

LAP à présentation cytologique atypique :
à propos d'un cas de t(11;17) de type
ZBTB16-RARA

Audrey Bidet

GFCH - 6 octobre 2016

Admission

- **M. P. 50 ans**
 - Admis le 29/01/16 en Rhumatologie pour mono-arthrite aiguë du genou gauche

Antécédents

- **Pancréatite aiguë en 2012 (cholécystectomie)**
- **Cirrhose alcoolique + hépatite C chronique**
- **Chirurgie méniscale ancienne du genou gauche**
- **Chirurgie des varices**
- **Pas de tabac, alcool +/- sevré**

Histoire de la maladie

- **Fin décembre :**
 - Episode d'arthrite aiguë du genou G résolutive sous Colchimax®
- **Courant janvier :**
 - Récidive de l'arthrite avec impotence fonctionnelle
 - ▶ Mise sous Colchimax® mais arrêt rapide (diarrhées)

Examen clinique

- **AEG** : Asthénie, Amaigrissement récent (2-3 kg)
- **Impotence fonctionnelle du genou G**
- **Œdème jambe G (TVP)**
- **Aires ganglionnaires libres**
- **Pas d'hépto-splénomégalie**

Bilan biologique d'entrée

NUMERATION GLOBULAIRE

GB	2,80	G/L	(4 – 10)
GR	2,95	T/L	(4 – 5,5)
Hb	9,2	g/100mL	(12 – 16)
Ht	27,5	%	(37 – 52)
VGM	93,2	fL	(80 – 100)
CCMH	31,2	g/100mL	(32 – 36)
TCMH	33,6	pg/L	(27 – 32)
Plt	348	G/L	(150 – 450)
Rétic.	32	G/L	(20 – 120)

FORMULE LEUCOCYTAIRE

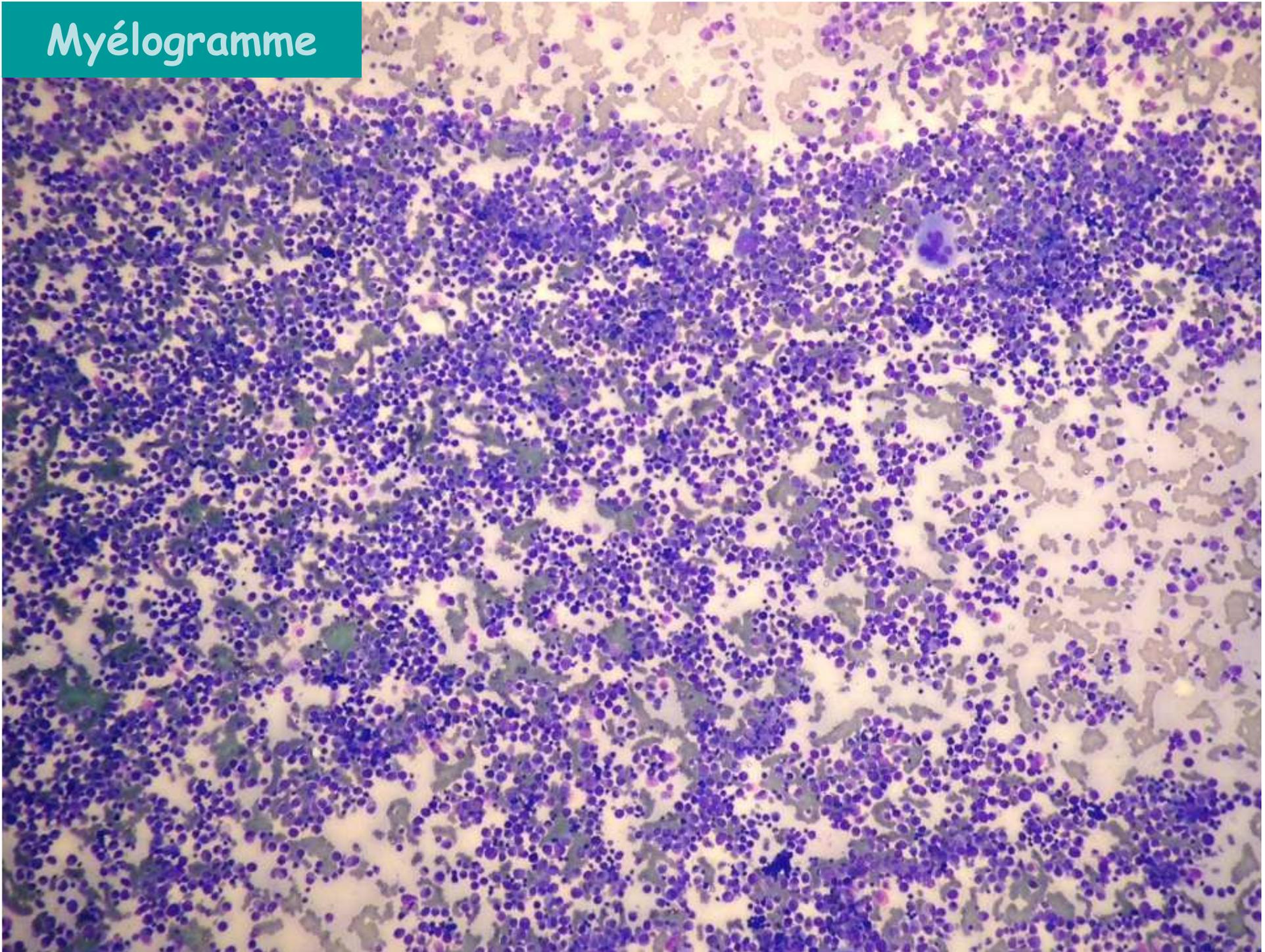
PNN	1,60	G/L	(2,5 – 7,5)
Ly	0,56	G/L	(1,5 – 4)
Mono	0,48	G/L	(0,2 – 1)
PNE	0,03	G/L	(0,04 – 0,70)
PNB	0,03	G/L	(0,01 – 0,15)
Myélémie	0,11	G/L	

