



Monosomie 7 et mutation SAMD9L

Christine Lefebvre
GFCH du 03/02/2022

Ab., Fille 13 mois

Nov 2020

Bilan de bicytopenie

Naissance à terme

Pas de syndrome dysmorphique

Pas d'atcd familial signalé

SHU en juillet 2020

Stagnation pondérale

Anémie normocytaire

Thrombopénie

Lymphopénie B

Hypogammaglobulinémie G, A, M

HEMOGRAMME FORMULE

NUMERATION

Leucocytes	6,3	G/l
Erythrocytes	B 2,75	T/l
Hémoglobine	B 77	g/l
Hématocrite	B 0,22	l/l
VMC	78,2	fl
TCMH	28	pg
CCMH	358	g/l
IDR	13,7	%
Plaquettes	B 44	G/l
VMP	10,8	fl

FORMULE

PN %	15,4	%
PN G/l	1,0	G/l
PE %	4,9	%
PE G/l	0,3	G/l
PB %	0,6	%
PB G/l	0,0	G/l
Lympho %	78,5	%
Lympho G/l	4,9	G/l
Monocytes %	0,6	%
Mono G/l	B 0,0	G/l

Contrôle Micro

LISTE

TOTAL

Erythroblastes

Com. FL 10

Formule

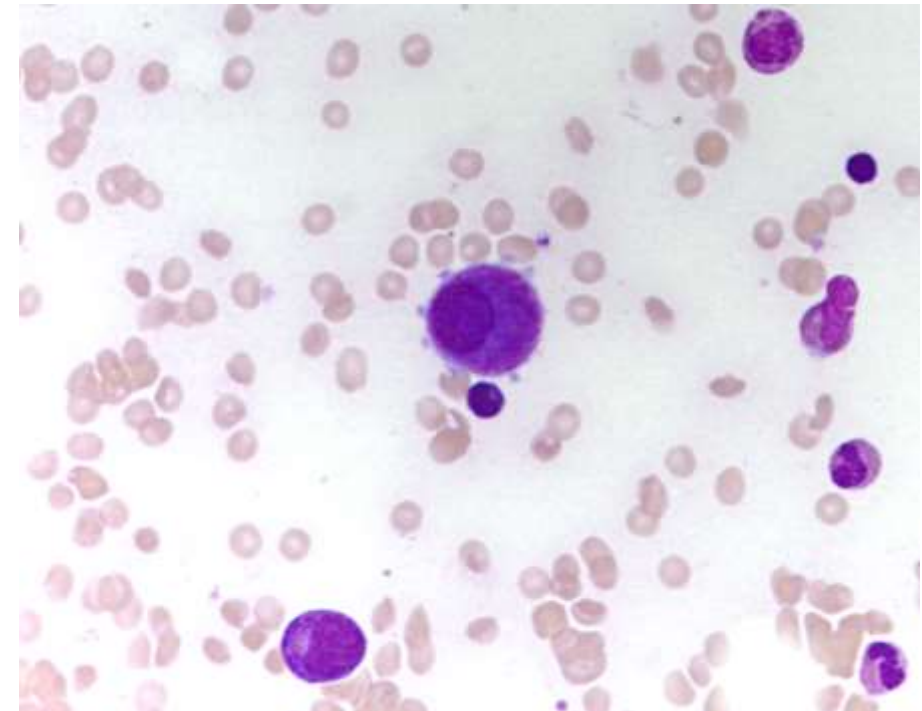
0

100,0

0,0 G/l

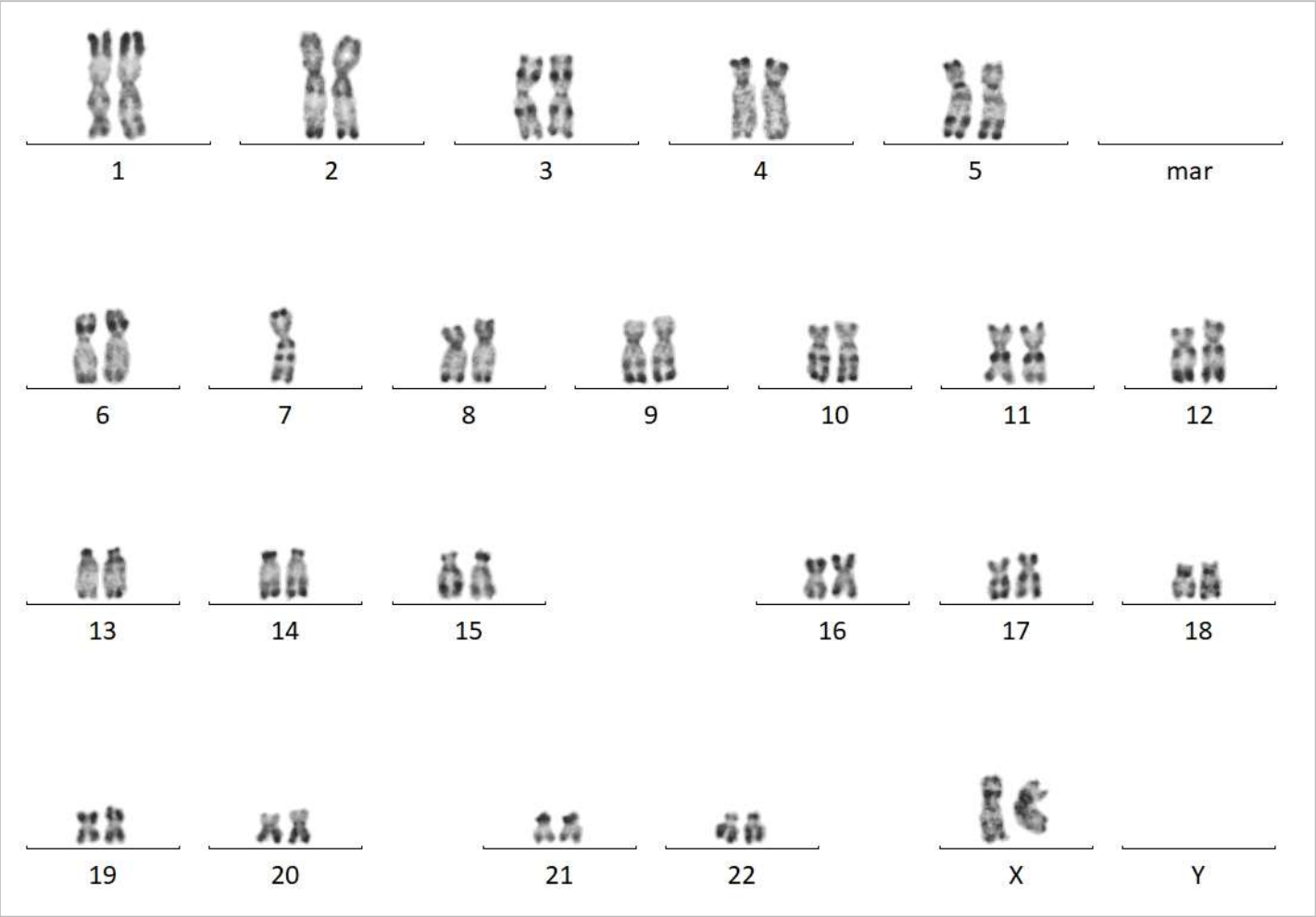
Formule sanguine contrôle

Myélogramme nov 2020 : pauvre



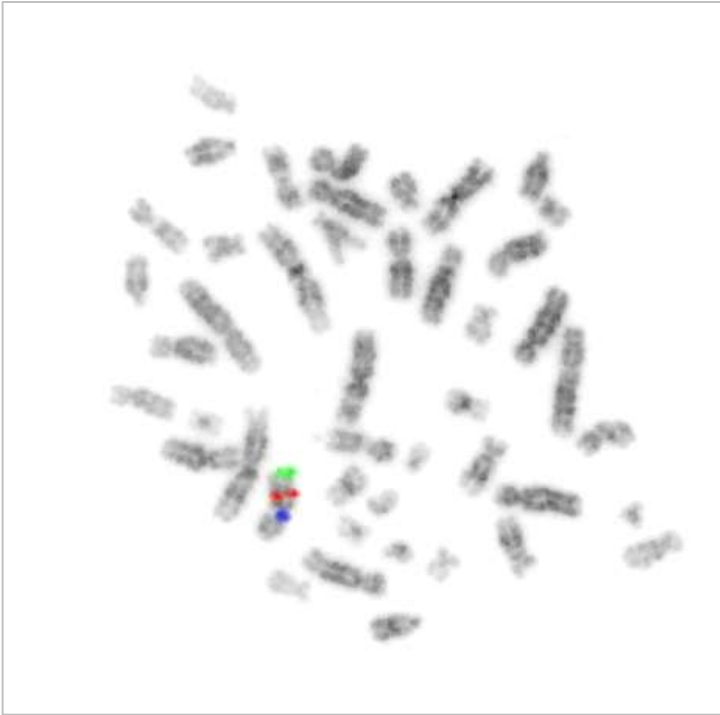
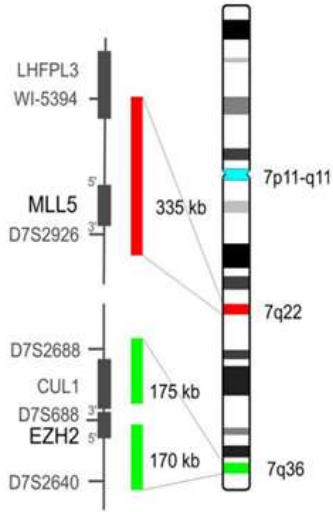
Cytogénétique sur moelle Nov 2020

2/50 mitoses avec -7

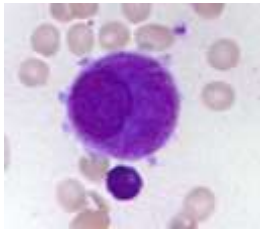
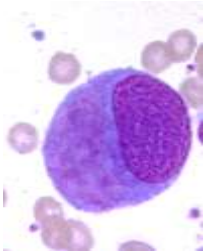


