Aspects Hématologiques de la Maladie de Gaucher
- Pathologies bénignes -

Journée CETG
Paris 26 novembre 2010

M Berger
Hématologie Biologique-Immunologie

HEMATOLOGIE
(Biologie)

CHU de Clermont-Fd

UPRES EA 3846 Université Clermont1

CETG / Maladie de Gaucher
Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher.

CETL.net Comité d'évaluation du traitement des maladies lysosomales

Anomalies Hématologiques bénignes de la M de Gaucher

Pathologies bénignes

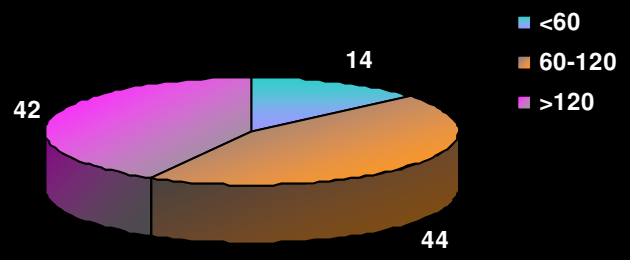
Cytopénies
Anomalies du Bilan martial
Troubles de l'hémostase

Anomalies Hématologiques bénignes de la M de Gaucher : Les cytopénies

ICGG registry annual report 2010 (Weinreb N & Vom Dahl) (n=5710)

Au diagnostic (n=2223) :

Thrombopénie : Fréquente (→ 66%), précoce, parfois isolée



Moins fréquente (→ 19%) si splénectomie

Rq : possible + thrombopathie

Anémie : 34 % des patients inclus dans le ICGG registry

Leucopénie : peu fréquente, plus tardive, rarement sévère

Splénomégalie : 84%, volumineuse dans 38% des cas

Anomalies Hématologiques bénignes : quand penser à la M de Gaucher ?

- Splénomégalie *à fortiori* si + thrombopénie
- Thrombopénie isolée possible : Penser à la maladie de Gaucher (après les étiologies habituelles)
- Devant épistaxis, hémorragies gingivales + fatigue non expliquée chez un enfant ou un adulte jeune

- Anémie isolée : rare
- Leucopénie : rare

} Rechercher une autre cause que la M. de Gaucher

Hugues D. *et al.,* Br J. Haematol, 2007, 138(6): 676-686

Les cytopénies de la M de Gaucher : Evolution sous ERT

ICGG registry annual report 2010 (Weinreb N & Vom Dahl) (n=5710)

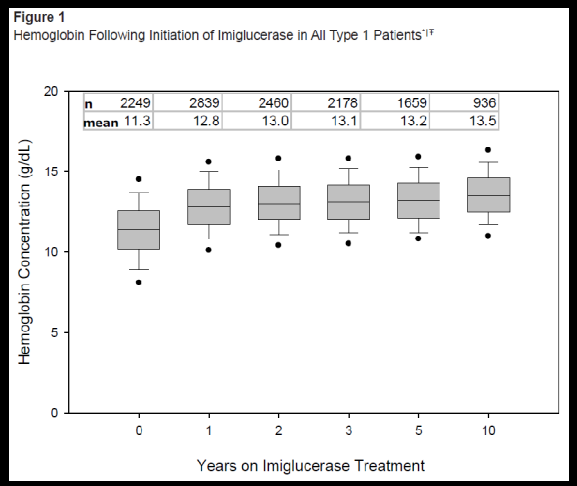
Clinical Parameter	Total Number of Registry Patients, N=3769		
	n†	At Therapeutic Goal n (%)	Not At Therapeutic Goal n (%)
Hemoglobin	3647	3304 (91)	343 (9)
Platelets	3644	2958 (81)	686 (19)
Liver	2130	1838 (86)	292 (14)
Spleen	1746	1228 (70)	518 (30)
Bone pain	3275	2173 (66)	1102 (34)
Bone crisis	3178	3058 (96)	120 (4)

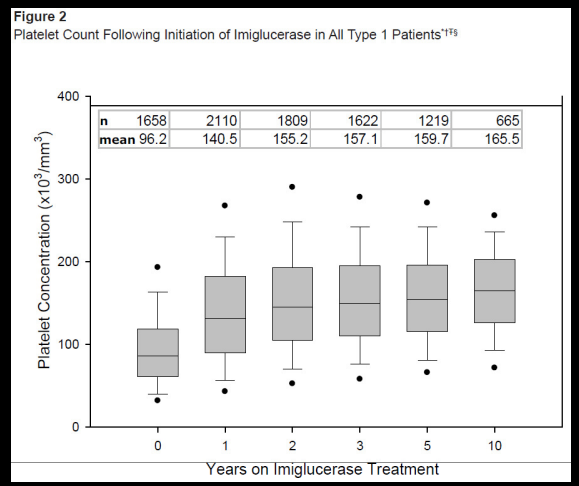
Les anomalies hématologiques réagissent bien au traitement…

