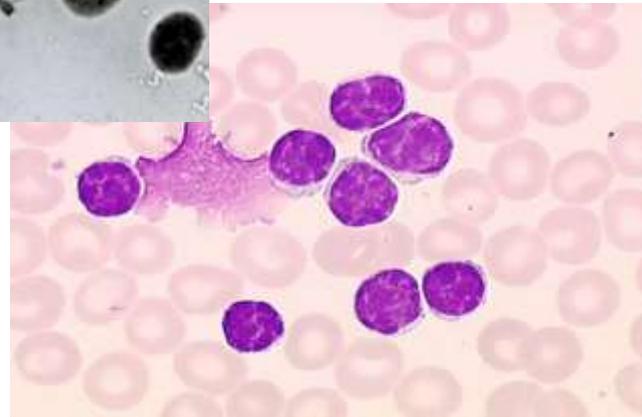


## 2 cas atypiques de délétion 5q et jumping translocation dans une LLC et un SMD



Antoine ITTEL

Cytogénétique et Biologie moléculaire - Département de Biopathologie

3 février 2022

## Cas 1 : histoire de la maladie

Homme né en 1943 (ATCD : hypertrophie bénigne de la prostate traitée par tamsulosine)

- **2013 : diagnostic de LLC** (stade A, abstention thérapeutique)
- Entre 2016 et 2019 : lymphocytose stable autour de 50 G/L
- Septembre 2019 : **progression** stade B avec AHAI et indication de traitement devant temps de doublement lymphocytaire ; bilan biologique :
  - Hb = 6g/dL
  - Lymphocytose : 155 G/L (Matutes à 4)
  - **Absence de mutation *TP53*** (Sanger exons 2-11)
  - **Absence de délétions *ATM* et *TP53*** en FISH
  - Statut mutationnel **IGVH : forme non mutée**

⇒ initiation corticothérapie + rituximab

- Janvier 2020 : **correction complète de l'anémie et normalisation lymphocytose** (6,2 G/L)
- Novembre 2020 : reprise évolutive lymphocytaire modérée (17 G/L)

## Histoire contemporaine

- Mai 2021 : apparition d'une asthénie marquée, bilan biologique :
  - Hb = 12g/dL avec stigmates biologiques d'hémolyse
  - lymphocytose : 110 G/L
  - Absence de mutation *TP53*
  - Absence de délétions *ATM* et *TP53* en FISH
  - Caryotype (voir diapo suivante)
- Juin 2021 : mise en place d'un traitement par ibrutinib suite à la RCP
- Septembre 2021 : bonne tolérance de l'ibrutinib, examen clinique normal, leucocytes 64 G/l, Hb = 13,7 g/dL

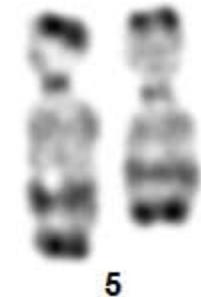
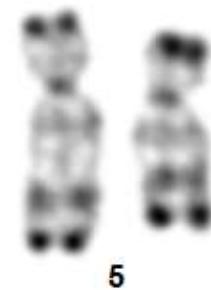
# Caryotype

- Prélèvement sanguin (lymphocytose = 110 G/L)
- Culture : 72h avec mitogène (DSP30+IL2) et synchronisation

## Clone primaire (2 métaphases)



del(5)(q14q22)



