

Le caryotype, point d'appel de
découverte d'une mutation germinale :
un cas de myélodysplasie

Mr B. 37 ans

Début 2018 :
consultation devant une pancytopénie modérée

Géotechnicien (ne l'expose pas aux solvants, ni au benzène, ni aux pesticides...)

Atcd personnels : rhinite saisonnière, allergies, chirurgie ligamentaire du genou en 2009, prostatite aiguë en 2013, autres traumatiques (Hg normal en 2015)

Atcd familiaux :

- Père : cancer de la prostate (65 ans)
- Mère : cancer du sein (64 ans)
- Pas de notion de pathologie hématologique familiale, 1 sœur

☐ NUMERATION

Leucocytes	B	3,5	G/l	(4,1 - 11,0)
Erythrocytes	B	3,36	T/l	(4,38 - 5,65)
Hémoglobine	B	116	g/l	(134 - 167)
Hématocrite	B	0,36	l/l	(0,39 - 0,49)
VMC	H	105,7	fl	(79,6 - 94,0)
TCMH	H	35	pg	(27 - 33)
CCMH		327	g/l	(324 - 363)
IDR	H	16,7	%	(11,0 - 14,2)
Plaquettes	B	121	G/l	(172 - 398)
VMP		11,8	fl	(8,0 - 13,0)

☐ FORMULE

PN %		27,6	%	
PN G/l	B	1,0	G/L	(1,8 - 6,9)
PE %		2,6	%	
PE G/l		0,1	G/L	(0,1 - 0,6)
PB %		1,0	%	
PB G/l		0,0	G/L	(0,0 - 0,1)
Lympho %		58,1	%	
Lympho G/l		2,0	G/L	(1,3 - 3,9)
Monocytes %		9,2	%	
Mono G/l		0,3	G/L	(0,2 - 0,8)

Début 2018

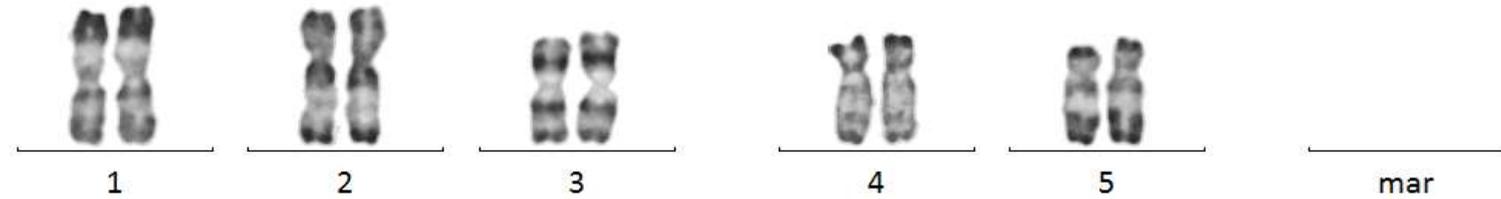
Myélogramme :

Un seul grain médullaire de faible densité cellulaire observable.
Prélèvement non contributif. A contrôler.

Immunophénotypage :

RAS, OGATA = 0.

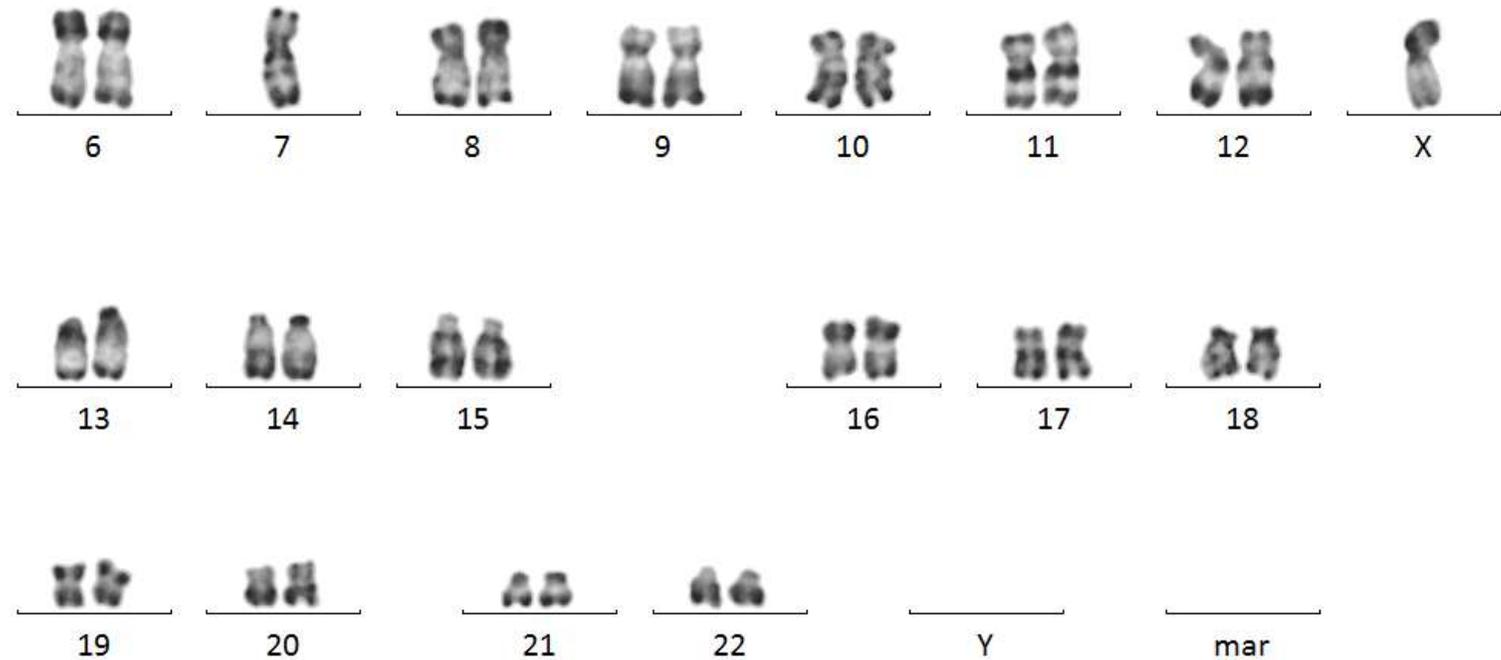
Pas de clone HPN



Caryotype médullaire :