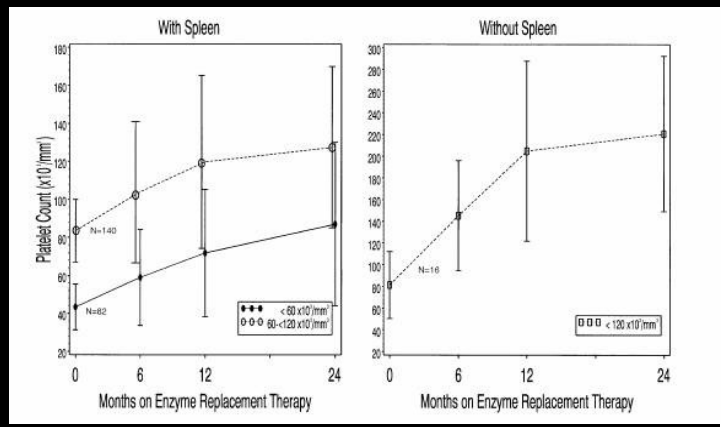
Les cytopénies de la M de Gaucher : Evolution sous ERT

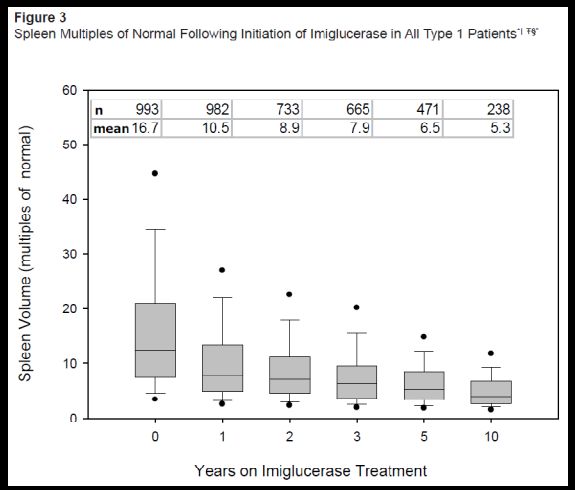
… mais de façon variable

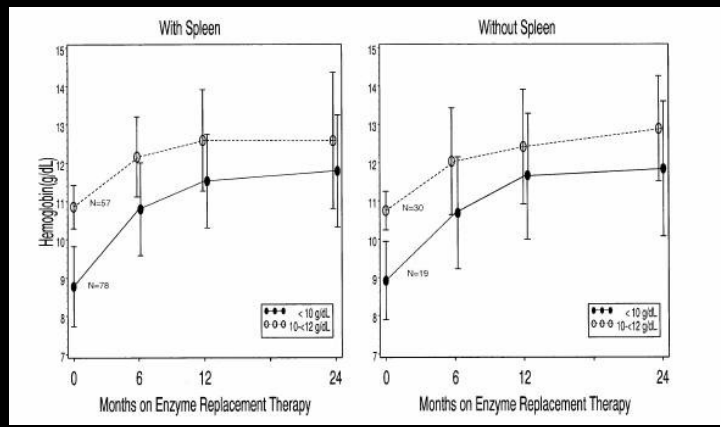
Traitement par Imiglucérase









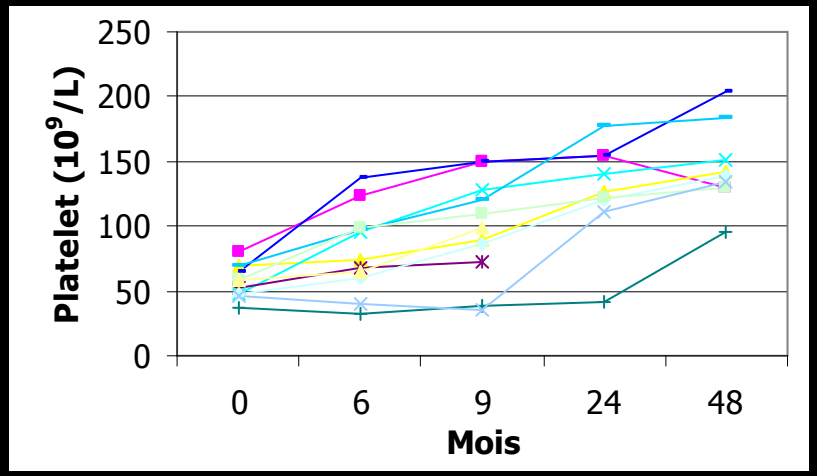


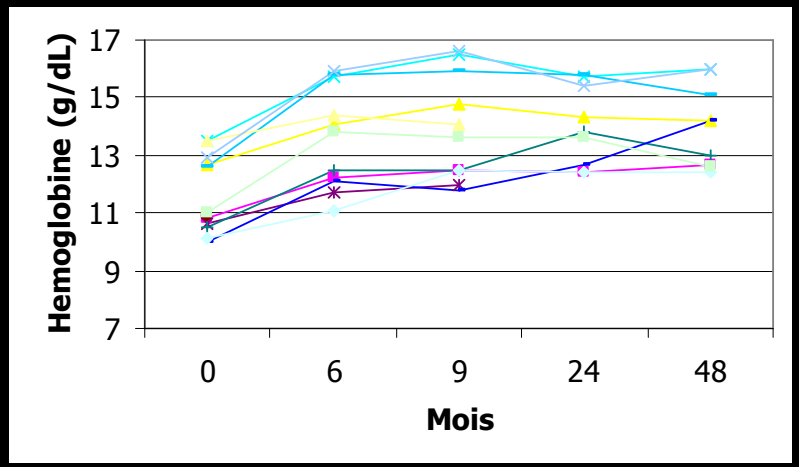
ICGG registry annual report 2010 (Weinreb N & Vom Dahl)