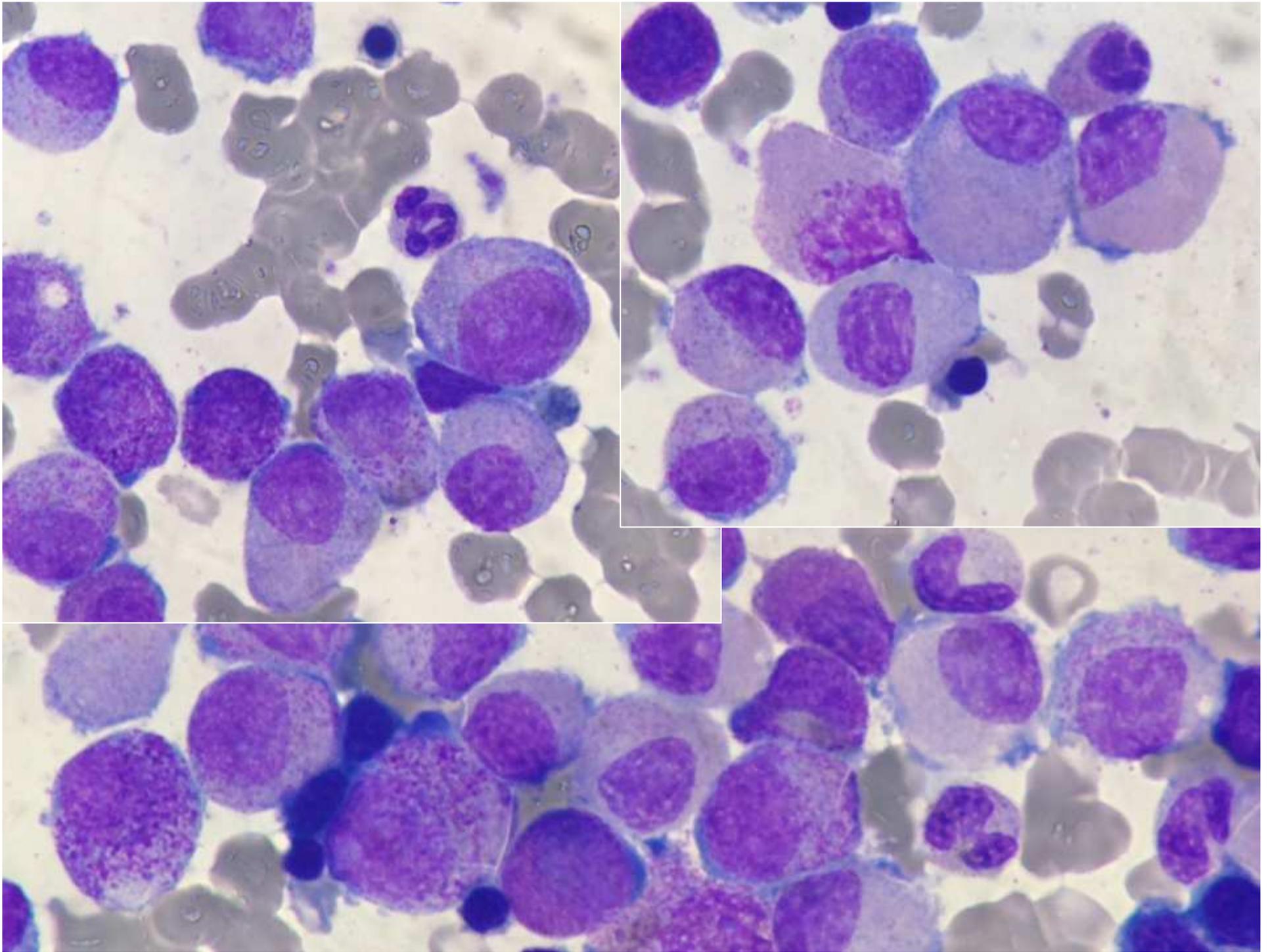
- Anémie normocytaire normochrome arégénérative
- Neutropénie
- Lymphopénie
- Présence d'une myélémie

