

LAM avec translocation récurrente rare : la translocation $t(4;12)$

GFCH 1 février 2017

Elise Chapiro

Histoire clinique

- Femme de 62 ans, sans antécédent particulier.
- fin octobre 2016 : tableau de pneumopathie sans amélioration sous antibiothérapie.
- Hospitalisation au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil : découverte d'une anémie à 8.4g/dL, avec hyperleucocytose à 91 000/mm³
- Frottis (Créteil) : lymphocytes atypiques, grande taille, nucléolés, cytoplasme basophile.
- Pas d'altération de l'état général, pas de syndrome tumoral.
- Transfert en hématologie à la Pitié Salpêtrière pour prise en charge d'une hémopathie « lymphoïde »

Sang

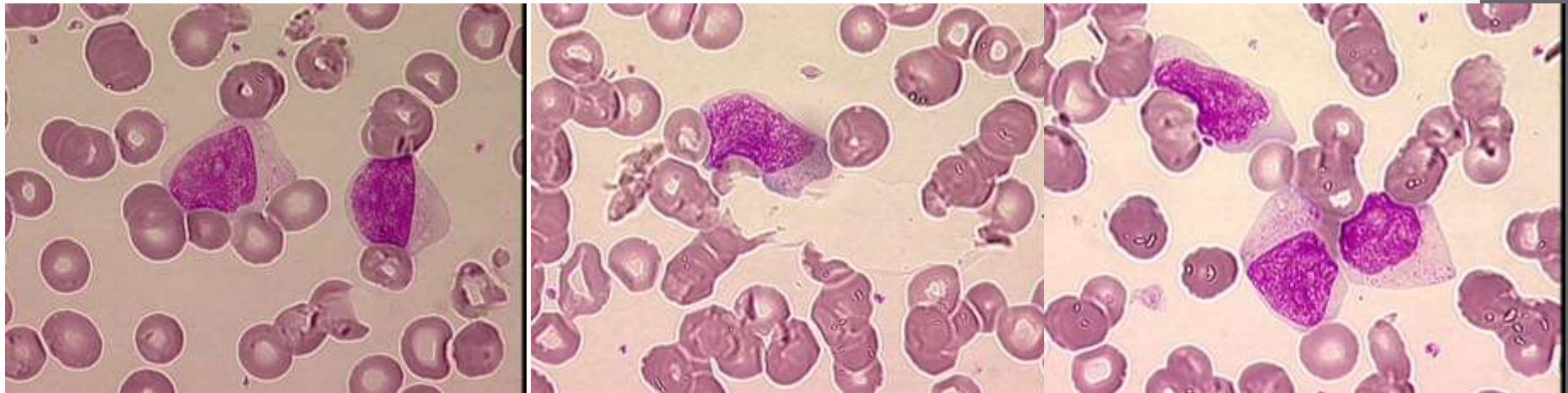
Hb: 7,6 g/dl, VGM : 98

GB : 78,54 G/l

PNN : 2,36 G/l

Lymphocytes : 3,9 G/l

cellules anormales : 90%

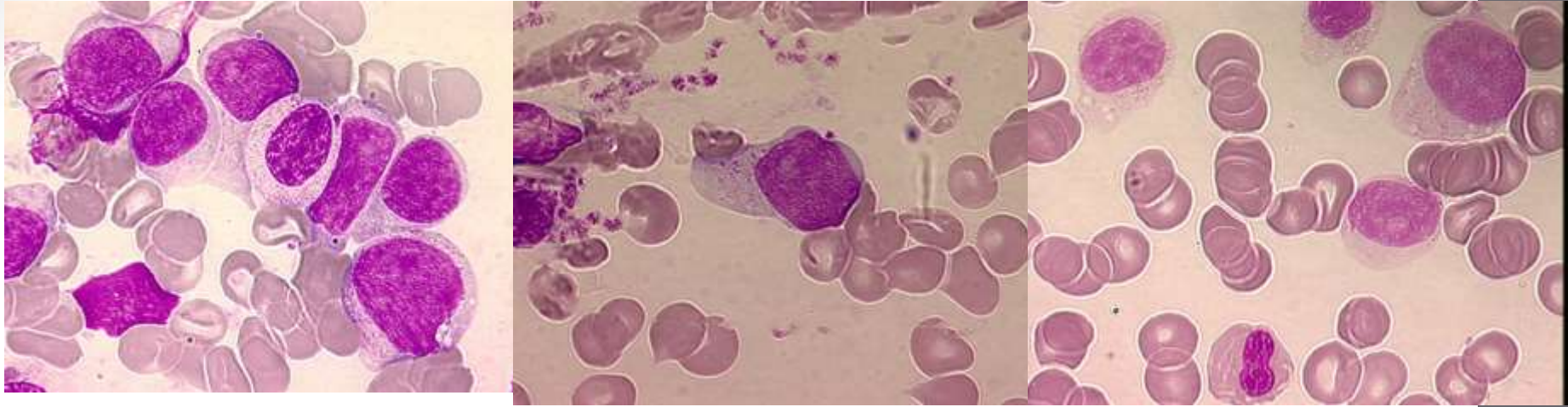


Population cellulaire pléomorphe de taille inégale, avec un noyau à chromatine intermédiaire, cytoplasme de basophilie variable contenant souvent des granulations azurophiles très fines.

