

Recommandations

Recommandations pour la prise en charge cytogénétique  
des syndromes myéloprolifératifs  
autres que la leucémie myéloïde chronique établies  
par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH)

GFCH

Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France

Reçu le 15 mars 2004 ; accepté le 8 avril 2004

Disponible sur internet le 04 mai 2004

Participants : J. Andrieux, L. Baranger, C. Bilhou-Nabéra, V. Eclache, M.-J. Mozziconacci.

Coordonnatrice : C. Bilhou-Nabéra.

## 1. Introduction

On regroupe classiquement sous le terme de syndromes myéloprolifératifs (SMP) autres que la leucémie myéloïde chronique (LMC), les hémopathies malignes chroniques suivantes : thrombocythémie essentielle (TE), polyglobulie de Vaquez (PV), métaplasie myéloïde avec myélofibrose (MMM). Il existe également des entités rares comme les syndromes impliquant les loci des gènes *PDGFA* et  $\beta$  et la région 8p11, les syndromes myéloprolifératifs difficiles à classer et les syndromes myéloprolifératifs–myélodysplasiques.

- L'intérêt diagnostique d'une étude cytogénétique est avant tout d'écarter le diagnostic de leucémie myéloïde chronique devant tout syndrome myéloprolifératif en effectuant un caryotype (ou une PCR *BCR-ABL* en fonction de l'organisation des laboratoires). Dans le cadre de l'exploration d'une thrombocytose et d'une polyglobulie, l'analyse cytogénétique est un examen de 2<sup>e</sup> intention, réalisée après avoir éliminé les causes classiques de thrombocytose et polyglobulie secondaire.
- Aucune anomalie spécifique n'est actuellement identifiée pour chacun de ces syndromes mais la mise en évidence d'une anomalie cytogénétique signe le caractère clonal et est en faveur du caractère malin de ces pathologies.
- De même, aucune valeur pronostique n'est attribuée actuellement à une anomalie cytogénétique identifiée lors du diagnostic mais l'apparition d'une anomalie cytogénétique au cours de l'évolution a une valeur pronostique car elle signe le caractère clonal de la pathologie.

- Si un marqueur est mis en évidence, il permettra de suivre la maladie. Le caryotype permettra également de rechercher des anomalies cytogénétiques sous traitement.
- Il faut également conserver des cellules pour effectuer la recherche de marqueurs qui seraient ultérieurement décrits. À titre d'exemple, de nouveaux syndromes caractérisés par une sur-expression de la tyrosine kinase et répondant aux inhibiteurs des tyrosines kinases sont actuellement identifiés : une caractérisation génétique au diagnostic avec l'identification d'un marqueur s'avèrera utile lors du diagnostic et lors du suivi thérapeutique.

À titre d'information, la fréquence des principales anomalies cytogénétiques identifiées est mentionnée dans le [Tableau 1](#).

## 2. Les différents syndromes myéloprolifératifs autres que la LMC

### 2.1. Thrombocythémie essentielle

Il s'agit d'une maladie de la cellule souche hématopoïétique, caractérisée par une augmentation du taux de plaquettes liée à une prolifération des précurseurs mégacaryocytaires. Son incidence est faible, estimée à 1,5 nouveaux cas/100 000 habitants par an. La médiane de survie est supérieure à dix ans.

Les critères de diagnostic sont ceux du *Polycythemia Vera Study Group* (Murphy et al., 1997, *Seminars in Hematology*).

Adresse e-mail : [berger@necker.fr](mailto:berger@necker.fr) (GFCH).

Tableau 1

Pourcentages d'anomalies cytogénétiques identifiées par bandes G dans les syndromes myéloprolifératifs autres que la LMC

D'après une étude effectuée par Bench et al. (Bench A.J., Nacheva E.P., Champion K.M., Green AR. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders. Baillière Clin Haematol. 1998; 11: 819)

Type d'anomalies	Polyglobulie de Vaquez (%)	Métaplasie myéloïde avec myélofibrose (%)	Thrombocythémie essentielle (%)
Délétion 20q	8,4	7,1	0,2
Délétion 13q	3,0	6,3	0,7
Trisomie 8	6,9	5,0	0,9
Trisomie 9	6,6	1,0	0,2
Trisomie 1q	3,6	3,5	0
Délétion 7q ou monosomie 7	0,9	3,8	0
Délétion 5q ou monosomie 5	3,2	1,5	0
Pourcentage de patients avec une ou plusieurs anomalies	33,7	39,5	5,0

La difficulté diagnostique repose sur le fait qu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et qu'il n'existe pas de marqueur spécifique indiscutable de la maladie.

