Laboratoire d'Hématologie-Oncologie
Service de pédiatrie

Pediatric Hematology Research Lab
CHUV – Lausanne - Switzerland

Vème Journée “De l’enfance à l’âge adulte”:
Hématologie – Sion 2017

Cytopénies congenitales de l’enfant

PD Dr Raffaele Renella MD PhD
Médecin associé & Chef du laboratoire de recherche LHOP

UNIL | Université de Lausanne

Plan de la présentation

Memory-2 (Yue Minjun, 2000)

1. Deux cas cliniques avec présentation commune mais histoires différentes…

2. Eléments de classification et pathogénèse des cytopénies congénitales de l'enfant

3. Conclusions

Un enfant pas comme les autres…

Enfant de 4 ans avec retard de croissance staturo-pondérale (P3 depuis la naissance, en rupture de courbe) et psychomoteur (ne parle pas, a marché à 2.5 ans).

Doit commencer l'école… un bilan s'impose!

Votre collègue de cabinet a fait une formule sanguine, qui montre une hémoglobine a 105 g/l et des plaquettes à 100 G/L.

Votre collégue est en vacances et le patient vient vous voir pour état fébrile…

QUELLE ANAMNESE?
QUEL EXAMEN PHYSIQUE?
QUELS EXAMENS DE LABORATOIRES?

Un peu plus de détails…

NAT: Grossesse BSH, mère de 38 ans G4A3P1, IVF avec ICSI, RCIU avec croissance au limites du P3 mais grossesse harmonieuse, ictère néonatal avec besoin de photothérapie.

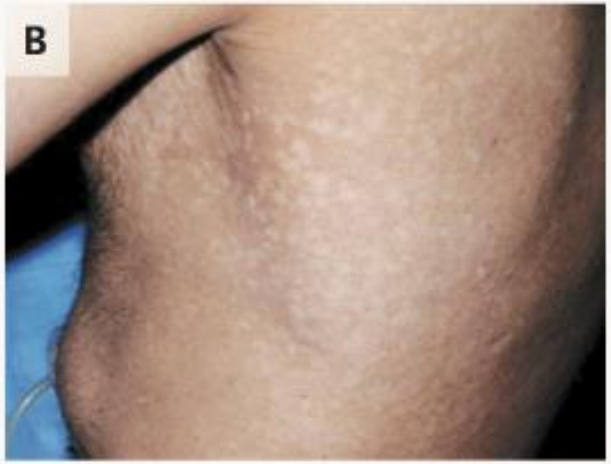
Depuis: 5-6 OMA/an, 1-2 épisodes de bronchite spastique (1 hospitalisation) avec ATB et bronchodilatateurs topiques.

Vacciné. Pas de médication chronique.

AF: grand-père paternel décédé de fibrose pulmonaire, oncle paternel décédé à l'âge de 18 ans d'infection.

Vous examinez l'enfant

Anomalies des ongles



Anomalie de pigmentation cutanée

Lésions buccales et malformations dentaires

Un laboratoire complet

Hb 105 g/l
Réticulocytes 10%0
Leucocytes 2.5 G/L
Thrombocytes 70 G/L

ANC 1200
ALC 800

MCV 105 fl

AST 150, ALT 80

HbF 15%

Frottis sang périphérique:
Neutrophiles polységmentés avec macrocytose.
Erythrocytes avec macrocytose.

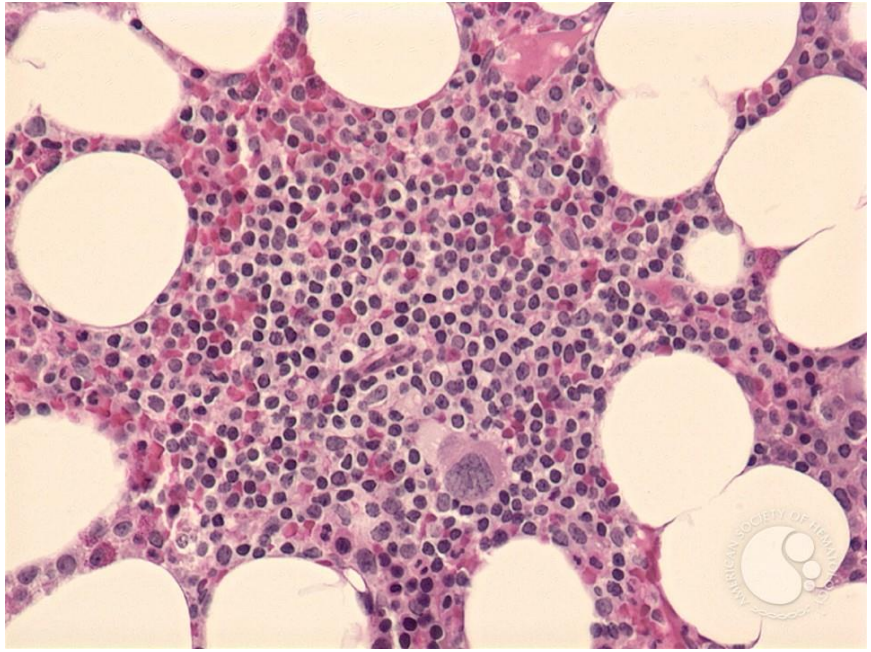
Radiographie du thorax avec infiltrat diffus bilatéral.

US abdominal avec parenchyme cirrhotique NOS.

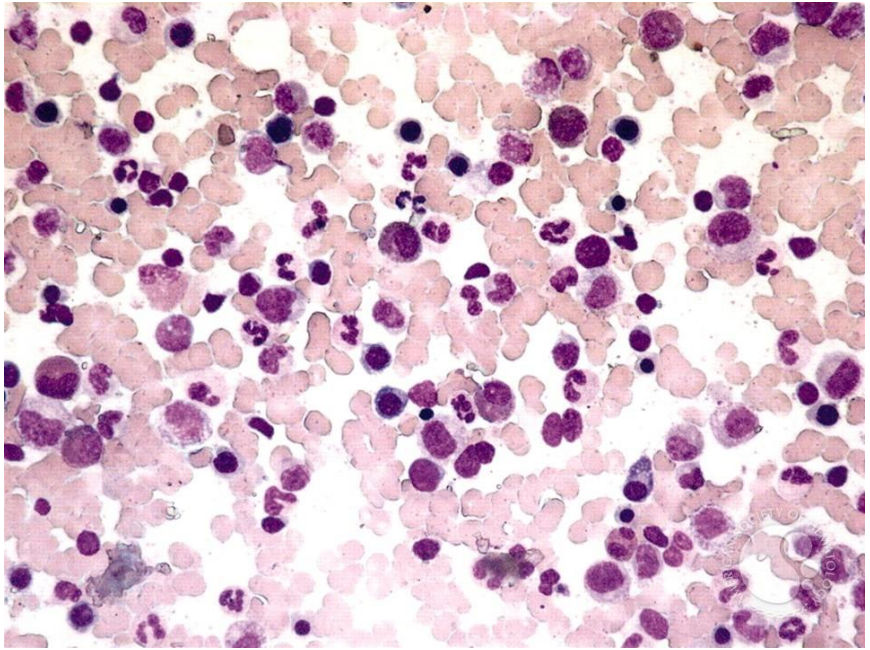
Sérologies normales
(CMV/EBV/Parvo IgG pos, IgM nég)

WHAT NEXT ?