# Clone(s) secondaire(s) (19 métaphases)

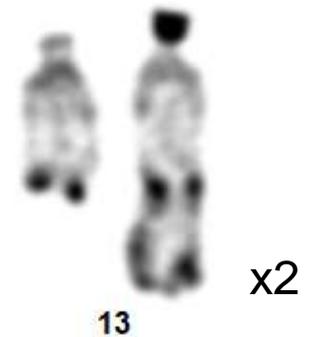
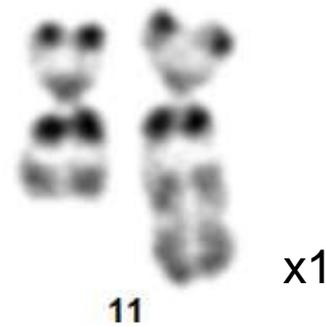
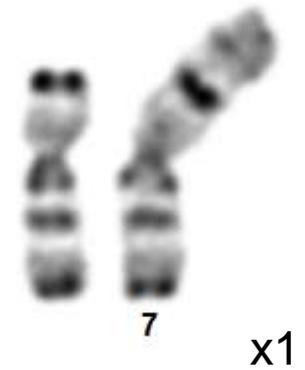
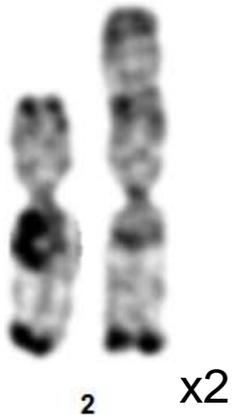


# Clone(s) secondaire(s) (19 métaphases)



# Clone(s) secondaire(s) (19 métaphases)

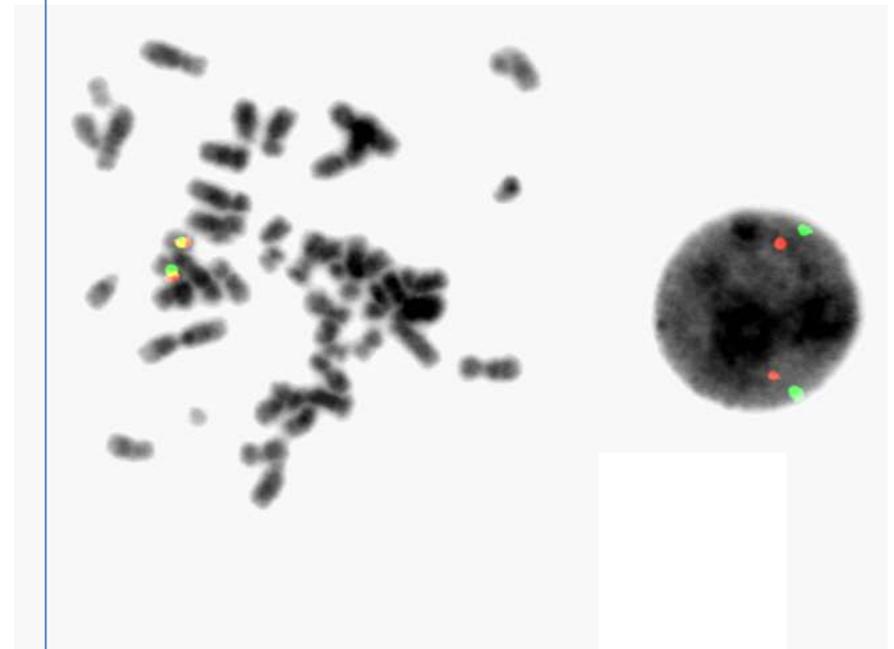
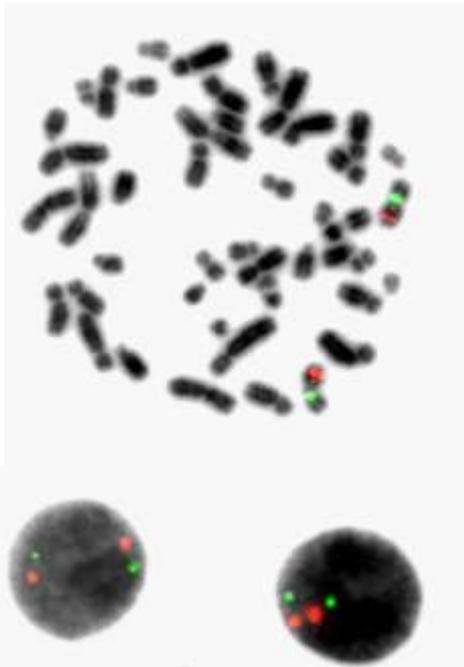
⇒ Jumping translocation d'un fragment 2p