FISH sonde -7/del7q

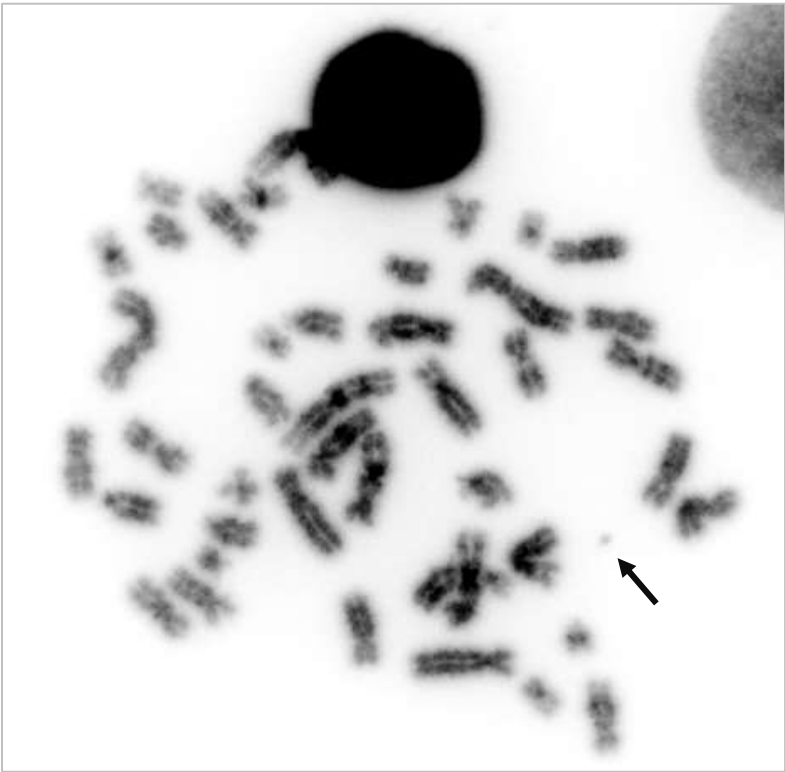
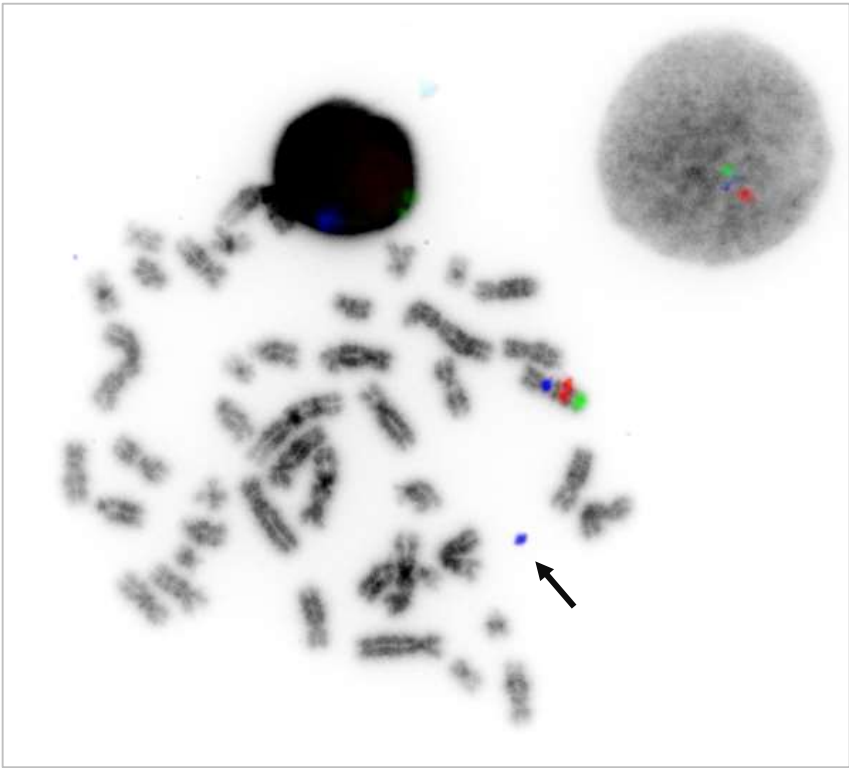
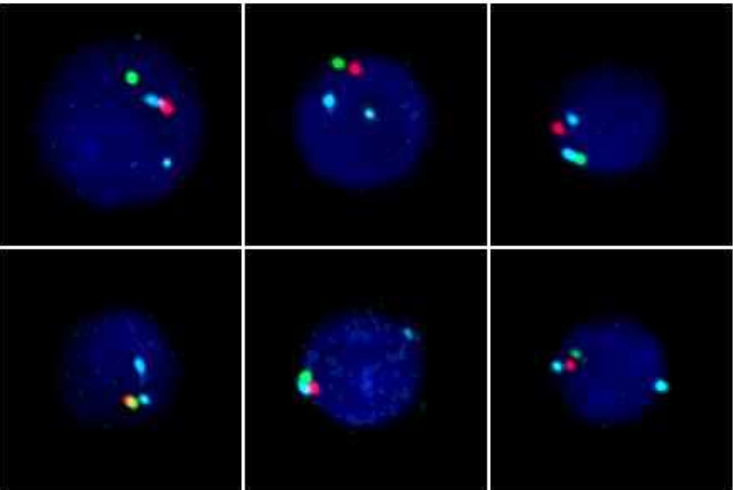
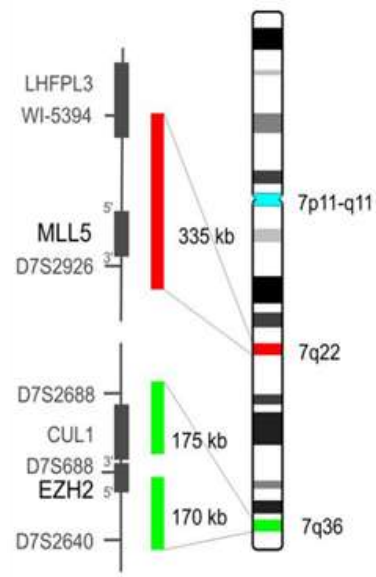
Profil normal 500 noyaux
1/20 mitose à 45 chrs avec -7



Nouveau bilan Déc 2020

		Nov 2020	Dec 2020
	Hémogramme	Hb = 77 g/l ; Plq = 44 G/l	HB = 84 g/l ; Plq = 18 G/l
	Myélogramme		
Monosomie 7	Caryotype	2/50	3/60
	FISH interphase	0,5% noyaux	2%
	FISH métaphases	1/20	1/33
« Délétion 7q »	Caryotype	0	0
	FISH interphase	0	1,2%
	FISH métaphase	0	1/33