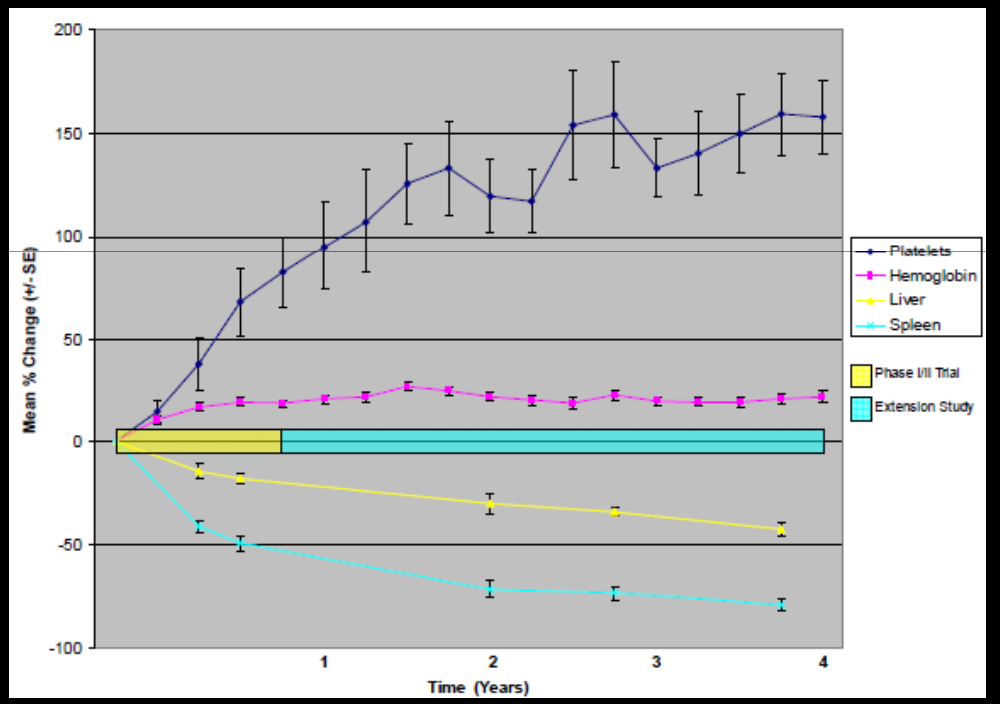
Weinreb NJ et al., Am J Med 2002

Les cytopénies de la M de Gaucher : Evolution sous ERT

Phase I /II and extension study of VELAGLUCERASE alpha (Gene-Activated™ human glucocerebrosidase) replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48 month experience
Ari Zimran, et al., Blood 2010







Zimran A et al., Blood 2010

Les cytopénies de la M de Gaucher : Evolution sous traitement

A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1

Elena Lukina, Nora Watman, Elsa Avila Arreguin, Maryam Banikazemi, Marta Dragosky, Marcelo Iastrebner, Hanna Rosenbaum, Mici Phillips, Gregory M. Pastores, Daniel I. Rosenthal, Mathilde Kaper, Tejdip Singh, Ana Cristina Puga, Peter L. Bonate and M. Judith Peterschmitt

blood

2010 116: 893-899
Prepublished online May 3, 2010;
doi:10.1182/blood-2010-03-273151