# FISH

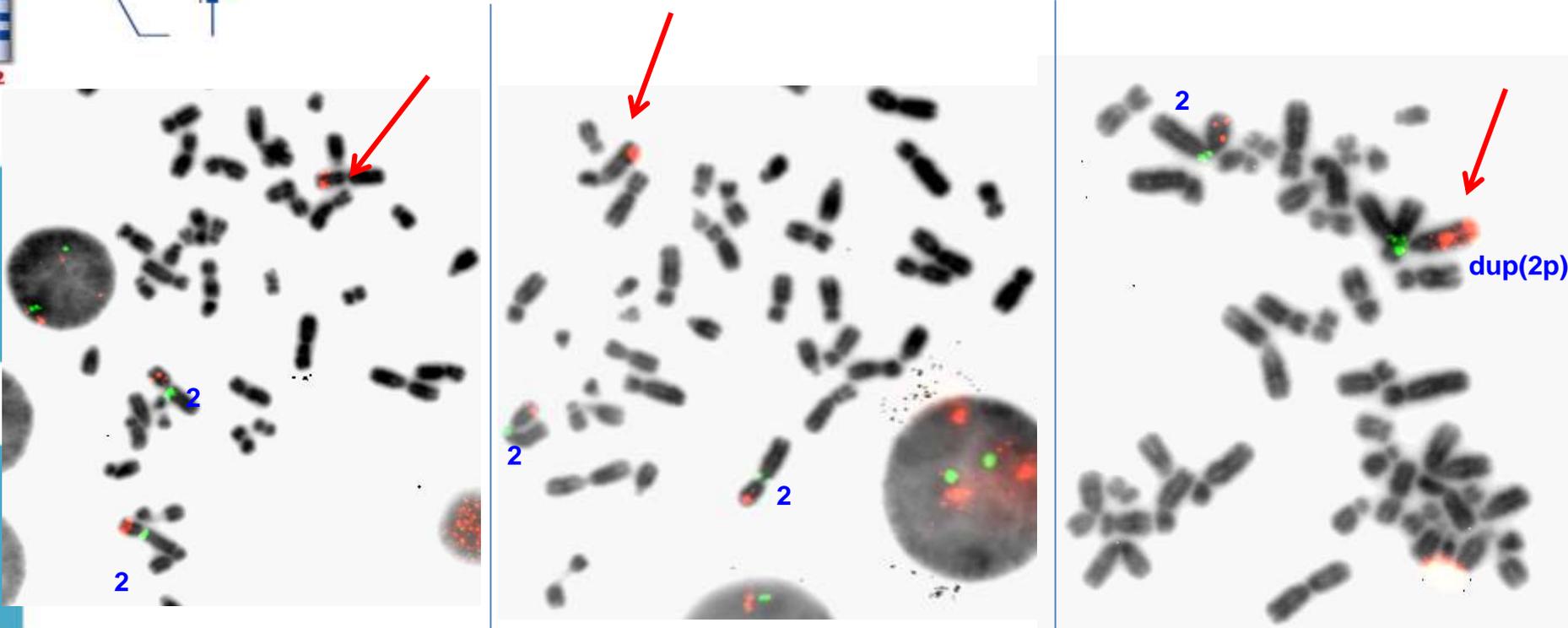
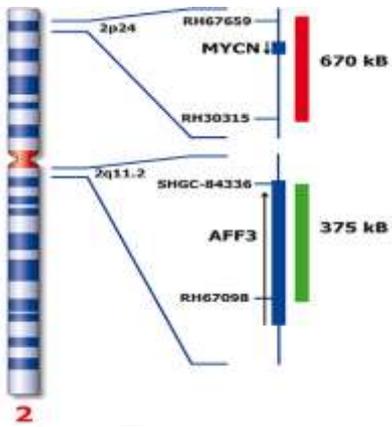
IVD ATM/SE 11  
Kreatech Leica Biosystems

P53 (TP53) Deletion  
CytoCell OGT



# FISH

IVD MYCN/AFF3 - Kreatech Leica Biosystems



LLC avec :

- statut **non muté** des gènes *IGVH*
- pas de dysfonction *TP53*, pas de délétion d'*ATM*
- Caryotype sans critère cytogénétique défavorable (selon critères FILO) **MAIS gain 2p**

