

BCR-JAK2

A propos de 3 cas

Agnès Daudignon
Marina Lafage
Audrey Bidet

Mr C.T-P, né en 1941, a été hospitalisé aux Urgences pour altération de l'état général

- Antécédents :

Médicaux : - HTA. - Cécité monoculaire - Syndrome parkinsonien.

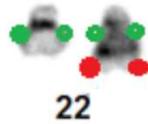
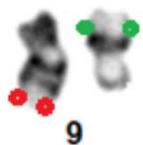
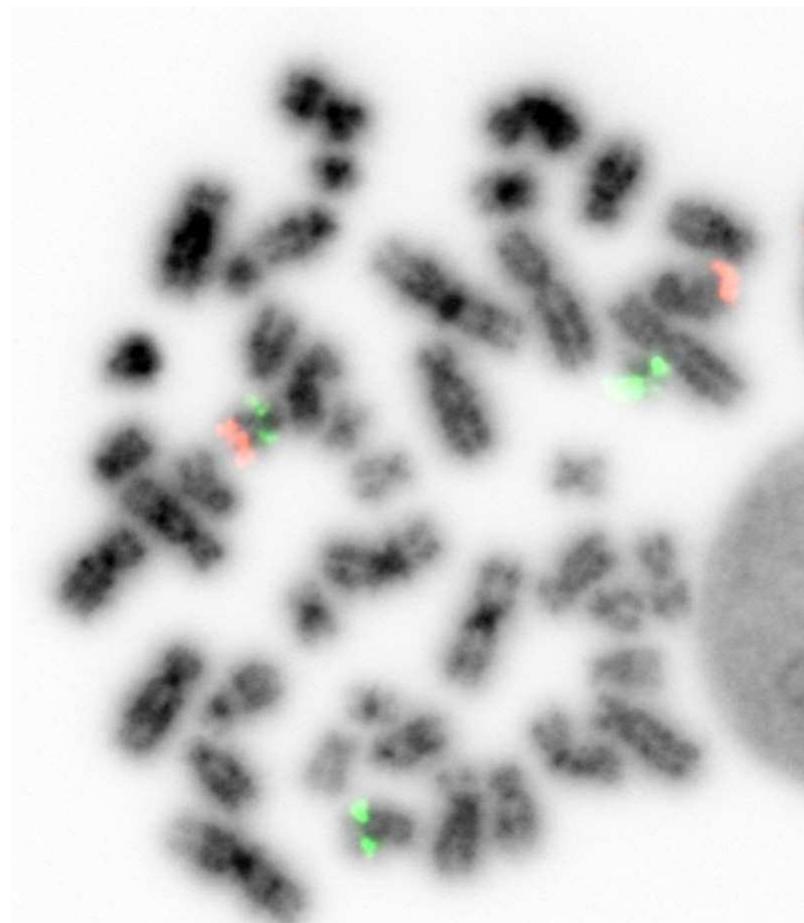
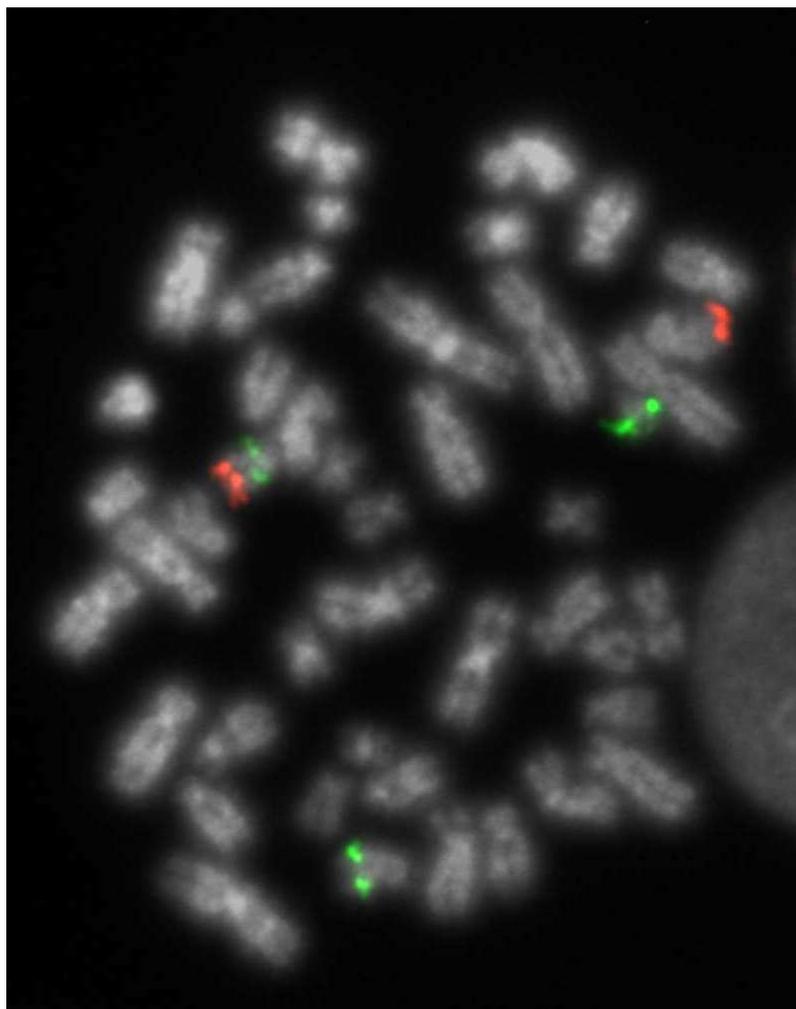
Chirurgicaux : Aucun.

- **23/08/2019** : Le bilan biologique réalisé aux Urgences retrouvait des cytopénies avec une hyperleucocytose à 80 giga/L et des blastes circulants.
- Le médullogramme retrouve une infiltration médullaire par 93% de blastes de taille variable à chromatine fine nucléolée compatible avec une leucémie aiguë de phénotype mixte myéloïde et lymphoïde B.
- L'immunophénotypage conclut à une leucémie aiguë lymphoblastique B sans composante myéloïde.

