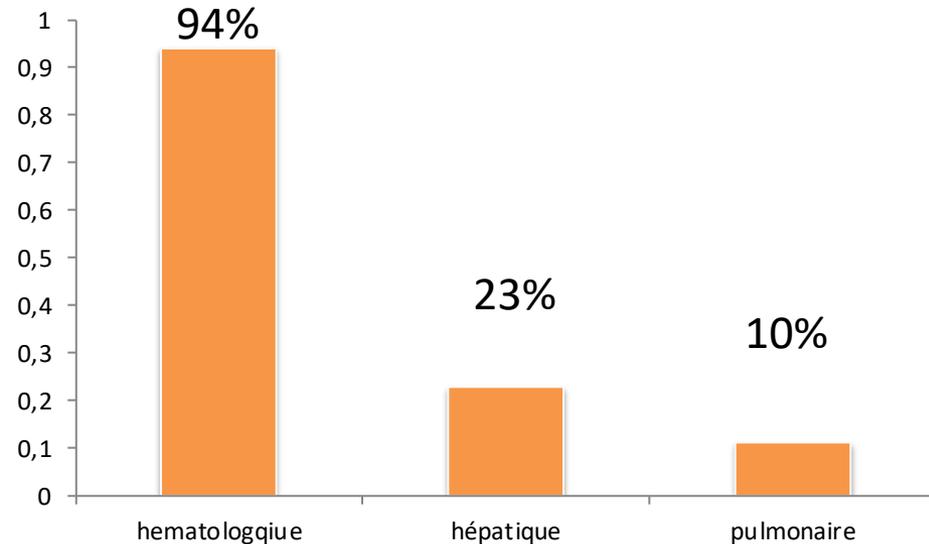
NFS diagnostic

- Hb 10,6, VGM 110
- PNN 1,6
- Plaquettes 48 G/L

Télomères < 1<sup>er</sup> percentile : 24/24

Génétique

- 51% TERC
- 40% TERT
- 1 DKC
- 2 TINF2



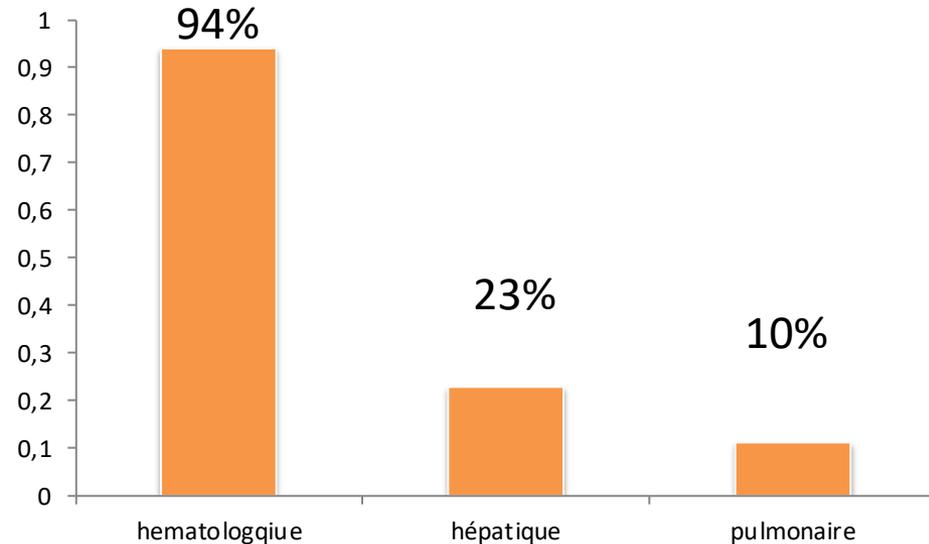
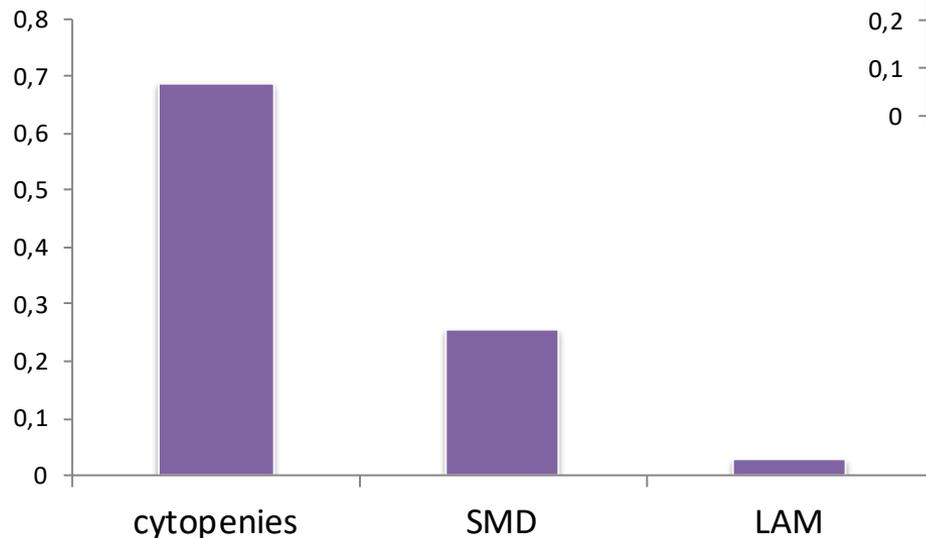
# Téломéropathies : Hématologie adulte