**Au total**

# Conclusion

## - Les gains 2p dans la LLC :

- Fréquence d'environ 15% des patients (5 à 28% selon les séries, plutôt dans des stades avancées de la maladie) avec prédominance masculine
- anomalie « sous estimée » en cytogénétique conventionnelle (pas de pousse ou au sein d'un caryotype complexe +++):
  - 64 patients (2p+ en FISH *MYCN*, *REL* et *XPO1* ou SNP-array) : caryo disponible pour 53 patients, gain 2p visible pour 17 (32%) Kostopoulou F *Cancer Med* 2019
  - 296 patients dont 44 avec gain 2p (FISH *REL* 2p15) : caryo disponible pour les 44 patients, gain 2p visible pour 2 (5%) Miller CR *Leukemia* 2021
- Est associé à :
  - des facteurs de mauvais pronostic comme la délétion 11q et le **statut non muté des gènes *IGHV***
  - une progression (voire la transformation en Richter) et une diminution de l'OS Rinaldi A *Br J Haematol.* 2011, Leeksma A *Haematologica* 2021

## Deletion of 5q as a rare abnormality in chronic lymphocytic leukemia

Maria Karakosta <sup>1</sup>, Anastasia Tsakiridou, Ioannis Korantzis, Kalliopi N Manola

Affiliations + expand

PMID: 20620603 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.04.002

## Conclusion

- Les délétions 5q dans la LLC :
  - Très rares, peu de description : Karakosta et al. 2010
  - Mitelman database : 34 entrées, décrite de manière isolée (~45% des cas) ou au sein d'un caryotype complexe (> 5 anomalies, ~50% des cas)
  - La délétion semble principalement toucher la région entre les bandes q14 et q31

## Multiple cytogenetics forms of *KMT2A* amplification and jumping translocation in a case of myelodysplastic syndrome

## Cas 2 : histoire de la maladie

Antoine Ittel<sup>1</sup> | Norbert Vey<sup>2</sup> | Marie-Joëlle Mozziconacci<sup>1</sup>

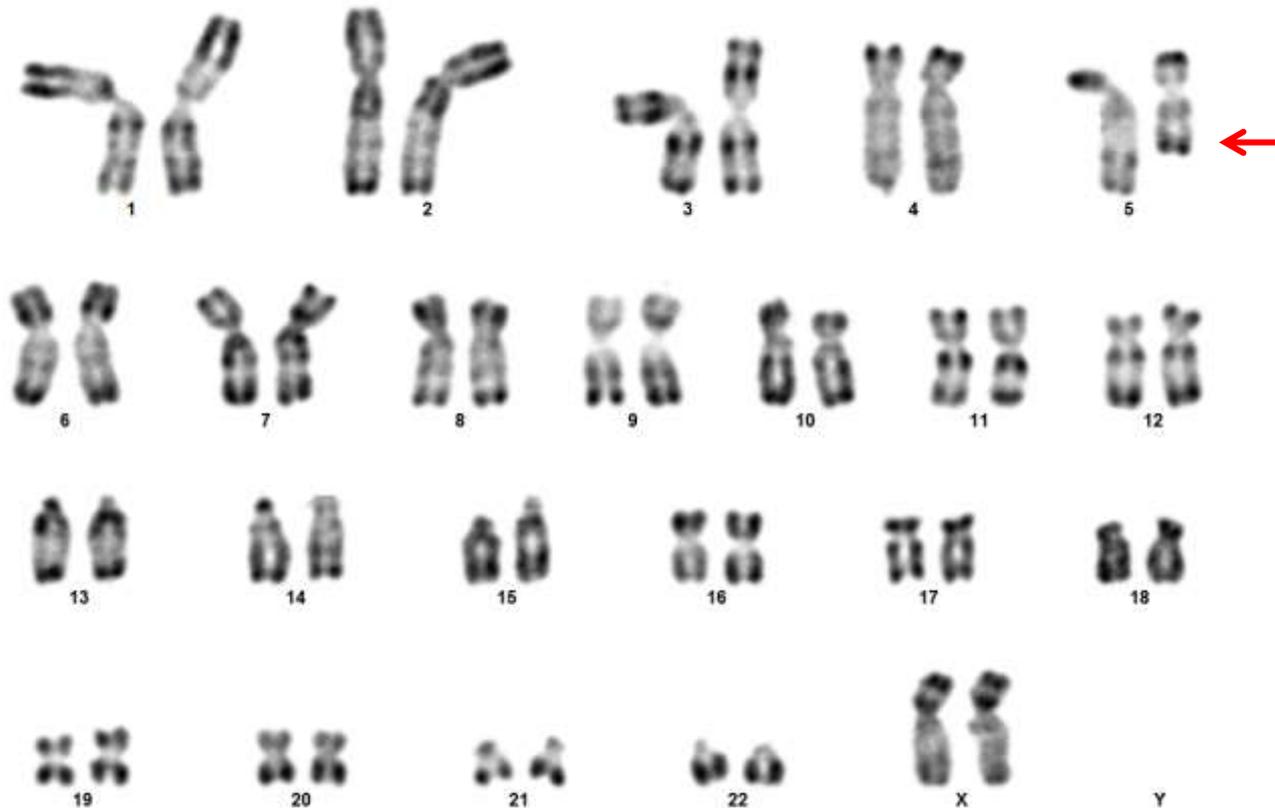
Femme née en 1943 (ATCD : insuffisance respiratoire, hernie hiatale)