Un examen de moelle s'impose

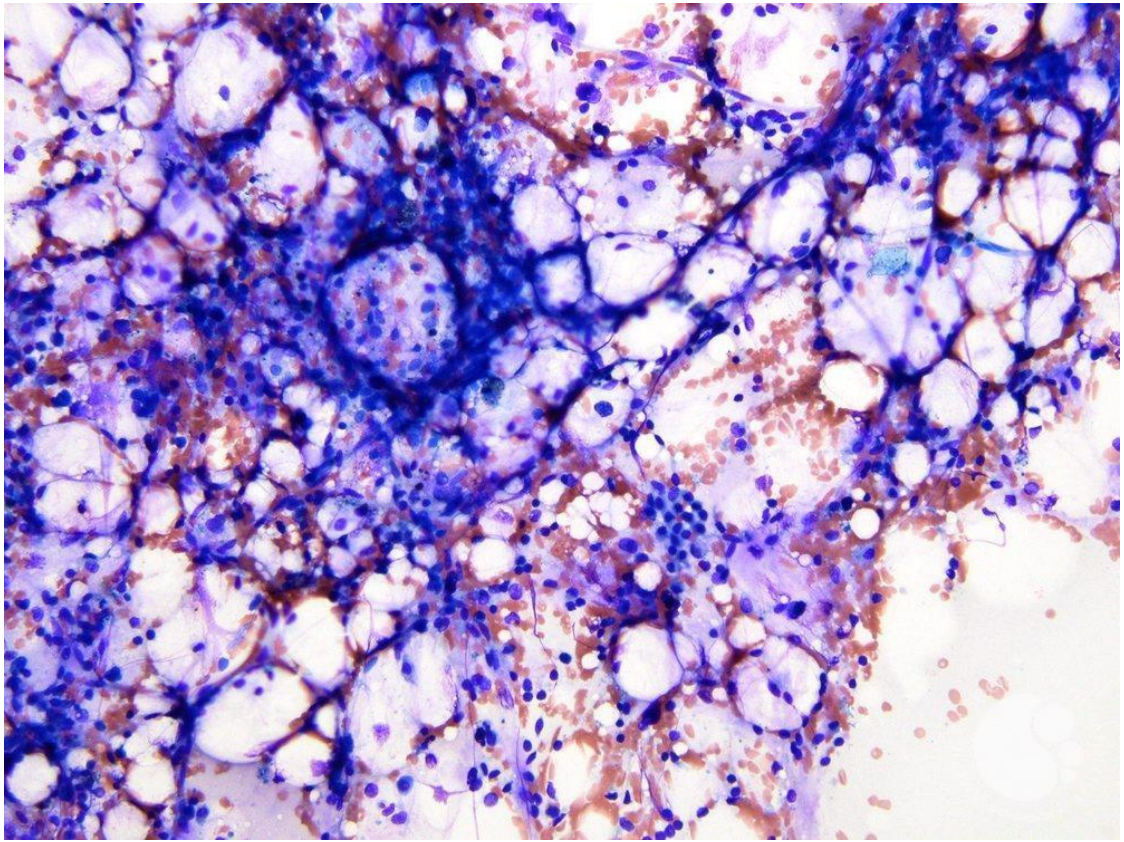


Biopsie

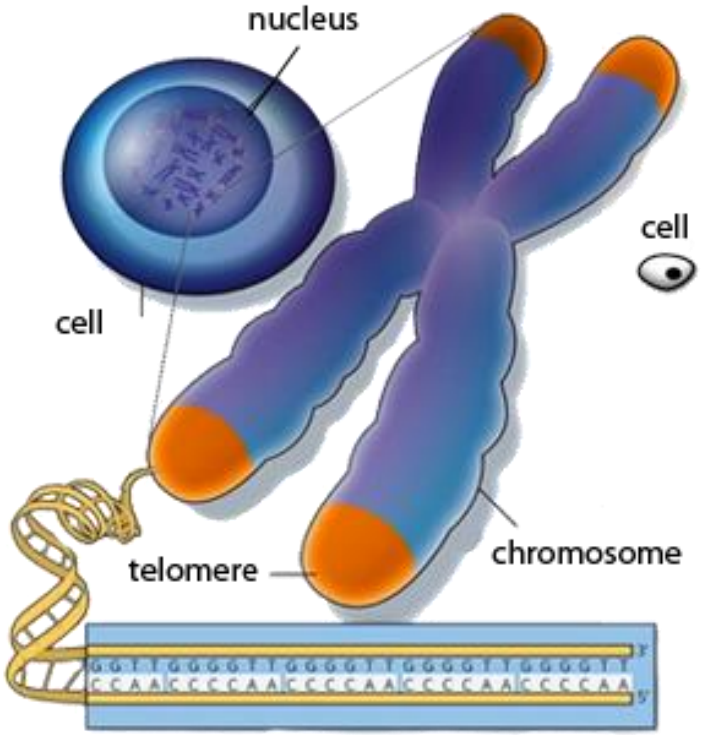


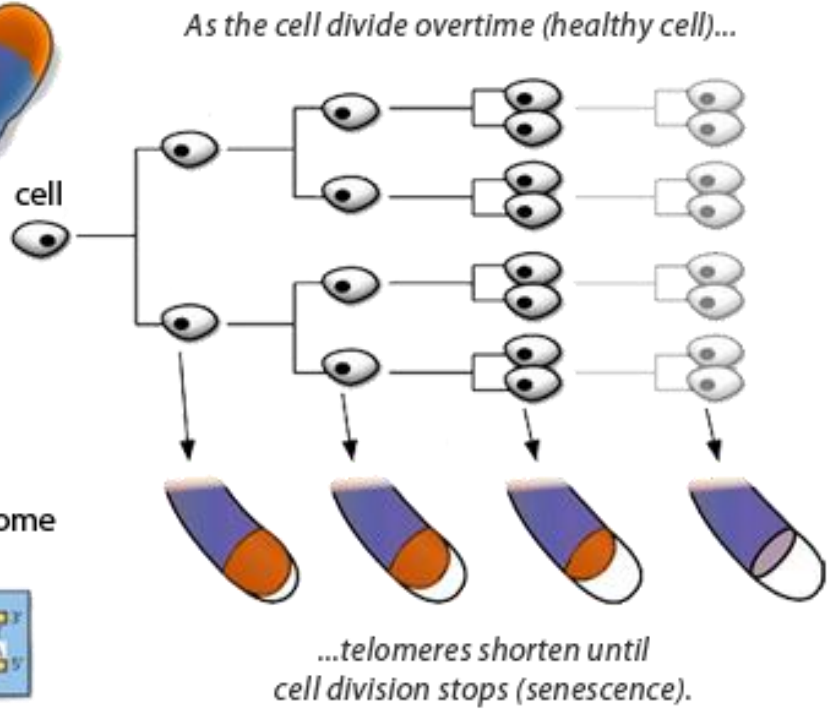
Aspiration

Une moelle déshabitée

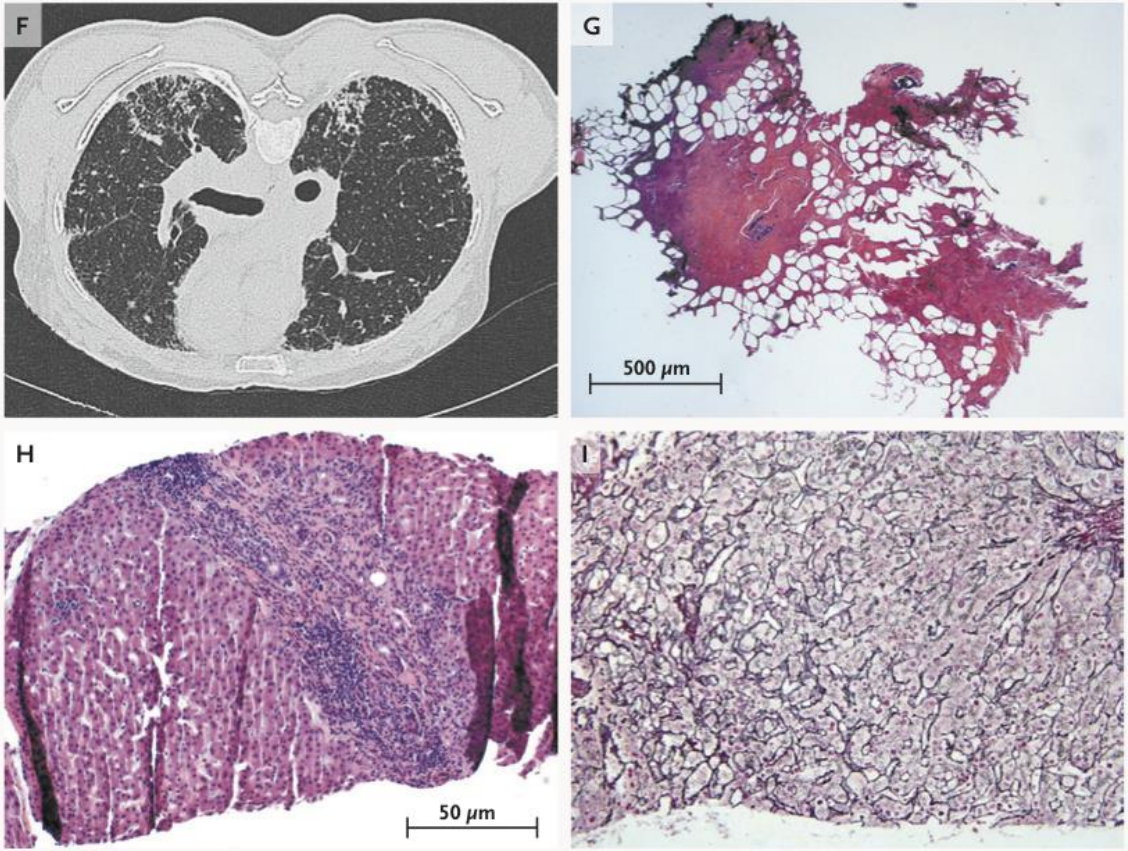