Une anomalie cytogénétique a été décrite dans moins de 10 % des cas. Les monosomies *13q14* (3,8 %) et *20q12* (9,4 %) seraient plus fréquentes. Des anomalies chromosomiques (anomalie 17p, trisomie 1q, monosomie 1q) peuvent apparaître en cours de traitement. Une évolution vers une myélofibrose ou une leucémie aiguë myéloblastique est possible.

Le caryotype médullaire, sans facteurs de croissance, permet d'éliminer une LMC débutante, par la recherche de la *t(9;22)(q34;q11)*, ou un syndrome myélodysplasique avec hyperplaquetose.

## 2.2. Polyglobulie de Vaquez

Il s'agit d'une maladie de la cellule souche hématopoïétique, caractérisée par une production excessive de précurseurs érythroblastiques (augmentation du volume globulaire total) associée parfois à une hyperleucocytose et une thrombocytose. Son incidence est faible, estimée à deux nouveaux cas/100 000 habitants par an avec une médiane de survie 8–10 ans.

Les critères de diagnostic sont ceux du *Polycythemia Vera Study Group*. L'évolution comporte un risque de transformation en myélofibrose (20 %) ou en leucémie aiguë (5–10 %, souvent secondaire au traitement).

Le caryotype est effectué en deuxième intention lorsque le caractère primitif de la polyglobulie est confirmé sur le plan biologique.

Aucune anomalie de structure spécifique n'a été mise en évidence. Les cinq plus fréquentes anomalies sont par ordre décroissant de fréquence : *del(20q)*(19,2%), +8 (19,2%), +9 (21,1%), *del(13q)*(13,4%), trisomie partielle 1q (11,5 %). Des anomalies chromosomiques ont été rapportées dans 15–

20 % des cas en phase initiale et 40 % des cas lors de la phase tardive de la maladie. L'incidence des anomalies chromosomiques est supérieure chez les patients ayant reçu un traitement par chimio- ou radiothérapie (45 %) en comparaison de ceux qui n'ont pas été traités (17 %).

Dix à 15 % des cas évoluent vers une myélofibrose secondaire : dans 70 % des cas a été retrouvée une trisomie complète ou partielle 1q21–32. Les monosomies 5 et 7 (9,6 %) sont essentiellement retrouvées lors de transformation aiguë.

## 2.3. Métaplasie myéloïde avec myélofibrose (splénomégalie myéloïde chronique)

Il s'agit d'un syndrome caractérisé par une atteinte clonale des cellules souches hématopoïétiques CD34<sup>+</sup> responsable d'une prolifération anormale des trois lignées hématopoïétiques associée à une fibrose et une néo-angiogenèse médullaire et splénique considérées comme réactionnelles. L'incidence est de 0,4 à 0,7 cas par an/100 000 habitants avec une médiane de survie de 45 mois.

L'évolution est péjorative, secondaire à l'aggravation de la fibrose médullaire ou une transformation en leucémie aiguë (15–20 %).

La cytogénétique médullaire est le plus souvent infructueuse en raison de la pauvreté du prélèvement.

En raison de la richesse en précurseurs hématopoïétiques circulants CD34<sup>+</sup>, il est possible de réaliser l'étude cytogénétique sur un prélèvement sanguin, avec ou sans stimulation par des facteurs de croissance type G-CSF ou GM-CSF. Une culture de 24 heures est suffisante pour obtenir des métaphases analysables.

L'analyse du caryotype permet de vérifier l'absence de chromosome Philadelphie et identifie une anomalie clonale dans 30 à 50 % des cas. Les anomalies observées ne sont pas spécifiques. Les plus communes, totalisant 90 % des caryotypes anormaux, sont les délétions 13q, 20q, 7q, 5q, des trisomies 1q, 8, 9, 21 et une monosomie 7.