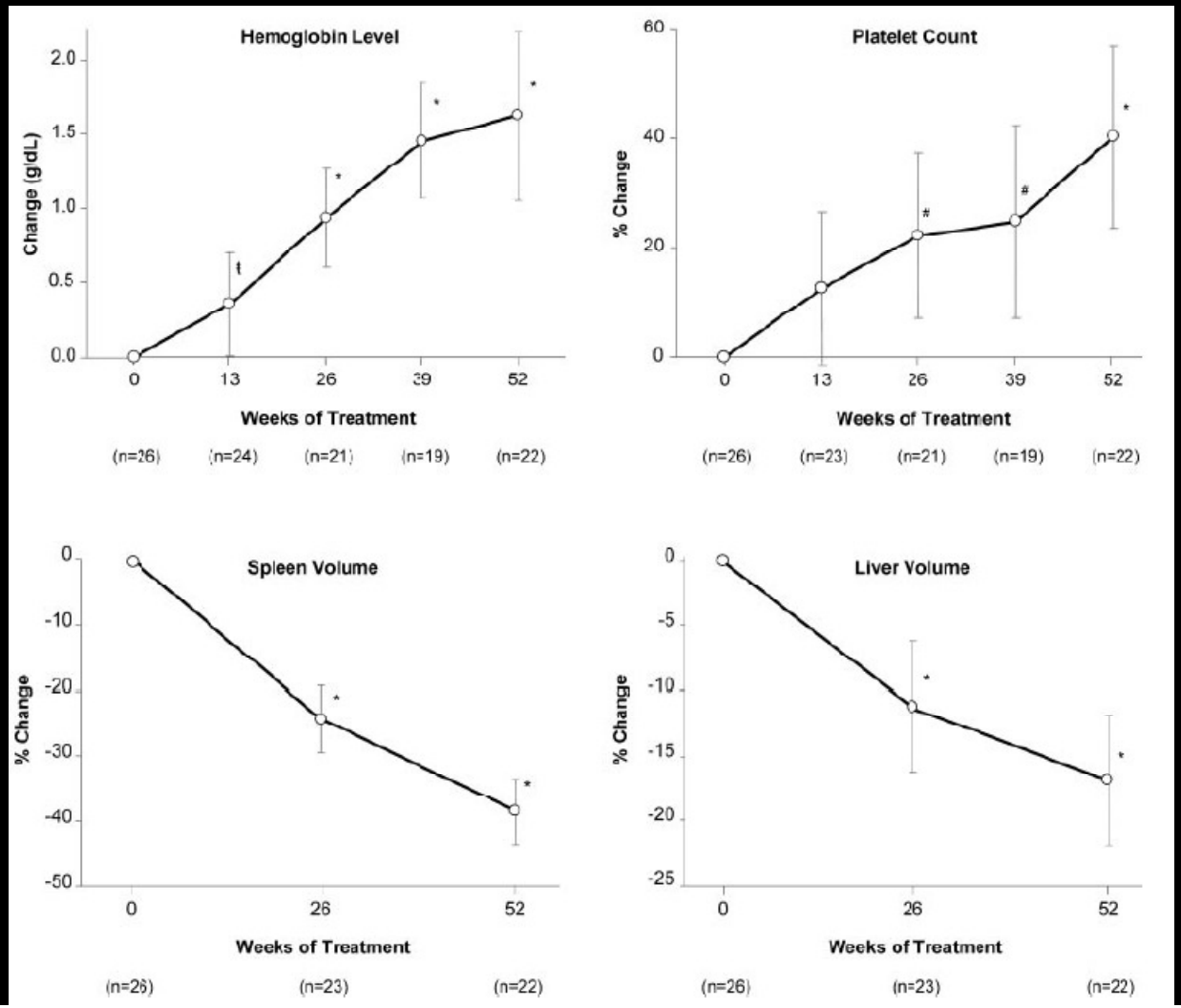


Figure 2. Effect of eliglustat tartrate on hematologic parameters and organ volumes over time. Data are reported as the mean and 95% CI. †$P < .05$; #$P < .01$; *$P < .001$ (comparison of mean change or mean percentage change from baseline).

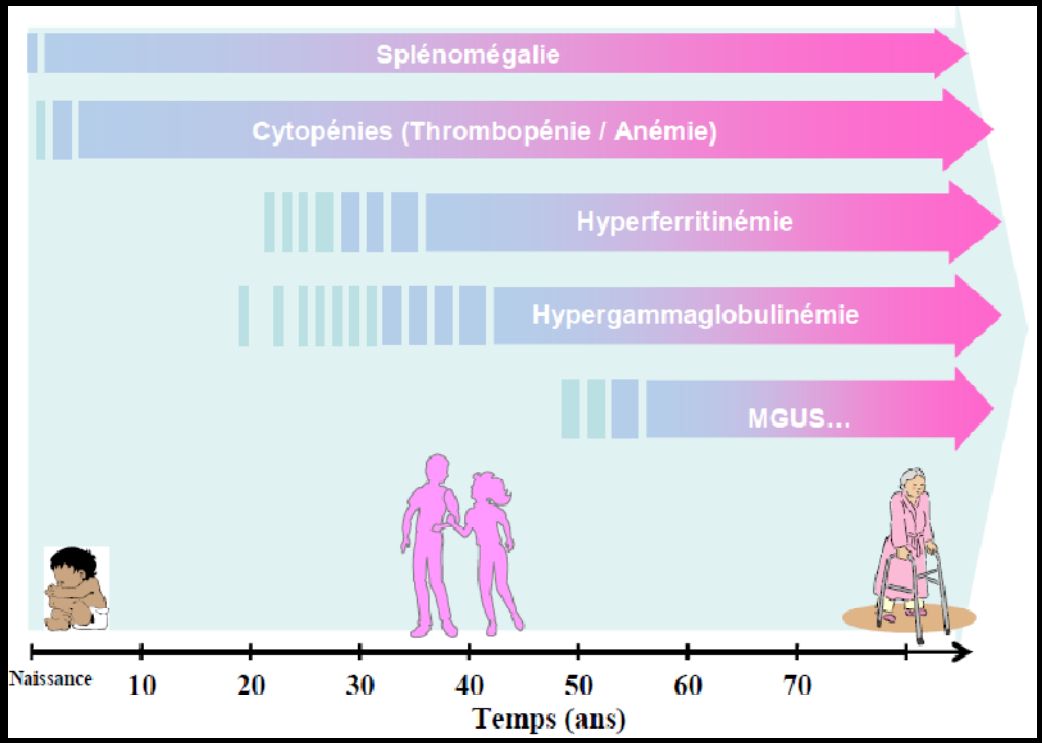
Cytopénies & MG : une symptomatologie banale facile à corriger ?