Suspicion: dyskeratose congénitale = une télomeropathie

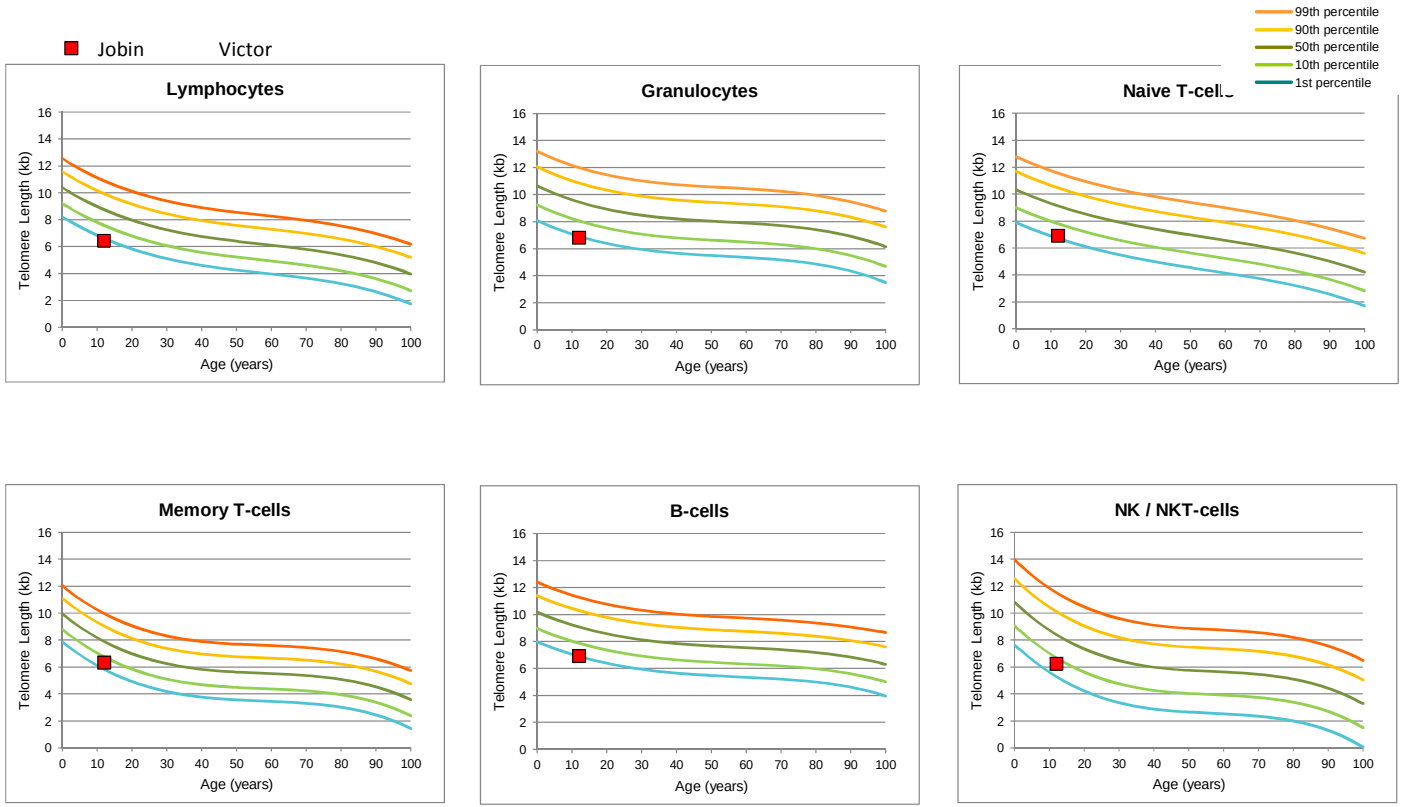




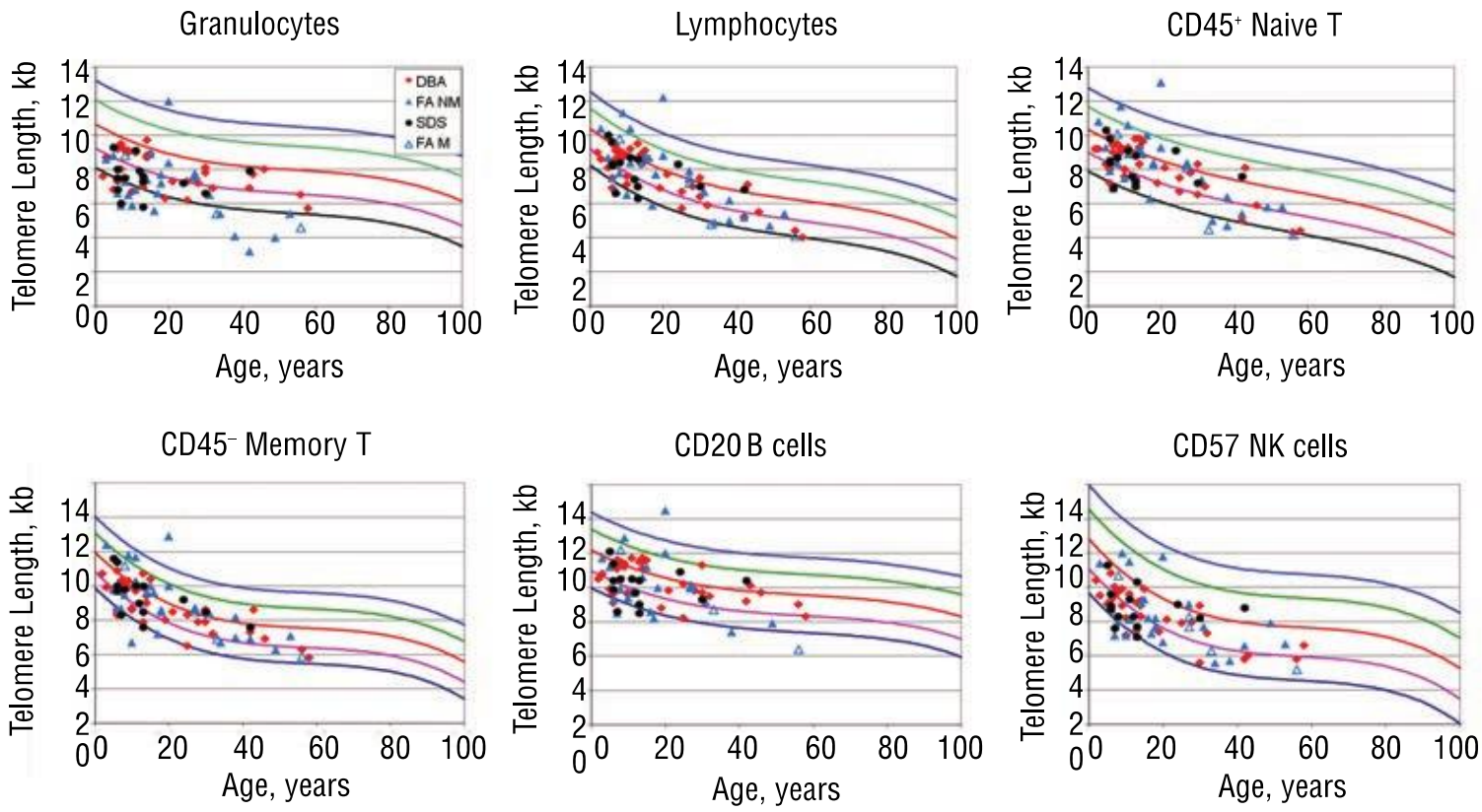
Un grand-père avec fibrose pulmonaire et cirrhose hépatique