## 2.4. Les syndromes rares

- La cytogénétique est importante pour identifier des entités rares à « composante éosinophile » impliquant les gènes *PDGFRα* ou *PDGFRβ* car une réponse à l'imatinib est observée :
  - *PDGFRα* avec :
    - l'hyperéosinophilie essentielle idiopathique dans laquelle ont été décrites des délétions interstitielles cryptiques de la région 4q12 à l'origine d'un transcrite de fusion *FIP1L1-PDGFRα* ou plus rarement *RHE-PDGFRα*, essentiellement mis en évidence par biologie moléculaire ;
    - la mastocytose systémique avec hyperéosinophilie caractérisée par une délétion impliquant *CHIC2* associée à l'expression du transcrite de fusion *FIP1L1-PDGFRα* ;

Tableau récapitulatif

Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique de la LMC et des syndromes myéloprolifératifs

LMC	SMP autres TE, PV, MMM	SMP avec éosinophiles	SD mixtes Sd rare 8p12	SMP difficilement classables et SMD/SMP	
Cytogénétique conventionnelle	<b>Caryotype indispensable :</b> <i>t(9;22)(q34;q11)</i> et variantes anomalies additionnelles : +8, i(17)(q10), +19, +der(22)...	<b>Caryotype informatif:</b> +8, +9, del(20)(q11), del(13)(q14) + 1(q21-32)	<b>Caryotype informatif :</b> <i>t(5;12)(q33;p13)</i> / remanie- ment 5q33 remanie- ment 4q21	<b>Caryotype informatif</b> Partenaires 13p12 9q33 6p27 22q11 19q11	Caryotype médullaire : <i>t(5;12)(q33;p13)</i> del(5q) ; -7, del(20)(q11), +8, i(17)(q10)
FISH	BCR/ABL <sup>a</sup> si discordance avec RT-PCR ; ou entre caryotype/ présentation Clinicohématologi- que caryotype complexe	Optionnel (voir texte)	Optionnel	FGFR1	Centromère du 7 <sup>b</sup> pour la LMMC juvénile si caryo- type non informatif

LMC : leucémie myéloïde chronique ; LMMC : leucémie myéломocyttaire chronique ; TE : thrombocythémie essentielle ; PV : polyglobulie de Vasquez  
MMM : métaplasie myéloïde avec myélofibrose ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; SMD : syndrome myélodysplasique

<sup>a</sup> La présence d'une délétion sur le dérivé 9 n'est pas décisionnelle, sa recherche est cependant recommandée au diagnostic.

<sup>b</sup> Voir également « recommandations pour prise en charge des syndromes myélodysplasiques ».

○ *PDGFRβ* avec ;

- la leucémie myéломocyttaire chronique avec éosinophiles, associée à une *t(5;12)(q33;p13)* ou équivalents ;
- un SMP avec éosinophilie caractérisé par une *t(1;5)(q23;q33)*.

Ces deux translocations génèrent des transcrits de fusion impliquant le gène *PDGFRβ* et, respectivement, *ETV6* et la *Myogalin*.

Les sondes FISH sont en cours de validation pour ces syndromes rares.

- Les remaniements de la région 8p11 constituent désormais une entité appelée syndrome myéloprolifératif 8p11. Des translocations impliquant la bande 8p11 ont été décrites, induisant une activation constitutive du gène *FGFR1*, un récepteur tyrosine kinase. Cette entité, associant un syndrome myéloprolifératif avec hyperéosinophilie et un lymphome lymphoblastique T (présent ou non lors du diagnostic), évolue rapidement vers une leucémie aiguë. À ce jour, quatre gènes hybrides ont été décrits : *t(8;13)(p11;q12)*, *t(8;9)(p11;q33)*, *t(6;8)(q27;p11)*, *t(8;22)(p11;q22)* fusionnant *FGFR1* avec, respectivement, *ZNF198*, *CEP110*, *FOP*, *BCR*.
- Il a été également individualisé les SMP avec remaniement i(17q).