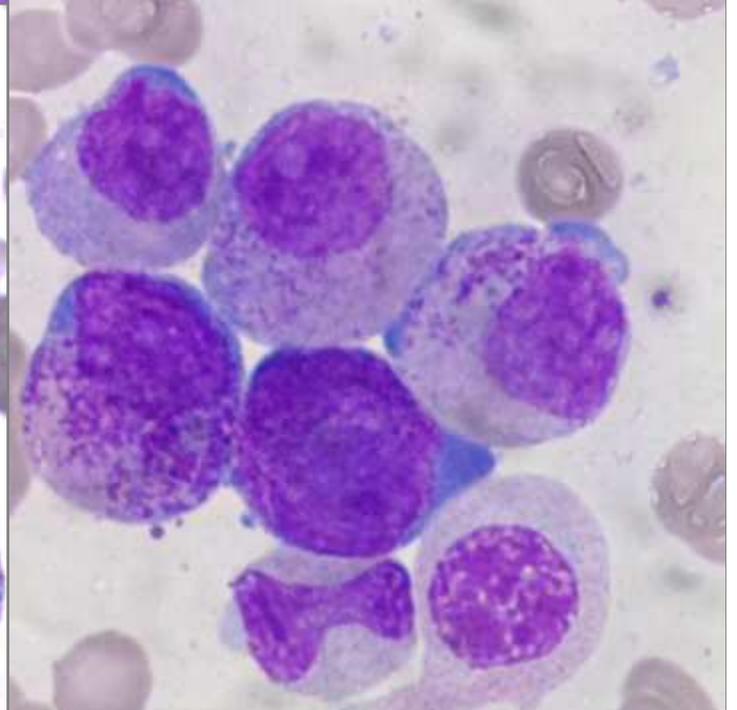
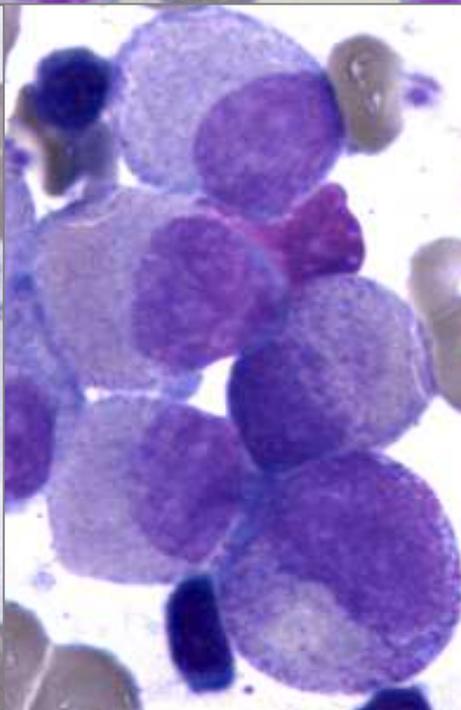
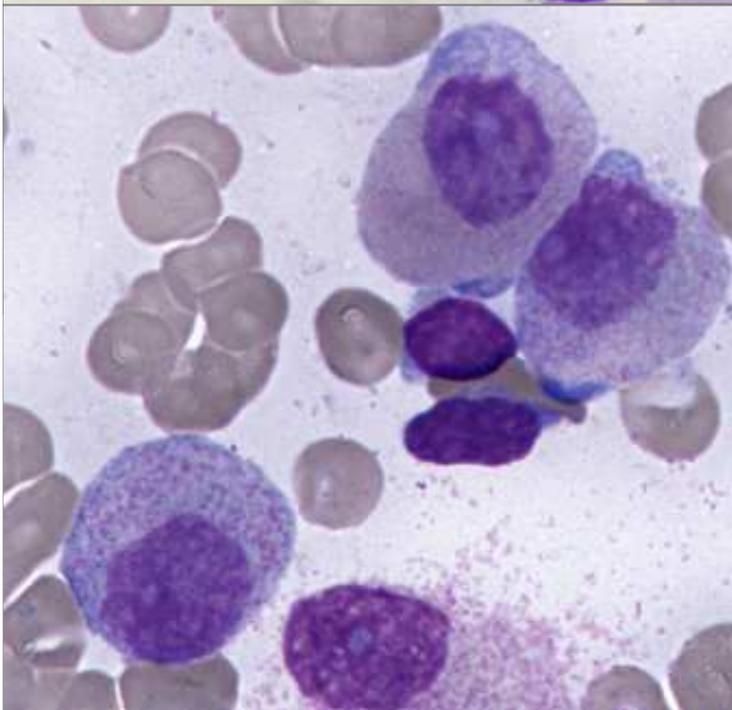