Une analyse des télomères est faite…

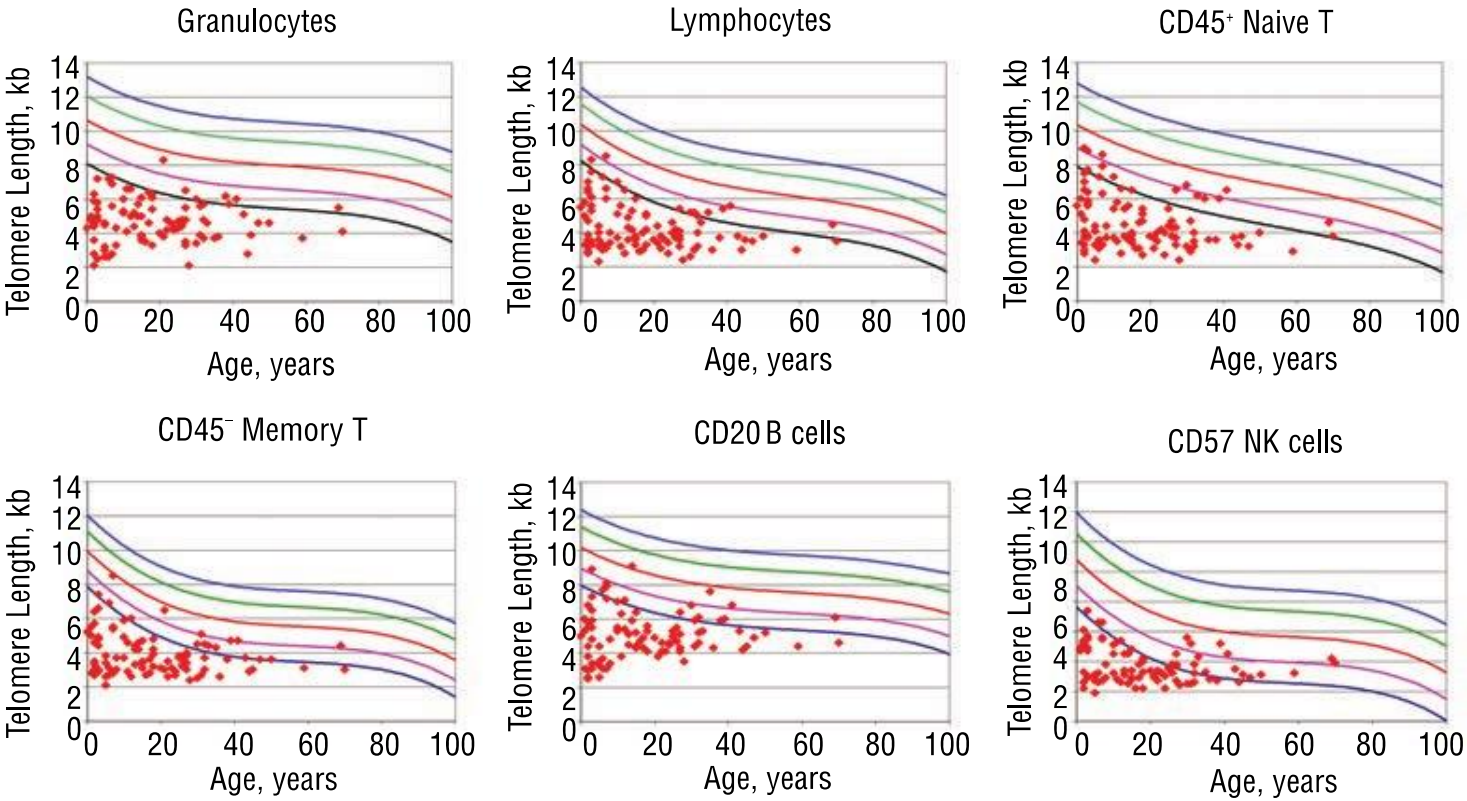


Télomères chez les patients sans défaillances médullaires



Alter et al 2015

Télomères chez les patients avec dyskeratose congénitale



Alter et al 2015

Une analyse génétique est faite…

Sample material:	Peripheral blood	Date of analysis request:	06.03.2017
Accession number:	16-044	Results release:	24.03.2017
Date of sampling:	06.03.2017	Clinical question:	DLBCL / Cardiovascular disease / Omphalocele / ectopic kidney / hypocellular bone marrow
Date of receipt:	07.03.2017		

Gene	*Exons including Splice Sites*	*Method*	*Result*	*Type of Mutation*	*Single Nucleotide Polymorphism (SNP)*
ACD	2 – 14	A	No mutation		
CTC1	2 – 23	A	No mutation		
DKC1	1 – 16	A	VUS	c.-74G>A	
NHP2	1 – 5	A	No mutation		
NOP10	1 – 2	A	No mutation		
PARN	1 – 27	A	No mutation		
RTEL1	1 – 38	A	No mutation		
TCAB1	1 – 10	A	No mutation		
TERC	-	A	No mutation		n.514A>G, heterozygous
TERT	1 – 15	A	No mutation		
TINF2	1 – 10	A	No mutation		
USB1	1 – 8	A	No mutation		

A: Sequencing method: next generation sequencing, "Ion Torrent PGM" system, Ion AmpliSeq custom panel for the twelve genes *ACD*, *CTC1*, *DKC1*, *NHP2*, *NOP10*, *PARN*, *RTEL1*, *TCAB1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2* and *USB1*.

Diagnostic retenu

Telomeropathie dans le spectre d’une dyskeratose congénitale

Véritable syndrome de prédisposition aux cancers

Seul traitement curatif: greffe de cellules souches hématopoietiques

Vous etes de retour dans votre cabinet… patient identique?

Escape Artist (Sam Taylor-Woods, 2008)

Fille de 4 ans avec retard de croissance staturo-pondérale et psychomoteur

Hémoglobine à 105 g/l
Plaquettes à 100 G/L.

NAT: Grossesse BSH, mère de 38 ans G4A3P1, IVF avec ICSI, RCIU avec croissance au limites du P3 mais grossesse harmonieuse, ictère néonatal avec besoin de photothérapie.

Depuis: 5-6 OMA/an, 1-2 épisodes de bronchite spastique (1 hospitalisation) avec ATB et bronchodilatateurs topiques.

Vacciné. Pas de médication chronique.

AF: négative, parents ashkenazes

Vous examinez l'enfant

Un laboratoire complet

Hb 105 g/l
Réticulocytes 10%0
Leucocytes 2.5 G/L
Thrombocytes 70 G/L

ANC 1200
ALC 800

MCV 105 fl

AST 150, ALT 80

HbF 15%

Frottis sang périphérique:
Neutrophiles polységmentés avec macrocytose.
Erythrocytes avec macrocytose.

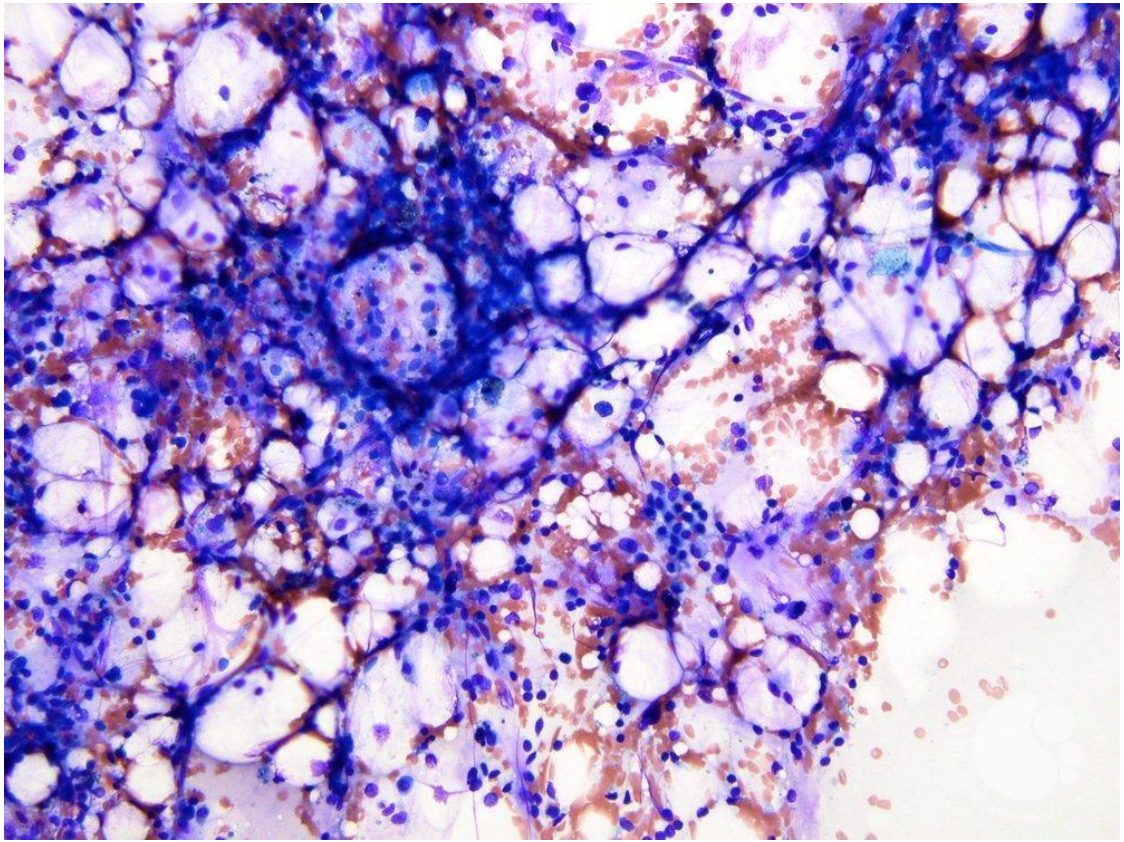
Radiographie du thorax normale.