- Hétérogénéité des réponses

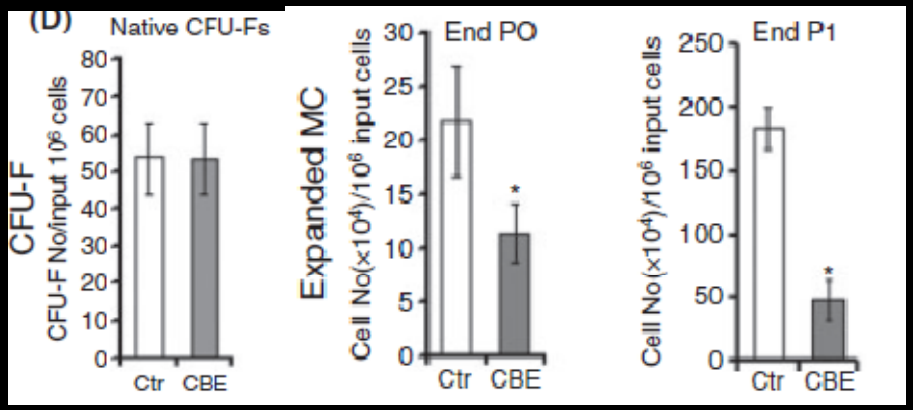
↓

- Correction partielle → gérer les situations à risque ?
  Témoin d'une maladie plus agressive ?
  Lien entre la thrombopénie et la symptomatologie osseuse ?
  (Stirnemann J et al., 2010)
  Evolution au long cours d'une cytopénie isolée ?

Durée d'exposition au déficit enzymatique et symptomatologie de la MG



Berger MG, Presse Med 2009;38:2S44-2S48



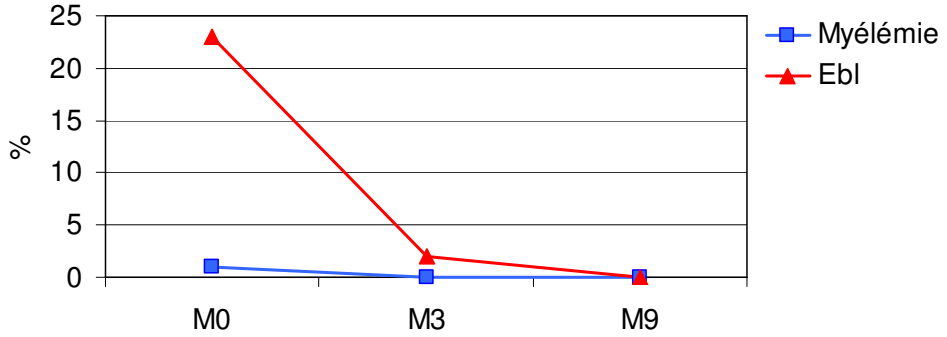
Berger J et al., BJH 2010

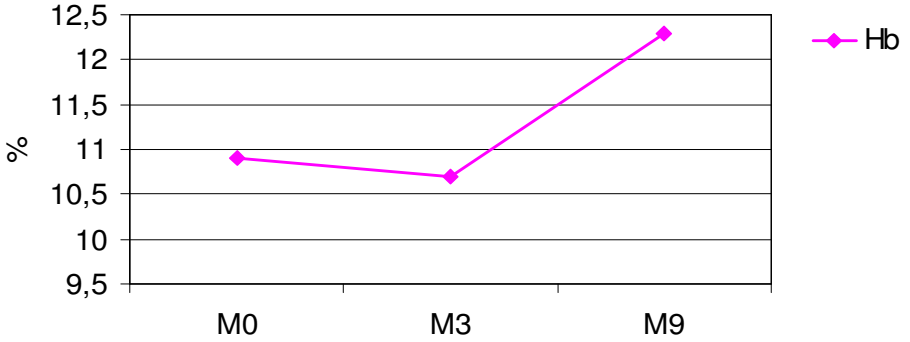
Femme 52ans, M de Gaucher diagnostiquée à l'age de 28 ans, type 1

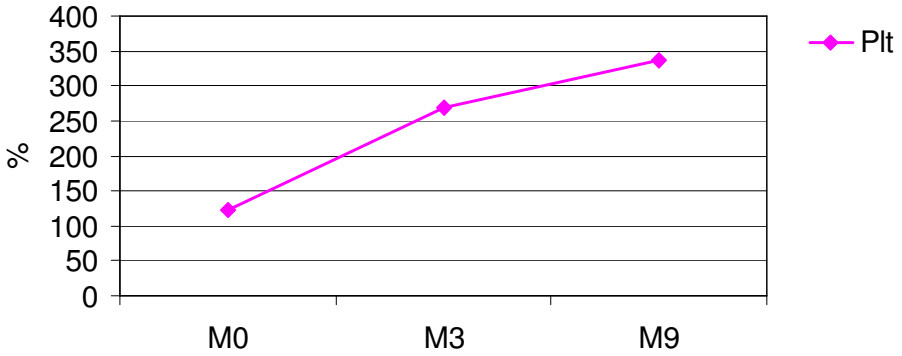
<u>Splénectomisée</u> le 25/04/<u>1991</u>
Ostéonécrose aseptique tête fémorale g au cours grossesse en 1993

Fracture tibia + péroné droits en janv 06… pas de consolidation complète en janv 07

Début TTT / CEREZYME le 30 avril 07, suivi Rx pendant 9 mois.







