

Un caryotype atypique dans une situation atypique

Baptiste Gaillard
(Reims)

Réunion du GFCH
16/10/2019

Cas de Mme D. Mic.

- 77 ans
- ATCD de néoplasie mammaire (mastectomie)
- 19/06/2019 : urgences
 - douleurs lombaires avec AEG
 - NFP : macrocytose à 107 fL (CCMH 31,6 %) sans autres anomalies (lecture formule = RAS de notable à l'exception de PNN au noyau peu lobé)
 - lombosciatique L5-S1

Evolution

- 21/06/2019 : urgences
 - douleurs abdominales + CRP élevé
 - diverticulose colique et diverticulite débutante du caecum + probable crise de colique hépatique (sur TDM AP)
 - Hospitalisation et évolution du 23/06 au 01/07
 - apparition d'une thrombopénie
 - chiffre fluctuant de polynucléaires neutrophiles (environ 2 G/L)
 - persistance de la macrocytose sans anémie
 - splénomégalie et persistance de la fièvre
- suspicion de SAM

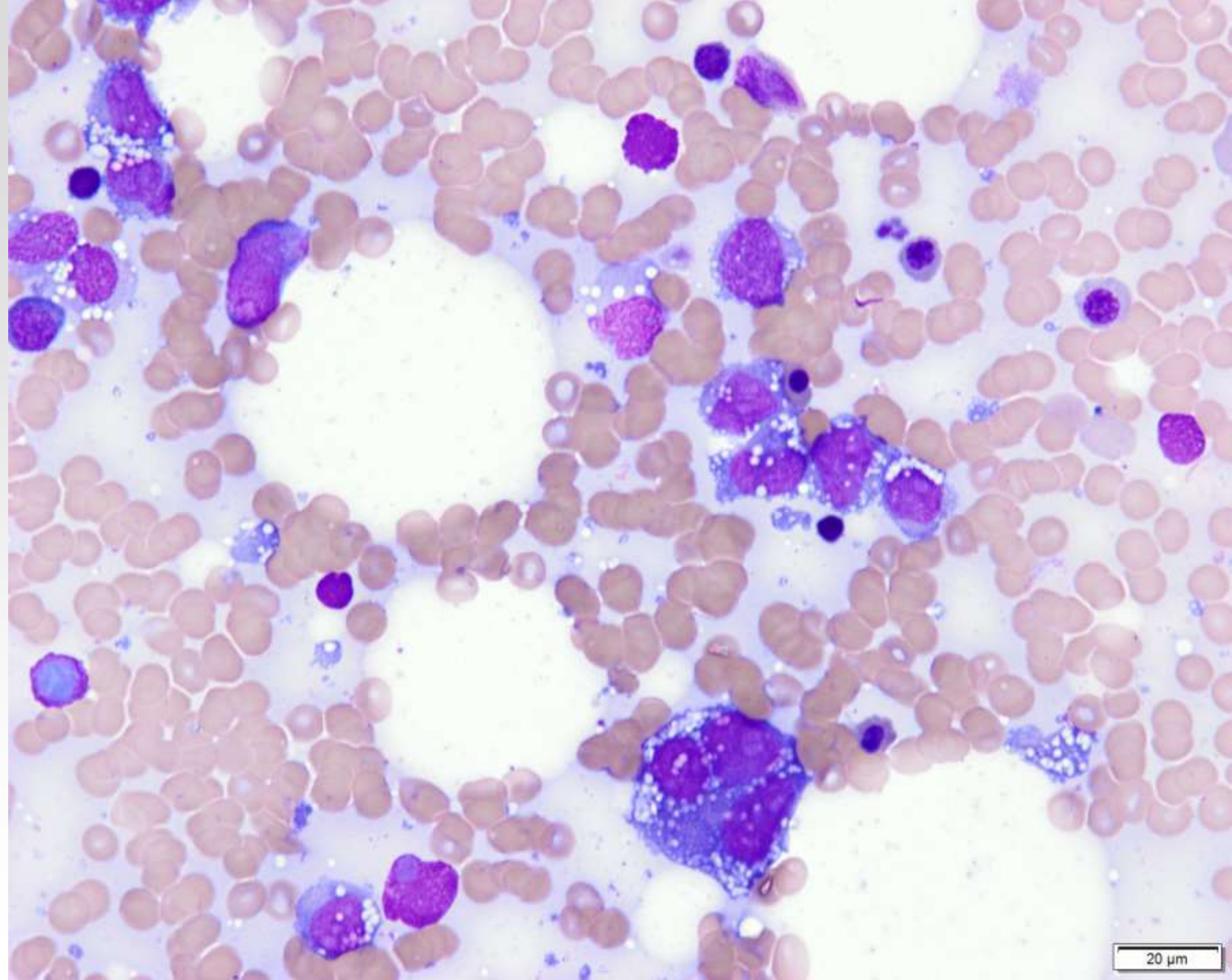
Hémogramme du 01/07/2019

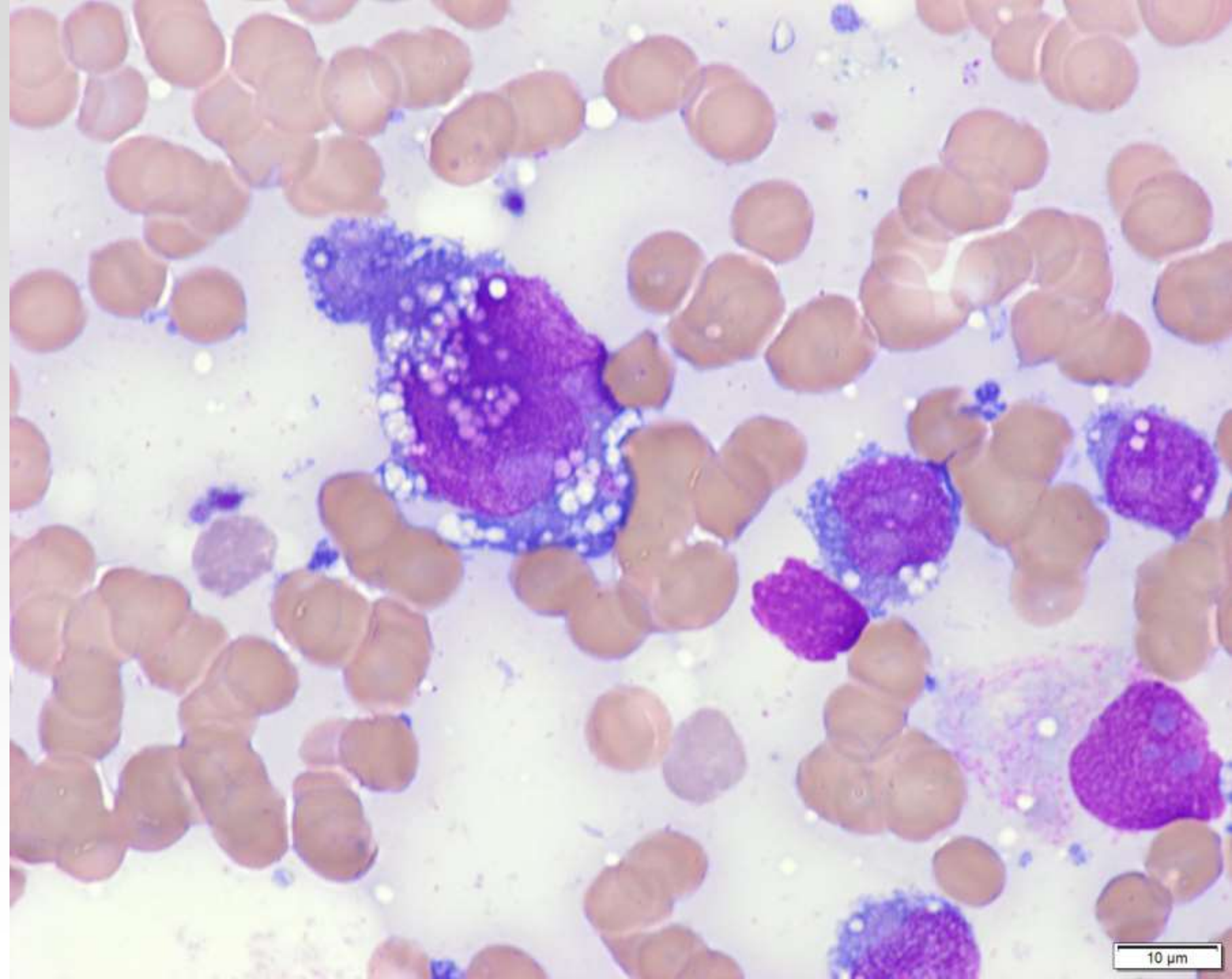
- Hémoglobine : 128 g/L - VGM : 106 fL (CCMH : 32,1 %)
- Leucocytes : 5,11 G/L
 - PNN : 1,7 G/L
- Lecture du frottis car apparition de l'alarme « blastes »
 - 7% de myélémie et la présence d'érythroblastes <5%
 - 9% de cellules immatures
- Plaquettes : 123 G/L
- Immunophénotypage d'orientation des éléments sanguins :
 - cellules CD45+ CD33+F CD13+f CD56+partiel = origine myéloïde des cellules immatures