Caryotype médullaire du 23/08/2019



Sonde BCR-ABL1



ish der(9)(BCR+,ABL1-),der(22)(BCR+,ABL1+)

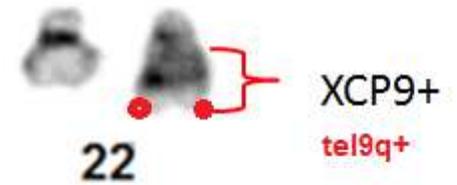
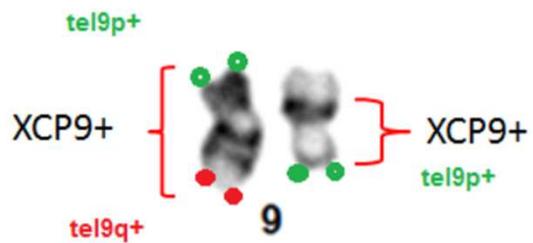
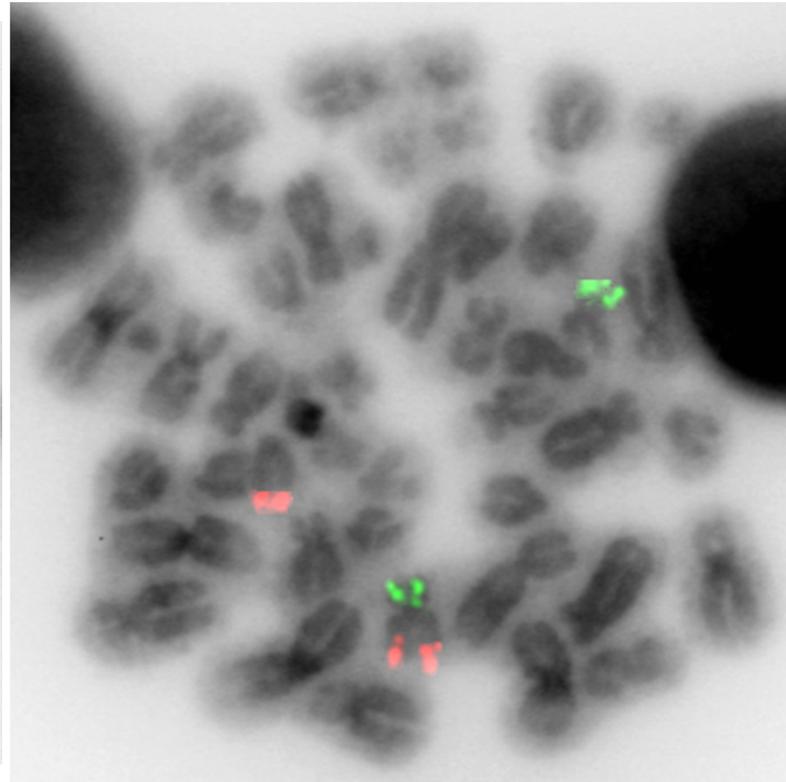
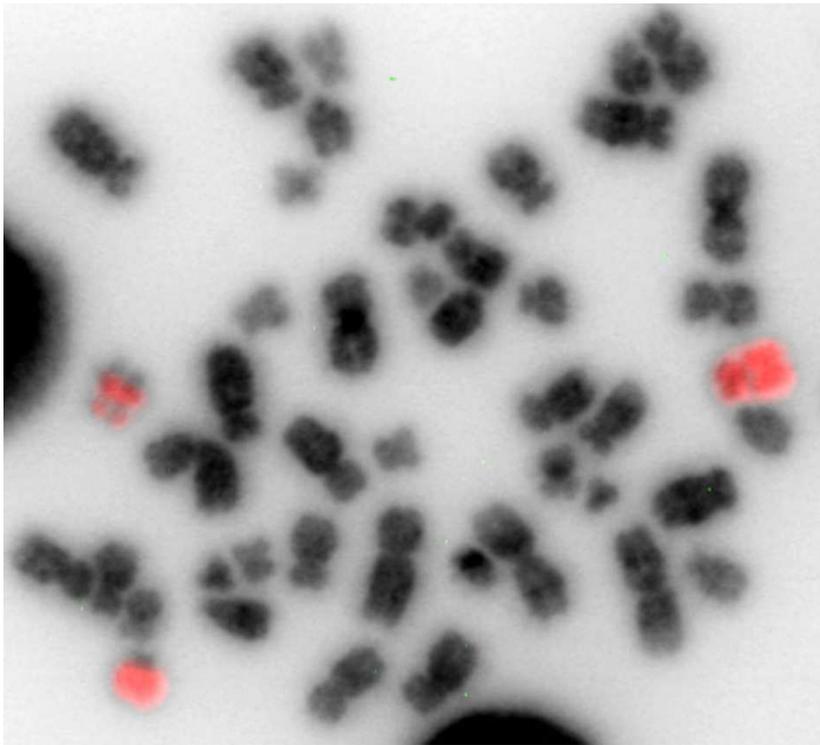
Caryotype médullaire du 23/08/2019



46,XY,der(9)inv(9)(p24q22)t(9;22)(q22;q11),add(19)(p13),der(22)t(9;22)(q22;q11)[10]/46,XY[1]