44,X,-Y,-7[11]/

46,XY[1]



Avril 2018

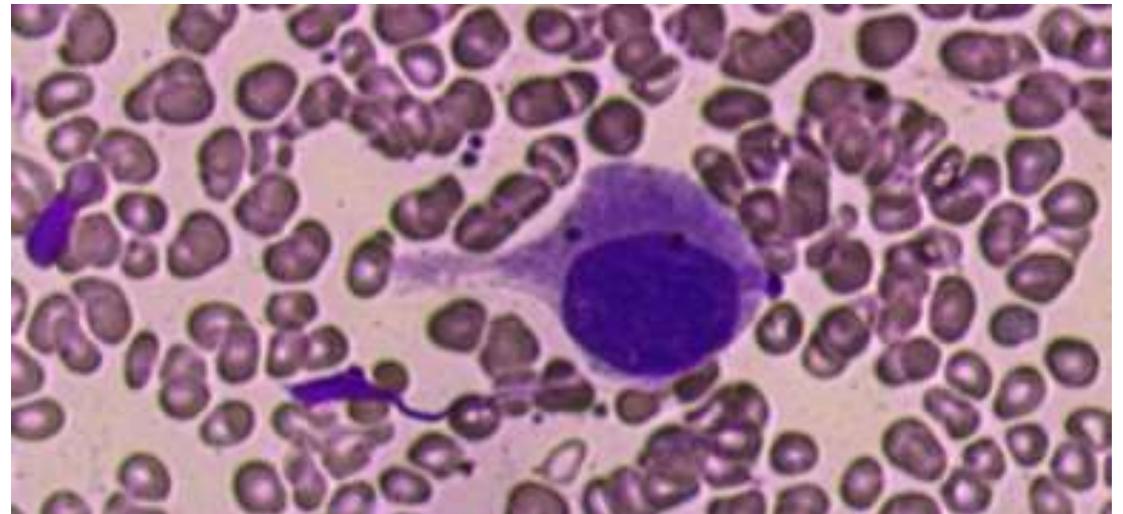
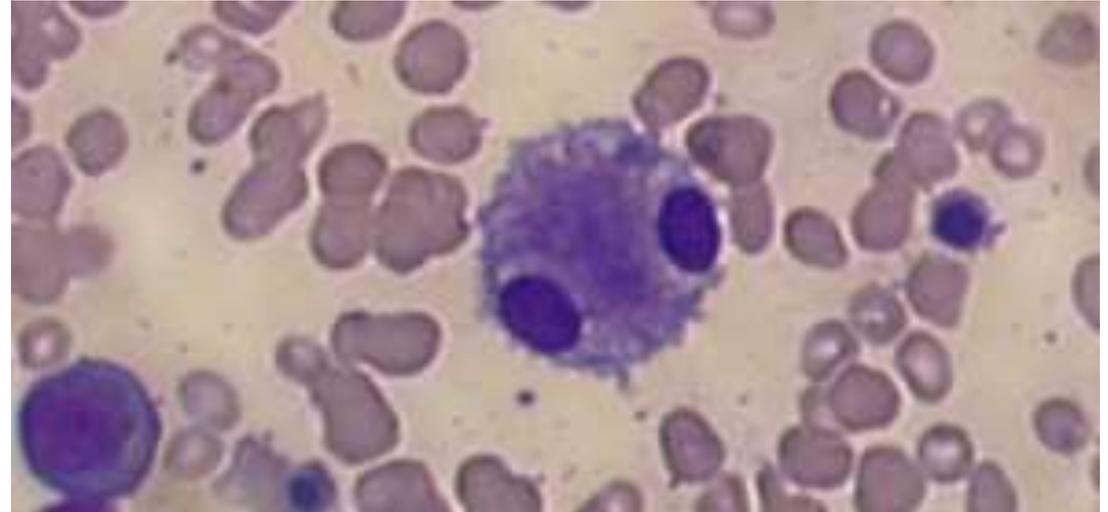
Myélogramme : dysmégacaryopoïèse

NUMERATION

Leucocytes	B	3,5	G/l	(4,1 - 11,0)
Erythrocytes	B	3,46	T/l	(4,38 - 5,65)
Hémoglobine	B	123	g/l	(134 - 167)
Hématocrite	B	0,36	l/l	(0,39 - 0,49)
VMC	H	105,2	fl	(79,6 - 94,0)
TCMH	H	36	pg	(27 - 33)
CCMH		338	g/l	(324 - 363)
IDR	H	16,6	%	(11,0 - 14,2)
Plaquettes	B	132	G/l	(172 - 398)
VMP		11,7	fl	(8,0 - 13,0)