Chito : 2248 nkat/l	500 nkat/l
chito/hex : 3,89	1,07

Existe-il des sujets réellement asymptomatiques ?

Significant Disease Manifestations in "Asymptomatic" Homozygotes

Manisha Balwani, MD, MS; Laura Fuerstman, MA; Ruth Kornreich, PhD; Lisa Edelmann, PhD; Robert J. Desnick, PhD, MD

Arch Intern Med. 2010;170(16):1463-1469

Table 2. Clinical Manifestations of Gaucher Disease Homozygotes at Baseline Evaluation[a]

Patient No./ Sex/Age, y	Genotype	RS	HF	VM	MI	Infarction	EFD	Osteopenia	Lucencies	DEXA Score, Mean *t* Score	DEXA Score, Mean *z* Score
1/M/21	N370S/L444P	B	T++	S8.9, H1.7	+	–	–	+	–	+	+
2/F/29	N370S/L444P	B	T+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3/F/17	N370S/N370S	–	–	S0.9, H1.0	+	–	NA	NA	NA	–	–
4/F/21	N370S/N370S	B, F	T+	S3.1, H0.9	+	–	+	+	–	+	+
5/F/21	N370S/N370S	–	A+P, T+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6/F/21	N370S/N370S	–	–	S3.9, H1.2	+	–	–	–	–	+	+
7/M/22	N370S/N370S	–	–	S3.1, H1.1	+	–	–	+	–	–	–
8/F/24	N370S/N370S	B	T++	S3.7, H1.0	+	–	–	+	–	–	–
9/M/26	N370S/N370S	B	–	S5.0, H1.1	+	+	+	–	–	+	+
10/F/27	N370S/N370S	–	–	S2.2, H1.3	+	–	NA	NA	NA	NA	NA
11/F/29	N370S/N370S	–	T+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12/F/30	N370S/N370S	B	T++	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13/F/30	N370S/N370S	–	T+++	S4.2, H1.4	+	–	–	–	+	–	–
14/F/30	N370S/N370S	–	T+	S1.2, H1.0	+	+	+	–	–	+	+
15/F/31	N370S/N370S	B	T+	S6.6, H1.4	+	–	NA	NA	NA	+	+
16/F/31	N370S/N370S	–	–	S1.8, H0.9	+	+	+	–	–	NA	NA
17/F/31	N370S/N370S	–	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	–	–
18/F/32	N370S/N370S	B	–	S2.3, H1.1	+	–	NA	NA	NA	NA	NA
19/F/32	N370S/N370S	B	–	S4.9, H1.3	+	–	+	+	+	+	+
20/F/32	N370S/N370S	–	T++	S2.9, H1.1	+	–	+	–	–	+	+
21/M/32	N370S/N370S	–	T++	S4.0, H1.3	+	–	–	–	–	+	+
22/M/33	N370S/N370S	–	–	S3.0, H1.0	+	–	–	+	–	–	–
23/F/34	N370S/N370S	B	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24/F/34	N370S/N370S	–	–	S1.9, H1.0	+	–	+	+	–	+	+
25/F/35	N370S/N370S	–	A+, T++	S14.6, H2.2	+	NA	+	+	+	NA	NA
26/F/35	N370S/N370S	–	–	S1.7, H1.2	+	–	NA	NA	NA	+	+
27/M/36	N370S/N370S	B, BP, F	A+	S4.2, H1.0	+	+	–	+	+	–	–
28/F/37	N370S/N370S	BP	–	S1.3, H0.9	+	–	–	–	–	–	–
29/F/37	N370S/N370S	–	T+	S1.9, H0.9	+	–	+	+	–	–	–
30/F/37	N370S/N370S	–	–	S1.3, H1.0	+	–	–	–	+	++, Fx	+, Fx
31/F/40	N370S/N370S	–	T+	S3.6, H1.1	+	–	+	+	–	+	–
32/F/40	N370S/N370S	–	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
33/F/40	N370S/N370S	–	–	S1.8, H1.1	+	–	NA	NA	NA	NA	NA
34/M/30	N370S/V394L	B, BP	T+	S3.9, H1.0	+			+		+	+
35/F/28	N370S/R496H	–	–	S2.5, H1.1	+	–	–	–	–	–	–
36/F/29	N370S/R496H	–	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
37/F/31	N370S/R496H	–	A+P	S2.6, H1.0	+	–	–	+	–	++, Fx	++, Fx
No. (%)		13/37 (35)	18/37 (49)	S28/29 (97) H16/29 (55)	29/29 (100)	4/28 (14)	10/23 (43)	13/23 (57)	5/23 (22)	15/25 (60)	14/25 (56)

Abbreviations: A, anemia; B, easy bruising and/or bleeding; BP, bone pain; DEXA, dual energy X-ray absorptiometry; EFD, Erlenmeyer flask deformity; F, fatigue; Fx, history of fracture; H, liver volume; HF, hematologic findings; MI, marrow infiltration; NA, not available; P, pregnant; RS, review of systems; S, spleen volume; T, thrombocytopenia; VM, visceromegaly.