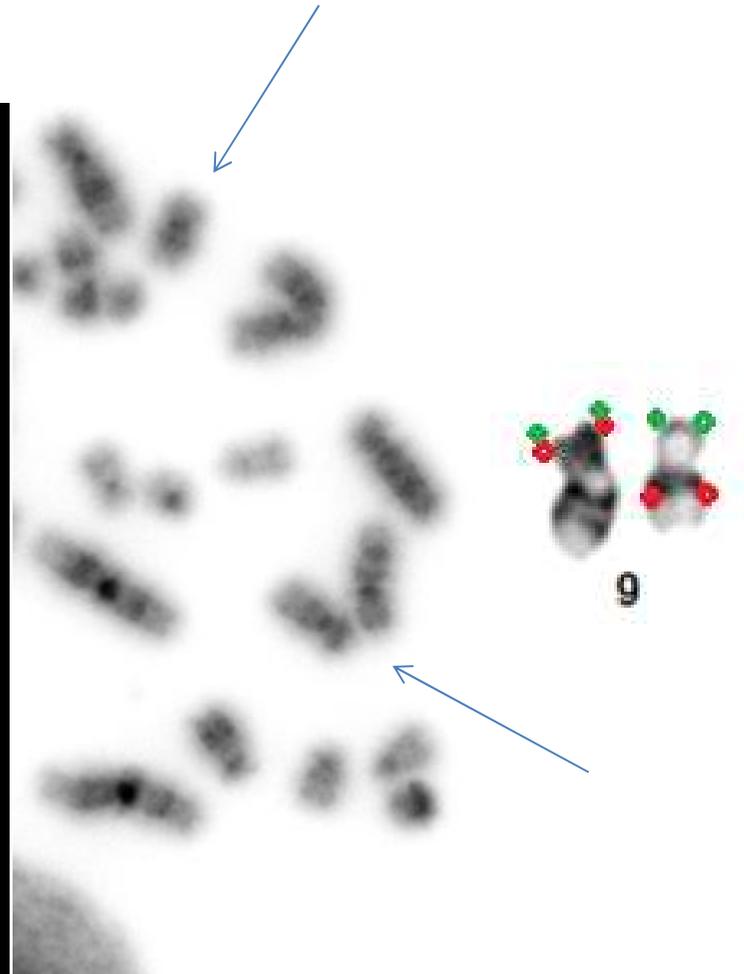
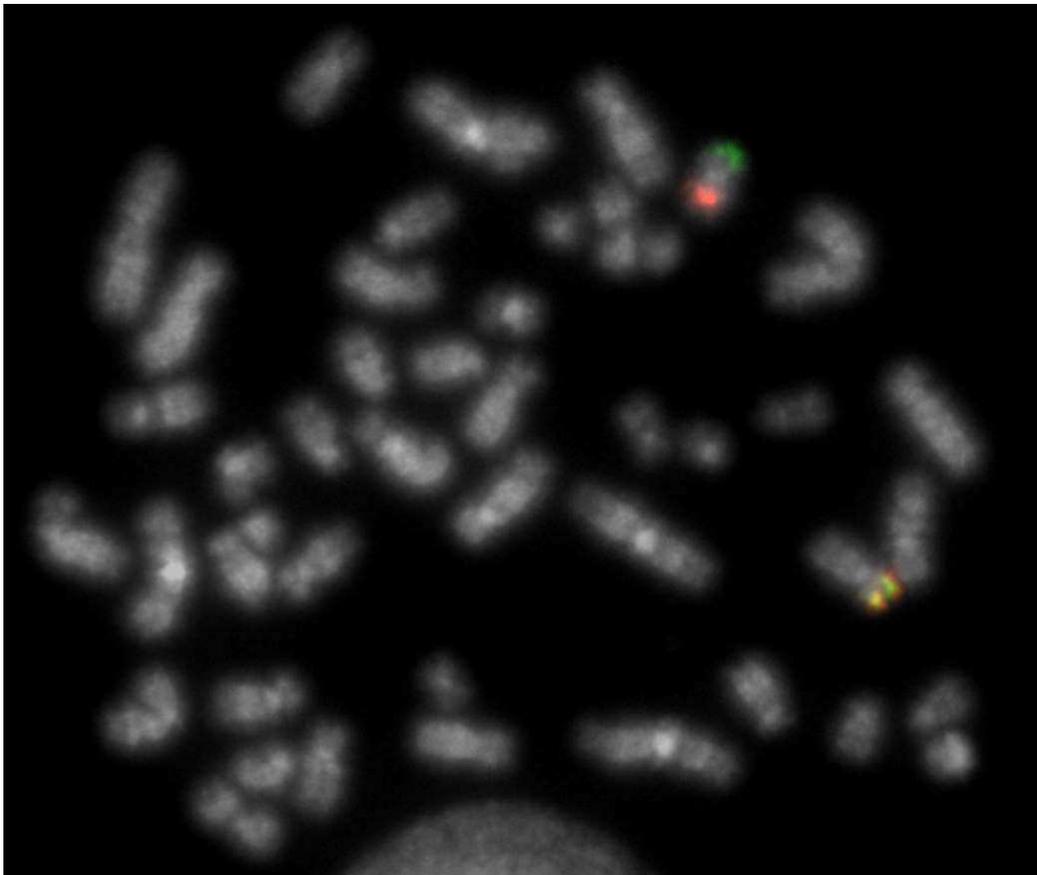
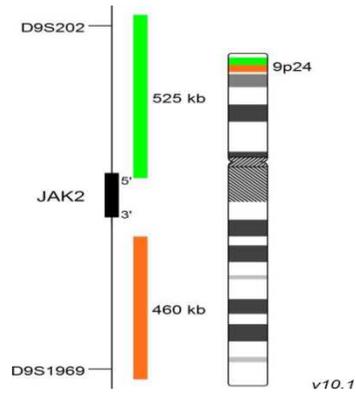
Peinture du Chromosome 9

Téломères 9p(vert)/9q(rouge)



Inversion du der(9)

JAK2 Breakapart (Metasystem)

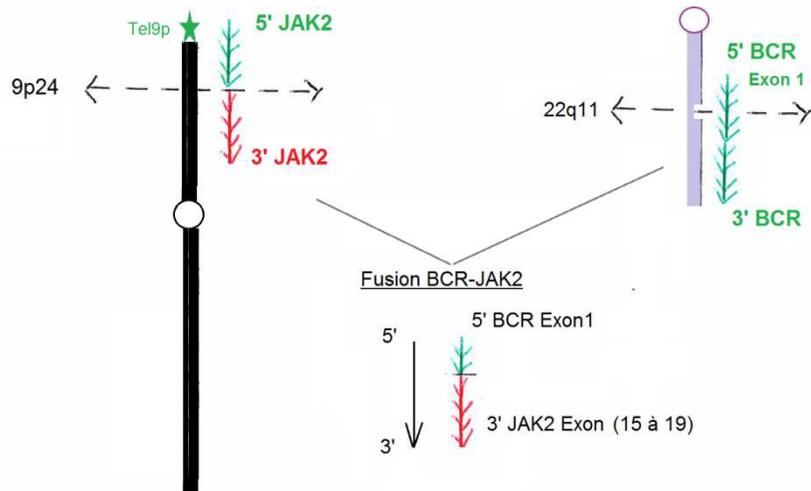


Réarrangement BCR-JAK2 confirmé par RT-MLPA (*Ruminy et al, Leukemia, 2016*)

Partenaire 5': BCR Partenaire 3': JAK2
transcrit de fusion BCR (exon 1) - JAK2 (exon 19).