35 cas index diagnostiqué à l'âge adulte

- Age médian 1<sup>ers</sup> symptômes rapportés 31 ans
- Age médian diagnostic 40 ans

NFS diagnostic

- Hb 10,6, VGM 110
- PNN 1,6
- Plaquettes 48 G/L



**42% décédés**

**Médiane 23 mois après diagnostic**

**(FU vivant 40 mois)**

# Téломéropathies : SMD/LAM, n=9

---

## Tous au diagnostic de téломéropathie

Age médian au diag 53 ans (32 à 75)

1<sup>ers</sup> symptômes 42,8 ans (cytopénies 7/9 , hépatique/pulmonaire)

**TERT n=4, DKC1 n=1, TERC n=3, TERC+TERT n=1**

- 8 SMD : 3 AREB, 5 RCMD
- 1 LAM
- 5 caryotypes complexes
- 2 caryotypes normaux
- 1 caryotype de pronostic intermédiaire
  
- 2 PID associées et 1 HNR

# SMD/LAM Traitements

---

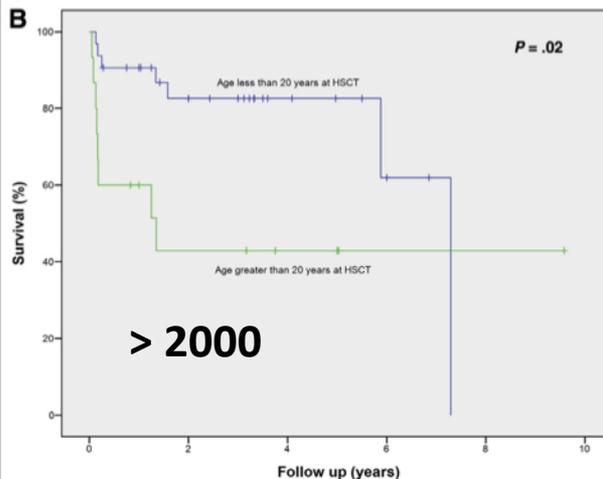
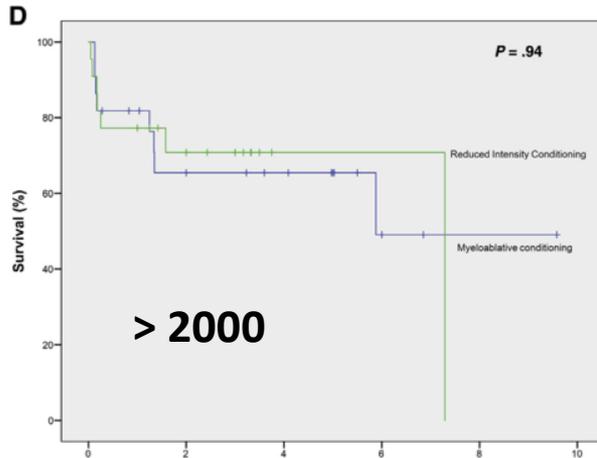
- 2 Vidaza (3 à 6 cures pour AREB) avec clairance blastique
- 1 patient allogreffé d'emblée RCMD
- 1 surveillance seule : RCMD stable
- Soins palliatifs/ support
  