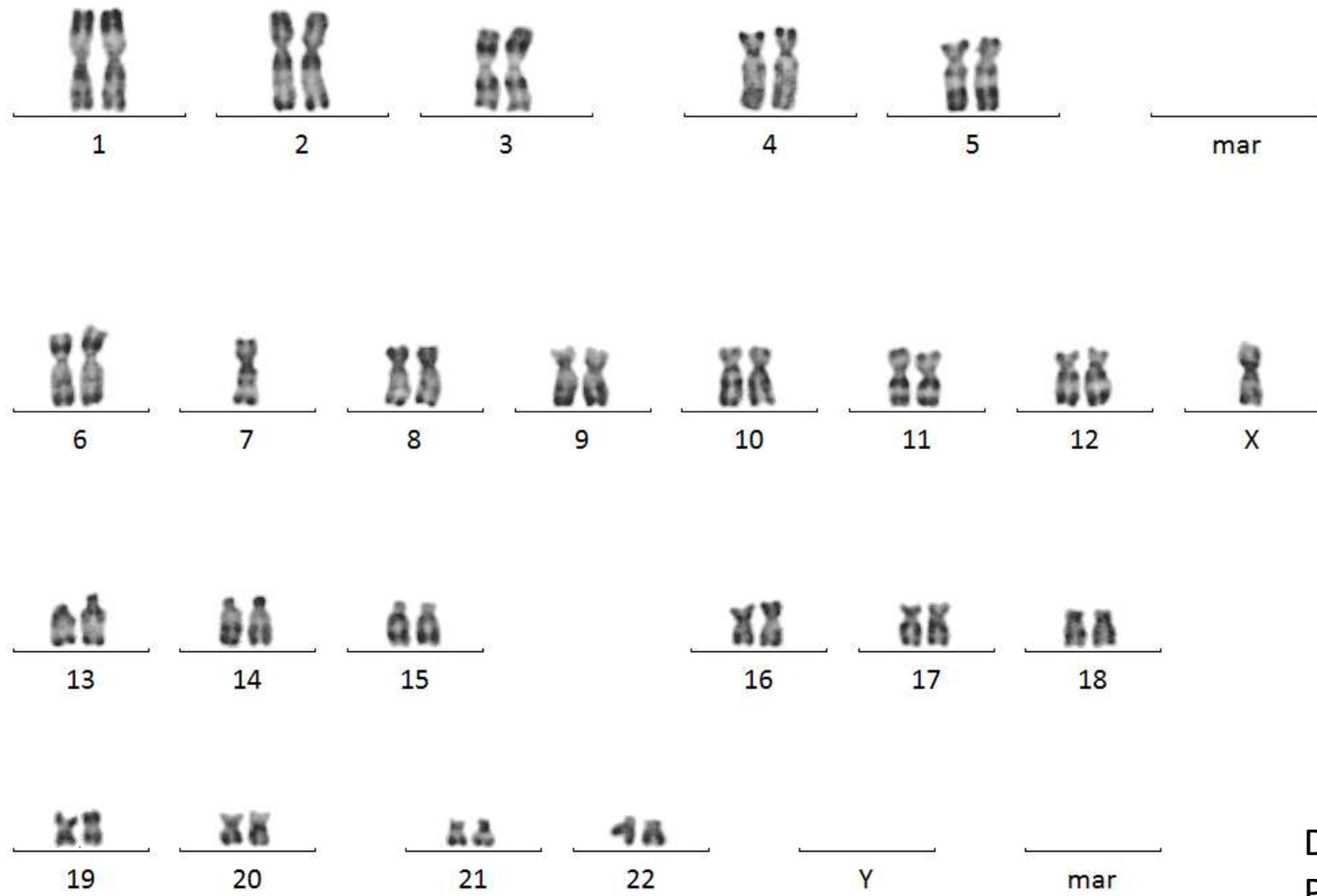
FORMULE

PN %		26,4	%	
PN G/l	B	0,9	G/L	(1,8 - 6,9)
PE %		3,0	%	
PE G/l		0,1	G/L	(0,1 - 0,6)
PB %		0,0	%	
PB G/l		0,0	G/L	(0,0 - 0,1)
Lympho %		64,0	%	
Lympho G/l		2,2	G/L	(1,3 - 3,9)
Monocytes %		5,1	%	
Mono G/l		0,2	G/L	(0,2 - 0,8)
AJOUT	AJ			
LISTE		0		
TOTAL		100,0		
Promyélocytes		0,5	%	
Myélocytes		0,5	%	
Lympho Hyperbaso		0,5	%	
Erythroblastes		0,0	G/l	

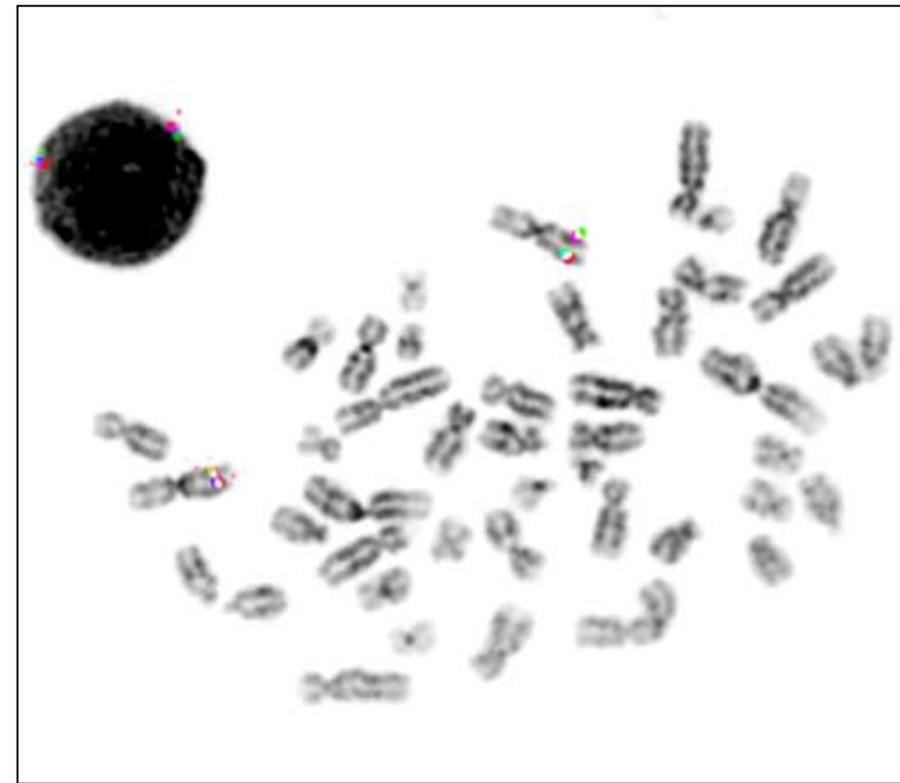


Avril 2018
M18-0515

44,X,-Y,-7[17]/
46,XY[3].nuc ish(MECOMx2)[100]