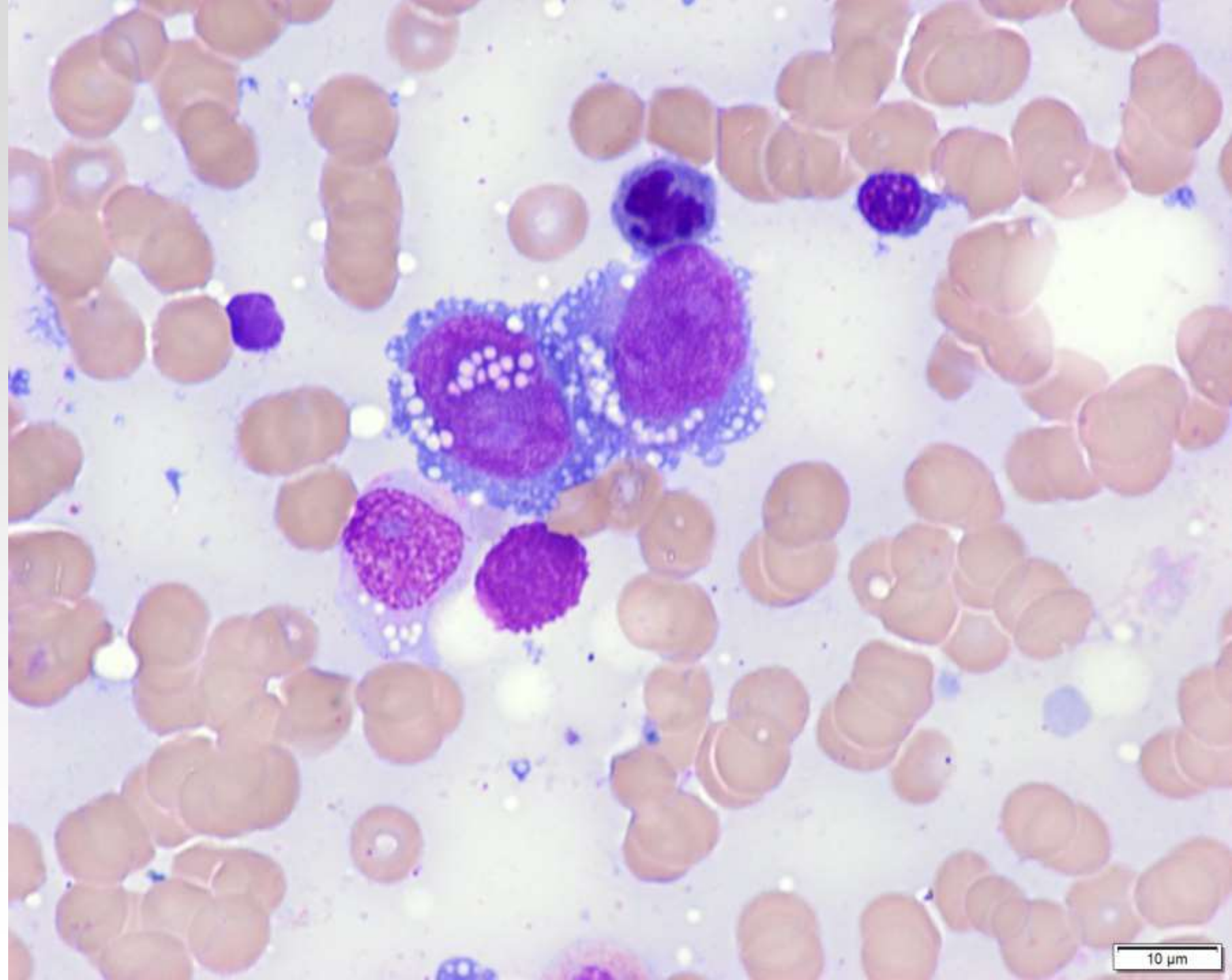
Étude médullaire du

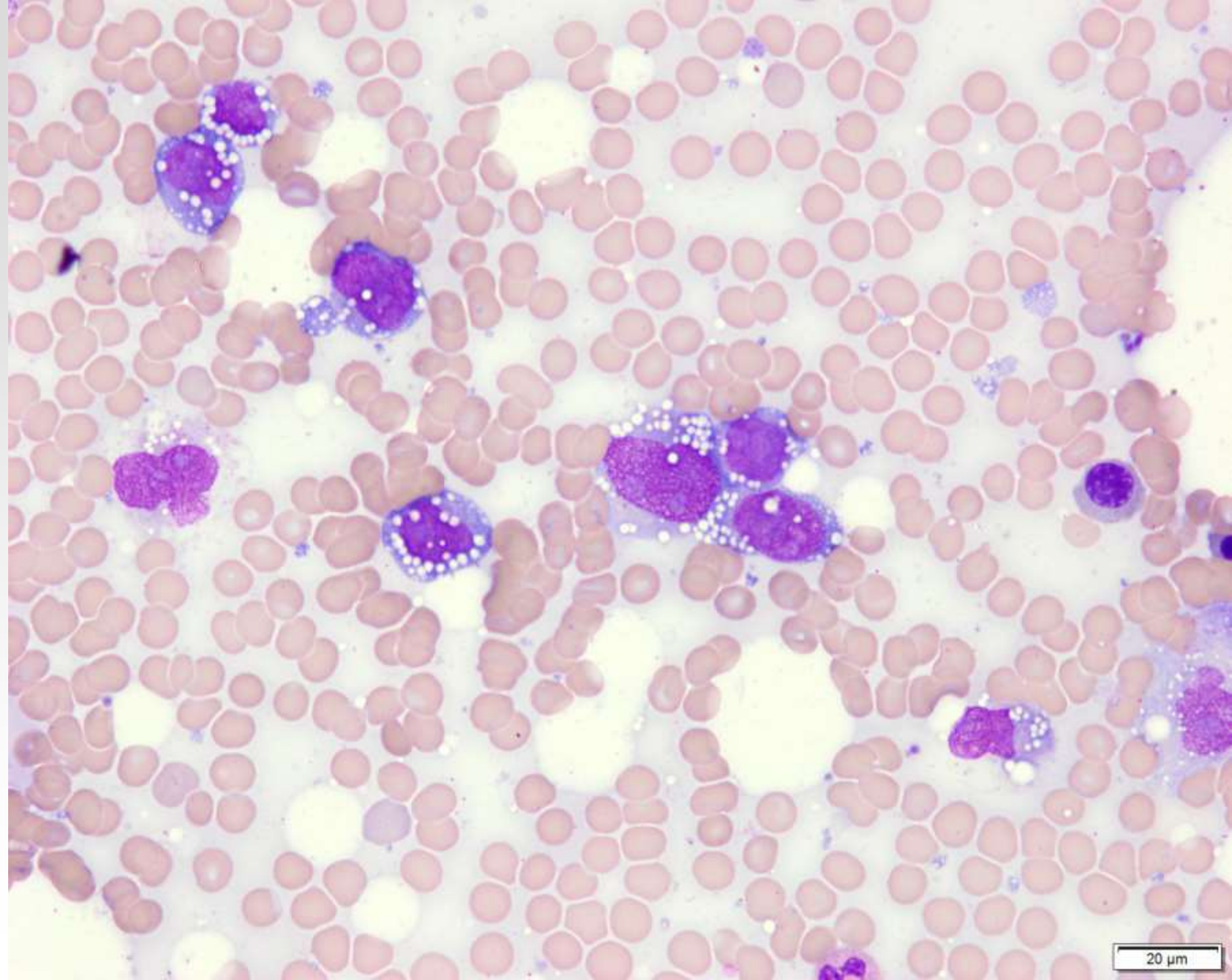
04/07/2019

- Moelle riche
- Important envahissement par des cellules atypiques
 - anisocytose avec éléments de grande ou petite taille
 - chromatine fine
 - parfois multinucléés ou en amas