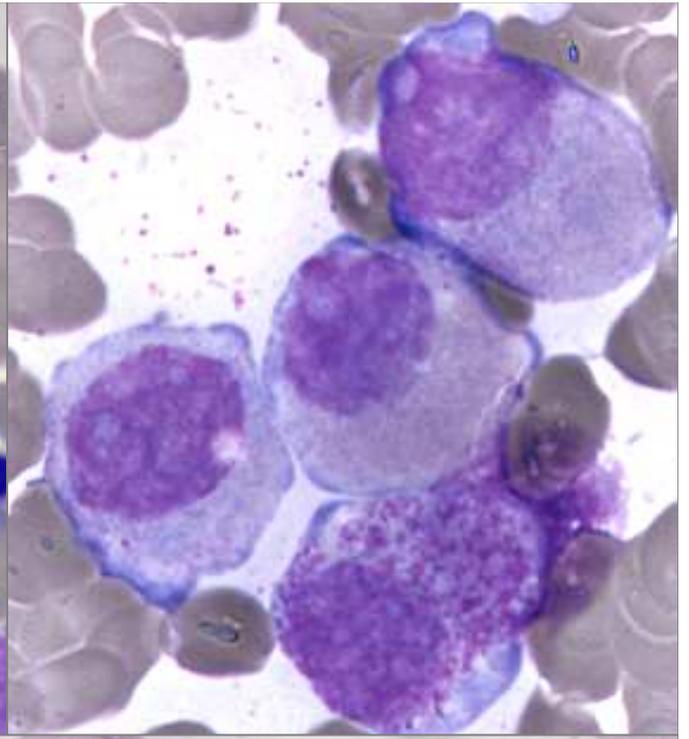
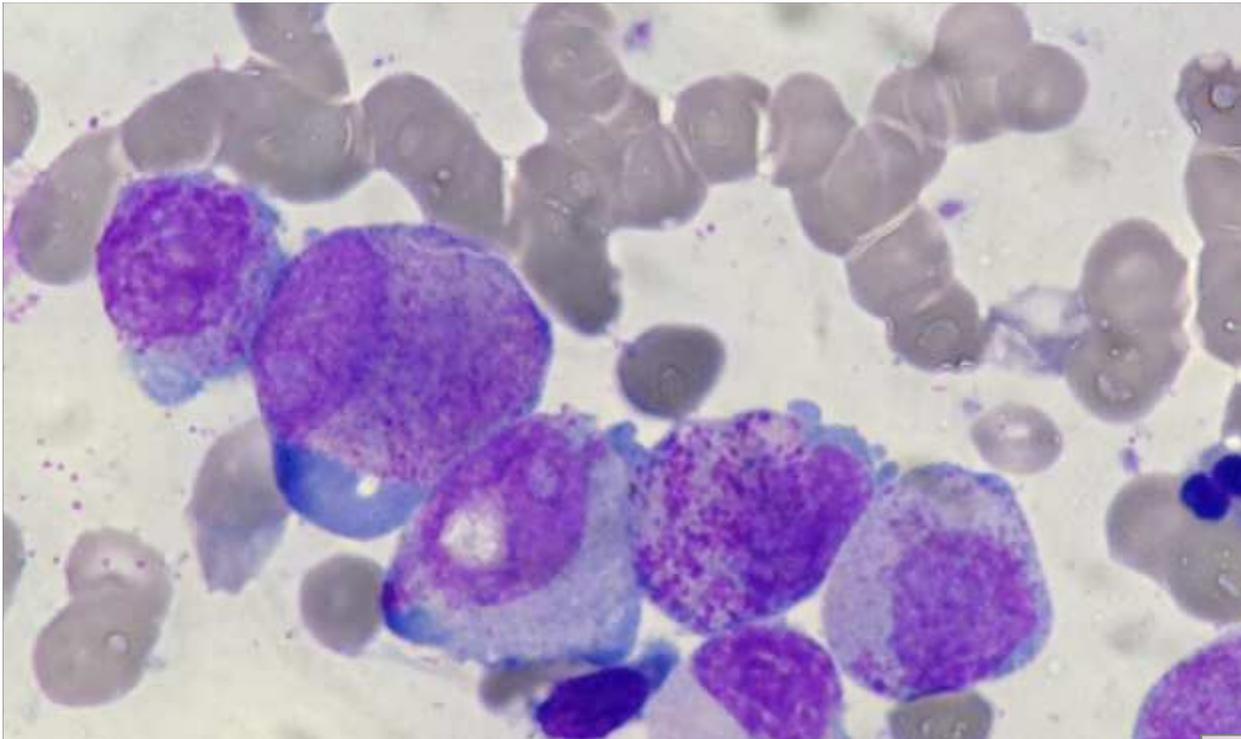
= bicytopénie