FISH EVI1 triple couleur

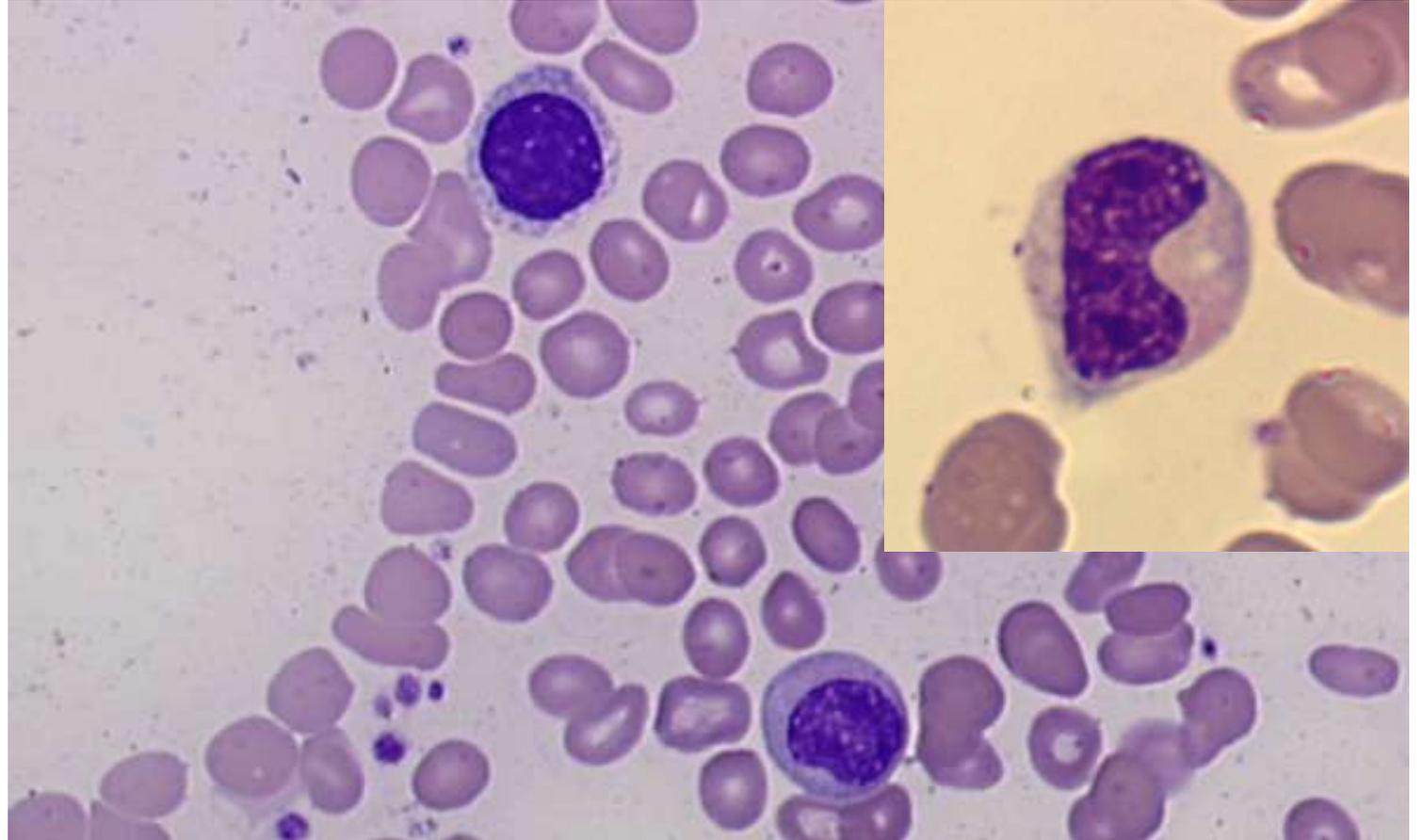
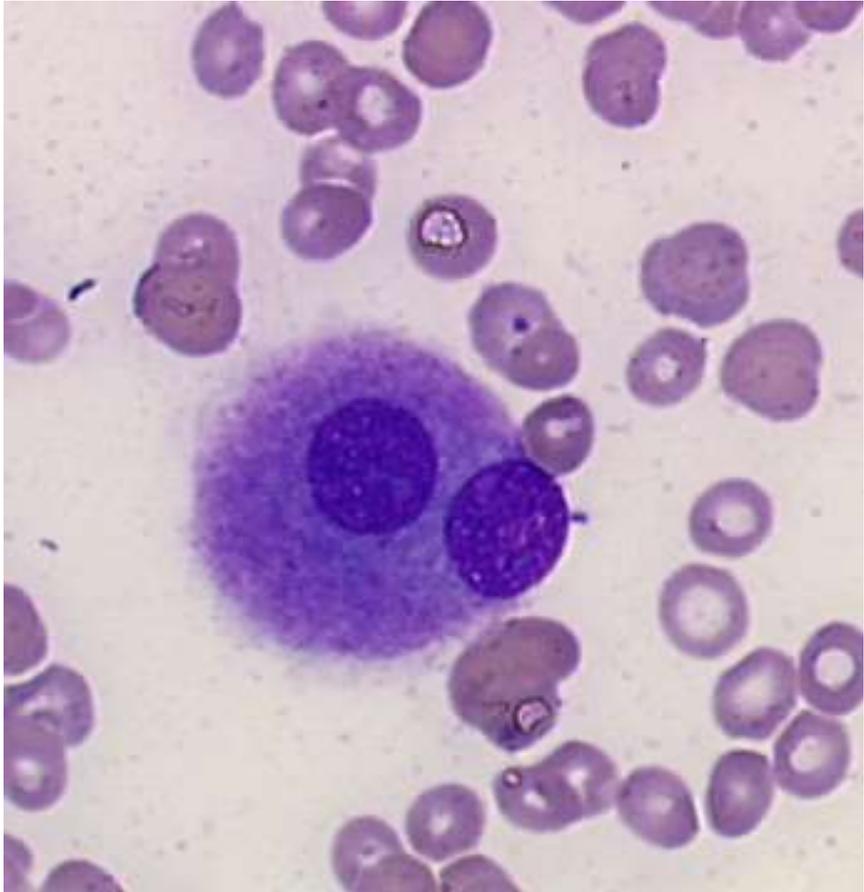


Diagnostic de myélodysplasie confirmé au patient
Possibilité d'une allogreffe évoquée

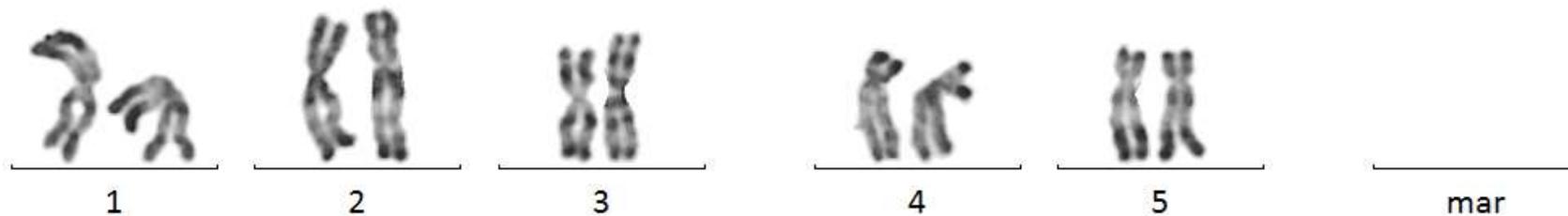
Juin 2018

Hémogramme identique

Myélogramme : moelle hypoplasique, dysplasie multilignée (mégacaryocytes, lignée granuleuse), pas d'excès de blaste