Étude médullaire du

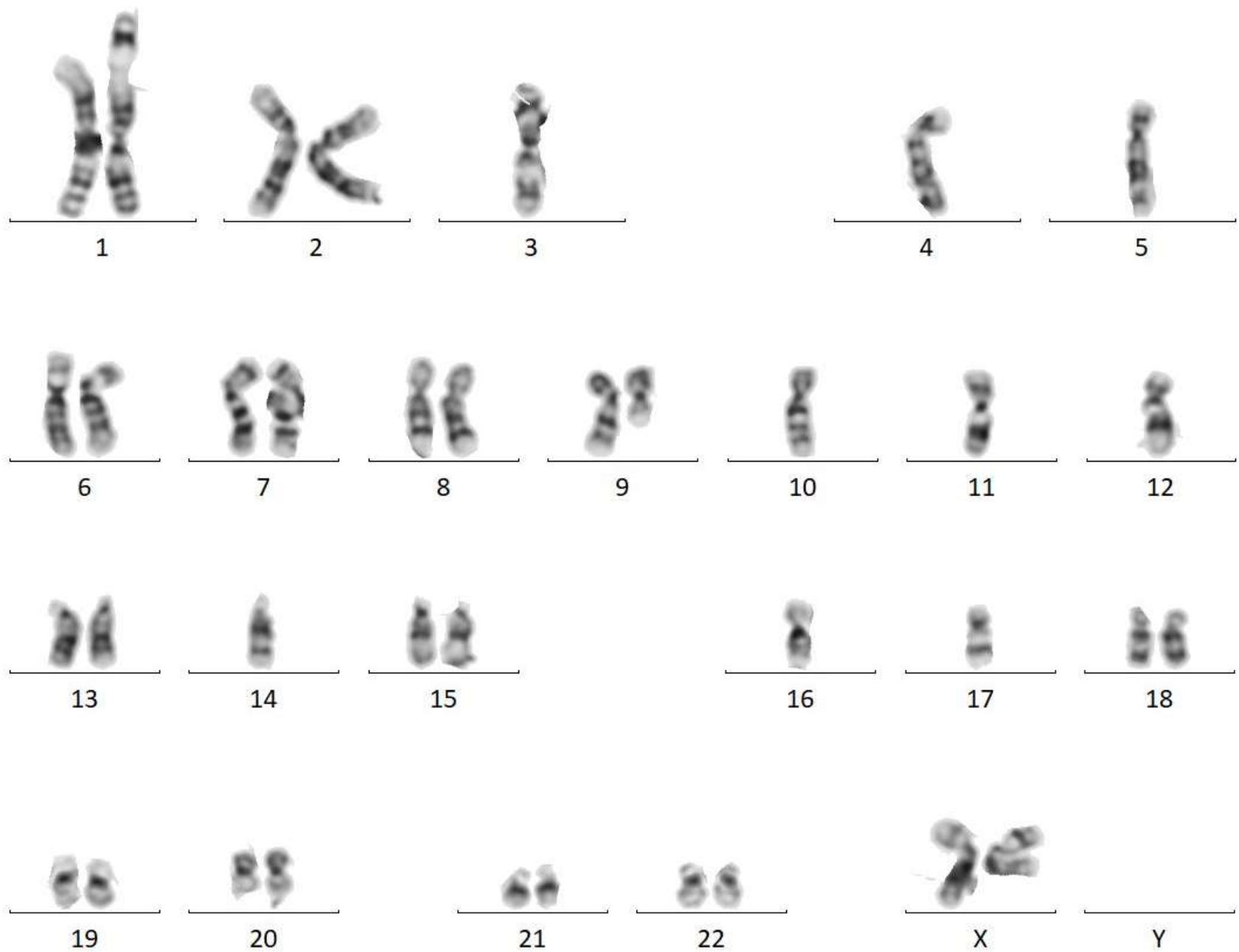
04/07/2019

- Cytométrie en flux :
 - Majorité de cellules CD45 négatives et pas de marqueurs myéloïdes ou lymphoïdes
 - 9% de cellules CD45+ CD33+ CD65+ CD15+
- Doute sur l'origine hématopoïétique des cellules anormales