FISH : profil de « délétion 7q »



.nuc ish(D7Z1,MLL5,EZH2)x1[10/500]/(D7Z1x2,MLL5x1,EZH2x1)[6/500]

ATCD familiaux : ataxie cérébelleuse + notion d'anémie (mère et grand-mère maternelle)

Cytopénie

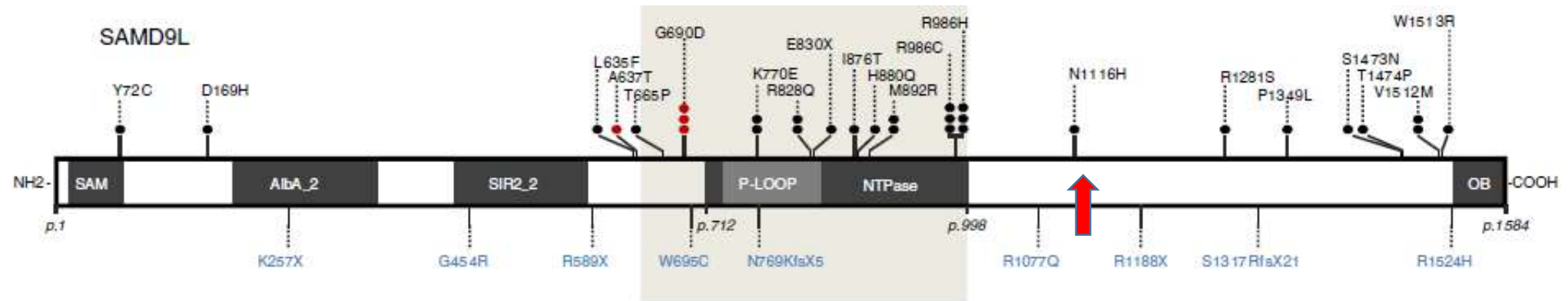
Lymphopénie

Monosomie 7 probable / débutante

→ Recherche de mutation germinale SAMD9L sur fibroblastes

Variant faux-sens prédit délétère SAMD9L c.3353A>G ; p.Tyr1118Cys

VAF 50% sur fibroblastes et 48% sur sang



→ Mutation retrouvée chez la mère et la grand-mère

Mutation constitutionnelle SAMD9L : syndrome ataxie-pancytopénie familial

Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes

Sahoo et al., Nat Med, 2021

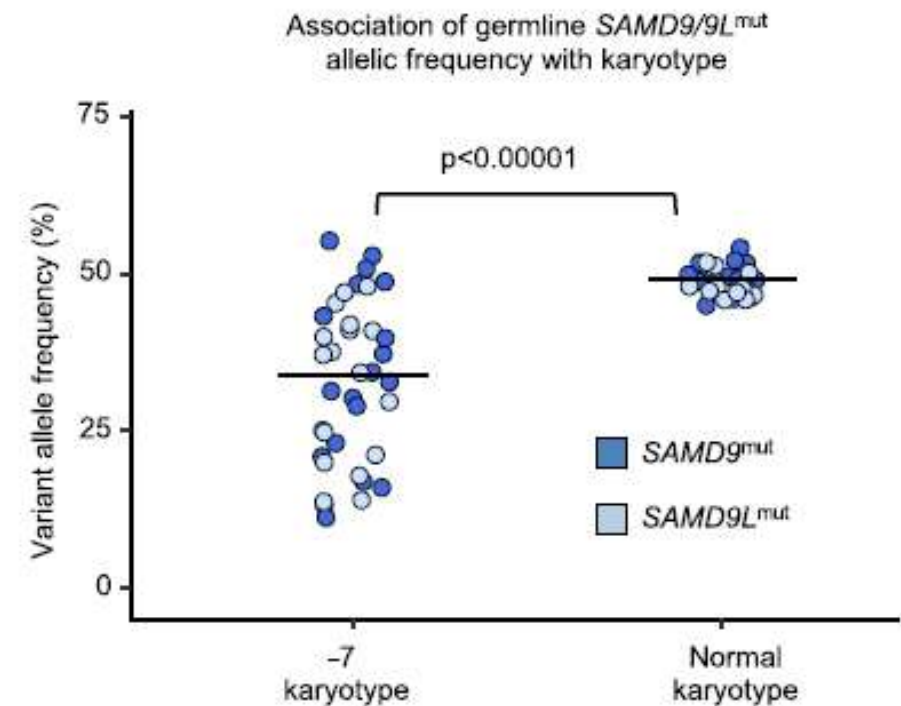
Syndrome SAMD9L : rare, syndrome ataxie-pancytopénie, autosomique dominant