US abdominal normal avec adénome (?)
US rénal avec rein unique droit avec double système urétéral.

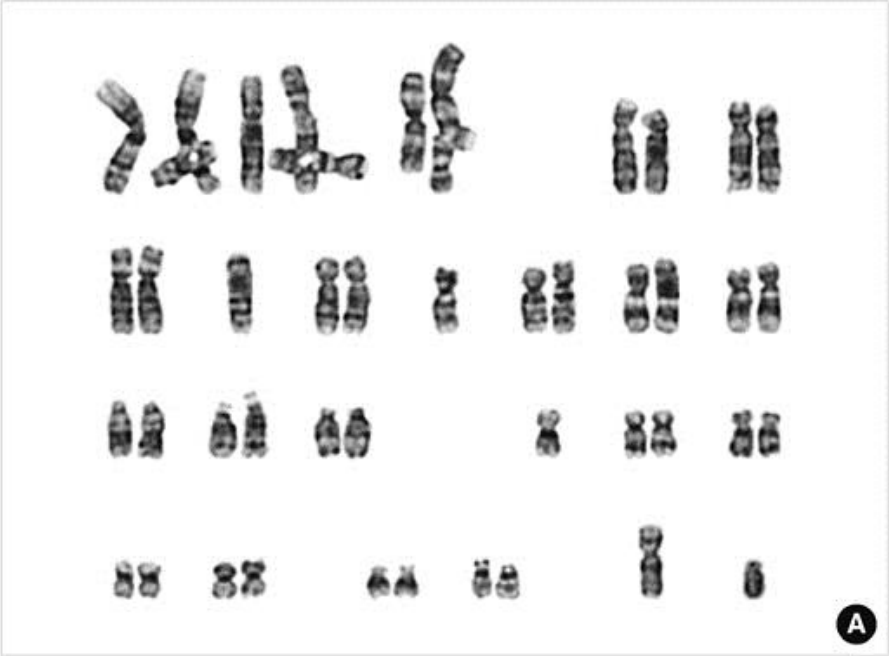
Sérologies normales
(HBV/HCV/HAV/CMV/EBV/Parvo IgG pos, IgM nég)

WHAT NEXT ?

Une moelle déshabitée

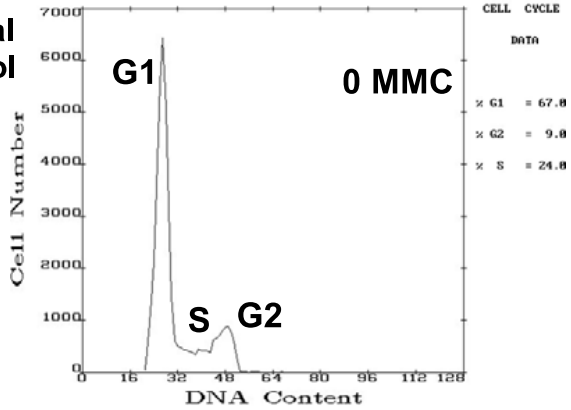


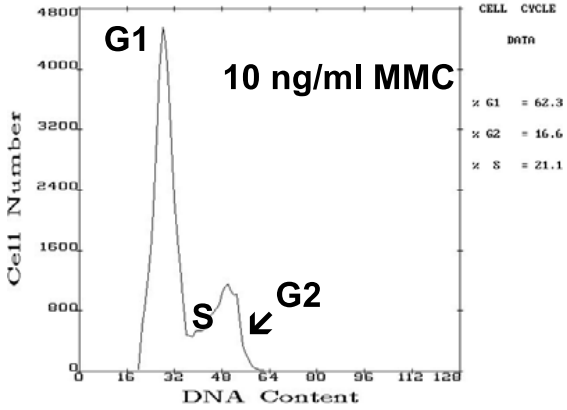
On suspecte une anémie de Fanconi: maladie de réparation d'ADN