Nette dégranulation des rares PN présents (non illustrés)

Hypothèses : lymphome T/NK ou leucémie à LGL ? Myéloblastes ?

Moelle



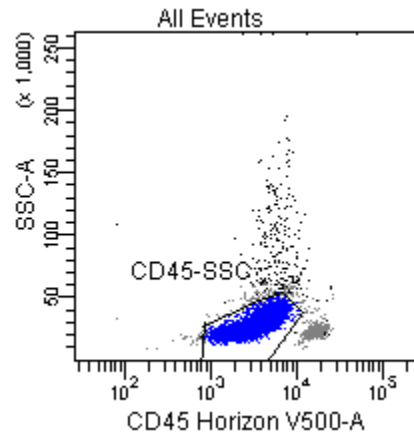
Population majoritaire (env 80%) de cellules franchement blastiques, sans corps d'Auer, évocateur de myéloblastes
+ petit contingent de cellules pseudo-lymphoïdes comme dans le sang (blastes à chromatine plus mûre ?)

Dysgranulopoïèse et dysérythropoïèse

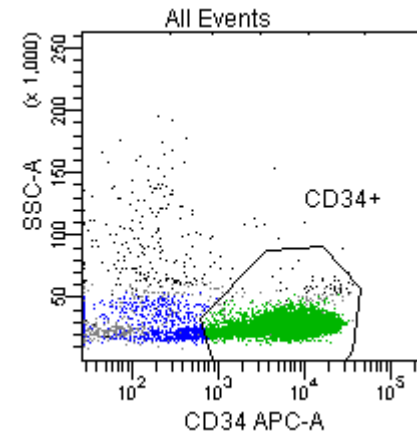
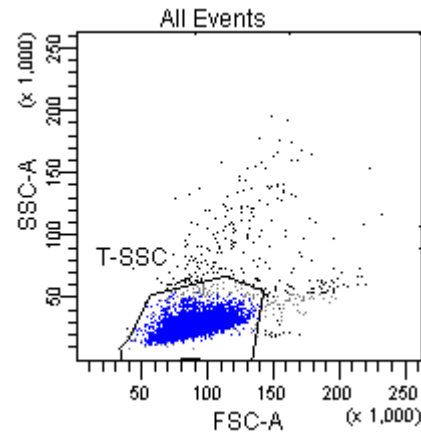
→ **Diagnostic de LAM sans maturation**, pouvant être secondaire à une myélodysplasie