M18-1043

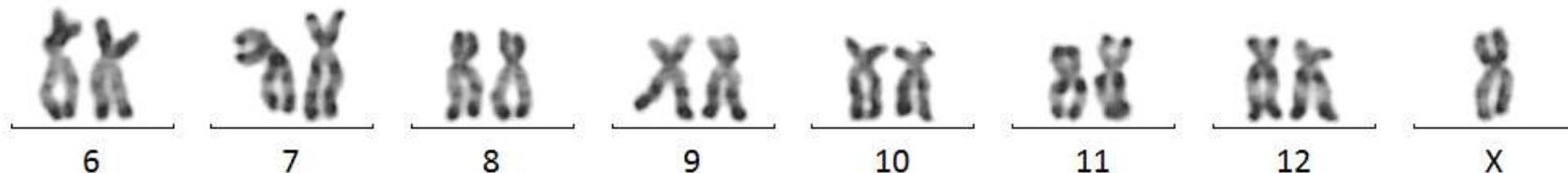


Caryotype médullaire :

44,X,-Y,-7[8]/

46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10)[4]/

46,XY[11]



2è clone distinct :

XY

Trisomie 1q

Délétion 7q

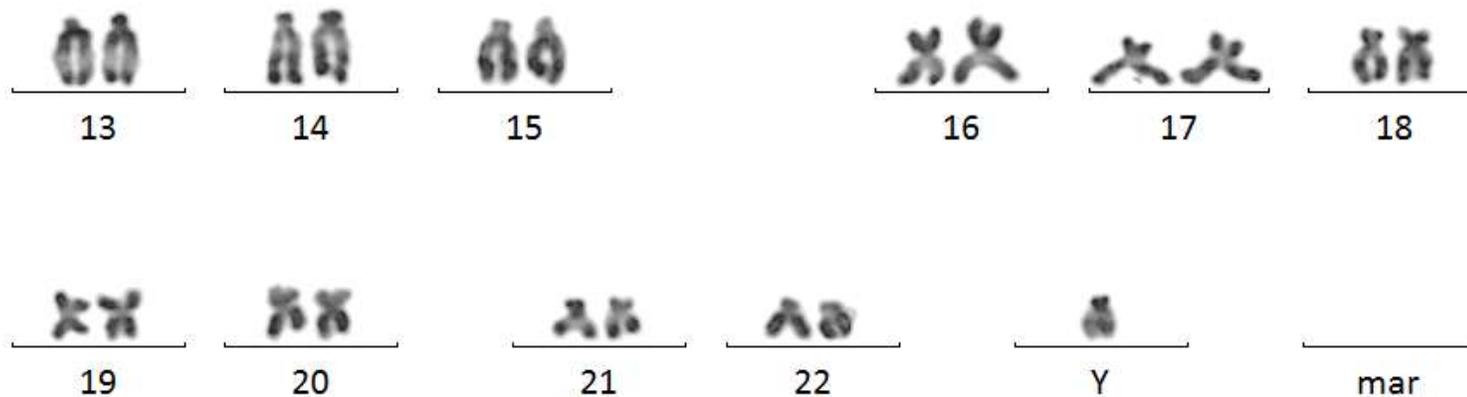


Tableau de myélodysplasie avérée *de novo* (moelle **hypoplasique**)

Pas d'antécédent familial ou personnel particulier

Pas de signe physique

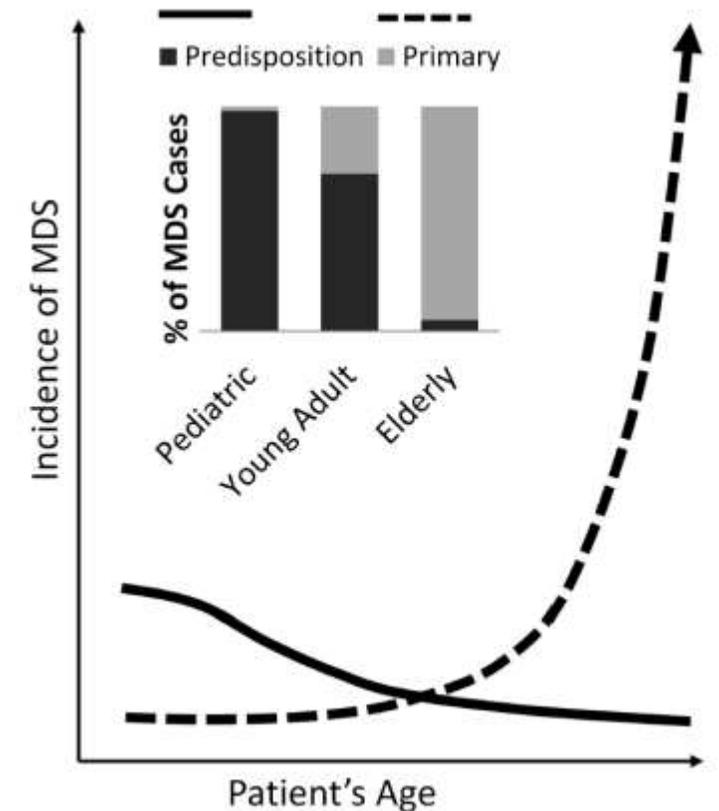
Patient très jeune < 40 ans

Caryotype : 2 clones distincts dont le principal avec **monosomie 7**

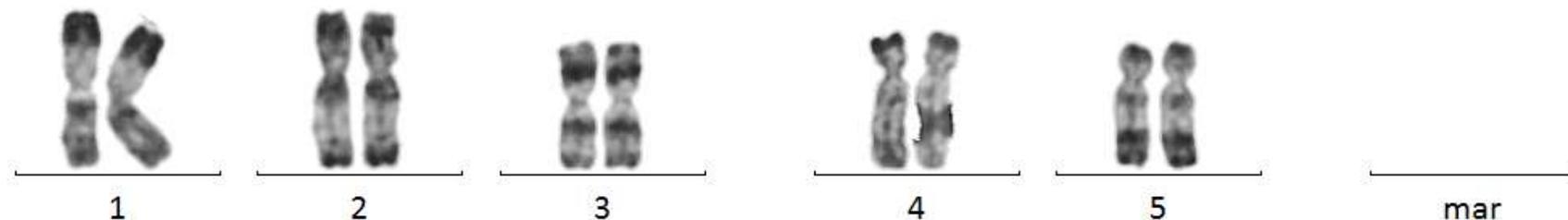
Fréquence des monosomies 7 dans les cas de MDS/LAM liés à des prédispositions familiales aux MDS/LAM