### 2.5. « Syndromes myéloprolifératifs de classification difficile »

Il faut éliminer un remaniement *BCR-ABL* sous-jacent lorsque l'on est en présence d'un SMP inclassable. Si celui-ci n'est pas mis en évidence, en fonction de la cytologie, la recherche d'autres remaniements géniques comme *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR 1* pourra être proposée dans un second temps lorsque seront validées les techniques de mise en évidence de ces remaniements rares (cytogénétique moléculaire et/ou biologie moléculaire).

### 2.6. Les syndromes myéloprolifératifs–myélodysplasiques

Selon la classification WHO, ces syndromes sont définis comme des hémopathies clonales malignes, qui, lors du dia-

gnostic, ont des caractéristiques cliniques et biologiques pouvant faire évoquer soit un syndrome myéloprolifératif, soit un syndrome myélodysplasique. Le pourcentage de cellules blastiques circulantes est inférieur à 20 %. Quatre syndromes sont regroupés sous cette terminologie.

La leucémie myéломocyttaire chronique, la leucémie myéломocyttaire chronique juvénile, la leucémie myéloïde chronique atypique, les syndromes myéloprolifératifs–myélodysplasiques inclassables.

Dans ce cadre, il faut éliminer un remaniement *BCR-ABL* sous-jacent et rechercher le caractère clonal de la pathologie par une analyse cytogénétique.

- La leucémie myéломocyttaire chronique : des anomalies clonales sont identifiées dans 20 à 40 % des patients. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont une monosomie 7 / del(7q), une trisomie 8. La *t(5;12)(q35;p13)* doit être recherchée (cf. paragraphe 2.4)
- La leucémie myéломocyttaire chronique juvénile : une monosomie 7 survient dans 30–40 % des cas mais n'est pas spécifique de cette entité.
- La leucémie myéloïde chronique atypique : une trisomie 13, une del(20q), un i(17q), une del(12p) sont retrouvées dans 80 % des cas.
- Les syndromes myéloprolifératifs–myélodysplasiques inclassables ne sont pas caractérisés par un profil cytogénétique particulier.

Le tableau récapitulatif des syndromes myéloprolifératifs autres que la LMC est articulé avec celui de la LMC.

### Pour en savoir plus

- [1] Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Brusamolino E, Passamonti F, Volpe G, Pistorio A, Giardini I, Rocca B, Caresana M, Lazzarino M, Bernasconi C. Acute myeloid leukemia (AML) having evolved from essential thrombocythemia (ET): distinctive chromosome abnormalities in patients treated with pipobroman or hydroxyurea. *Leukemia* 2002 Oct;16(10):2078–83 Bibliographie : thrombocythémie essentielle.
- [2] Elis A, Amiel A, Manor Y, Tangi I, Fejgin M, Lishner M. The detection of trisomies 8 and 9 in patients with essential thrombocytosis by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1996 Nov;92(1):14–7.
- [3] Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002 Jun;117(4):796–808.