A. MAR

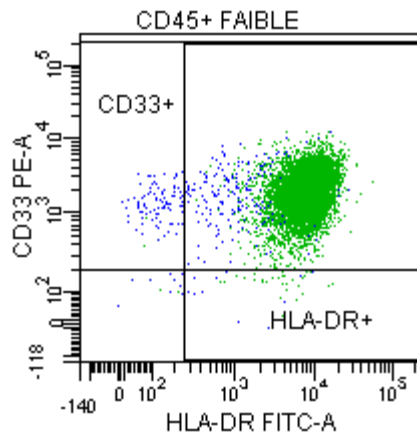
Sang du 18/11/2016



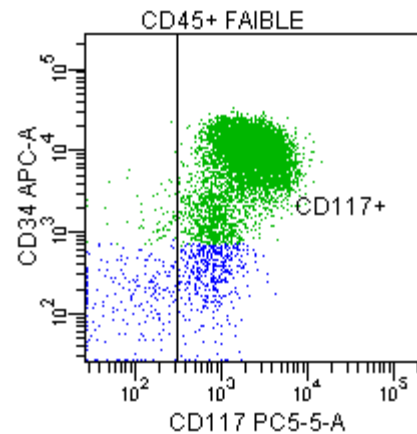
92% blasts
CD45+faible



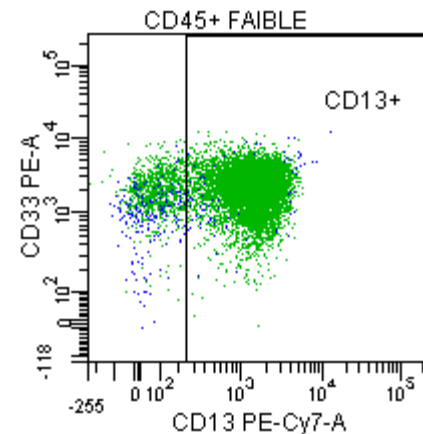
CD34+ = 93%



CD33+ = 99%
HLA DR+ = 99%

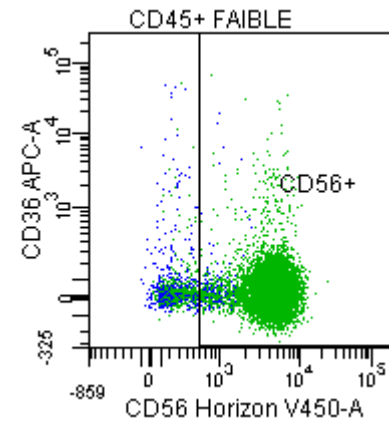
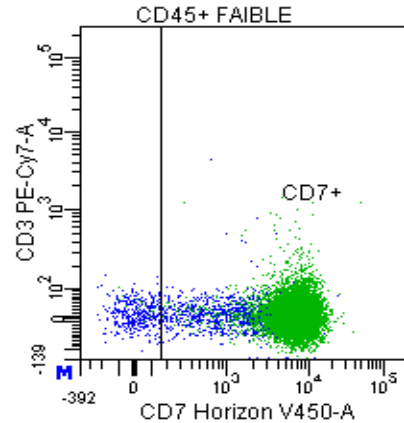
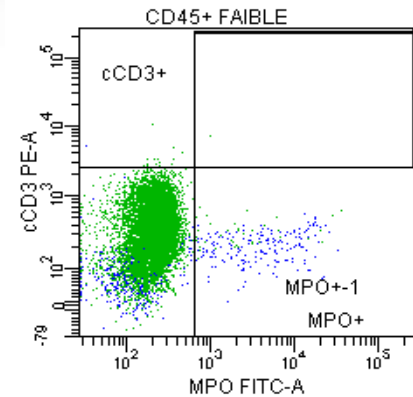