Il faut un 5'BCR, ce qui implique une autre inversion au cours de ce remaniement complexe (il faudrait sonde BCR BA pour confirmer....)



Histoire clinique suite,

- ✓ **23/08/2019** : Proposition d'un traitement par induction LAL : VINCRISTINE-DEXAMETHASONE, et JAKAVI.
- ✓ **21 septembre au 1^{er} octobre**, épisodes de fébrilité + détection de 3 germes. Antibiothérapie, persistance de fièvre, élargissement du spectre de l'antibiothérapie, + anti viral. Aggravation continue.
- ✓ 1^{er} octobre, arrêt du traitement VINCRISTINE-DEXAMETHASONE, et JAKAVI. Et transfert en réa à Lille, caisson hyperbare
- ✓ **Décès le 06/10/2019.**

Mr P.S.

Né en 1960

Aucun ATCD personnels notables

Consulte en mars 2019 pour anomalies de la NFS « persistantes »

Pas d'HSM, aires ganglionnaires libres

NFS :

	2009	04/03/2019
GB (G/L)	18,8	33,5
PNN (G/L)	14,2	24,1
PNE (G/L)	0,37	1
PNB (G/L)	0	1
Ly (G/L)	3,57	4,3
Mono (G/L)	?	1,39
Myélémie (%)	?	18
CI (%)	0	0
Hb (g/dL)	13,6	13
PlaQ (G/L)	385	380

1er myélogramme : 08/03/2019

Densité cellulaire Augmentée

Les mégacaryocytes sont de morphologie normale.

Mégacaryocytes : Nombreux

Présence de grands mégacaryocytes hyperploïdes.

Formule du myélogramme (%)

Cellules Indifférenciées : 0 (N: 1-2 %)

La lignée granuleuse est hyperplasique.

La lignée neutrophile ne présente pas d'anomalie morphologique

Lignée granuleuse : 93 (N: 50-70 %)

Myéloblastes : 1 (N: 2-3 %)

Promyélocytes : 2 (N: 4-8 %)

Myélo et Métamyélocytes : 28 (N: 20-35 %)

Polynucléaires Neutrophiles : 32 (N: 20-30 %)

Polynucléaires Eosinophiles : 28 (N: 1-4 %)

Polynucléaires Basophiles : 2 (N: 0-1 %)

Erythroblastes : 6 (N: 10-30 %)

Lymphocytes : 1 (N: <20 %)

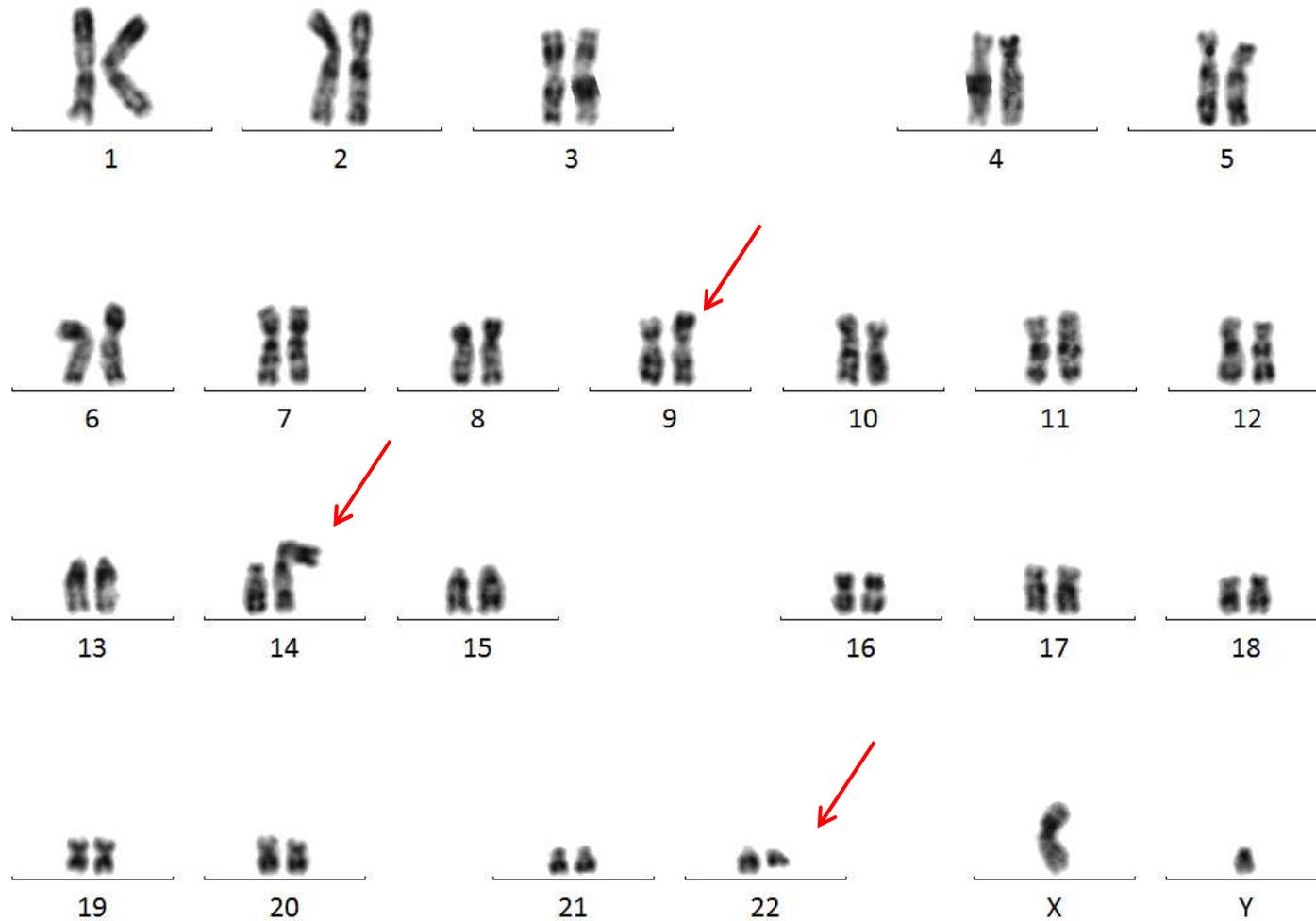
Plasmocytes : 0 (N: 1-3 %)