- 3 patients allogreffés
  - 2 décédés de rechute ( médiane 3 mois post allogreffe)
  - 1 en vie rechute AREB après TH
  
- 2 pts en vie 63 mois et 25 ans après diagnostic

# Téломéropathies : allogreffe de CSH

**2010-2018**  
 8 adultes allogreffés  
 4 décédés (18 mois)  
 4 en vie (37 mois)

## Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature

*P. Barbaro, A. VEDI / Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 1152–1158*



Cause of Death	Conditioning Regimen	Number (% of All Patients in Category)	Median Time to Death (yr)
<b>All Patients</b>			
	Myeloablative (n = 72)	44 (61)	
	RIC (n = 29)	10 (34)	
<b>Specific cause of death</b>			
Pulmonary disease	Myeloablative	10 (14)	7.5
	RIC	1 (3)	7.29
Infection	Myeloablative	7 (10)	.08
	RIC	5 (17)	.08
Nonengraftment	Myeloablative	8 (11)	.23
	RIC	1 (3)	.18
Hemorrhage	Myeloablative	6 (8)	.21
	RIC	1 (3)	5
Liver disease	Myeloablative	4 (6)	8
	RIC	1 (1)	1.25
GVHD	Myeloablative	3 (4)	.33
	RIC	2 (3)	.25
Unknown	Myeloablative	2 (3)	.17
	RIC	1 (3)	4.5
Vascular	Myeloablative	2 (3)	.15
	RIC	1 (3)	5



Factor	OR	95% CI	P
<b>Multivariate analysis</b>			
Age >20 yr at HSCT	3.1	1.07-9.16	.04
Alternate donor	5.3	1.10-25.20	.04
Myeloablative conditioning	1	.36-2.93	.97

# Téломéropathies : androgènes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

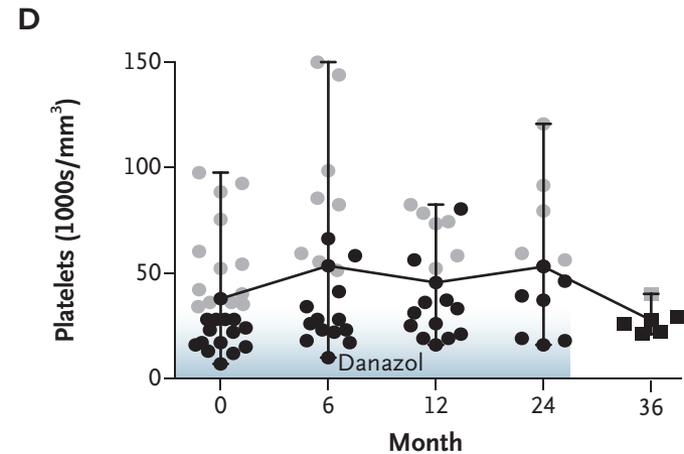
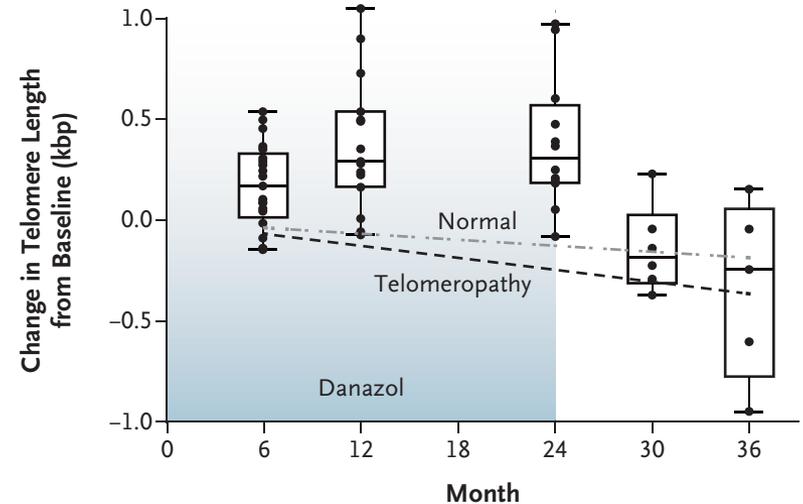
## Danazol Treatment for Telomere Diseases

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.