CD117+ = 97%



CD13+ = 88%

A. MAR



CD7+

CD56+

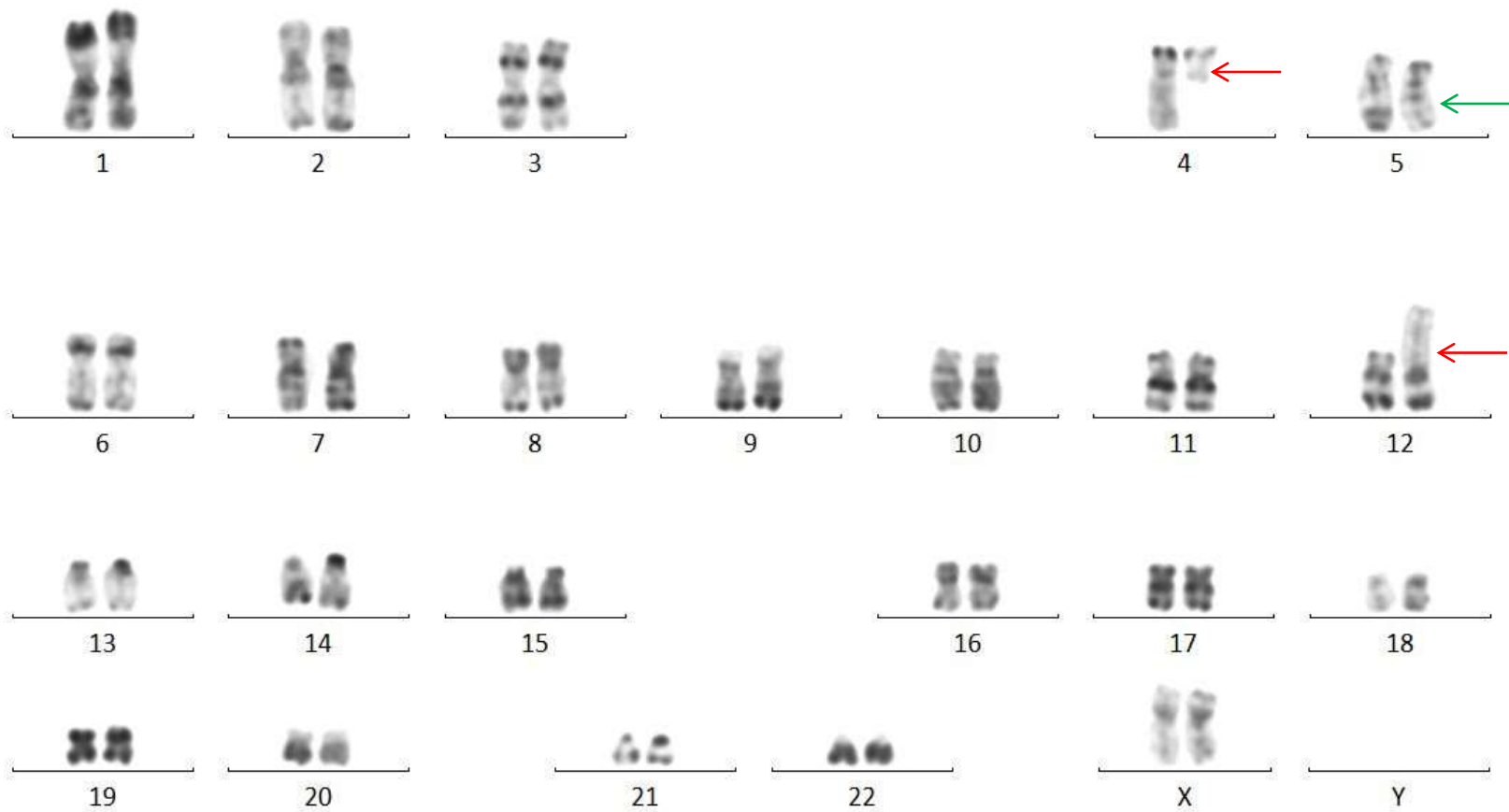
Marqueurs

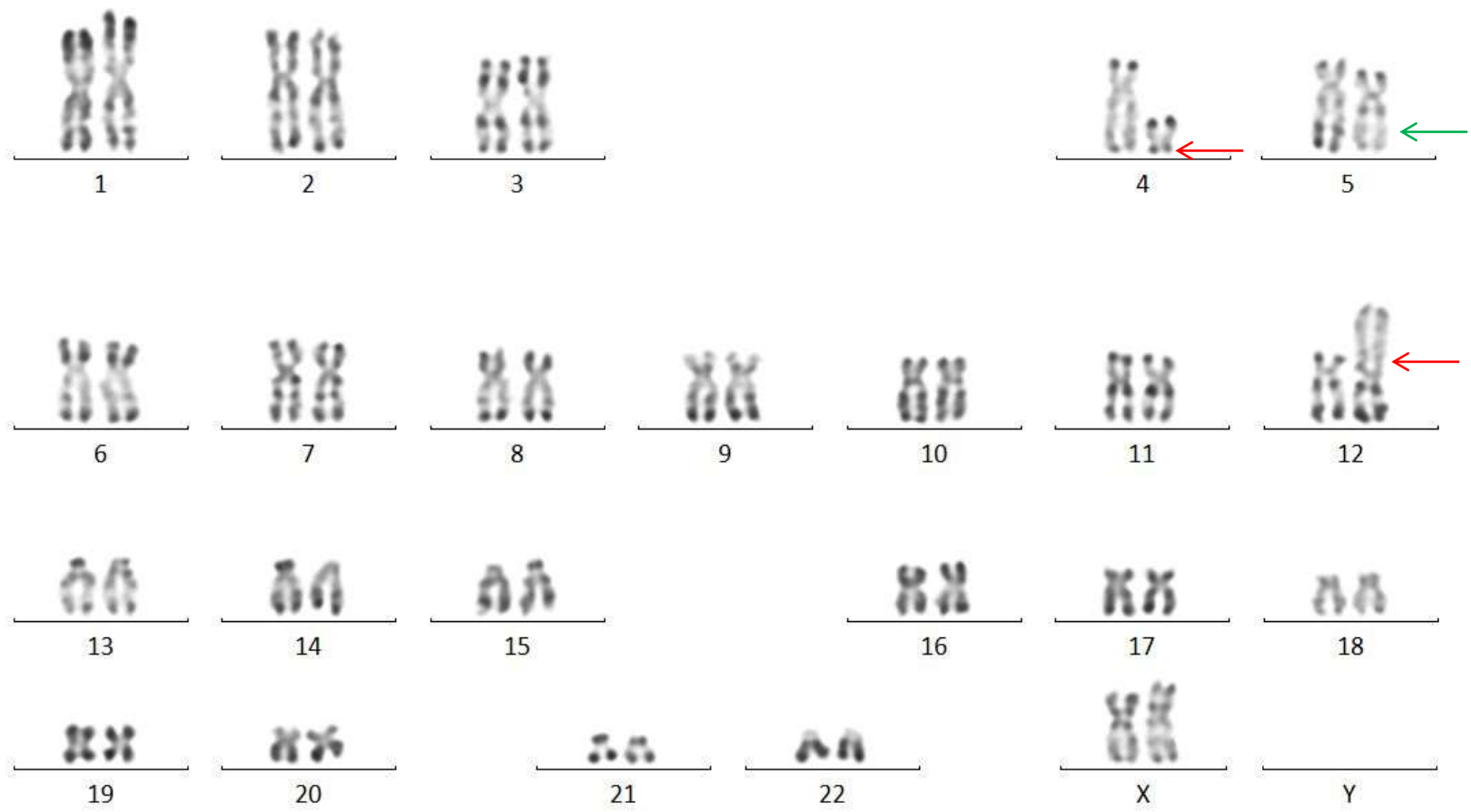
**intracytoplasmiques négatifs
(cMPO-).**

Conclusion:

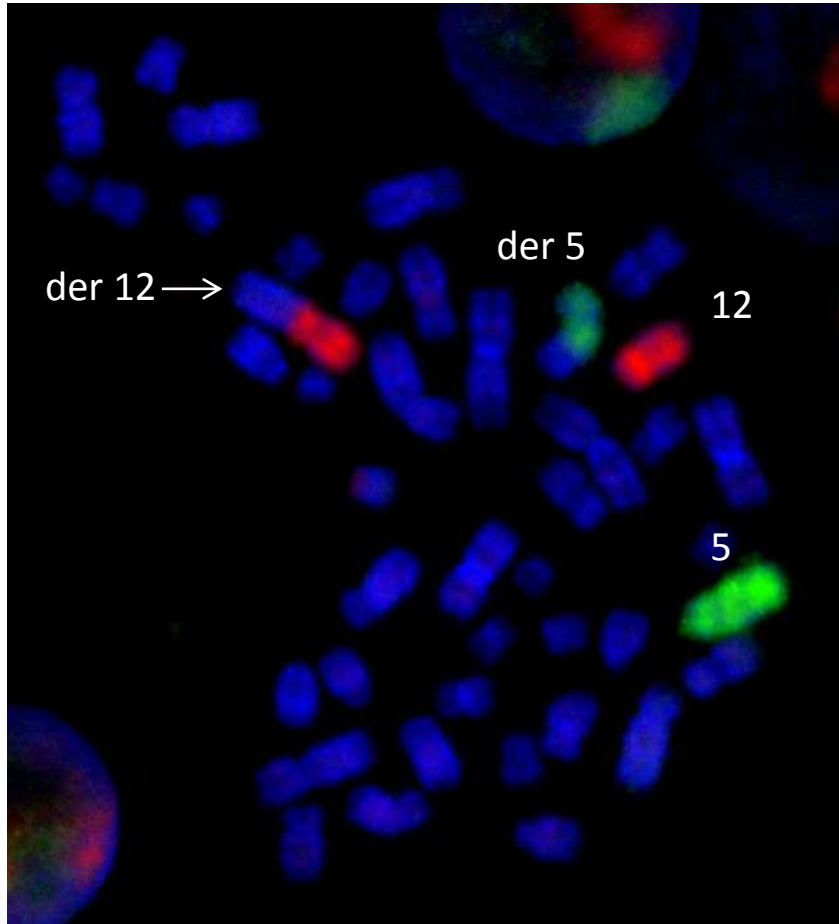
Présence de myéloblastes CD45 faible, CD34+, CD33/CD13/HLADR/CD117/CD7/CD56+, cMPO- et négatifs pour les marqueurs lymphoïdes, représentant 92% des cellules totales.

Phénotype compatible avec une leucémie aigue myéloblastique indifférenciée (cMPO-)

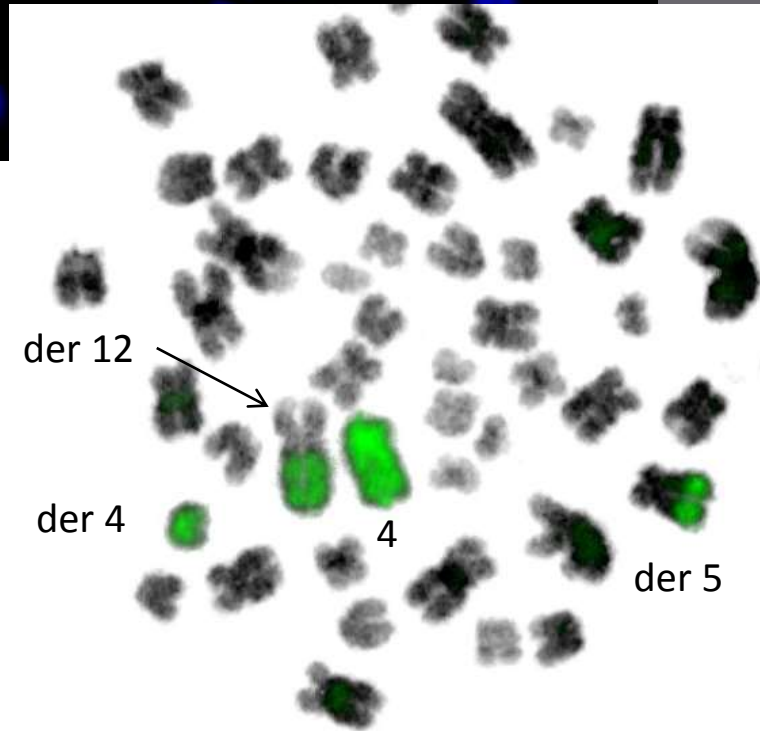
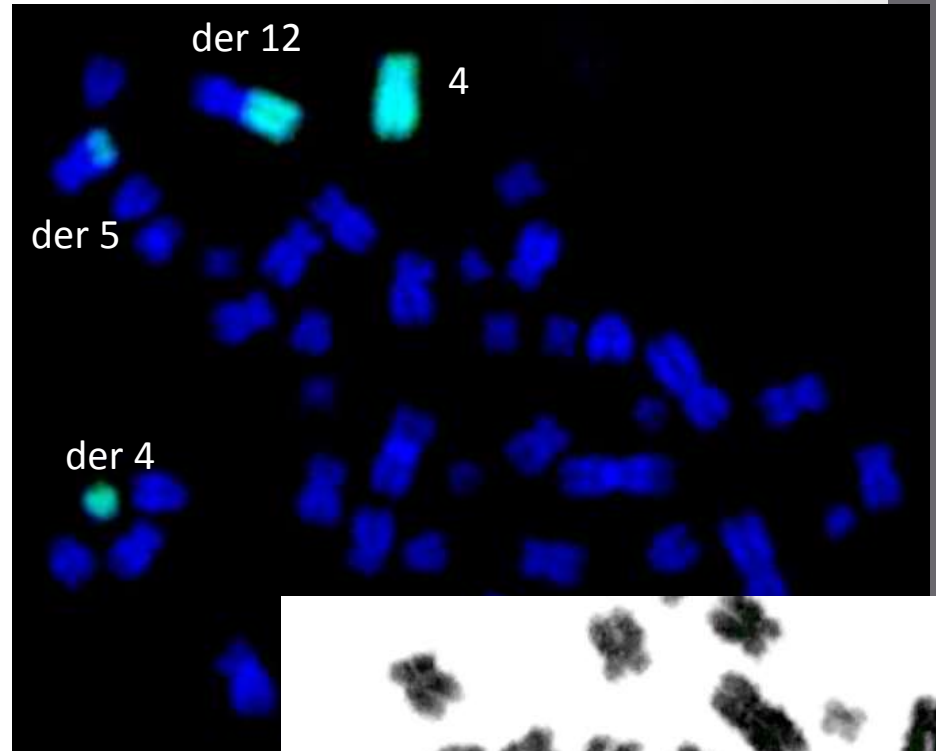