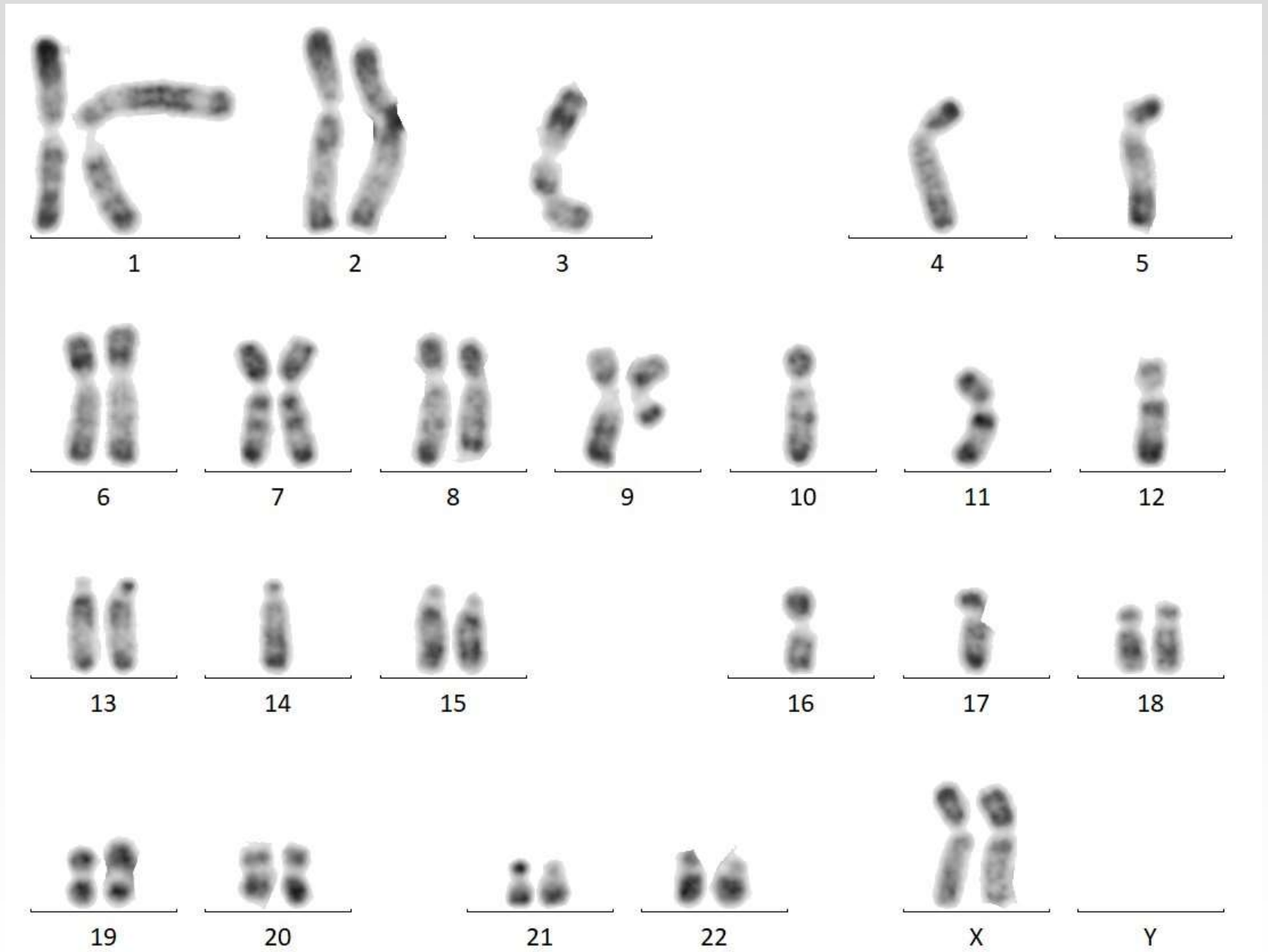
Leucémie aiguë ou autre pathologie (métastases ?)?