SAMD9L (**7q21.2**) : *Sterile α -motif domain containing 9 like*
facteur de transcription
→ réponse inflammatoire

Mutation germinale faux-sens
→ Gain de fonction
→ Moelle osseuse : inhibition de la prolifération

Monosomie 7 / délétion 7q dans la moelle :
mécanisme adaptatif 'par aneuploïdie'
perte du chromosome 7 porteur de la mutation

→ Diagnostic sur tissu non hématopoïétique
→ Prédisposition germinale aux hémopathies myéloïdes

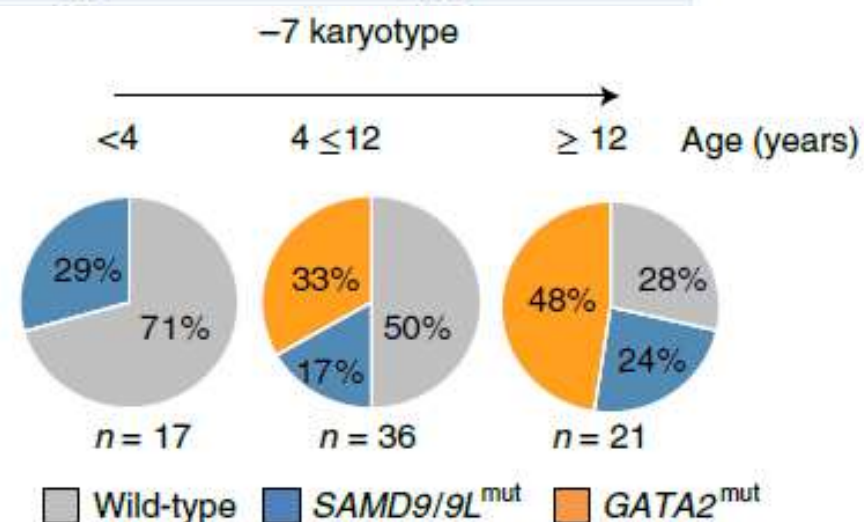


Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/ SAMD9L syndromes

Sahoo et al., Nat Med, 2021

Table 1 | Baseline characteristics of 548 children with consecutively diagnosed MDS (cohort A)

	Cohort A: n = 548				
	<i>SAMD9/9L</i> ^{mut} 8% (n = 42)	<i>GATA2</i> ^{mut} 7% (n = 38)	Wild-type 85% (n = 468)	<i>P</i> value <i>SAMD9/9L</i> ^{mut} versus wild-type	<i>P</i> value <i>GATA2</i> ^{mut} versus wild-type
Sex: male, % (# pts)	57% (24)	47% (18)	58% (272)	0.90	0.20
Age at diagnosis in years, median (range)	10.0 (0.2-17.6)	12.5 (5.2-16.8)	9.9 (0.8-18.7)		
Diagnosis, % (# pts)					
RCC	90% (38)	66% (25)	86% (404)		
MDS-EB	10% (4)	34% (13)	14% (64)		
Hypocellular BM, % (# pts)	76% (32)	61% (23)	77% (362)		
Karyotype*, % (# pts)					
Normal	57% (24)	35% (13)	85.5% (385)		
−7	38% (16)	57% (21)	8% (36)		
Structural complex**	5% (2)	3% (1)	1% (4)		
Other	0%	5% (2)	5.5% (25)		
Familial disease	2% (1)	18% (7)	1.5% (7)	0.66	<0.001
Alive at last follow-up, % (# pts)	88% (37)	76% (29)	90% (423)	0.63	0.007