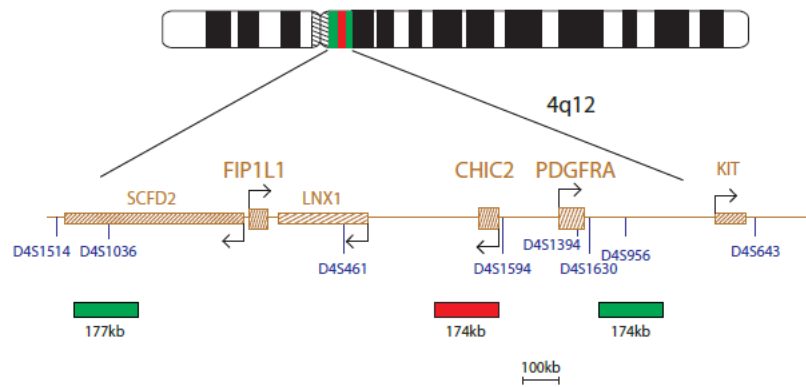


WCP5+ 12

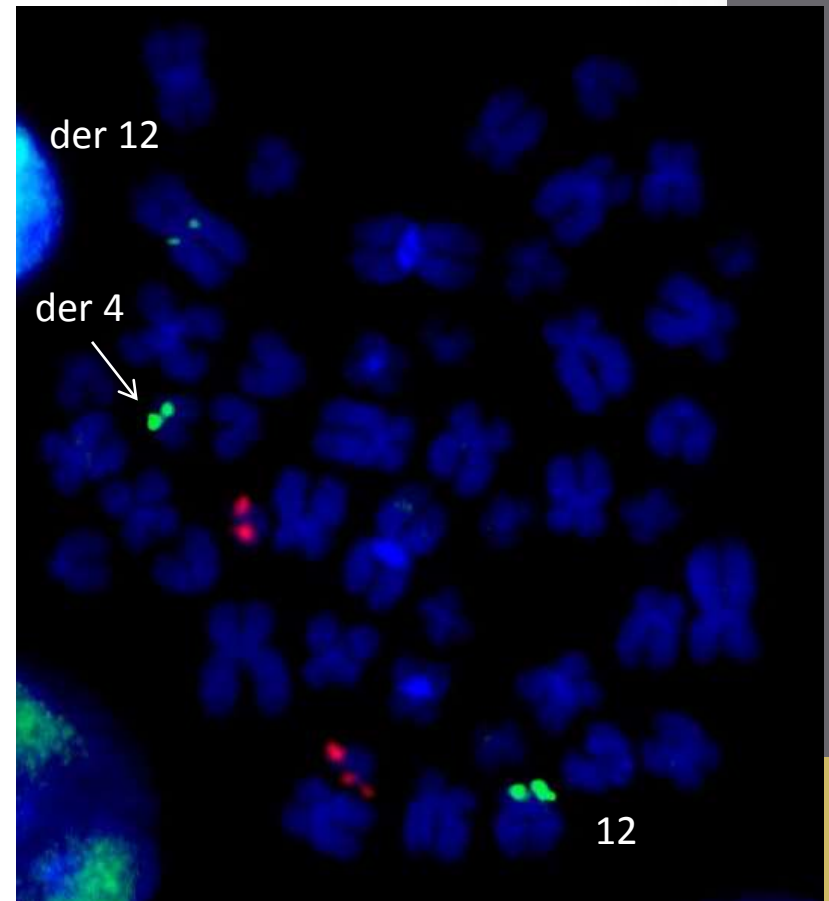
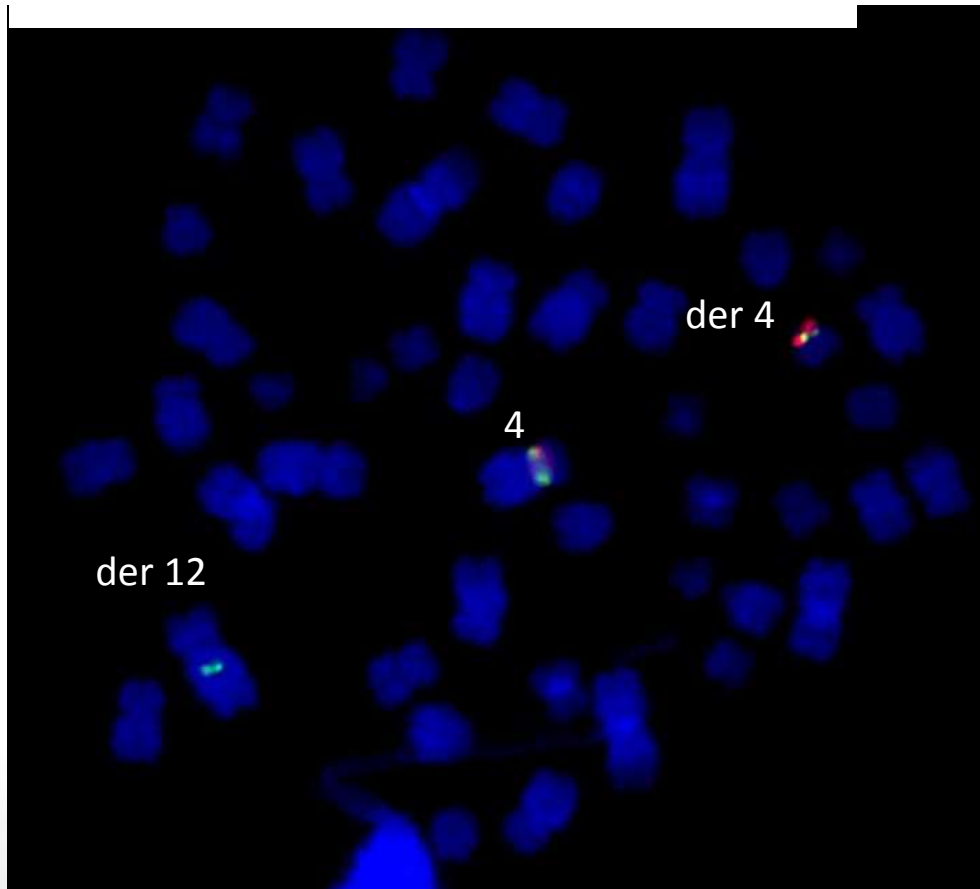