Etude cytogénétique de la moelle osseuse du 04/07/2019

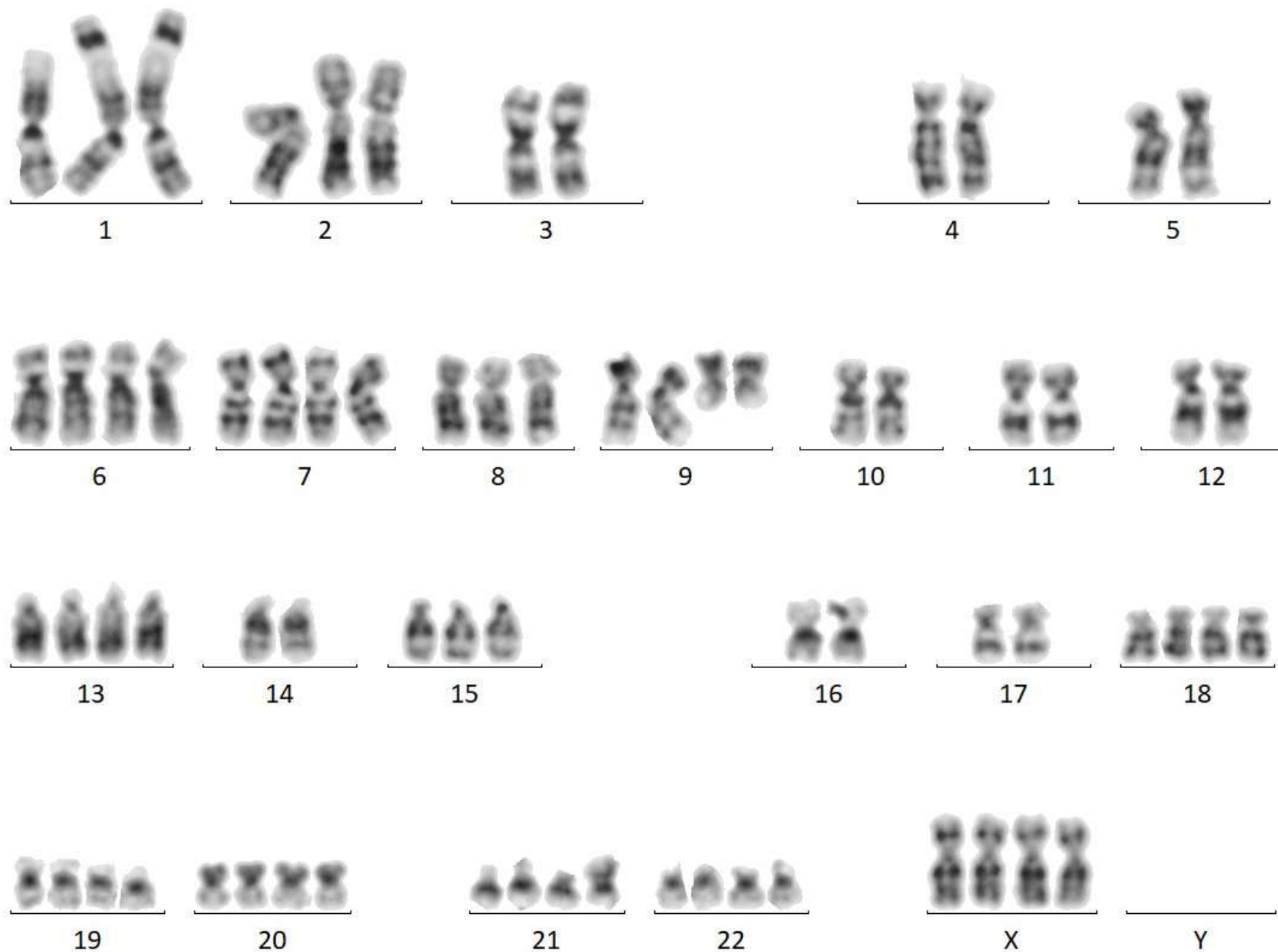
- 18 h sans mitogène



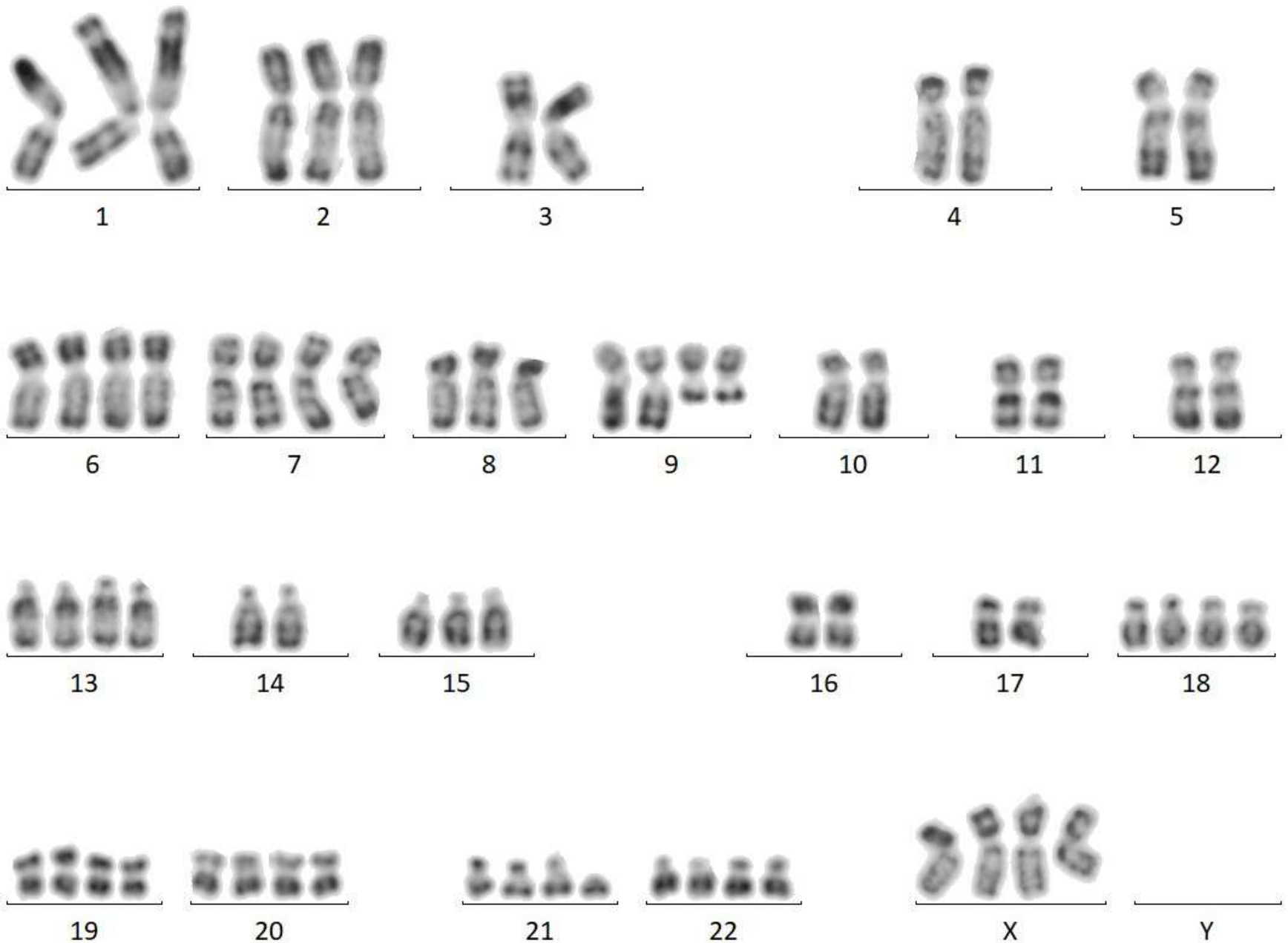
Clone majoritaire: 37,XX,der(1)t(1;11)(p36;q13),-3,-4,-5,del(9)(q13q34),-10,-11,-12,-14,-16,-17[14]