Bluteau et al., Blood, 2018

- Recherche d'une anomalie de prédisposition aux hémopathies
- NGS à visée myéloïde

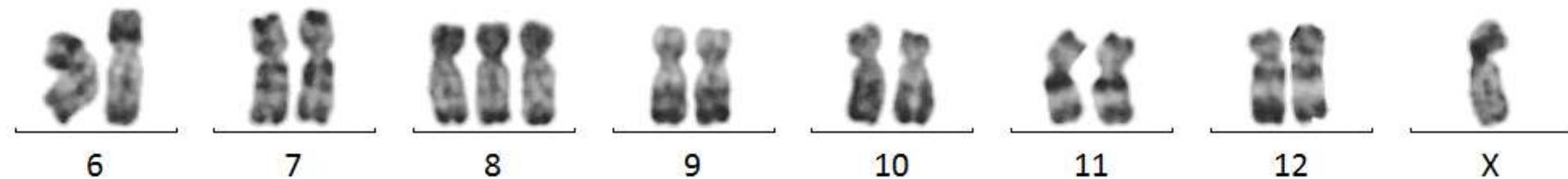


M18-1275



44,X,-Y,-7[16]/
47,XY,+8[3]/
46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10)[1]
46,XY[20]

IPSS-R cytogénétique = 4



3 clones distincts :