### Réponse hématologique

- 3 mois : 19/24 (79%)
- 6 mois : 17/81 (81%)
- 12 mois : 14/18 (78%)
- 24 mois : 10/12 (83%)

(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.



# Longueur des télomères

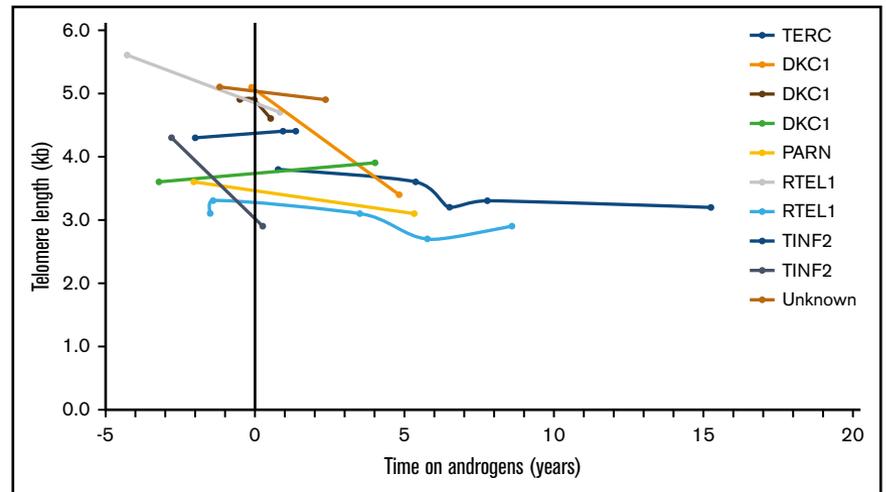
Similar telomere attrition rates in androgen-treated and untreated patients with dyskeratosis congenita

KHINCHA et al

12 JUNE 2018 · VOLUME 2, NUMBER 11



Feature*	DC patients treated with androgens (n = 10)	DC patients never treated with androgens (n = 16)
Median age at baseline TL measurement (range), y	7 (3-46)	21 (0-48)
Median age at most recent TL measurement (range), y	13.5 (3-48)	27 (3-60)
Median follow-up time (range), y	5 (1-15)	6 (2-15)
Male:female	9:1	3:1



**Table 3. Median annual TL change in androgen-treated and untreated participants by leukocyte subset**

Leukocyte subset	Total granulocytes	Total lymphocytes	CD45 <sup>+</sup> lymphocytes	CD45 <sup>-</sup> lymphocyte	CD20 <sup>+</sup> lymphocytes	CD57 <sup>+</sup> lymphocyte
<b>Median annual TL change in bp (range in bp)</b>						
Androgen-treated	-27 (-678 to +954)	-62 (-343 to +41)	-69 (-581 to +55)	-89 (-384 to +89)	-69 (-387 to +296)	-118 (-1118 to -13)
Untreated	-89 (-263 to +1346)	-76 (-465 to +282)	-87 (-413 to +55)	-52 (-51 to +130)	-79 (-413 to +27)	-62 (-404 to +279)
<i>P</i>	.66	.71	.96	.96	.79	.32

# Téломéropathies : androgènes

---

Données rétrospectives cohorte française :

- 1 pt TERC en **RP** stable à 4 ans de l'arrêt du Nilevar
- 1 pt DKC **RP** avec cytopénies profonde persistante mais espacement des transfusions
  - > arrêt 7 mois, progression hépatique sévère avec HTTP et IHC
- 1 pt TERC **RP** avec cytopénies profonde persistante mais espacement des transfusions,
  - > intolérance hépatique et digestive et CHC : stop
- 1 pt TERC **échec** danazol, réponse partielle mais persistante Nilevar (thrombopénie 25 G/L persistante)
- 1 pt TERC, pancytopénie refractaire : **échec** danazol 6 mois
- 1 pt TERT, pancytopénie : danazol 1 mois puis **EII**
  - > cytolyse 10 N : stop
- 1 pt TERT, pancytopénie + MAT : **RP** (transfusion)
  - > arrêt pour récurrence des cytopénies 7 mois
- 1 pt TERT, MDS hypoplasique, **échec** à 2 mois
- 1 pt TERC, aplasie modérée d'aggravation progressive, **echec**