Clone majoritaire: 37,XX,der(1)t(1;11)(p36;q13),-3,-4,-5,del(9)(q13q34),-10,-11,-12,-14,-16,-17[14]

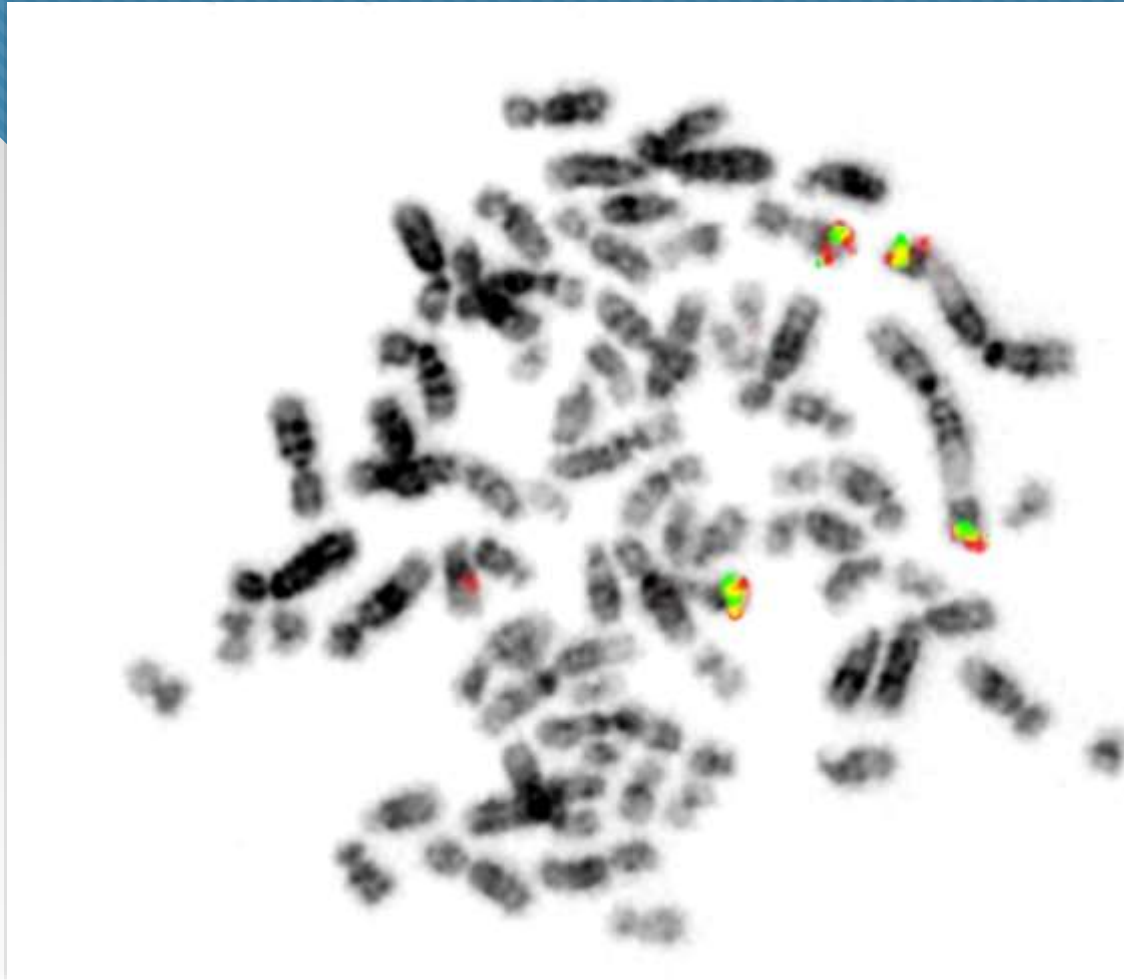


Sous-clone : 70,slx2,-1 [5],-2[5],-8[5],add(8)(p11)[2],-15[5],i(21)(q10)[2][cp5]



Sous-clone : 70,slx2,-1 [5],-2[5],-8[5],add(8)(p11)[2],-15[5],i(21)(q10)[2][cp5]

FISH MLL/KMT2A



Pas de remaniement
Confirmation de la présence de 11q en p du der(1)

Conclusion étude cytogénétique

- Clone hypodiploïde majoritaire à 37 chromosomes
 - hypodiploïdie aussi sévère dans une hémopathie = peu fréquent
 - à l'exception des LALB (rares mais anomalie récurrente)
 - très exceptionnel dans les LAM ou autres hémopathies myéloïdes
 - tumeurs = possible, mais pas d'orientation d'emblée sur les anomalies (tumeur du sein = pas de notion de clone hypodiploïde sévère (Cancer Cytogenetics, Heim et Mitelman, 2015))
 - à confronter avec l'ensemble du bilan et notamment la BOM