- Cholestase
- Cytolyse modérée
- Syndrome inflammatoire important
- Hyperferritinémie
- Hypertriglycéridémie

Myélogramme



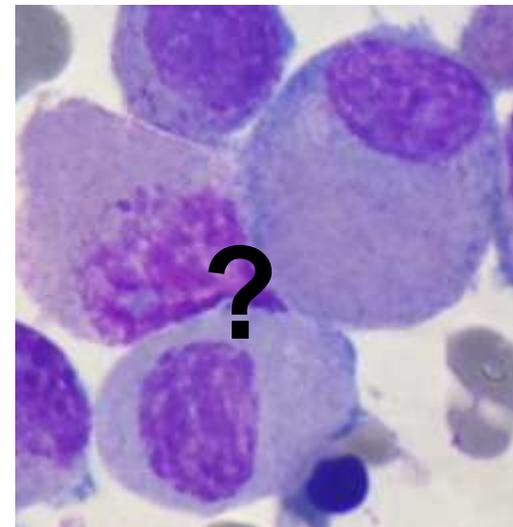




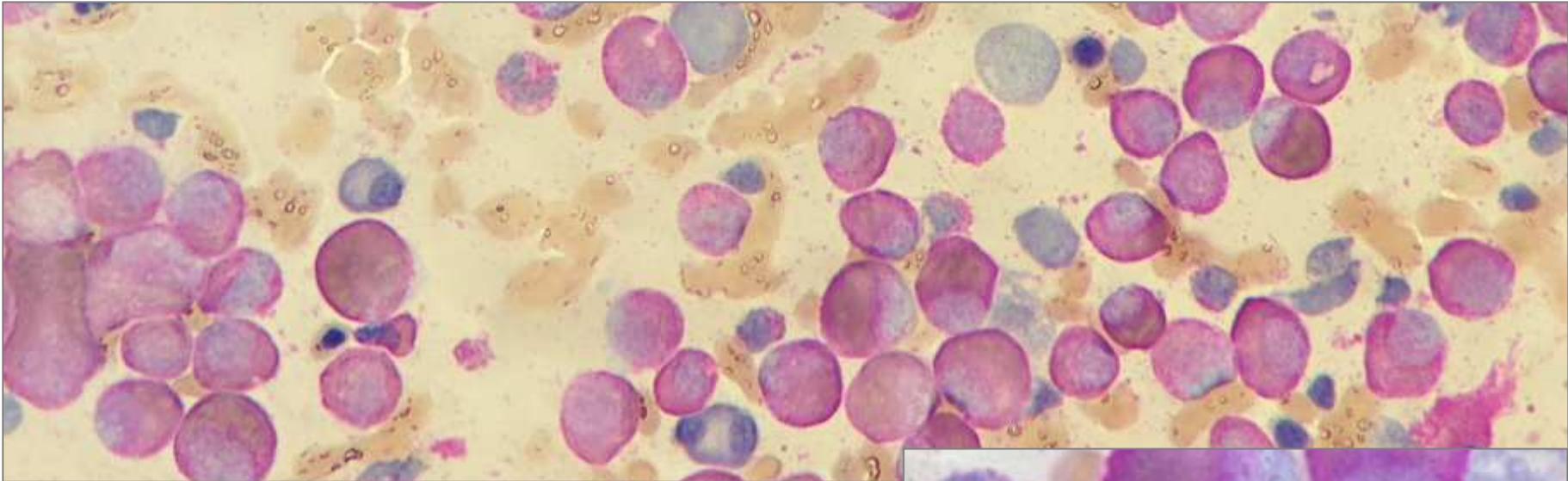
Conclusion du myélogramme

- Densité très augmentée, nombreux MK
- Décompte :
 - 74 % promyélo-myélo-métamyélo
 - 6 % PNN
 - 20 % érythroblastes
- Dysmyélopoïèse majeure
 - Asynchronisme de maturation
 - Dégranulation parfois totale
 - Expansions basophiles
 - Noyaux pseudo-Pelger-Huët
- Dysérythropoïèse associée