Monocytes : 0 (N: 2-3 %)

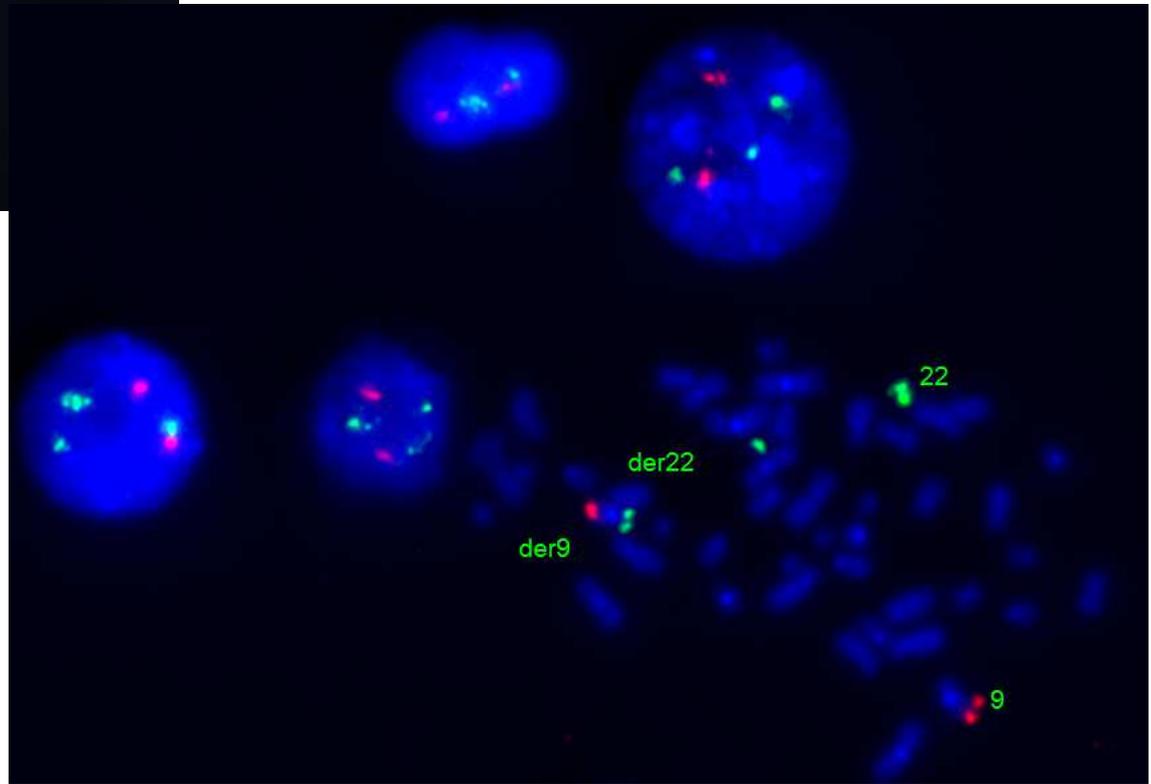
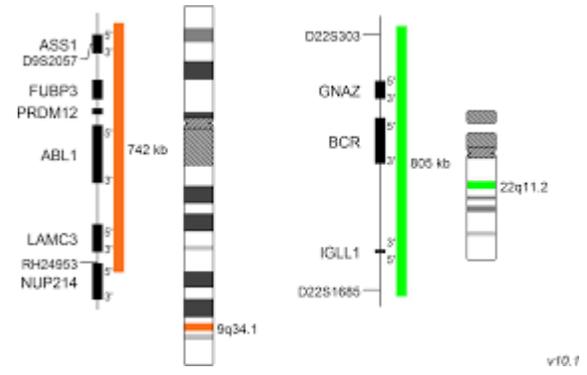
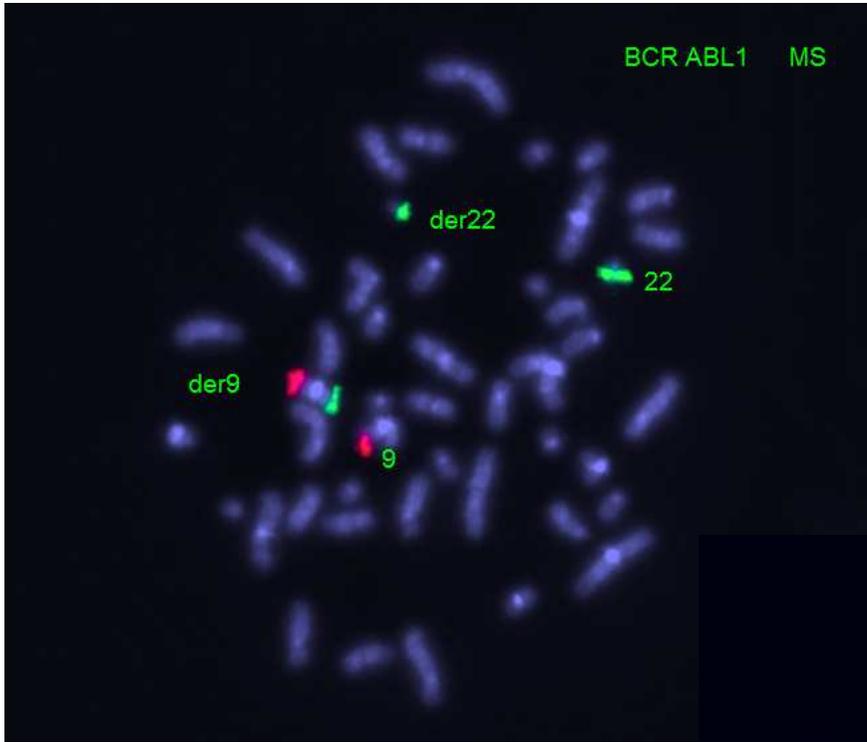
Cellules anormales (%) 0