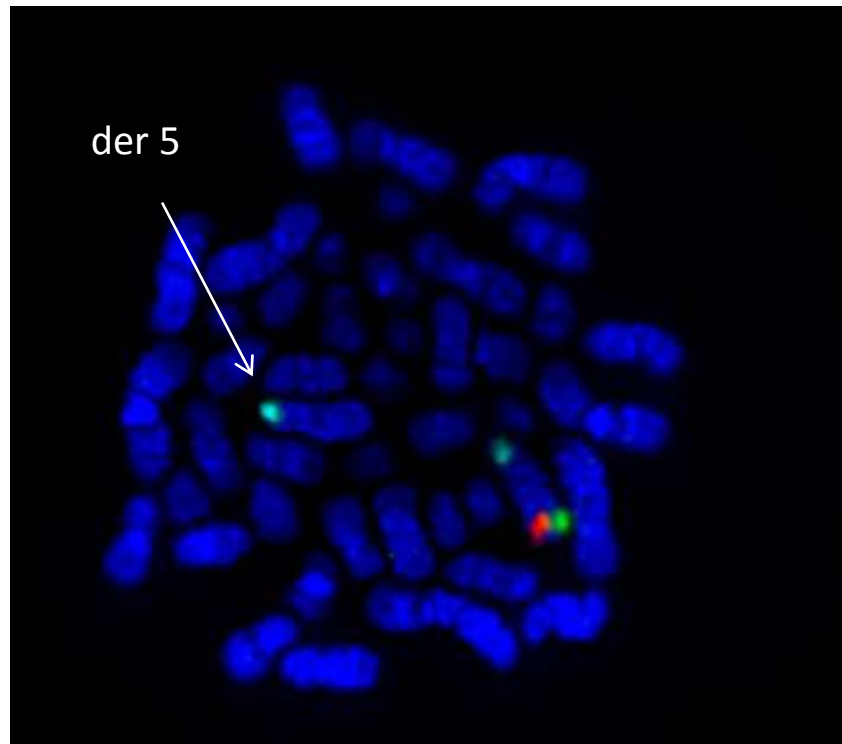
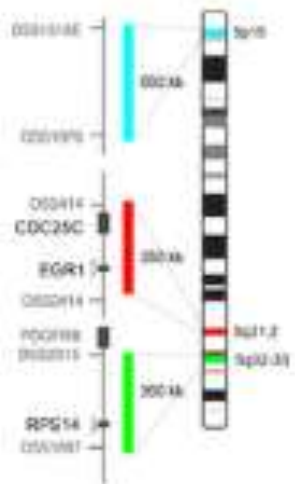
WCP4