- **2012 : diagnostic de SMD** devant une anémie, non traitée jusqu'en 2017
- 2017 : mise sous EPO devant aggravation anémie ; bilan biologique :
  - Hb = 9,6 g/dL + neutropénie
  - myélogramme : SMD-MLD (8% blastes)
  - caryotype (Timone) : délétion 5q isolée⇒ Réponse efficace à l'EPO
- 2019 : arrêt de l'EPO devant une aggravation de l'anémie ; mise sous Revlimid
- 2020 : arrêt du Revlimid devant une HTAP, reprise des facteurs de croissance et transfusions
- juin 2021 : altération de l'état général, tricytopenie (Hb = 9,4 g/dL, PNN = 0,58 G/L, Plt = 50 G/L) ; myélogramme : **SMD-EB2** (16% de blastes)

# Caryotype

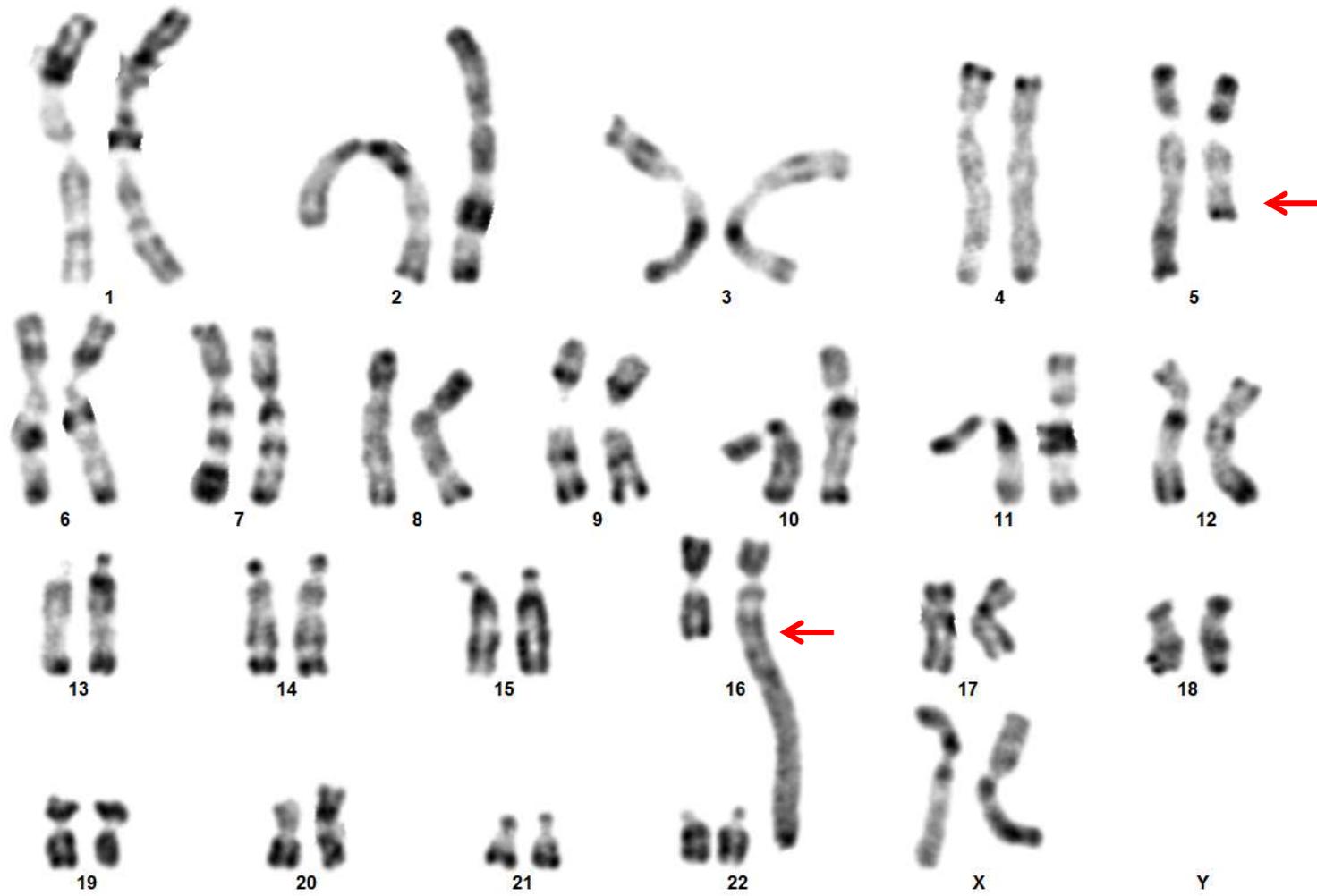
- Prélèvement médullaire
- Culture : 96h avec mitogène (5637) et synchronisation