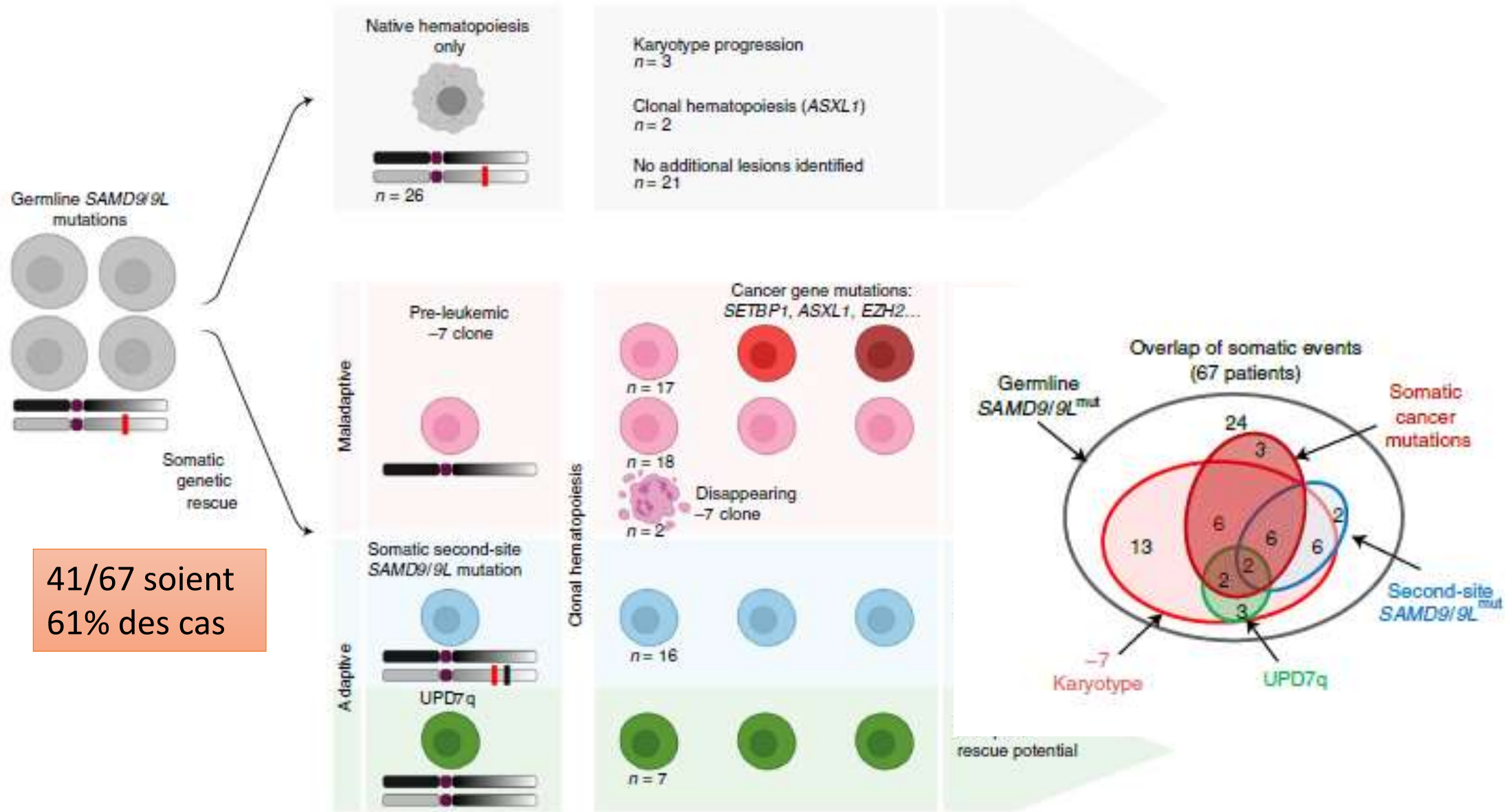


Fig. 5 | Trajectories of clonal hematopoiesis arising from germline *SAMD9* and *SAMD9L* mutations. Four major states of hematopoiesis were inferred

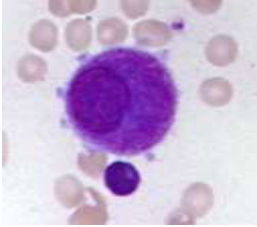
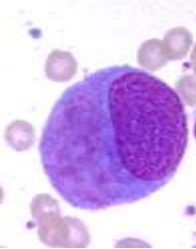
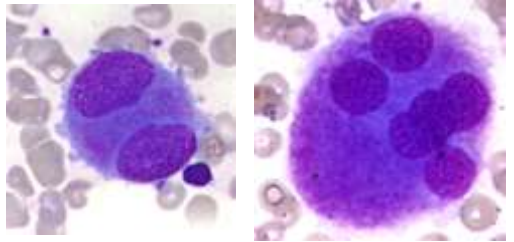
Ab. Âge 2 ans : surveillance « armée » et spécifique (RCP nationale)