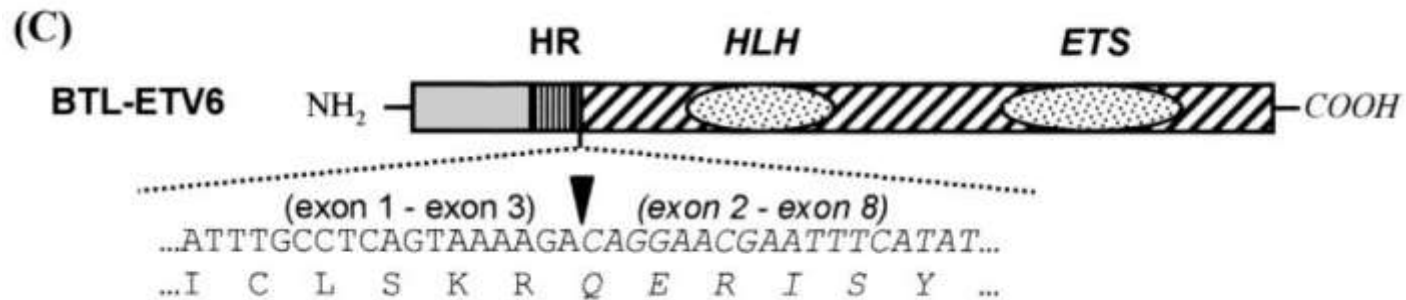
ETV6(12p13)/RUNX1(21q)





LAM avec translocation t(4;12)(q12;p13)

- Premières descriptions de cette anomalie récurrente : début des années 90
- Fréquence estimée : 0,6% (*Harada et al., Leuk Lymphoma 1997*)
- 1999 : clonage des points de cassure chez 4 patients : expression d'un transcrit de fusion *BTL/ETV6* (-> *CHIC2/ETV6*) (*J Cools, C Bilhou-Nabera et al., Blood*)



- Depuis : une vingtaine de cas publiés sous forme de case reports

LAM avec translocation t(4;12)(q12;p13)

- **Caractéristiques communes :**

- Médiane d'âge : env 60 ans
- LAM : 0 +++ (env 50% des cas)
- Aspect pseudo-lymphoïde des blastes, basophilie, signes de myélodysplasie associés
- Phénotype : cMPO souvent négative, CD7 souvent positif
- t(4;12)
 - isolée : n=12/20
 - Anomalies additionnelles : del5q/-5 : n=4/20, del7q/-7 : n=2/20, del17p/-17 : n=2/20
- Pronostic semble défavorable
 - 8/17 (env 50%) ont atteint une RC (*Kim et al., Blood Res, 2016*)
 - Survie médiane 8 mois (*Al Kali, Cancer Genetics and Cytogenet, 2010*)

LAM avec translocation t(4;12)(q12;p13)

- **Conséquences fonctionnelles :**
 - Expression d'un transcrit de fusion *CHIC2/ETV6* non constante
 - Dans 2 cas : mise en évidence d'un transcrit *GSX2/ETV6* (Cools et al., *Blood*, 2002; Di Giacomo et al., *BJH*, 2015)
 - Dérégulation du gène *GSX2* (gène homéobox) localisé à proximité du point de cassure en 4q11-12 (Cools et al., *Blood*, 2002 ; Di Giacomo et al., *BJH*, 2015)
 - t(4;17) avec fusion *GSX2/MSI2* et hyper-expression de *GSX2* décrite dans 2 cas de LAM0 CD7+ : pourrait être une variante de la t(4;12) (Di Giacomo et al., *BJH*, 2015)

Résumé/Conclusion

- La patiente présentait un tableau similaire à celui décrit dans la littérature
 - LAM indifférenciée avec aspect trompeur des blastes sanguins (allure lymphoïde), cMPO-, CD7+, signes de dysmyélopoïèse
 - Biologie moléculaire : FLT3 et NPM1 non mutés, surexpression de WT1
 - t(4;12) associée à une délétion 5q → risque élevé (ELN)
 - Evolution clinique
 - Induction Idarubicine-Cytarabine le 23/11/16 → RC
 - En cours de consolidation par Aracytine (2e cure prévue le 2 février)
 - Projet d'allogreffe

LAM avec t(4;12) : une entité très rare à évoquer en cas d'aspect pseudo-lymphoïde des blastes

Appel à collaboration LAM t(4;12)

Entité rare : $\simeq$ 20 cas décrits dans la littérature

Sur les cas décrits :

- Données manquantes concernant l'immunophénotypage, le type de traitement et le devenir des patients (qualité de réponse, survies sans progression et globale)
- Aucune donnée de biologie moléculaire

Objectifs:

Etude **rétrospective**, descriptive/observationnelle

1) Répertorier le nombre de cas diagnostiqués

2) Si ce nombre est suffisant :

- Description des caractéristiques cytologiques et immunophénotypiques (CD7+, autre)
- Description des anomalies moléculaires « classiques » (NPM, FLT3, WT1, CEBPA, EVI1, IDH...) +/- selon matériel ADN disponible (proposition NGS ciblé, Lille)
- Données de réponse au traitement, survies sans progression et globale

Contacts :

Service d'Hématologie Clinique, CHU Pitié-Salpêtrière

Damien Roos-Weil (MCU-PH) : damien.roosweil@aphp.fr

Laurence Simon (CCA) : laurence.simon@aphp.fr