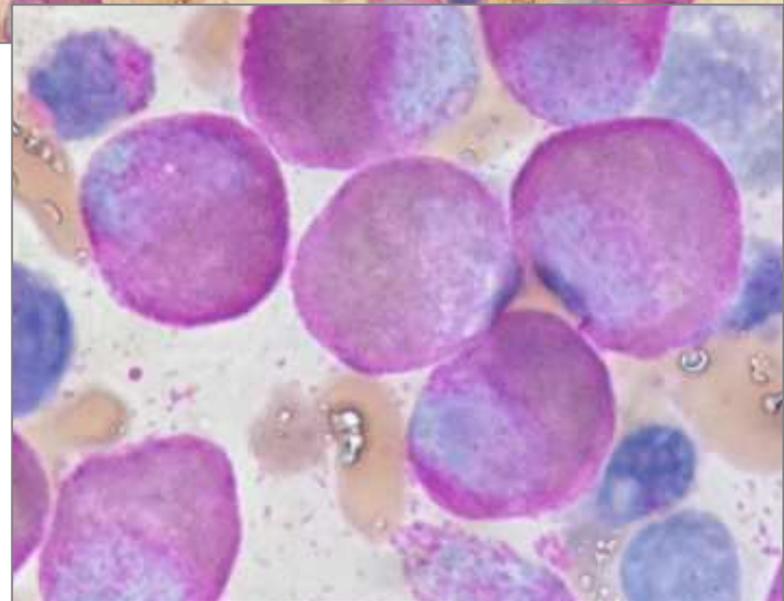
Identification contingent anormal



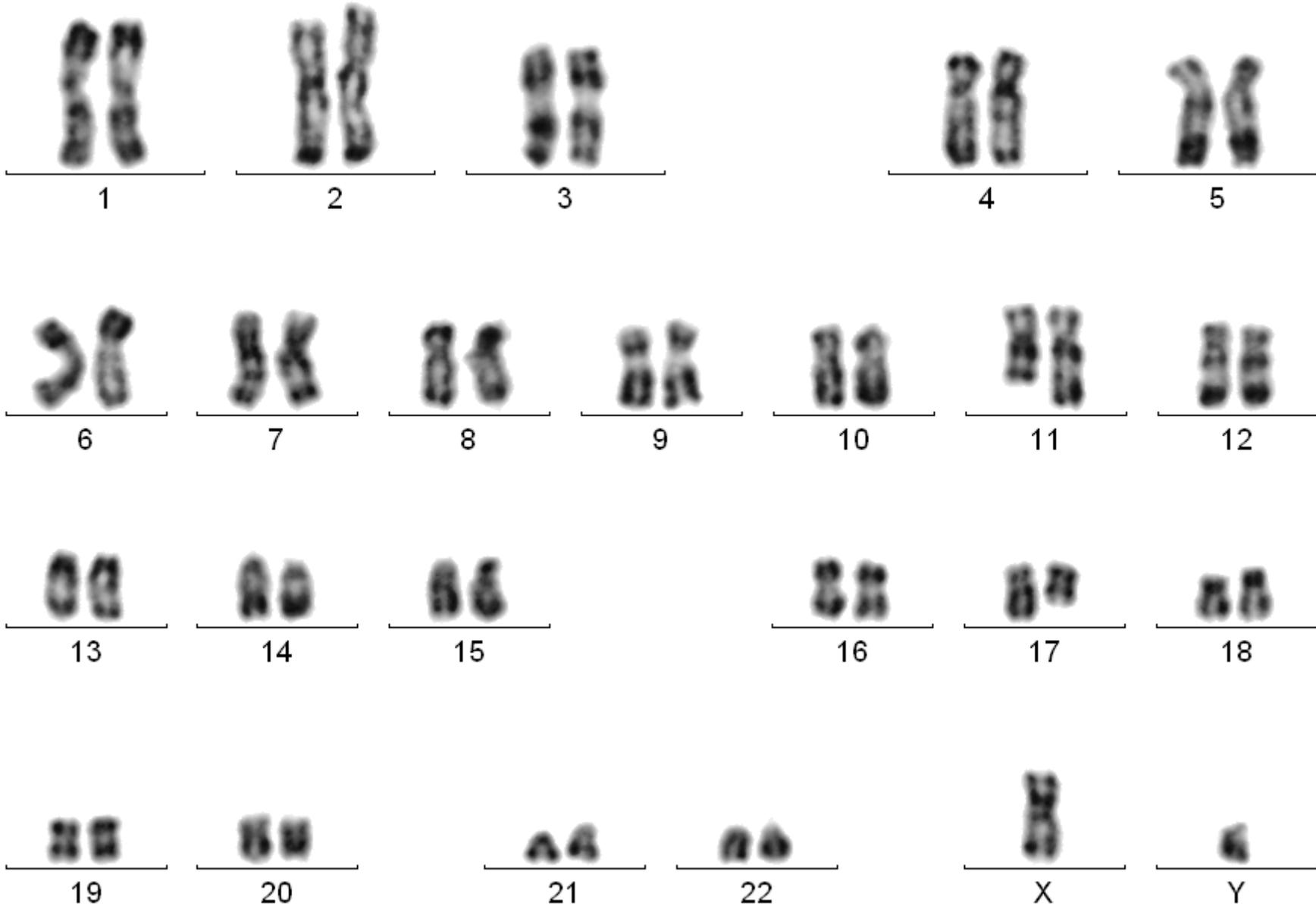
Coloration MPO



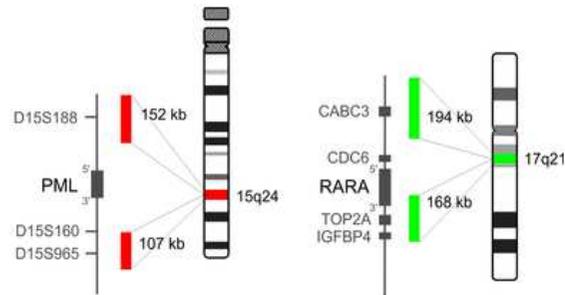
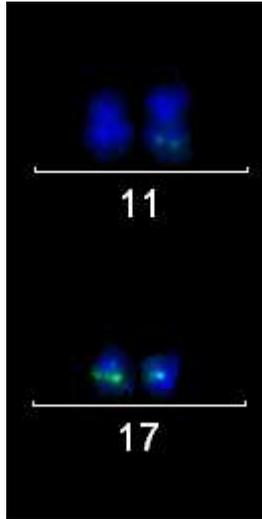
- Réponse explosive dans la totalité des cellules anormales
→ Nature myéloïde