- [4] Huret JL. Idiopathic thrombocythemia, Essential thrombocythemia. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol February 1998; Steensma DP, Tefferi A. Cytogenetic and molecular genetic aspects of essential thrombocythemia. Acta Haematol 2002;108(2):55–65.
- [5] Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. Semin Hematol 1997 Jan;34(1):29–39.
- [6] Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood 1998 Jan 15;91(2):616–22.
- [7] Zamora L, Espine B, Florensa L, Besses C, Salido M, Sole F. Incidence of trisomy 8 and 9, deletion of D13S319 and D20S108 loci and BCR/ABL translocation in non-treated essential thrombocythemia patients: an analysis of bone marrow cells using interphase fluorescence in situ hybridization. Haematologica 2003 Jan;88(1):110–1.
- [8] de Vaquez Andrieux J, Demory JL, Dupriez B, Quief S, Plantier I, Roumier C, et al. Dysregulation and overexpression of HMGA2 in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Genes Chromosomes Cancer 2004 Jan;39(1):82–7 Bibliographie : polyglobulie.
- [9] Andrieux J, Demory JL, Caulier MT, Agape P, Wetterwald M, Batters F, et al. Karyotypic abnormalities in myelofibrosis following polycythemia vera. Cancer Genet Cytogenet 2003 Jan 15;140(2):118–23.
- [10] Bench AJ, Nacheva EP, Champion KM, Green AR. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders. Baillieres Clin Haematol 1998;11:819.
- [11] Chen Z, Notohamiprodjo M, Guan XY, Paietta E, Blackwell S, Stout K, et al. Gain of 9p in the pathogenesis of polycythemia vera. Genes Chromosomes Cancer 1998 Aug;22(4):321–4.
- [12] Gribble SM, Reid AG, Bench AJ, Huntly BJ, Grace C, Green AR, et al. Molecular cytogenetics of polycythaemia vera: lack of occult rearrangements detectable by 20q LSP screening, CGH, and M-FISH. Leukemia 2003 Jul;17(7):1419–21.
- [13] Najfeld V, Montella L, Scalise A, Fruchtmann S. Exploring polycythaemia vera with fluorescence in situ hybridization: additional cryptic 9p is the most frequent abnormality detected. Br J Haematol 2002 Nov;119(2):558–66.
- [14] Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ, Green AR, et al. A Polycythemia Vera Updated: Diagnosis, Pathobiology, and Treatment. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2000:51–68.
- [15] Westwood NB, Gruszka-Westwood AM, Atkinson S, Pearson TC. Polycythemia vera: analysis of DNA from blood granulocytes using comparative genomic hybridization. Haematologica 2001 May;86(5):464–9.
- [16] Westwood NB, Gruszka-Westwood AM, Pearson CE, Delord CF, Green AR, Huntly BJ, et al. The incidences of trisomy 8, trisomy 9 and D20S108 deletion in polycythaemia vera: an analysis of blood granulocytes using interphase fluorescence in situ hybridization. Br J Haematol 2000 Sep;110(4):839–46.
- [17] Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. Blood 1996 Aug 1;88(3):1013–8 Bibliographie : Métaplasie myéloïde avec myélofibrose.
- [18] Reilly JT, Snowden JA, Spearing RL, Fitzgerald PM, Jones N, Watters A, et al. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. Br J Haematol 1997 Jul;98(1):96–102.
- [19] Tefferi A, Mesa RA, Schroeder G, Hanson CA, Li CY, Dewald GW. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2001 Jun;113(3):763–71.
- [20] Tefferi A, Mesa RA, Schroeder G, Hanson CA, Li CY, Dewald GW. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2001 Jun;113(3):763–71.
- [21] Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, Jaju R, Martinelli G, Testoni N, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (*PDGFRB*) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. Br J Haematol 2003 Jan;120(2):251–6 Bibliographie : Syndromes rares et syndromes myéloprolifératifs–myélodysplasiques.
- [22] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003 Mar 27;348(13):1201–14.
- [23] Fioretos T, Panagopoulos I, Lassen C, Swedin A, Billstrom R, Isaksson M, et al. Fusion of the BCR and the fibroblast growth factor receptor-1 (*FGFR1*) genes as a result of *t(8;22)(p11;q11)* in a myeloproliferative disorder: the first fusion gene involving BCR but not ABL. Genes Chromosomes Cancer 2001 Dec;32(4):302–10.
- [24] Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, Caligiuri MA, Briesewitz R. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 Jun 24;100(13):7830–5.
- [25] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Warman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and L Tissues. IARC Press: Lyon; 2001.
- [26] Macdonald D, Reiter A, Cross NC. The 8p11 myeloproliferative syndrome: a distinct clinical entity caused by constitutive activation of FGFR1. Acta Haematol 2002;107(2):101–7.
- [27] Guasch G, Ollendorff V, Borg JP, Birnbaum D, Pebusque MJ. 8p12 stem cell myeloproliferative disorder: the FOP-fibroblast growth factor receptor 1 fusion protein of the *t(6;8)* translocation induces cell survival mediated by mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3 kinase/Akt/mTOR pathways. Mol Cell Biol 2001 Dec;21(23):8129–42.
- [28] Sohal J, Chase A, Mould S, Corcoran M, Oscier D, Iqbal S, et al. Identification of four new translocations involving *FGFR1* in myeloid disorders. Genes Chromosomes Cancer 2001 Oct;32(2):155–63.