Biopsie ostéo-médullaire

- destruction complète de la moelle hématopoïétique au profit d'une prolifération cellulaire d'allure particulière = cellules cubiques ou plasmocytoïdes s'agencant sous la forme de petites travées d'allure "épithélioïde "
- Anisocaryose assez marquée
- Élimination d'un processus métastatique issu du carcinome mammaire connu
- Marqueurs de la lignée hématolymphoïde : CD45+, Myéloperoxydase+, CD13+, CD15+, CD33+, CD4-, CD8-, CD163-, CD61- (rares mégacaryocytes positifs), Glycophorine C-, PAX5- et TdT- (index de prolifération cellulaire élevé, évalué à 60 %)
- **CONCLUSION :**
 - envahissement massif de la moelle hématopoïétique par une néoplasie myéloproliférative aiguë de la lignée granuleuse (CD33+, CD15+, CD13+, Myéloperoxydase+)
 - présence de foyers de nécrose/myélofibrose évaluée à MF1

Conclusion du cas clinique

- BOM = LAM
- Myélogramme et immunophénotypage = morphologie atypique et problème de marquage des cellules atypiques?
 - cellules en voie de nécrose ou affectées par ce phénomène?
 - contexte de SAM (H-score 99%)
- Etude cytogénétique = orientation difficile sur une LA, d'autant plus myéloïde au premier abord

LAM hypodiploïdes : revue de la littérature

○ Très peu d'articles avec quelques cas cliniques

1. Betts DR, Baugh OH, Gibbons B. Severe hypodiploidy with karyotype instability in a case of acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994 Jun;74(2):147–9. (caryotype hypodiploïde sévère (29-39 chr))
2. Woo HI, Kim H-J, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Kim S-H. Acute myeloid leukemia with complex hypodiploidy and loss of heterozygosity of 17p in a boy with Fanconi anemia. *Ann Clin Lab Sci.* 2011;41(1):66–70. (LAM caryo normal traitée par allogreffe, développement d'un clone à 40-42 lors des rechutes)
3. Lum SH, Chin TF, Lau KH, Yap TY, Rajagopal R, Ariffin H. Refractory acute monoblastic leukaemia with low hypodiploidy. *Int J Hematol.* Springer Japan; 2014 Mar;99(3):215–6. (résumé et article non disponible en ligne)

○ Étude collaborative anglaise de 1995

Hawkins JM, Bain B, Mehta AB, Moorman AV. **Complex hypodiploidy in acute myeloid leukaemia: A United Kingdom Cancer Cytogenetics Group study.** *Leuk Res.* Pergamon; 1995 Dec 1;19(12):905–13.



COMPLEX HYPODIPLOIDY IN ACUTE MYELOID LEUKAEMIA: A UNITED KINGDOM CANCER CYTOGENETICS GROUP STUDY

Jacqueline M. Hawkins, Barbara Bain, Atul B. Mehta and Anthony V. Moorman on behalf of the
UKCCG

(Received 6 March 1995. Accepted 27 May 1995)

- -5, -7, -X et -Y isolée = exclusion
- Étude de 40 cas
 - 1 cas inv(3) et 1 cas de t(8;21)
- Nombre de chromosomes : 45 à 39
 - Un seul patient < à 40 chromosomes (environ 2/3 des patients = 44 à 45 chr)
- 39 cas = caryotypes complexes (2-5 anomalies) à très complexes (>5) (médiane à 6 anomalies/caryo)
- Chromosomes « impliqués » (perte complète, partielle ou remanié dans une anomalie de structure)
 - Les plus « impliqués » : 5/7/17/18
 - Les moins « impliqués » : 10/X/Y
 - 5 cas = absence d'anomalies des chr 5 et 7
- 18 cas avec évolution clonale
 - 2 cas avec « polyploidization »



**COMPLEX HYPODIPLOIDY IN ACUTE MYELOID LEUKAEMIA: A
UNITED KINGDOM CANCER CYTOGENETICS GROUP STUDY**

Jacqueline M. Hawkins, Barbara Bain, Atul B. Mehta and Anthony V. Moorman on behalf of the
UKCCG

(Received 6 March 1995. Accepted 27 May 1995)

- 58% des patients (23 patients) = SMD sous-jacent
- Proportion élevée de LAM FAB M6 (29%)
- Survie très courte des patients sauf exception
 - impact de la complexité du caryotype et des chromosomes 5 et 7 remaniés, même si non significatif dans leur étude
- Prémices du caryotype monosomal/monosomique?

Conclusion

- Caryotype atypique = pathologie atypique?
 - remise en cause du diagnostic si contexte clinico-biologique évident
- Hypodiploïdie notamment sévère = très exceptionnelle dans les LAM
 - chr 5, 7, 17 et 18 les plus fréquemment remaniés/10, X et Y les moins fréquemment
 - minimum caryotype monosomal/monosomique
 - pronostic défavorable

Epilogue

- Devenir de la patient
 - pas de possibilité de traitement optimal compte tenu de l'état général
 - mise en évidence d'un méningiome
 - décès environ un mois après le diagnostic
 - nouveau prélèvement médullaire pour myélogramme et immunophénotypage pour conforter le résultat de la BOM