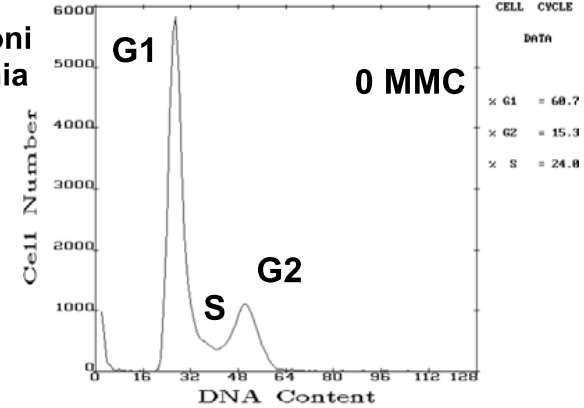
On recherche une anémie de Fanconi

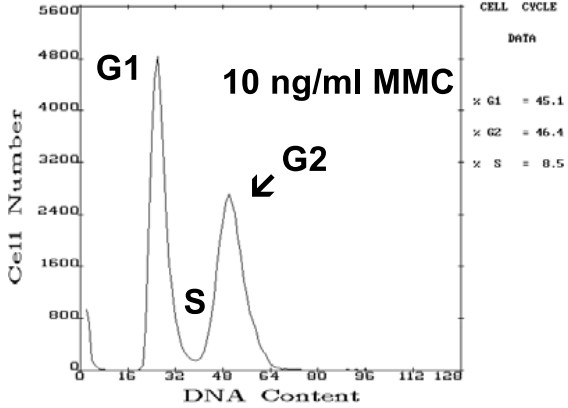
Normal Control



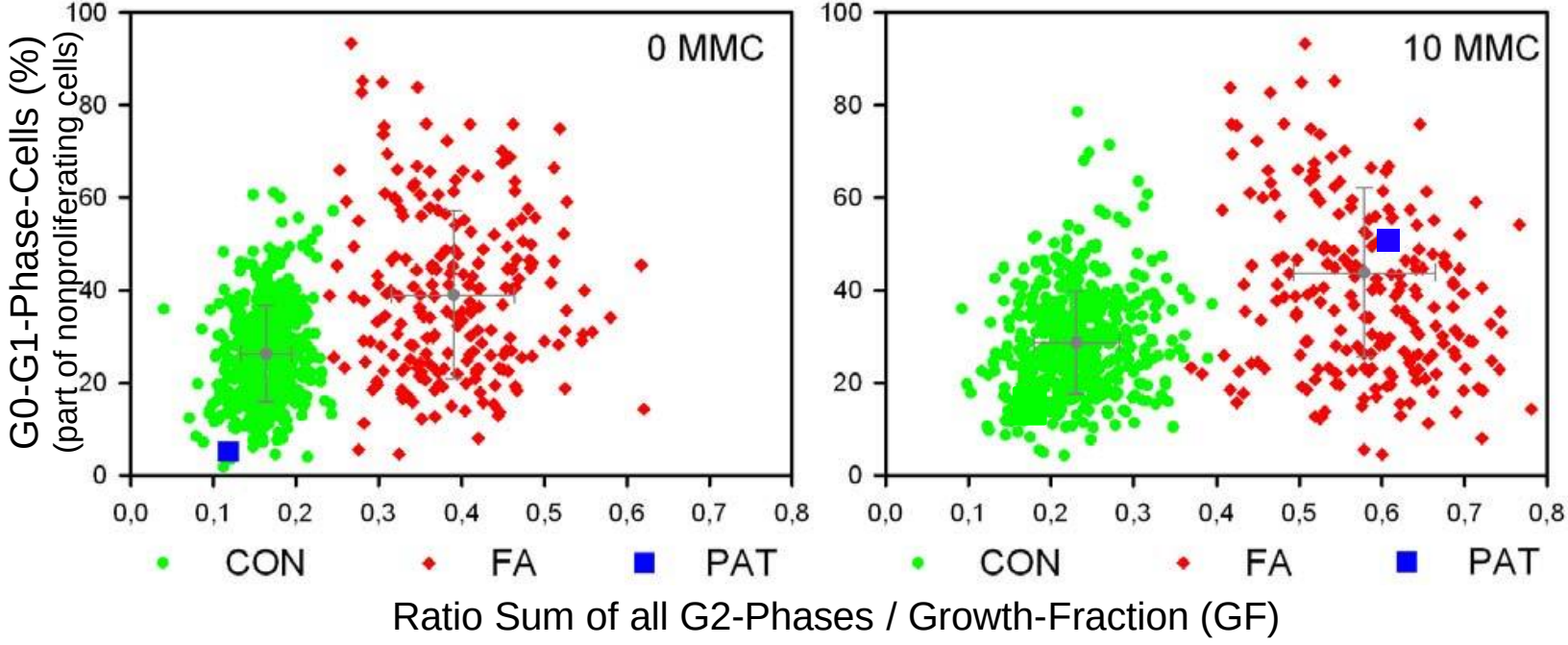


Fanconi Anemia

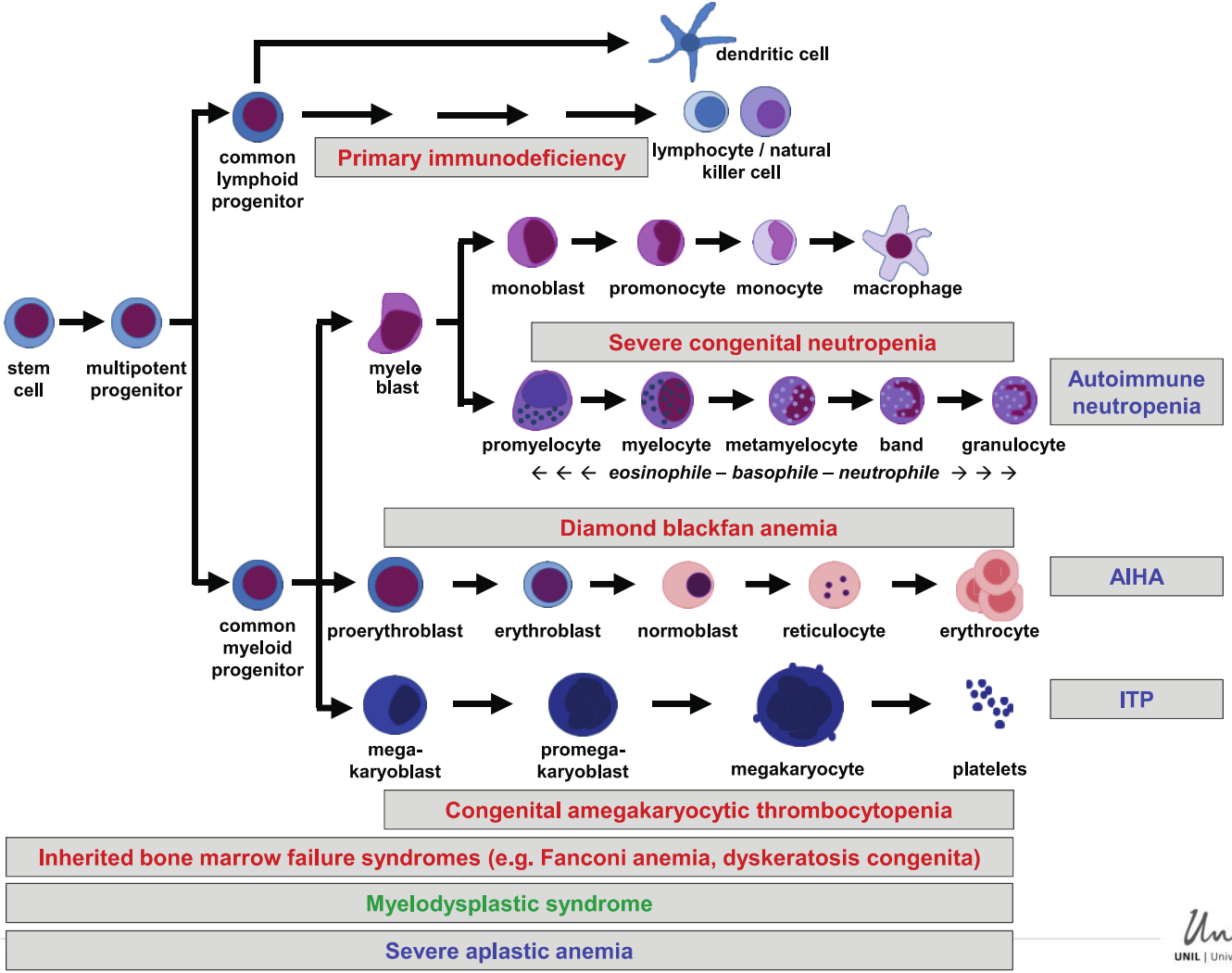




On recherche une anémie de Fanconi



QUE FAUT-IL RETENIR?


dendritic cell
common lymphoid progenitor
Primary immunodeficiency
lymphocyte / natural killer cell
monoblast
promonocyte
monocyte
macrophage
stem cell
multipotent progenitor
myelo blast
Severe congenital neutropenia
Autoimmune neutropenia
promyelocyte
myelocyte
metamyelocyte
band
granulocyte
← ← ← eosinophile – basophile – neutrophile → → →
Diamond blackfan anemia
AIHA
common myeloid progenitor
proerythroblast
erythroblast
normoblast
reticulocyte
erythrocyte
ITP
mega-karyoblast
promega-karyoblast
megakaryocyte
platelets
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia
Inherited bone marrow failure syndromes (e.g. Fanconi anemia, dyskeratosis congenita)
Myelodysplastic syndrome
Severe aplastic anemia

COMMENT ABORDER CES MALADIES?

Cytopénie ?

Anomalie de la production?

Atteinte uni-lignée?

Présentation syndromique?

Cytopénie ?

Anomalie de la production?

Atteinte uni-lignée?

Disease/ syndrome	Mutated gene	Pathogenesis	Extrahematological features	Hematopoietic phenotype	Bone marrow morphology	Therapeutic options
Severe congenital neutropenia (SCN)	*ELANE*, *HAX1*, *GFI1, G6PC3, p14,* and others	Differentiation block, myelocyte apoptosis	Depending on disease (G6PC3: heart/uro-genital/ facial anomalies)	Severe neutropenia, risk of leukemia	Maturation arrest at promyelocyte stage	G-CSF, antibiotic prophylaxis, HSCT, leukemia surveillance
Cyclic neutropenia	*ELANE*	Cyclic increase in myelocyte apoptosis	None	Cyclic neutropenia, normal blood in intervals	Intermittendly similarities to SCN	G-CSF
Glycogen storage disease type 1b	Glucose-6-phosphate translocase	Impaired glucose formation from glycogen	Hypoglycemia, increased hepatic and renal glycogen storage	Neutropenia, granulocyte dysfunction	Normal	G-CSF
Shwachman Diamond syndrome (SDS)	*SBDS*	Ribosome assembly and function and many other cellular functions	Exocrine pancreatic insufficiency, skeletal abnormalities, growth retardation	Neutropenia, pancytopenia (25%), risk of leukemia	Maturation arrest of myelopoiesis, hypocellular bone marrow	G-CSF, HSCT

ERYTHROCYTES

Disease/ syndrome	Mutated gene	Pathogenesis	Extrahematological features	Hematopoietic phenotype	Bone marrow morphology	Therapeutic options
Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)	*CDAN1*, *SEC23B*, *KIF23*, *KLF1*, and others	Ineffective erythropoiesis	Iron overload	Anemia	Dyserythropoetic maturation of erythroblast	RBC transfusions, chelation therapy
Diamond-Blackfan anemia (DBA)	Ribosomal genes (*RPS19, RPL5, RPL11, RPL35A*, and others)	Ribosomopathy	Thumb malformations and craniofacial abnormalities	Macrocytic anemia, variable neutrophils, and platelet numbers, risk of leukemia	Paucity of erythroid precursors	Steroids, RBC transfusions, chelation therapy, HSCT
Thalassaemia major	Globin genes (*HBA1*, *HBA2*, *HBB*)	Unbalanced synthesis of globins	Bone deformities, iron overload	Anemia due to ineffective hematopoiesis and hemolysis, extramedullar hematopoiesis	Hyperplastic erythropoiesis, apoptosis of erythroid precursors	RBC transfusions, chelation therapy, HSCT
Pure red cell aplasia (PRCA)	Unknown	Unknown (autoimmune?)	None	Anemia	Absence of erythroblasts (maturation arrest)	Transfusions, immunosuppres-sion
Anemia of renal failure	None	Insufficient erythropoietin production	Depending on underlying disease	Normocytic anemia	Uncharacteristic findings	Erythropoietin substitution
Anemia of chronic inflammation	None	Hyperinflammation, hepcidin deregulation	Depending on underlying disease	Normo- to microcytic anemia	Uncharacteristic findings	Treatment of underlying disease

THROMBOCYTES

Disease/ syndrome	Mutated gene	Pathogenesis	Extrahematological features	Hematopoietic phenotype	Bone marrow morphology	Therapeutic options
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)	*MPL*	Megakaryopoiesis unresponsive to thrombopoietin	None	Thrombocytopenia, pancytopenia, risk of leukemia	Near-absence of megakaryocytes	Transfusions, HSCT
Thrombocytopenia with absent radius (TAR)	Chr. 1q21.1 deletion (*RBM8A?*)	Insufficient megakaryopoiesis (unknown cause)	Absence of radius (thumb present), cardiovascular and gastrointestinal malformations	Thrombocytopenia, risk of leukemia	Decreased or absent, small megakaryocytes with vacuolization	Transfusions, HSCT
Familial platelet disorder (FPD)	*Runx1*	Defective expression of RUNX1 targets (e.g., *MPL*)	None	Mild thrombocytopenia, high risk of MDS/leukemia	Normal or dysplastic signs	Transfusions, HSCT, leukemia surveillance
Bernhard–Soulier syndrome	*GP1BA*, *GP1BB*	Defective platelet formation, reduced platelet lifespan	None	Thrombocytopenia, increased platelet size	Increased megakaryopoiesis	Transfusions
May–Hegglin anomaly	*MYH9*	Defective megakaryocyte maturation	Sensineural deafness, cataract, nephritis	Mild thrombocytopenia, increased platelet size	Inclusion bodies in neutrophils	Symptomatic treatment

Cytopénie ?