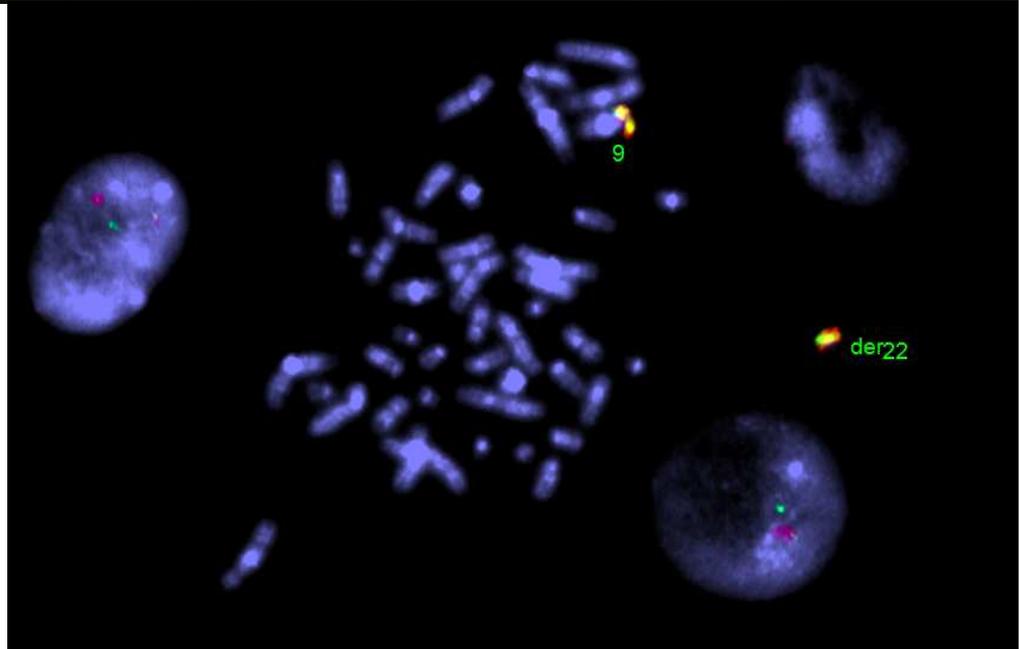
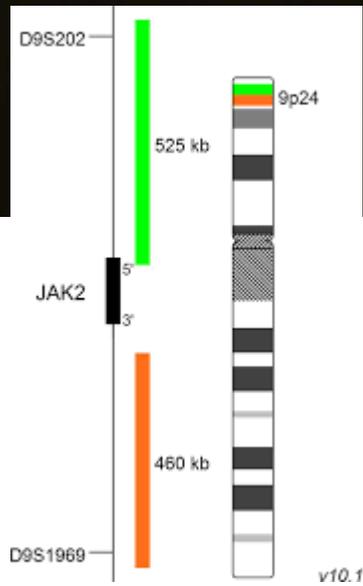
Aspect de LMC en phase chronique

Caryotype du 08/03/209

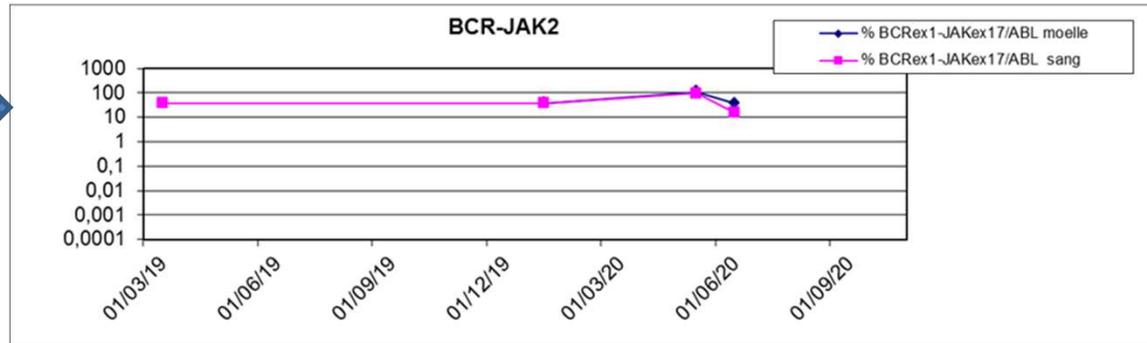


46,XY,+1,der(1;14)(q10;q10),t(9;22)(p23;q11)[17]/46,XY[3]