SI conversion factors: To convert hemoglobin to grams per liter, multiply by 10.0; to convert platelet counts to $\times 10^9$/L, multiply by 1.0.

[a] For anemia: +, men: hemoglobin level lower than 12 g/dL; women: hemoglobin level lower than 11 g/dL. Thrombocytopenia: platelet counts, +, mild ($120\text{-}150 \times 10^3/\mu L$); ++, moderate ($60\text{-}119 \times 10^3/\mu L$); +++, severe ($<60 \times 10^3/\mu L$). Visceromegaly: S: spleen volume × N; H: liver volume × N.

DEXA *t* and *z* test scores: –, mild or none (>–1) at all sites measured; +, moderate (>–2.5 to ≤–1) at 1 or more sites; ++, severe (≤–2.5) at 1 or more sites.

Cytopénies & MG : une symptomatologie banale facile à corriger ?

- Hétérogénéité des réponses

↓

- Correction partielle → gérer les situations à risque ?
  Témoin d'une maladie plus agressive ?
  Lien entre la thrombopénie et la symptomatologie osseuse ?
  (Stirnemann J et al., 2010)
  Evolution au long cours d'une cytopénie isolée ?
  Aggravation potentielle
  Témoin de l'évolution de la maladie ?

- Relation cytopénie / splénomégalie ?
- Cytopénies chez les patients splénectomisés

↓

- Cellules de Gaucher ? hypersplénisme
  Mécanisme physiopathologique plus complexe ?

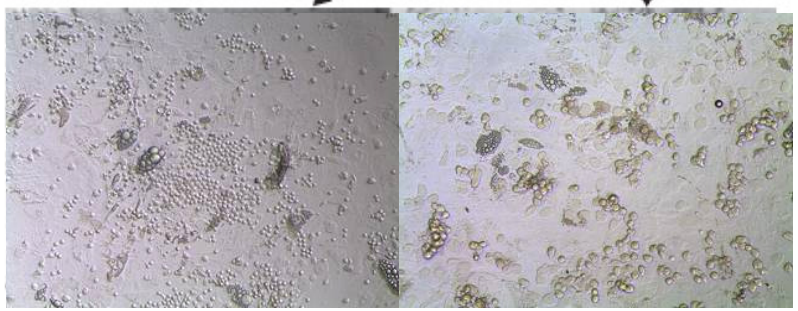
Cytopénies & MG : Le déficit en glucocérébrosidase a un effet direct sur l'hématopoïèse

Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an *in vitro* model of Gaucher disease

Berger J et al., BJH 2010

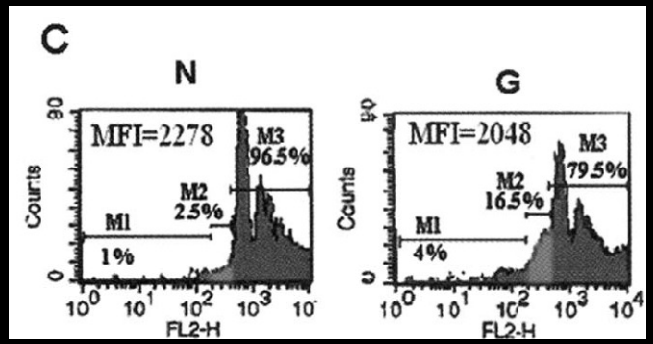
(C)

LTC-IC at 5 weeks	Ctr	CBE
Fcy ($n = 3$) (1/No of CB34$^+$ c.)	1/58	1/3218



A Cytometric Study of the Red Blood Cells in Gaucher Disease Reveals their Abnormal Shape that May Be Involved in Increased Erythrophagocytosis

Bratosin D, Cytom part B, 2010



Maladie de Gaucher et Hémostase

- Thrombopénie
- Thrombopathies... *Gillis S, Am J. Hematol 1999, 61(2): 103-106*
- Déficits en facteurs de la coagulation : variables, parfois lié à un groupe ethnique (déficit en XI des juifs Ashkenaze)
Déficits en XI, XII, VII, X, V, II

CAT :
Interrogatoire et bilan biologique avant toute intervention chirurgicale

Procédures habituelles pour éviter essentiellement les hémorragies au cours de situations à risque.