Anomalie de la production?

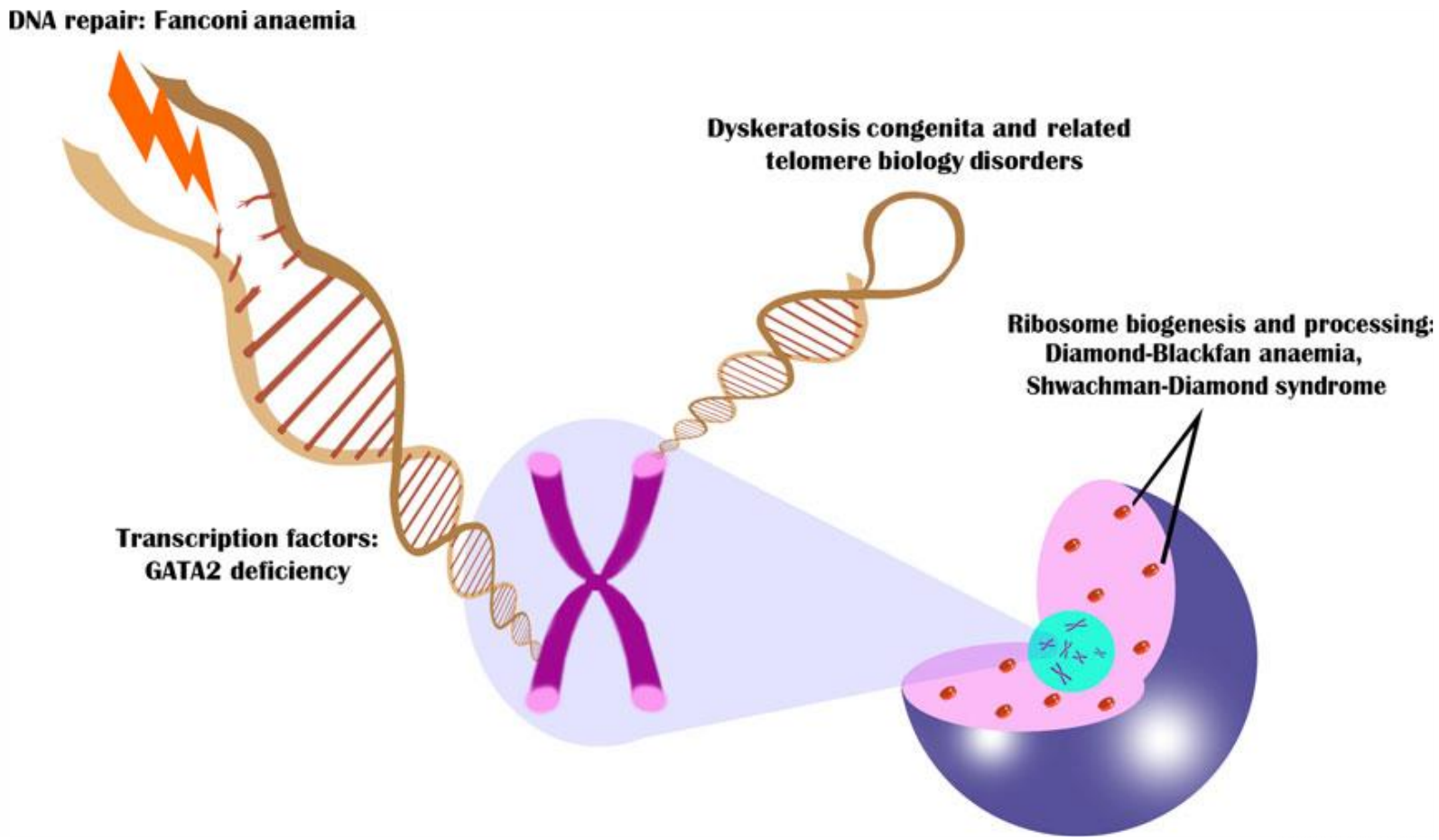
Atteinte uni-lignée?

Présentation syndromique?

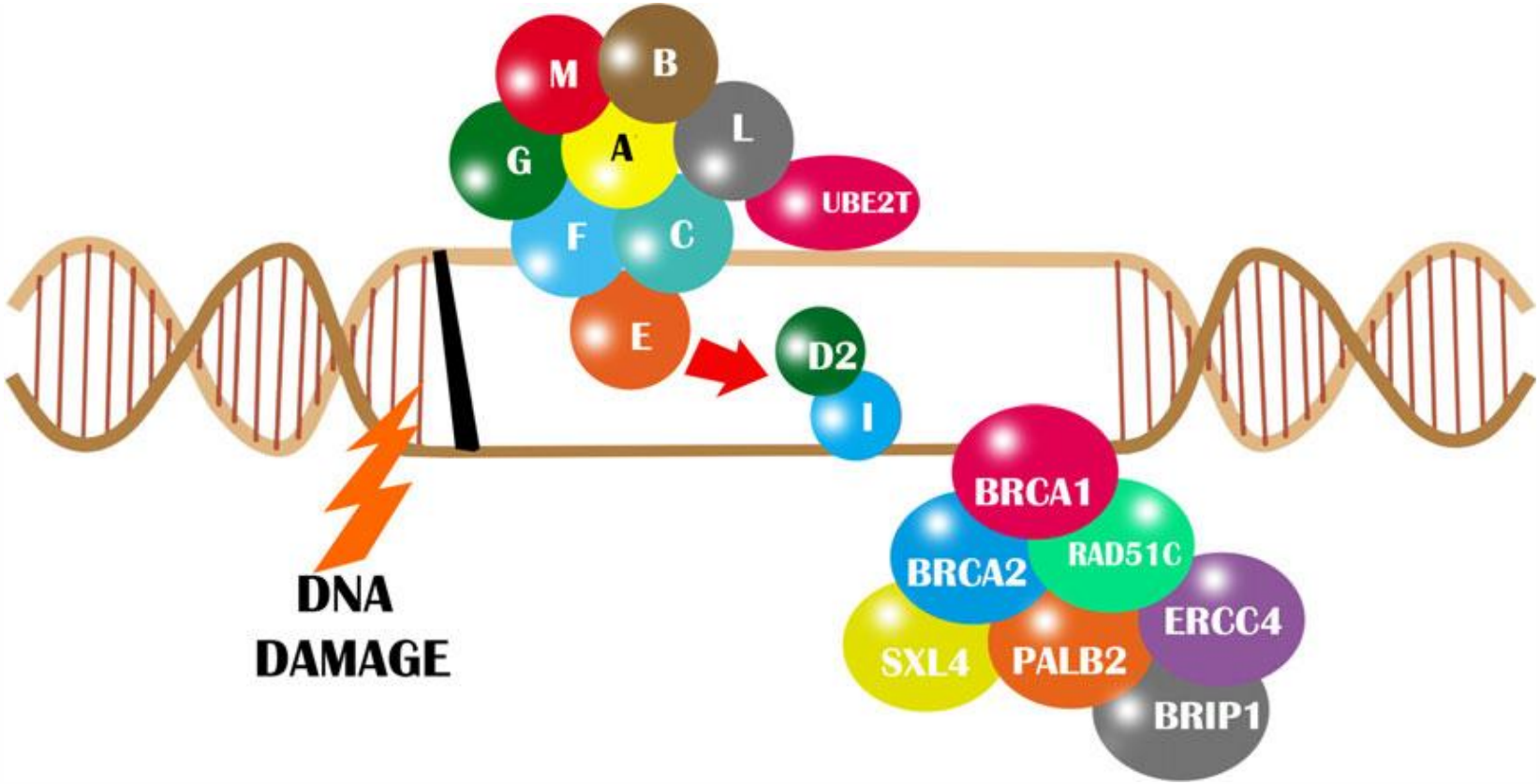
Atteinte syndromique & DefMed: penser prédisposition au cancer