Monosomie 7, perte Y
Trisomie 1q, délétion 7q
Trisomie 8

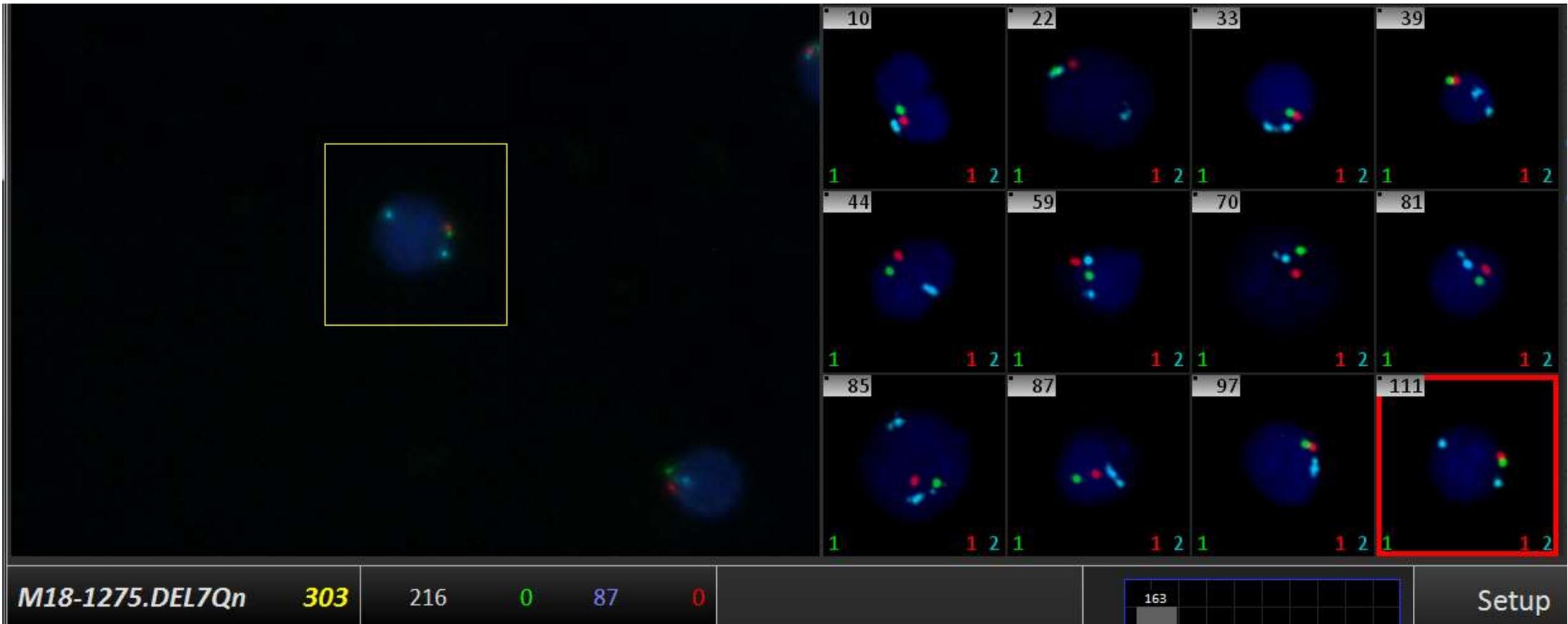


M18-1275

Sonde **D7Z1 – 7q22 (MLL5) – 7q36 (EZH2)** triple couleur

Clone avec la monosomie 7 : 80% des noyaux

Clone avec le der(1;7) : 19% des noyaux



Identification d'une mutation constitutionnelle de GATA2

Panel NGS 85 gènes

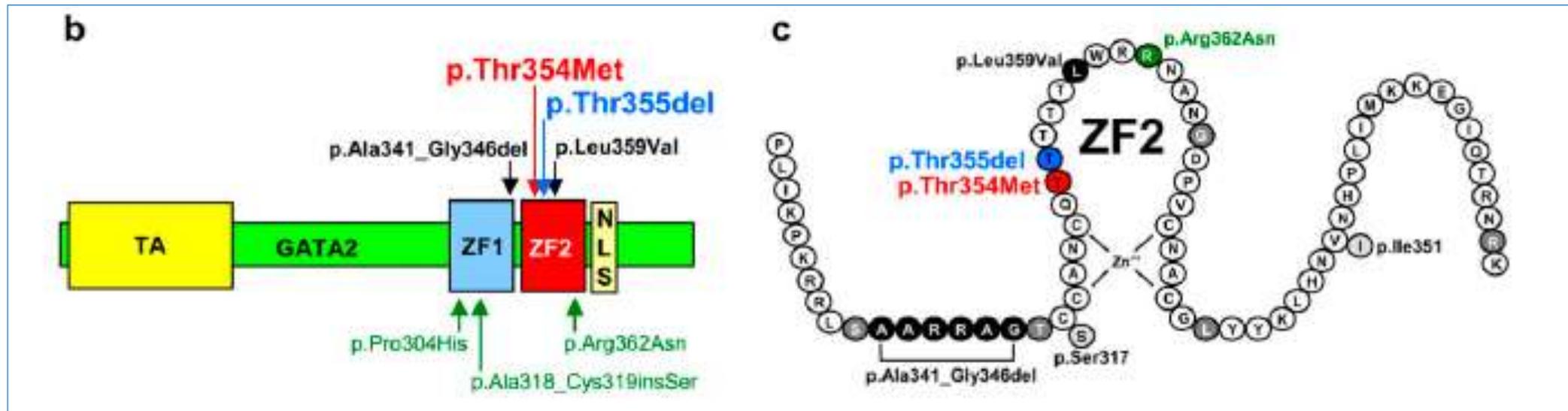
Moelle : mutation du gène GATA2

Fibroblastes : même résultat, VAF 49%

Exon 5 : c.C1061T:p.T354M

VAF 49%

Variant faux sens



Mutation germinale GATA2 :

Autosomique dominant

→ Haploinsuffisance GATA2

Variabilité :

Pénétrance

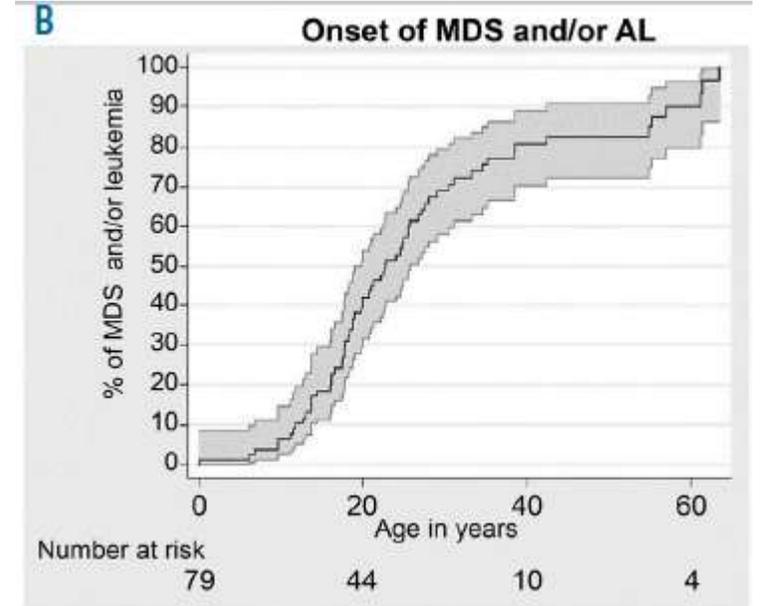
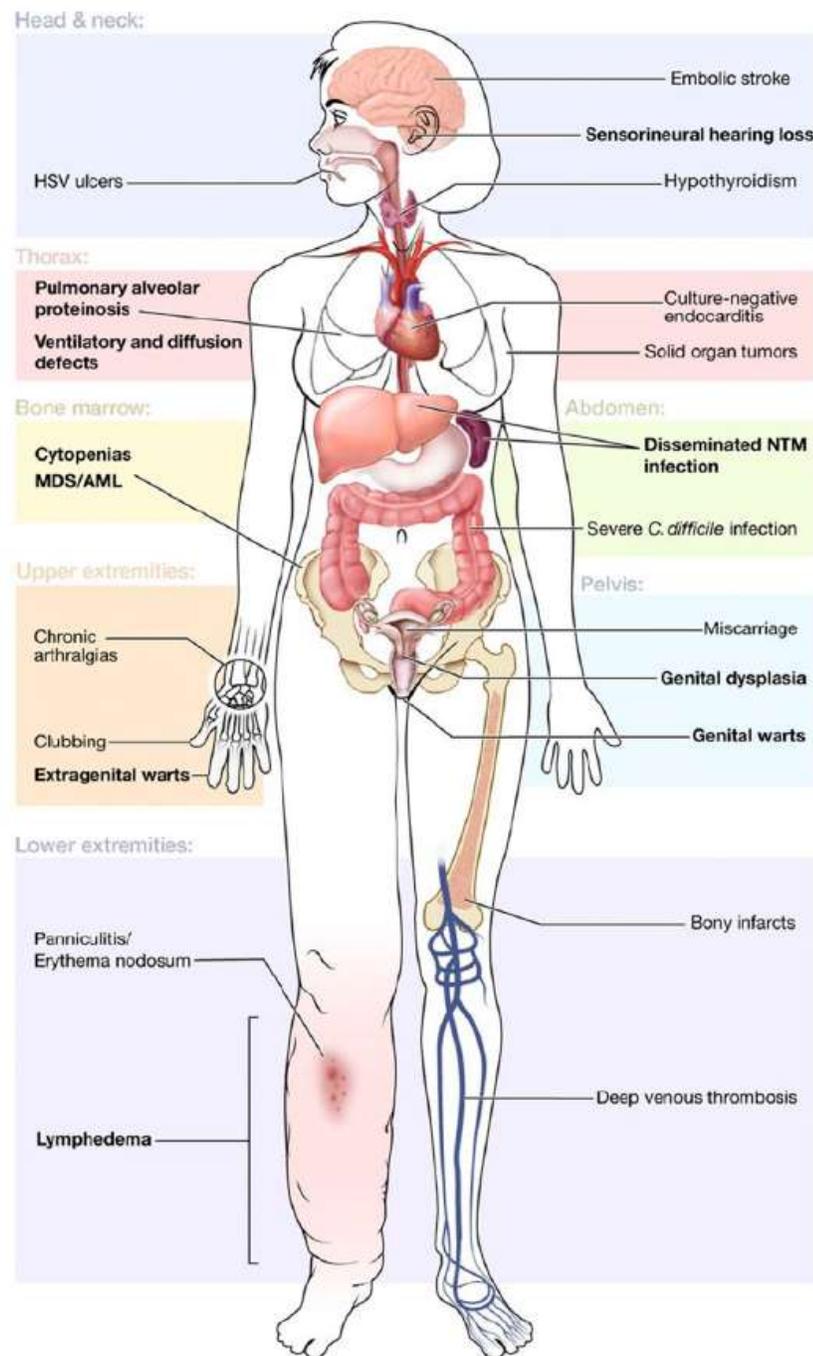
Expressivité