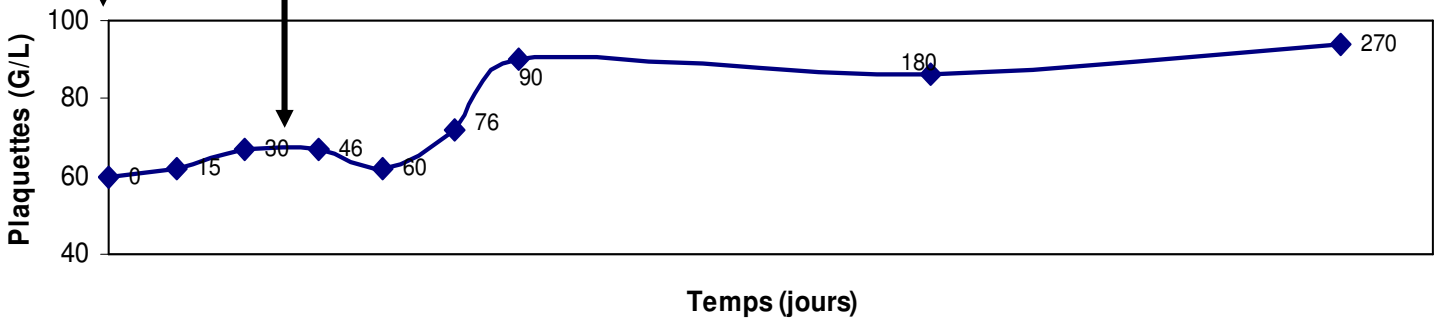
En pratique, assez peu de problèmes hémorragiques
Conséquences du déficit en glucocérébrosidase : ?
Bonne évolution sous ERT; thrombopathie avant thrombopénie ?

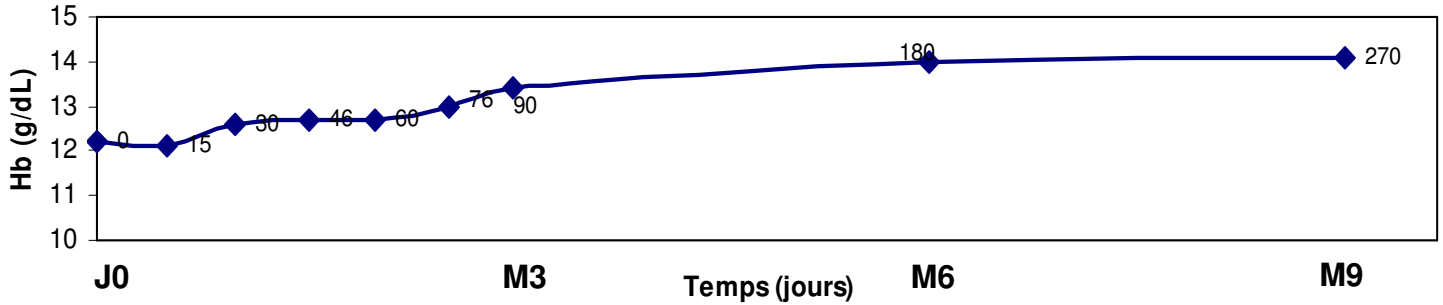
F, 46 ans / Indications : Thrombopénie + hématomes spontanés

Quasi disparition des hématomes

Début ERT

01 VIL SY 01- 15J





	J0	M3	M6	M9
Chitotriosidase :	**8514**	**1458**	**1282**	**1510**
PAR :	**9**	**3,4**	**2,9**	
ECA :	**116**	**49**	**45**	

M. de Gaucher et surcharge en fer

Hyperferritinémie fréquente (60-90%), semble favorisée par l'âge, une splénectomie, corrélée avec la profondeur de l'anémie
(Morgan MA et al., Br Med J 1983, 286(6381): 1864 ; Beutler E. Blood Rev 1988,2(1): 59-70 ; Stein P et al.,Am J Hematol 2010).

Physiopath: Accumulation dans les macrophages (c. de Gaucher) par phagocytose des érythrocytes, + syndrome « pseudo-inflammatoire »…
Hepcidine ?

M. Gaucher : Ferritine élevée + fer sérique normal + CST normal

Si ferritine trés élevée, recherche hémochromatose…

Ferritine glycosylée (60-90%) diminuée

Lien entre l'hyperferritinémie et la symptomatologie osseuse ?

ERT pourrait améliorer l'hyperferritinémie, mais la forme glycosylée pourrait être plus sensible (?)
J Stirnemann, Blood Cells molecules and diseases 2010 & Arth Res & Ther 2010 ; P Stein, Am J Hematol 2010

Anomalies Hématologiques bénignes de la M de Gaucher
- Conclusions -

Cytopénies fréquentes (thrombopénie +++)
Splénomégalie +++
Augmentation de la ferritine

Penser à la M de Gaucher

Troubles de l'hémostase
Interêt de la ferritine glycosylée

A évaluer

Anomalies hémato bénignes sensibles++ au TTT mais :

- Réponse variable
- Notion de durée d'exposition au déficit enz

⚠ situations à risque (grossesse, chirurgie…)
Suivi des formes « non évolutives »
Relation médecin/patient

- Effets directs et plus complexes sur l'hématopoïèse
- Conséquences fonctionnelles

Mieux comprendre ces anomalies pour proposer :

Développement de stratégies thérapeutiques complémentaires
(transitoires, moins onéreuses ?)
Nouveaux biomarqueurs

M Berger, N Dupré, C. Rapatel
J. Berger, F Lioret, P Pigeon
Hématologie Biologique-Immunologie
CHU de Clermont-Fd

EA 3846
Université Clermont1

***C**omité d'**E**valuation du **T**raitement de la maladie de **G**aucher (CETG)*

Dr N Belmatoug
Dr J Stirnemann