RT-MLPA :
BCRexon1-JAK2exon17

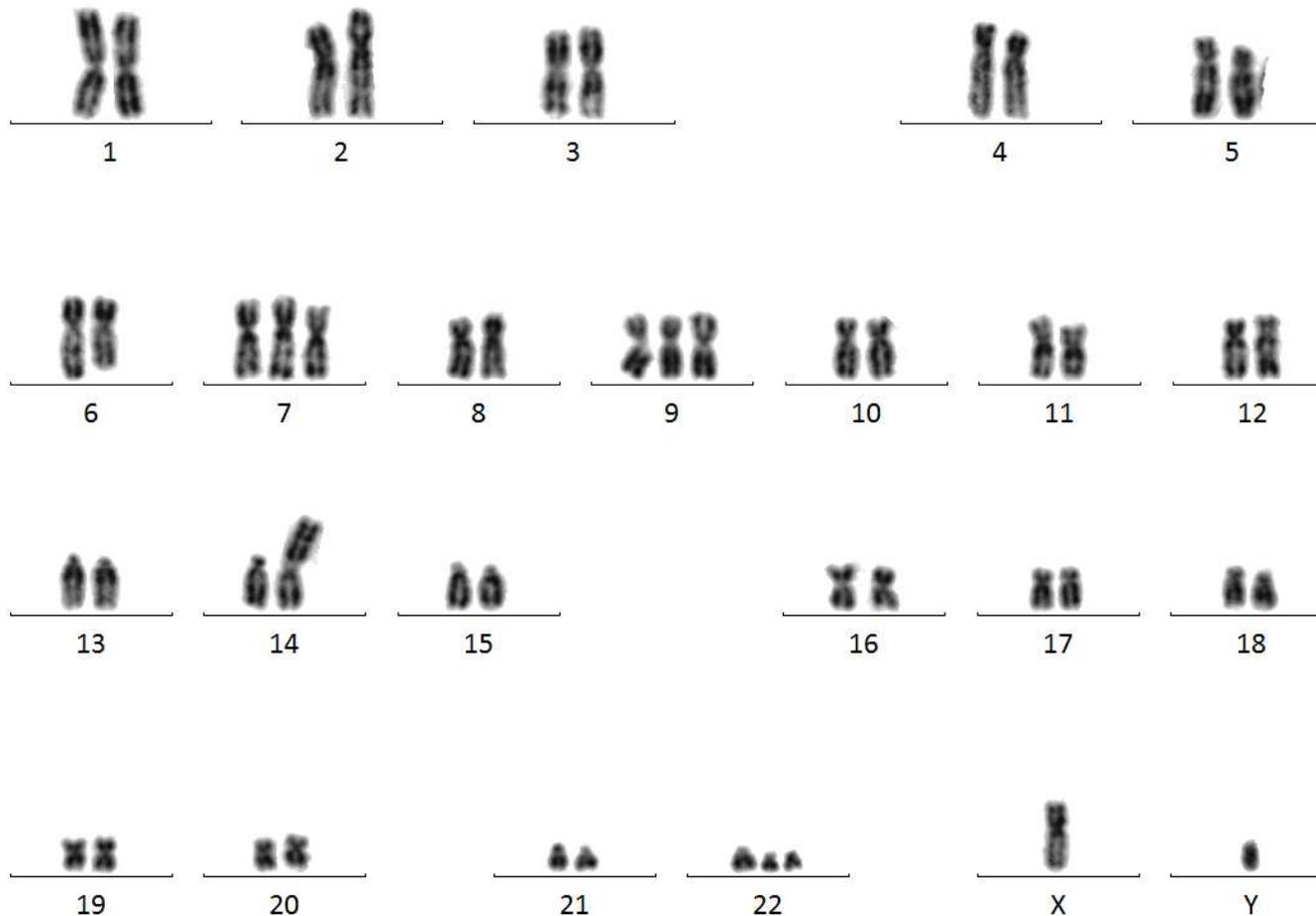


- ✓ Mars 2019 : simple surveillance
- ✓ Myélogramme contrôlé en juin 2019 et janvier 2020 : persistance de la phase chronique, absence d'évolutivité
- ✓ Mars 2020 : Cs, NFS stable, pas de nouveau myélogramme
- ✓ Mai 2020 : AEG, anorexie, perte de 5 kg, ralentissement psycho-moteur hyperleucocytose à 93 G/L dont **37% de blastes**, HCa et IRA **syndrome de leucostase ayant nécessité une séance de leucaphérèse et syndrome de lyse tumorale**

Myélogramme : **Moelle riche présente un infiltrat blastique évaluée à 55 % : aspect de LAM secondaire au SMP atypique connu.**

Début d'un traitement par HYDREA puis chimiothérapie d'induction dans le cadre du protocole BIG

46,XY,t(9;22)(p23;q11)[1]/46,sl,+1,der(1;14)(q10;q10)[10]/47,sdl1,+der(22)t(9;22)[2]/
48,sdl2,+8[3]/49,sdl2,+7,+9[3]/46,XY[1]



Réfractaire à J45 avec thrombopénie et 9% de blastes

RCP 29/06/2020 => Validation d'un traitement par IDHIFA

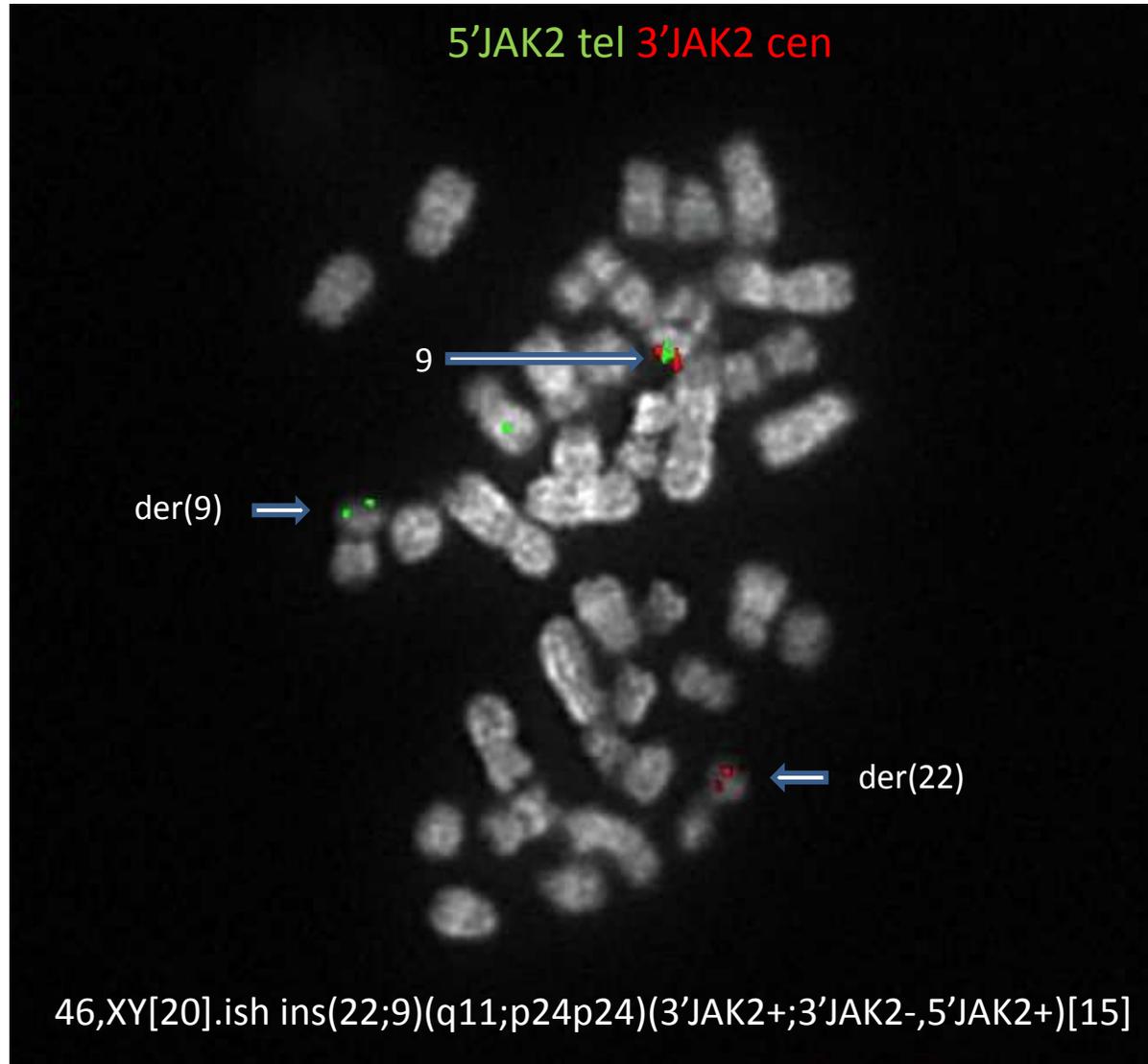
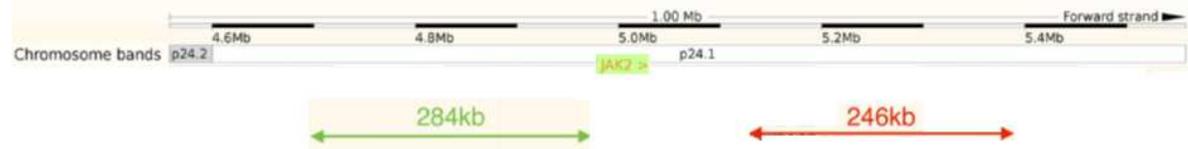
J15: majoration à nouveau des GB et de la rate, reprise Hydréa et Dexaméthasone = prise en charge palliative