## Clone primaire (4 métaphases)





# Clone(s) secondaire(s) (26 métaphases)



# Clone(s) secondaire(s) (26 métaphases)



1



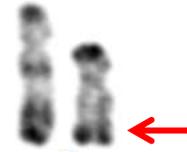
2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



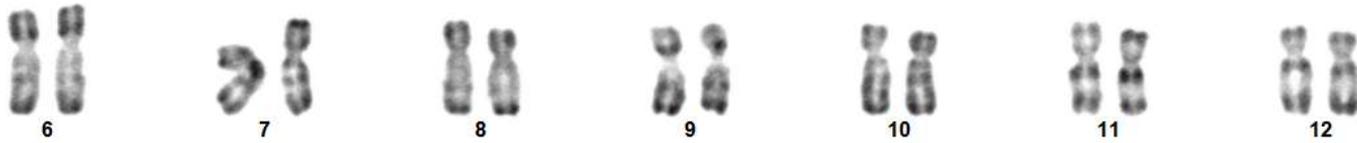
X

Y



A

# Clone(s) secondaire(s) (26 métaphases)



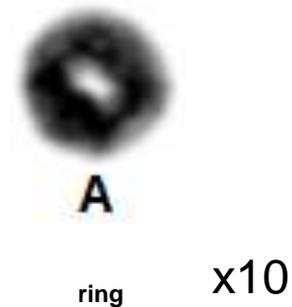
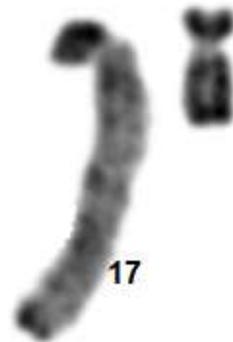
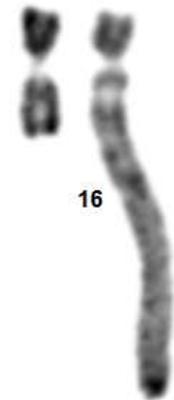
# Clone(s) secondaire(s)

(26 métaphases)