- Clinique : suivi neurologique
- NFS régulière
- Bilan médullaire :
 - Myélogramme
 - Cytogénétique avec FISH -7/7q- :
Monosomie 7 / « délétion 7q » **transitoires ? ou fixées ?**
Evolution clonale ?
 - Recherche de mutations acquises dans la moelle / NGS somatique : **évolution clonale ?**
 - Recherche de **perte d'hétérozygotie 7q** par UPD
 - Recherche de **l'apparition d'une mutation somatique acquise de SAMD9L en cis** :
détectée chez la mère !
 - Mesure de la fraction allélique du mutant germlinal SAMD9L dans la moelle :
Corrélation avec la proportion de -7 / UPD 7q
- Conséquences pour les apparentés
- Désir de grossesse : diagnostic préimplantatoire

Somatic genetic rescue



Adaptation génétique : monosomie 7 / « délétion 7q »

		Nov 2020	Dec 2020	Dec 2021
	Hémogramme	Hb = 77 g/l ; Plq = 44 G/l	HB = 84 g/l ; Plq = 18 G/l	Hb = 126 g/l ; Plq = 233 G/l
	Myélogramme			
Monosomie 7	Caryotype	2/50	3/60	38/40
	FISH interphase	0,5% noyaux	2%	63%
	FISH métaphases	1/20	1/33	17/20
« Délétion 7q »	Caryotype	0	0	0
	FISH interphase	0	1,2%	3,7%
	FISH métaphase	0	1/33	3/80
SAMD9L (v. germinal)	NGS		VAF : 48% (sang)	VAF : 38% (moelle)
NGS somatique 43 gènes	NGS			Absence de mutation

Déc 2021 : le ratio allélique du variant constitutionnel de SAMD9L plus faible qu'attendu pour un individu hétérozygote suggère que le variant est situé sur le chromosome 7 perdu.

CONCLUSIONS

Mutation SAMD9L et prédisposition aux hémopathies myéloïdes

Mécanismes d'adaptation génétique somatique (*Somatic Genetic Rescue*) : bénéfiques et délétère

Plusieurs d'entre eux présents chez un même individu

→ Modèle Darwinien à l'échelle de la cellule

→ Plasticité de la moelle osseuse de l'enfant

Cytogénétique : diagnostic et suivi

Avantage sélectif des cellules somatiques avec ces anomalies SGR +++

→ Caryotype étendu, FISH métaphasique étendue + interphasique (1 voire 2 sondes -7/7q-)

→ Traquer les anomalies reflétant l'évolution clonale

Future entité de l'OMS à venir ?

Bibliographie :

1. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, Voss RK, Kozyra EJ, Szvetnik A, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med*. 2021 Oct;27(10):1806–17.
2. Sahoo SS, Kozyra EJ, Wlodarski MW. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020 Sep;33(3):101197.
3. Davidsson J, Puschmann A, Tedgård U, Bryder D, Nilsson L, Cammenga J. SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1106–15.
4. Nagata Y, Narumi S, Guan Y, Przychodzen BP, Hirsch CM, Makishima H, et al. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2309–13.
5. Wong JC, Bryant V, Lamprecht T, Ma J, Walsh M, Schwartz J, et al. Germline SAMD9 and SAMD9L mutations are associated with extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes. *JCI Insight*. 2018 Jul 26;3(14):121086.
6. Yoshida M, Tanase-Nakao K, Shima H, Shirai R, Yoshida K, Osumi T, et al. Prevalence of germline GATA2 and SAMD9/9L variants in paediatric haematological disorders with monosomy 7. *Br J Haematol*. 2020 Dec;191(5):835–43.
7. Revy P, Kannengiesser C, Fischer A. Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases. *Nat Rev Genet*. 2019 Oct;20(10):582–98.
8. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, Peffault de Latour R, Quentin S, Lainey E, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018 Feb 15;131(7):717–32.