Âge de survenue

Prédisposition SMD / LAM

Sd Emberger : Lymphoedème

MonoMAC : déficit en cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B, NK (DMLC)



Infections sévères : mycobactéries atypiques, infections fongiques, virales

Toxicité majeure de la chimiothérapie

Conséquences : consultation auprès d'un référent national, prise en charge pluridisciplinaire

Bilan immunitaire et autoimmun complet :

*Les anomalies pouvant être observées dans un déficit en GATA 2 ne sont pas retrouvées : absence de PDC
Test de prolifération des lymphocytes : normal*

Recherche d'anomalie pulmonaire et cardiaque :

scanner thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires, échographie cardiaque

Sensibilisation aux lésions cutanées HPV induites, aux risques thrombotiques et vasculaires

Consultation d'oncogénétique : patient, exploration de la fratrie et les parents...

Conseil génétique

Positionnement de l'allogreffe: risques infectieux, choix du donneur et du conditionnement, timing

Donneur fichier 9/10, hémogramme « normalisé » !

Surveillance : myélogramme + caryotype médullaire + NGS tous les 6 mois

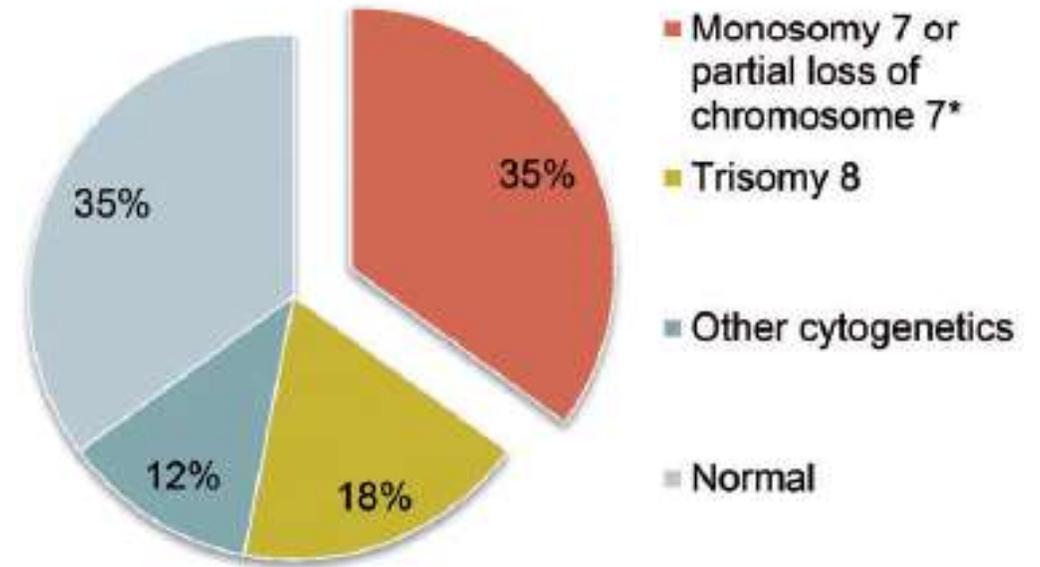
Dernier caryotype fev 2019 : identique au précédent (3 clones)

Fréquence élevée de la monosomie 7 chez les patients avec mutation germinale de GATA2

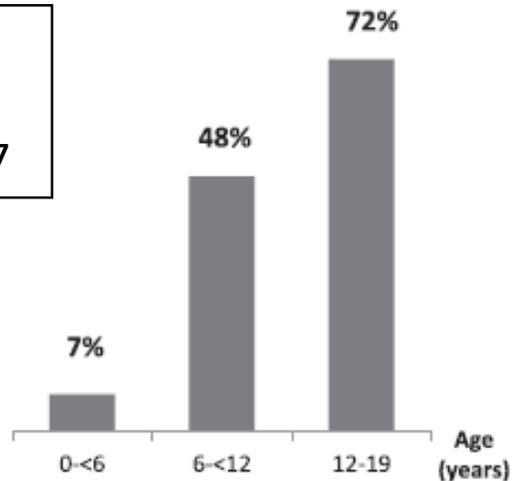
Table 2. Cytogenetic abnormalities in GATA2-related childhood MDS

Karyotype	Patients, N (%) N = 56	MDS subtype	
		RCC	RAEB/RAEB-t
Monosomy 7*	38 (68%)	17	16/5
Der(1;7)(q10;p10)†	4 (7%)	1	3/0
Trisomy 8‡	5 (9%)	3	1/1
Normal	9 (16%)	9	0/0

Karyotypes



C Proportion of *GATA2*^{mut} within monosomy 7



72% des adolescents avec mutation GATA2 ont une monosomie 7

TABLE 1 | Classification of myeloid neoplasms with germline predisposition (4).

Myeloid neoplasms with germline predisposition without a preexisting disorder or organ dysfunction

Acute myeloid leukemia with germline CCAAT/enhancer-binding protein-A mutation

Myeloid neoplasm with germline *DDX41* mutation

Myeloid neoplasms with germline predisposition and preexisting platelet disorders

Myeloid neoplasms with germline *RUNX1* mutation

Myeloid neoplasms with germline *ANKRD26* mutation

Myeloid neoplasms with germline *ETV6* mutation

Myeloid neoplasms with germline predisposition and other organ dysfunction

Myeloid neoplasms with germline *GATA2* mutation

Myeloid neoplasms with germline predisposition with BM failure syndromes

Myeloid neoplasms with germline predisposition with telomere biology disorders

Juvenile myelomonocytic leukemia associated with neurofibromatosis,

Noonan syndrome, or Noonan syndrome-like disorders

Myeloid neoplasms associated with Down syndrome