⇒ Jumping translocation d'un fragment porteur d'une *hsr*

**OU**

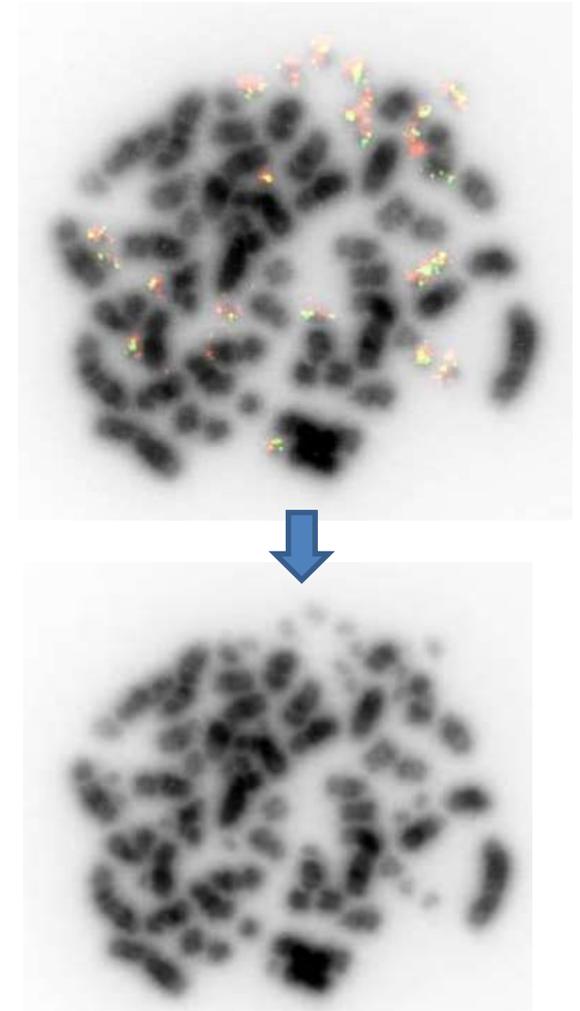
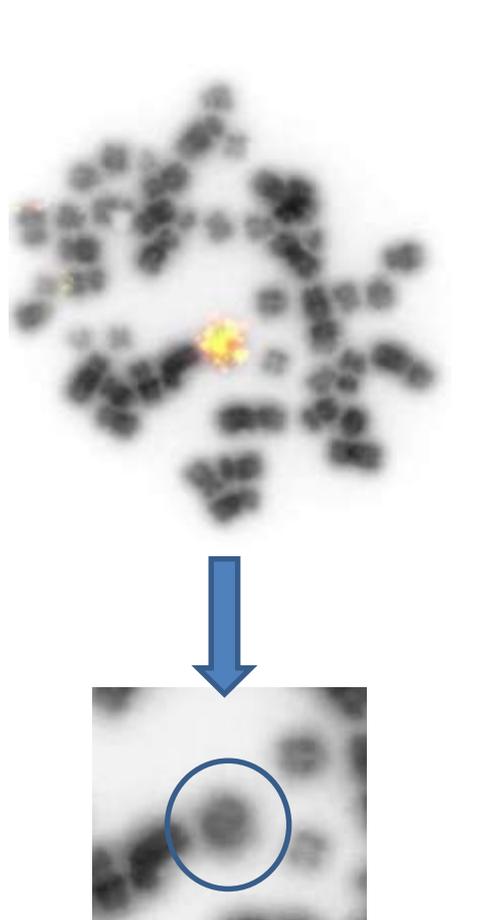
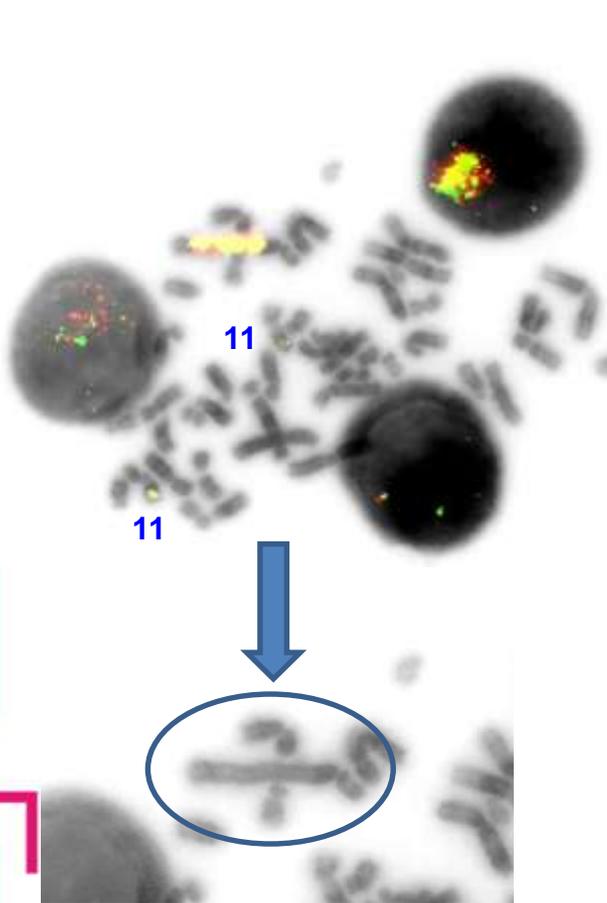
⇒ amplification « isolée » sous forme d'anneau ou de marqueur