# PHRC – ANDROTELO : septembre 2018

---

## 20 patients Hémato

Hb < 8 g/dL ou tf CG  
Plaquettes < 20 G/L ou tf CPA  
PNN < 0,5 G/L  
Pas de projet allogreffe

## 20 patients Pneumo

Fibrose > 10% scanner  
Pas d'inscription liste TP

## Pas de CI aux androgènes

Atteinte hépatique sévère  
Thrombose  
Pathologie prostatique  
Tumeur maligne

**Danazol 12 mois 800 mg/j**

Critères de réponse principal clinique 12 mois :

- Baisse < 5% de la capacité vitale forcée
- Réponse hématologique globale

(Tolérance hépatique ++)

Suivi long terme dans le cadre des CRM

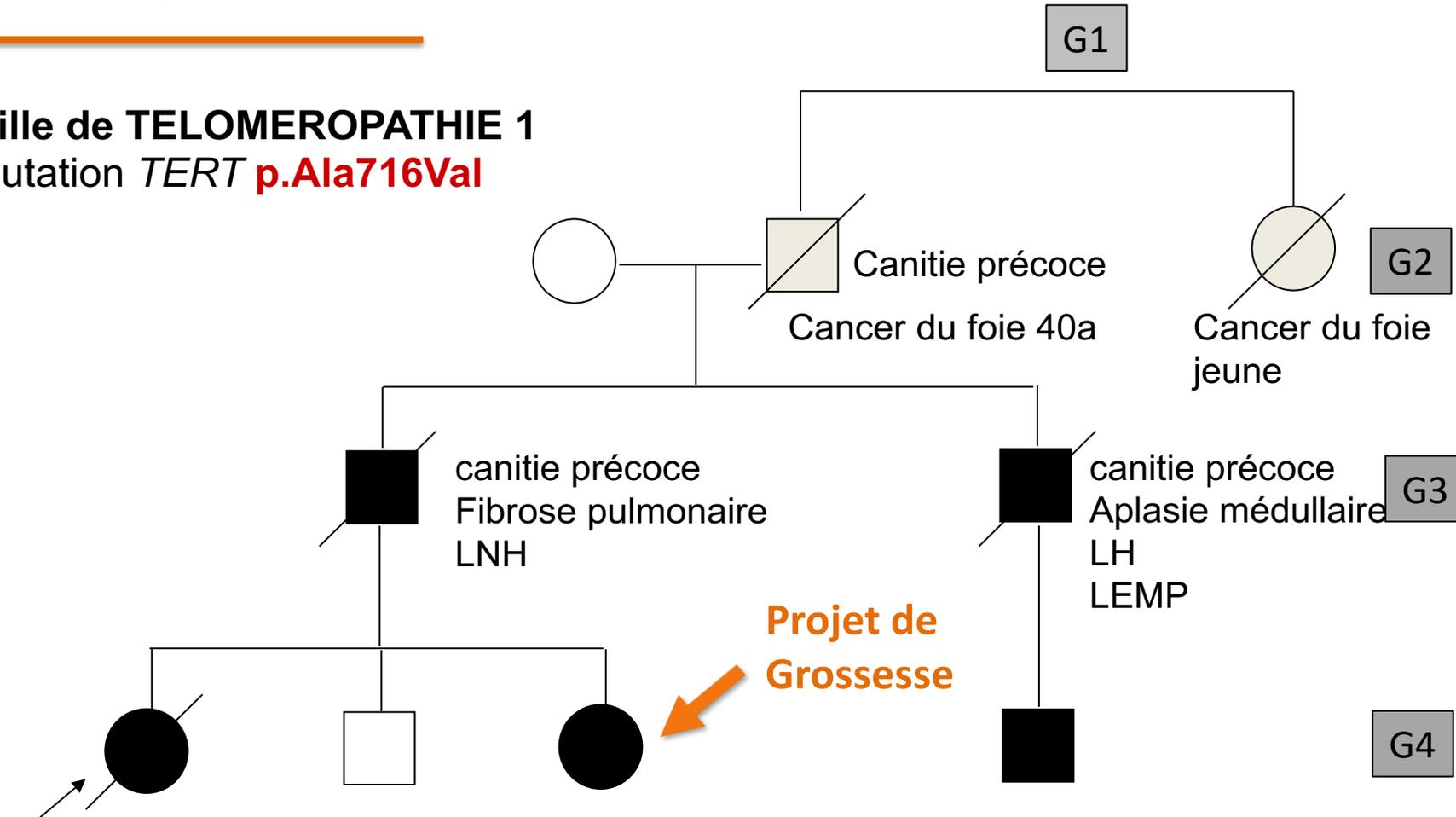
# Téломéropathies : prise en charge à l'âge adulte