Caryotype

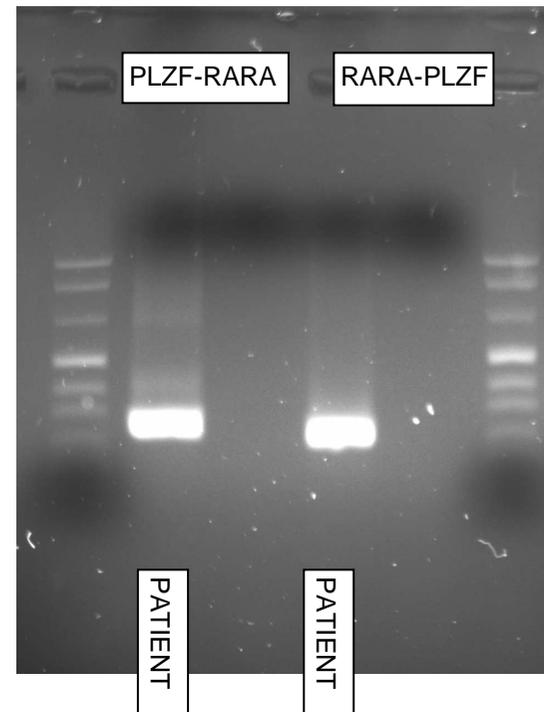


Gènes impliqués



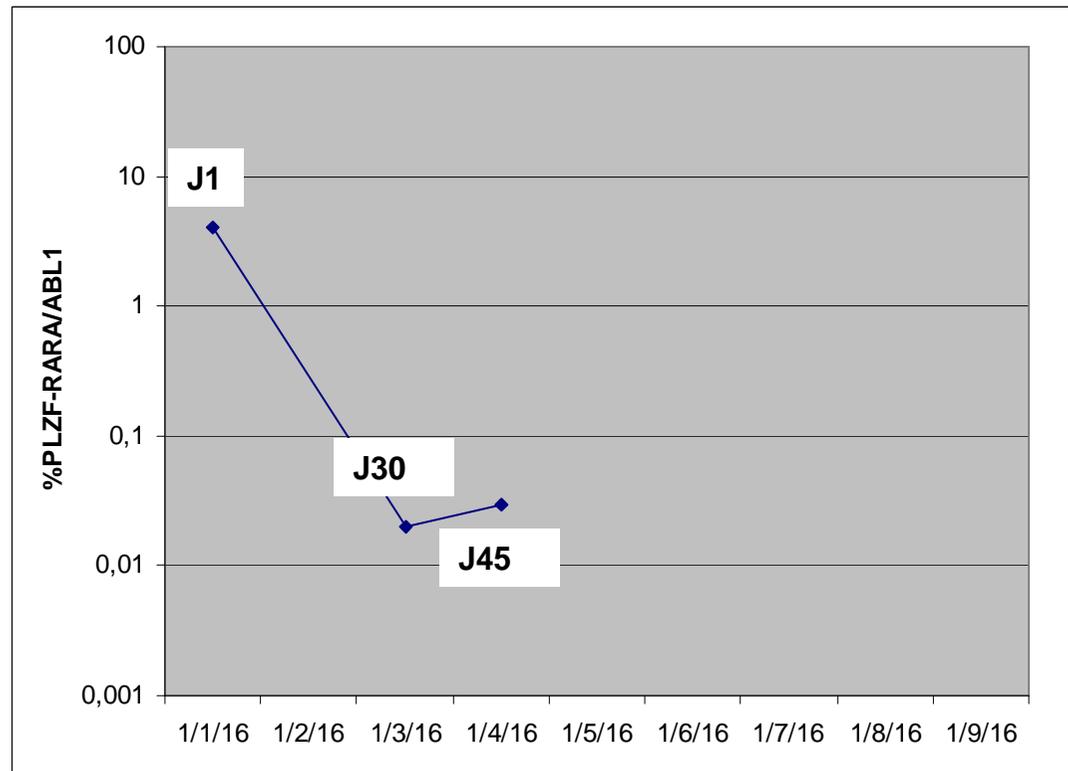
MetaSystems XL PML / RARA
D-5023-100-OG

amplicon	taille
PLZF-RARA	383
RARA-PLZF	178



⇒ Mise en évidence d'un transcrit de fusion
ZBTB16(PLZF)-RARA
(entre l'exon 3 de PLZF et l'exon 3 de RARA)

Traitement - Evolution



J1: Induction AraC-Dauno – test de différenciation in vitro des blastes par l'ATRA : échec

J15: Aplasie blastique : 50% de blastes, rattrapage par ATRA+Arsenic

J30 :RC

J45 : RC : Consolidation n°1: AraC + ATRA + Arsenic

J90: RC: Consolidation n°2 : **MRD en échec**

Projet d'alloG annulé en raison d'une perte d'autonomie sévère (arthrose du genou)

J160 : autogreffe

J200: RC avec thrombopénie +++; **MRD en cours**

Pour faire le point ...

Quelle fréquence ?

PML-RARA	98,00%
t(15;17) classique	92,5
Insertions	3,6
Réarrangements complexes	1,8
non PML-RARA	2,00%
PLZF-RARA	0,8
NPM-RARA	<0,5
NuMA-RARA	<0,5
STAT5b-RARA	<0,5
RARA non impliqué	<1

Grimwade et al., Blood, 2000

Quel phénotype associé ?

- Noyau régulier
- Cytoplasme abondant
- Hypo ou μ granulaire
- Chromatine + condensée
- \uparrow du nombre de Pelger
- Pas de corps d'Auer
 - > mime un blocage au stade promyelo/myelo
- CD56+

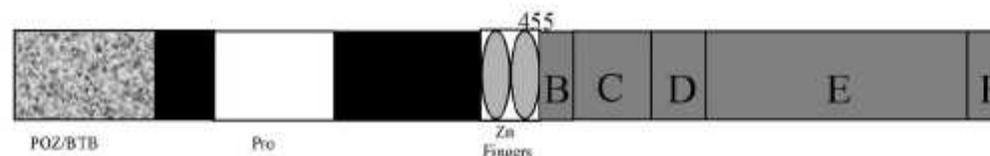
Sainty et al., Blood, 2000

Quels gènes ?

(a) RAR α



(c) PLZF-RAR α



Mistry et al., Blood reviews, 2003

Pour faire le point ...

Quel traitement ?