# FISH

Vysis LSI MLL Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe

⇒ amplification de *MLL/KMT2A* sous forme d'*hsr*, d'anneau, de marqueur ou de *dmin*



## Histoire contemporaine

- juillet 2021 : transformation en LAM (21% de blastes), *FLT3*, *NPM1*, *IDH1/2* non mutés
  - ⇒ initiation d'un traitement par Vidaza-Vénétoclax
  - ⇒ Complications infectieuses ++
- Août 2021 : myélogramme : hypoplasie granuleuse, 8% de blastes
- Septembre 2021 : réponse complète après 2<sup>ème</sup> cure, hypoplasie granuleuse profonde dans un frottis riche. Persistance de signe de dysgranulopoïèse et dysérythropoïèse sans excès de blaste ; **caryotype** : délétion 5q isolée sur 5 des 22 métaphases (22%)
- Janvier 2022 : après 4 cures, myélo avec hypoplasie médullaire globale partiellement blastique (17% de blastes) ; caryotype : délétion 5q +mar sur 5 des 10 métaphases obtenues

## Conclusion

### Homogeneously staining region (hsr) on chromosome 11 is highly specific for KMT2A amplification in acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS)

Ali Sakhdari <sup>1</sup>, Zhenya Tang <sup>2</sup>, Chi Young Ok <sup>2</sup>, Carlos E Bueso-Ramos <sup>2</sup>, L Jeffrey Medeiros <sup>2</sup>, Yang O Huh <sup>2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 31425921 DOI: [10.1016/j.cancergen.2019.07.001](#)

- Amplifications de *MLL/KMT2A* :
  - rares (<1%), principalement observées dans les SMD et LAM
  - majoritairement associées à un caryotype complexe et une délétion/mutation de *TP53*
  - généralement associées à une agressivité de la pathologie, une faible réponse à la chimiothérapie et une survie très courte
  - Décrites plus rarement sur d'autres chromosomes que sur le locus 11q23

## Conclusion

## Jumping translocations in myelodysplastic syndromes

Cecilia C S Yeung<sup>1</sup>, H Joachim Deeg<sup>2</sup>, Colin Pritchard<sup>3</sup>, David Wu<sup>3</sup>, Min Fang<sup>4</sup>

### - Jumping translocations

- Plutôt rares, présentes dans les LAM, SMD, MM, LAL, LLC, LNH...
- principalement observées avec comme donneur le 1q dans les SMD (trisomie 1q partielle, région receveur plutôt télomérique) où elles sont de pronostic péjoratif avec un haut risque de progression en LAM
- 2 publications dans la LLC dont une cohorte de 26 patients (3% de 878 CLL) :
  - Apparition initiale ou secondairement, del17p chez 23 patients (88%, avec perte de *TP53*), caryotype >5 anomalies chez 24 patients (92%)
    - ⇒ Pronostic péjoratif
  - Point de cassure du donneur : souvent des régions centromériques (17p11 dans 48%, présence de LCR palindromiques), donnant des dicentriques [dic(17;18) ++]