---

- Surveillance ++
- Dépistage des atteintes extra hématologiques
  - Hépatique / Pulmonaire
  - Stomato, risque de cancer
  - Ostéoporose
- Fertilité et grossesse
- **Enquête familiale et conseil génétique : difficile ++**
  - Dépistage des apparentés
  - Descendants : enfants et petits enfants
  - DPN : problème double héritabilité
  - Prise en charge psychologique

# Problématiques adulte

## Famille de TELOMEROPATHIE 1 Mutation *TERT* p.Ala716Val



**p.Ala716Val +/-**  
**Diag 28a**

Canitie précoce  
**Aplasie médullaire**  
Hypopigmentation

**p.Ala716Val +/-**  
**Diag 30a**

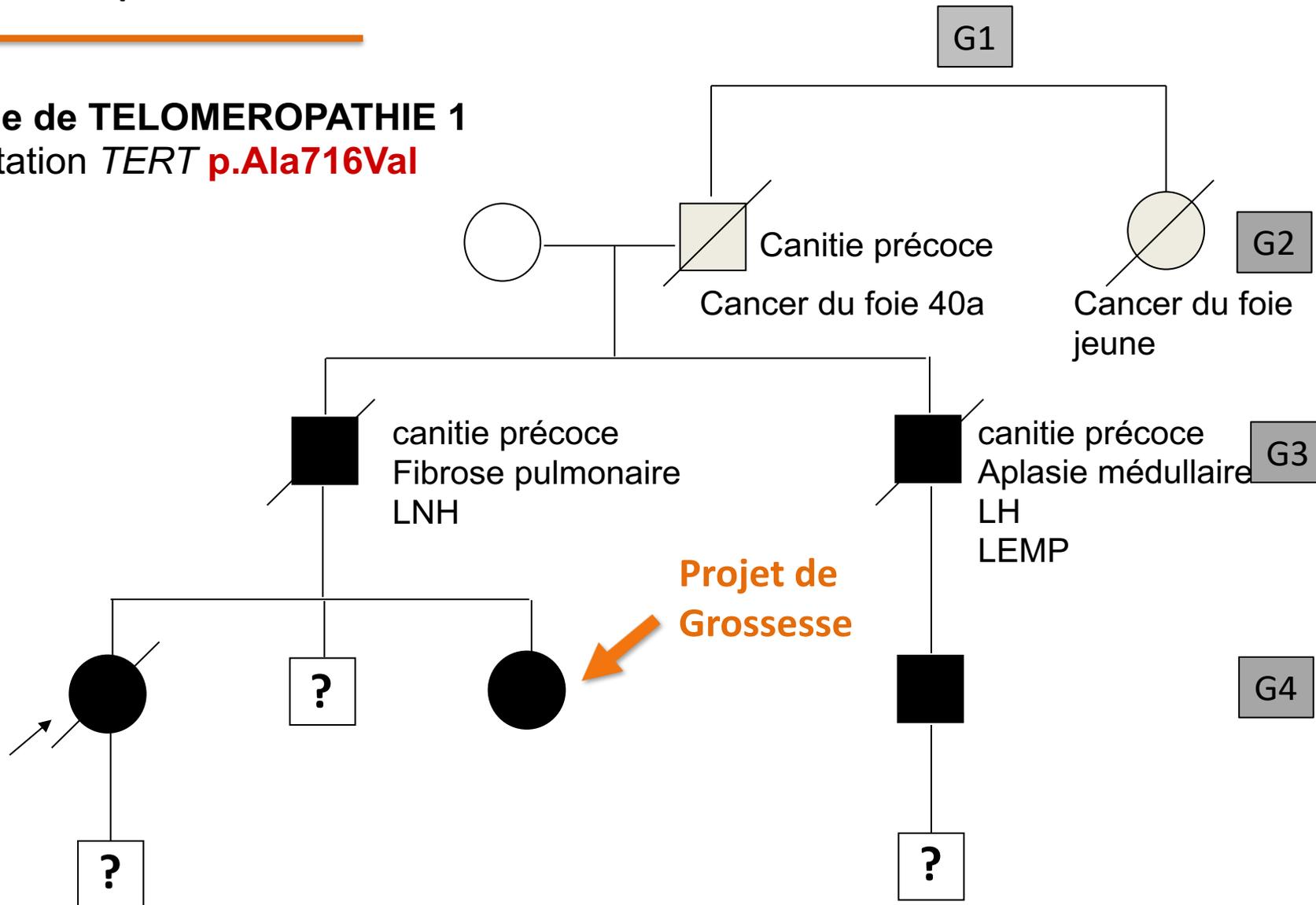
Discrète  
Hypopigmentation  
Taille des télomères ↓