- Diagnostic en janvier 2013 d'une LMC atypique:
Caryotype sur moelle : 46,XY[20]
FISH (et PCR) BCR-ABL et FIP1L1-PDGFR A négatives
FISH ETV6 et CSF1R/PDGFR B négatives
- Septembre 2014 :
Anémie (11g/dl, VGM 102) , Thrombopénie (12G/L),
Hyperleucocytose (54G/L) , PNN 31G/L, PEo 6,4G/L, PBaso 2,7G/L, Mono 2,7G/L
(5%), Myélémie (4% Blastes)

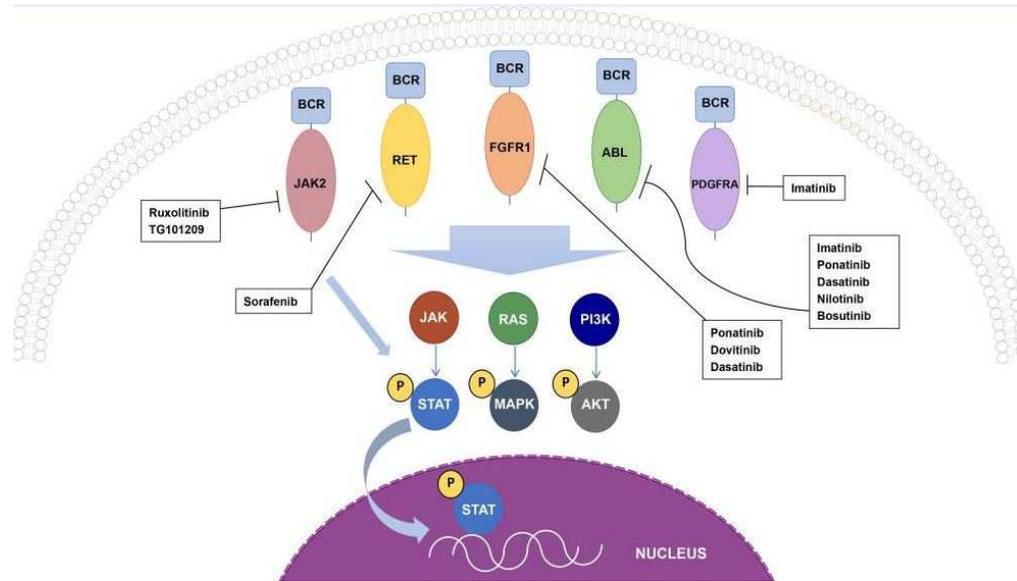
Caryotype sur moelle : 46,XY, del(13)(q13q22)[2]/46,XY[23]
Echec de traitement par Sprycel
- Février 2015 :
Caryotype sur moelle : 46,XY[20] Echec de myelogramme x2
Remise sous Hydréa
DCD mars 2015 (pancytopénie sévère)
- Mai 2017 : FISH rétrospectives sur le prélèvement de septembre 2014 :
FISH FGFR1 négative
FISH métaphasique JAK2 positive (FISH interphasique illisible en raison des grains éosinophiles sur la lame)

JAK2 Breakapart : référence MPH2861 + MPH2862

JAK2 Proximal in Texas Red Spectrum
JAK2 Distal in FITC Spectrum



En conclusion



[Oncotarget](#). 2019 Apr 12; 10(28): 2738–2754.

Oncogenic BCR fusion proteins and cellular signaling cascades BCR-ABL, BCR-FGFR1, and BCR-RET all activate STAT, MAPK, and AKT, while BCR-JAK2 only activates the STAT pathway, and signaling by BCR-PDGFRB remains to be elucidated. All drugs shown inhibit the kinase activity of each fusion protein and has been used in patients who are positive for the respective oncogenic fusion.

6 partenaires de fusion associés avec *JAK2* : *RPN1*, *SSBP2*, *PAX5*, *PCM1*, *BCR* et *ETV6*

WHO 2016 : Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or with PCM1-JAK2 => ETV6-JAK2 et BCR-JAK2 ne sont pas actuellement inclus en tant qu'entités distinctes

BCR-JAK2

- Rare : 16 cas rapportés dans la littérature : une majorité de aCML/MPN-U (10 cas), plus rarement encore: LALB(3 cas), SMD(2 cas) et LAM(1 cas)
- Prédominance masculine, âge médian 51 ans
- Remaniements peuvent être complexes voire cryptiques Snider et al, Cancer Genetics 2020
nécessitent des étapes d'inversion comme dans tous les cas de gènes en position opposés.
vraisemblablement sous estimés
- Évolution clinique agressive, crise blastique
- Rechutes fréquentes, Mortalité >50%
- traitement : les réponses au Ruxolitinib (JACAVI) semblent seulement transitoires chez les patients avec fusion JAK2 , l'allogreffe doit être une option de traitement précoce quand elle est possible : Schwaab J et al, Am J Hematol 2020