Inherited bone marrow failure syndrome	Reported malignancies
Fanconi anemia (FA)	Myelodysplastic syndromes, acute myeloid and lymphatic leukemia, head and neck squamous cell carcinoma, vulva, esophageal, breast and skin carcinoma, brain tumors, basal cell carcinoma
Dyskeratosis congenita (DC)	Myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, non-Hodgkin lymphoma, head and neck squamous cell carcinoma, cervix carcinoma, basal cell carcinoma
Diamond-Blackfan anemia (DBA)	Myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, colon and lung carcinoma, basal cell carcinoma, osteogenic sarcoma, female genital cancers
Shwachman-Diamond syndrome (SDS)	Myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, pancreatic ductal adenocarcinoma ($n = 1$)
Cartilage-hair hypoplasia (CHH)	Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, chronic lymphatic leukemia, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma
Thrombocytopenia absent radius syndrome (TAR)	Acute myeloid leukemia
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)	Acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia
Severe congenital neutropenia (SCN)	Myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia
Familial platelet disorder (FPD)	Myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, myeloproliferative neoplasms, acute T lymphoblastic leukemia

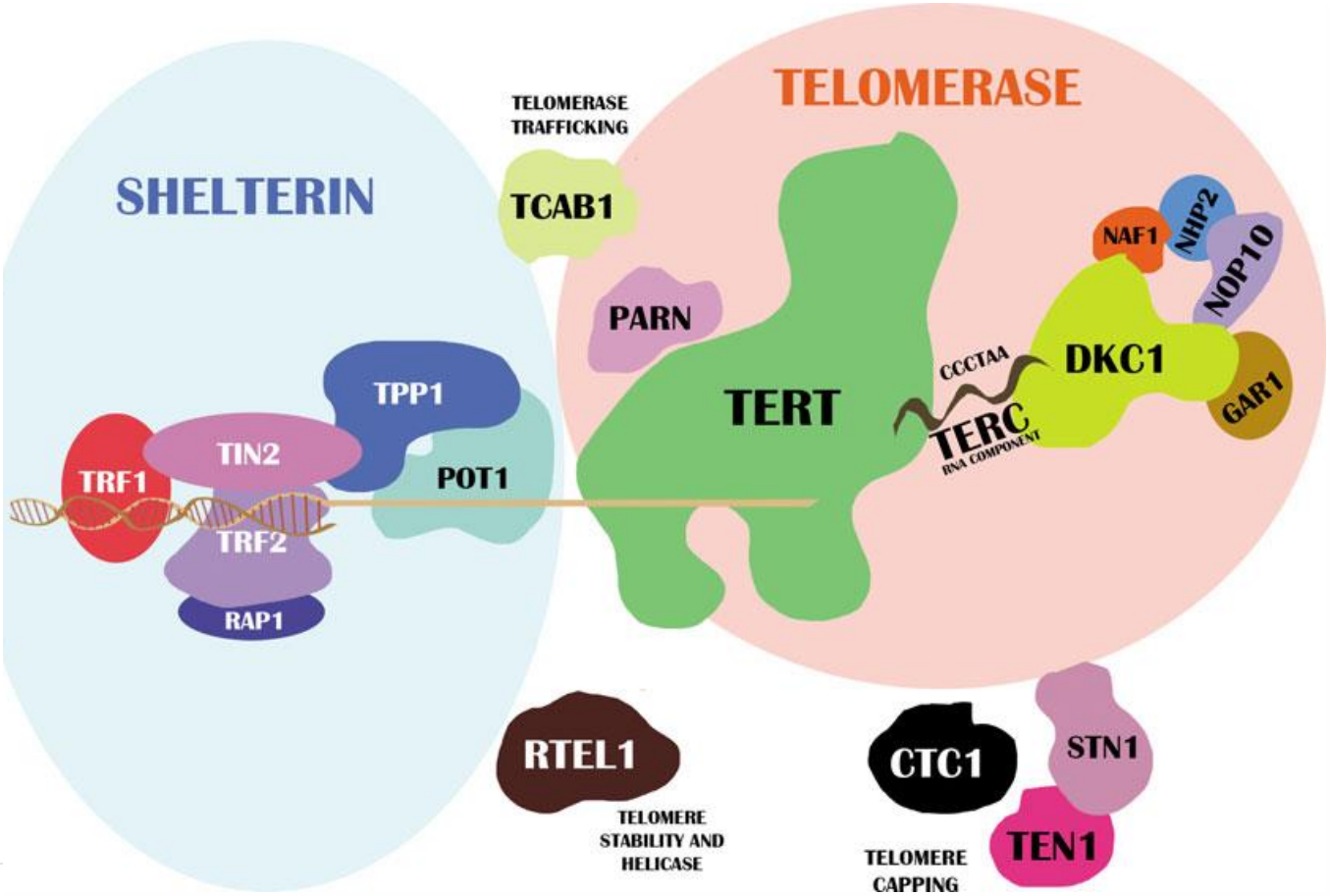
Pathogenèse des défaillance médullaires



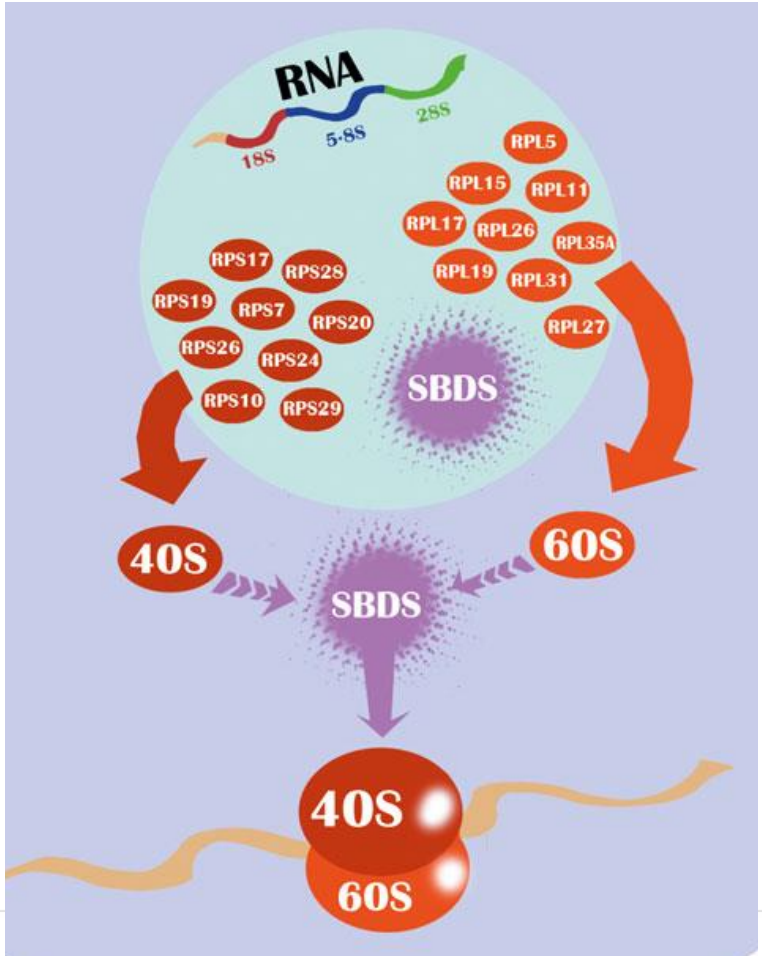
Pathogenèse de l'anémie de Fanconi



Pathogenèse des télomeropathies



Pathogenèse des ribosomopathies



Variabilité dans le phénotype…

Enfants atteints d'un Syndrome de Barth

- Les défaillances médullaires congénitales de l'enfant sont rares individuellement mais fréquentes collectivement.
- Il faut investiguer les cytopénies de production et exclure une atteinte avec prédisposition au cancer.
- Les soins aux enfants avec défaillances médullaires congénitales sont faits par des HOPs avec expérience.
- Un patient avec cancer peut avoir une défaillance médullaire congénitale.

- Rasoir de Occam

  Si deux choses inhabituelles se présentent ensemble, ce n'est pas un hasard.

- Bon sens du pédiatre

  Ce qui est rare est rare.

- Addendum de Renella

  Les choses rares sont cumulativement fréquentes, et il faut donc s'y intéresser.

Merci pour votre attention