**p.Ala716Val +/-**  
**Diag 35a**

Canitie précoce 19a  
**Pancytopénie**  
Taille des télomères ↓

# Problématiques adulte

Famille de **TELOMEROPATHIE 1**  
Mutation *TERT* **p.Ala716Val**

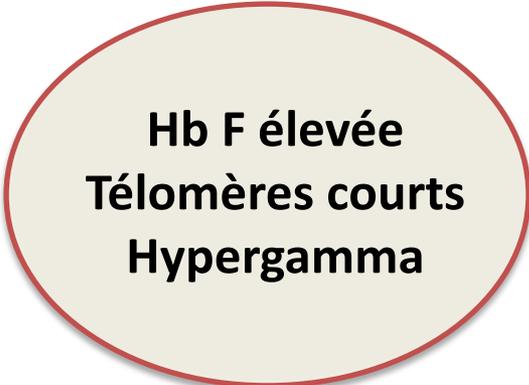


# Téломéropathies : Hématologie

---

## Quand y penser chez adulte ?

- Hypoplasie, Thrombopénie & Macrocytose
- MDS du sujet jeune (< 50 ans)
- ATCD hémato famille : thrombopénie, SMD/LAM
- ATCD fibrose pulmonaire, Hépatopathie, Cancer Foie
- Canitie précoce
- Hypo et/ou hyperpigmentation
- Leucoplasies buccales
- Ostéoporose sévère
- EP ?
- LNH ?



**Hb F élevée  
Télomères courts  
Hypergamma**

# Longueur des télomères & diagnostic téloméropathie

---

- Longueur < 1<sup>er</sup> percentile pour population de même âge (Ethnie ? Sexe ?)
  - Pts avec téloméropathie & atteinte hématologique sévère
  - Pts avec AA acquise typique (AA post hépatitique)
  - Pts avec IBMF autres que téloméropathies (FA, SDBS, GATA2, SRP72..)
- Autres écueils :
  - Pts âgés (population témoins restreinte) : < 10<sup>ème</sup> percentile ?
  - Pts SMD ou avec blastose circulante
  - Pts traités par chimiothérapie
- Devant un tableau clinico-biologique évocateur avec génétique
- Coût : 414 euros ...

# Observatoire national des insuffisances médullaires

## RIME

Base de données clinico-biologiques prospective et rétrospective avec constitution  
d'une collection d'échantillons biologiques

Coordination : Régis Peffault De Latour et Flore Sicre de Fontbrune  
Hôpital Saint Louis, Paris

Centre de référence aplasies médullaires acquises et constitutionnelles  
Sous égide de la filière MaRIH

Hôpital Saint Louis  
Hôpital Robert Debré

**Dr T Leblanc**  
**Pr R Latour**  
**Pr JH Dalle**  
**Pr G Socié**



**Dr A Plessier**  
**Dr PE Rautou**

Hôpital Beaujon

Hôpital Bichat

**Dr R Borie**  
**Pr B Crestani**  
**Pr H Mal**



*Centre de Référence  
des Maladies  
Pulmonaires Rares*

**Dr C Kannengiesser - Hôpital Bichat**  
**Dr E Lainey - Hôpital Robert Debré**