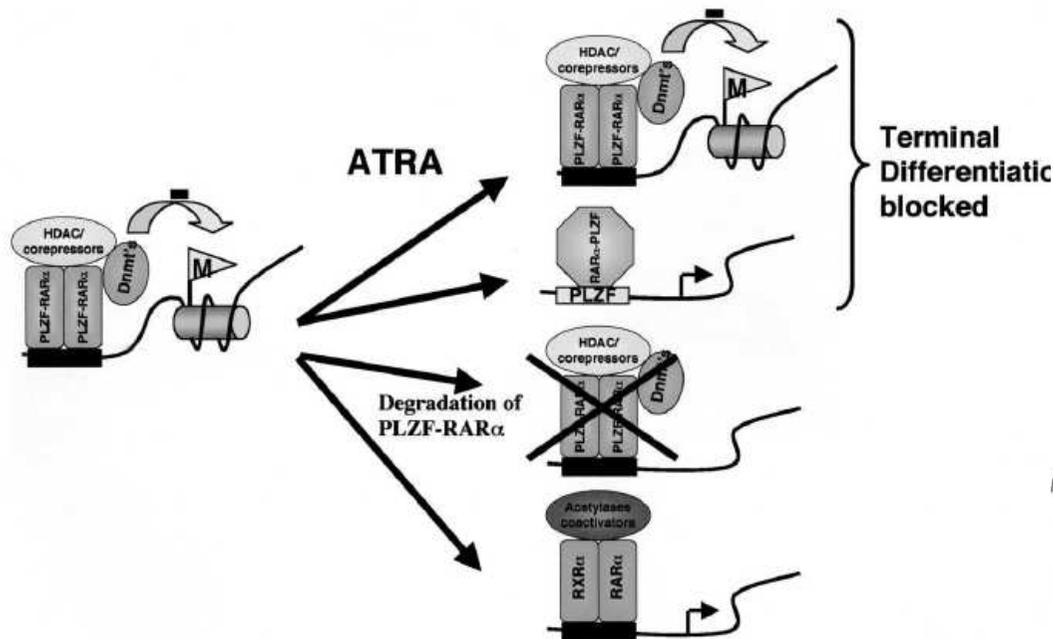
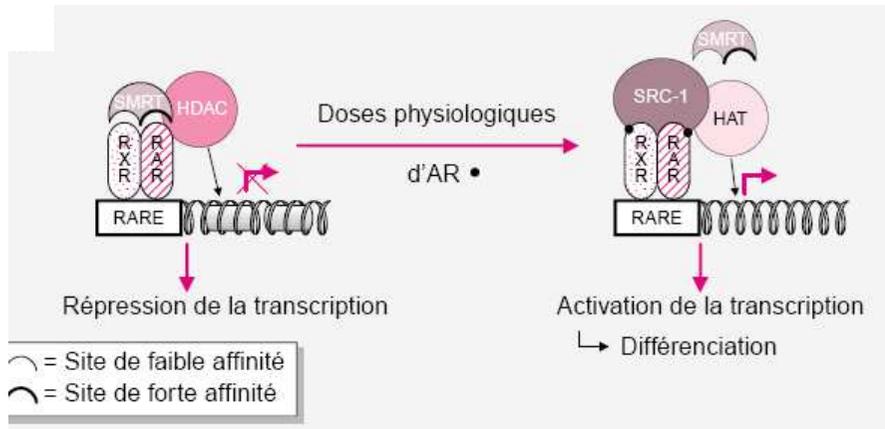


Fig. 4 Potential consequences of ATRA treatment in t(11;17) associated APL. Dnmt's, DNA methyltransferases; M, methylation; RA, retinoic acid; TRAIL, tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand.

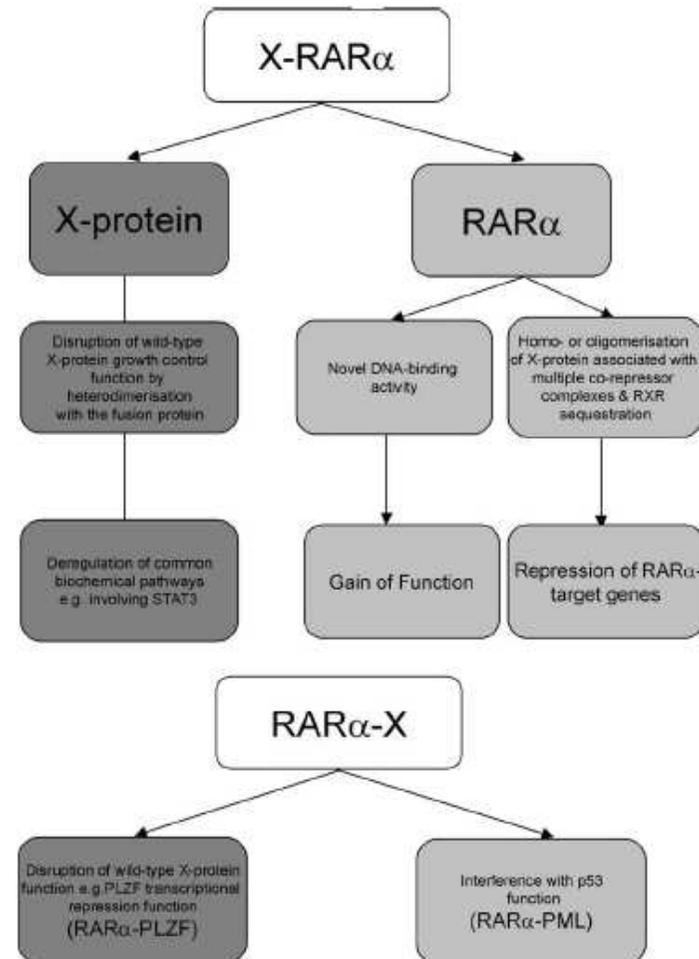


Fig. 5 Possible common mechanisms of X-RARα- and RARα-X-mediated development of APL.

Pour faire le point ...

- Pauvre réponse à l'ATRA ou Arsenic seul

Licht et al., Blood, 1995, Koken et al., Oncogene, 1999, Mistry et al., Blood reviews, 2003

- Mais certaines études suggèrent que ce sous-groupe de LAP ne serait pas complètement résistant aux approches de différenciation :

-> réponse partielle à l'ATRA seule

-> différenciation complète si ATRA + cytokines ou ATRA + cytostatiques

George B et al., Ann Hematol, 2004, Grinwade et al, Blood 2000

MERCI



Laboratoire d'hématologie

cytogénétique:

Dr Emilie Klein

Dr Elodie Laharanne

Sandrine Achard

Stéphanie Dupont-Mouffakir

Gaëlle Paul

Michèle Plault

biologie moléculaire:

Dr Lisa Boureau

Marina Migeon

Claudine Chollet

Joel Decombe

Jany Burssens

Philippe Burssens

Cytologie :

Dr Stéphanie Dulucq

Dr Nicolas Lechevalier

Service d'Hématologie clinique

Dr Thibaut Leguay

Unité de biologie cellulaire – St Louis

Dr Bruno Cassinat