

SMD der(1;7)  
et  
mutation constitutionnelle de GATA2

L VERONESE

GFCH Février 2022

Adolescent né le 07/06/2005

ATCD de cellulite de la face gauche en 2012 et de leptospirose il y a 2 ans

Est en 1ère

pratique du sport (randonnée, escalade, course à pied)

3eme d'une fratrie de 4 garçons, 2 grand frères et petit frère de 14 ans

En septembre 2021 : Pâleur+++ depuis 10 jours

dyspnée et asthénie

épistaxis important avec parfois saignement pendant 1 à 2h, qq ecchymoses inhabituelles depuis cet été

la maman médecin fait faire un bilan sanguin

découverte d'une pancytopénie en ville avec

GB 1.7 G/L PNN 0.75 G/L Blastes 1-2%

Hb 6.7 g/dl réticulocyte 58

Plaquettes 35 G/L

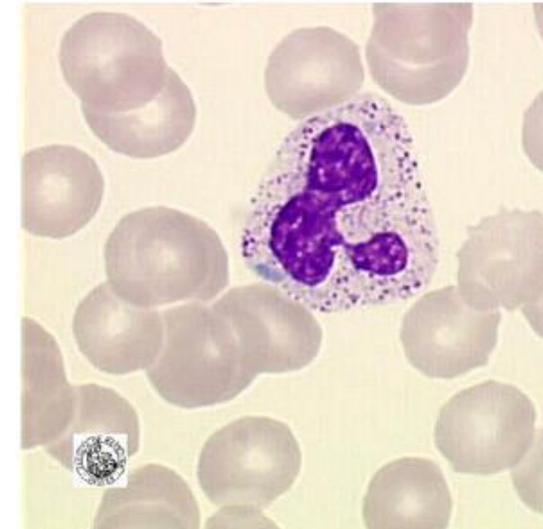
Hospitalisation : Pâleur cutanéomuqueuse marquée, pas HPM pas SPM pas ADP palpable

fébrile à 38.4 à l'arrivée sans trouble hémodynamique

Suspicion de **leucémie aiguë**

# Hémogramme

			Valeurs de référence	Antériorités	
Globules Blancs	<b>1.64</b>	giga/L	3.84-9.84	4.05	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Fluoro-Cytométrie en flux, XN-10 (Sysmex)</small>					
Globules Rouges	<b>1.77</b>	téra/L	4.24-5.67	3.99	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Impédancemétrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
Hémoglobine	<b>6.1</b>	g/dL	11.7-16.7	13.2	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Spectrophotométrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
Hématocrite	<b>18.6</b>	%	34.5-47.7	37.1	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Impédancemétrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
Volume Globulaire Moyen	<b>105.1</b>	fL	76.7-89.2	93.0	09/12/2019 10:55 BRESP
<small>Impédancemétrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
T.G.M.H.	<b>34.5</b>	pg	25.2-30.2	33.1	09/12/2019 10:55 BRESP
<small>Calcul (Hb / GR), XN-10 (Sysmex)</small>					
C.C.M.H.	<b>32.8</b>	g/dL	32.9-36.5	35.6	09/12/2019 10:55 BRESP
<small>Calcul (Hb / Hte), XN-10 (Sysmex)</small>					
Indice de distrib. des GR	<b>21.7</b>	%	11.5-14.3	13.7	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Impédancemétrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
Plaquettes	<b>33</b>	giga/L	175-332	145	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Détermination de la numération plaquettaire par Fluoro-Cytométrie en flux, XN-10 (Sysmex)</small>					
Volume Moyen Plaquettaire		Non mesurable		11.9	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Impédancemétrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
Fraction de Plaq. Immatures	<b>8.9</b>	%	1.3-4.0		ETOUR
<small>Fluoro-Cytométrie en flux, XN-10 (Sysmex)</small>					
Indice de distrib. des Plaq.		Non mesurable		13.6	09/12/2019 10:55 ETOUR
<small>Impédancemétrie, XN-10 (Sysmex)</small>					
<hr/>					
Polynucléaires Neutrophiles	51.0	%		58.3	09/12/2019 10:55 ETOUR
soit	<b>0.840</b>	giga/L	1.540-7.040	2.360	09/12/2019 10:55 ETOUR
Polynucléaires Eosinophiles	0.0	%		2.0	09/12/2019 10:55 ETOUR
soit	<b>0.000</b>	giga/L	0.040-0.380	0.080	09/12/2019 10:55 ETOUR
Polynucléaires Basophiles	0.0	%		0.7	09/12/2019 10:55 ETOUR
soit	<b>0.000</b>	giga/L	0.010-0.100	0.030	09/12/2019 10:55 ETOUR
Lymphocytes	48.0	%		37.0	09/12/2019 10:55 BRESP
soit	<b>0.790</b>	giga/L	0.970-3.260	1.500	09/12/2019 10:55 BRESP
Monocytes	0.0	%		0.5	09/12/2019 10:55 ETOUR
soit	<b>0.000</b>	giga/L	0.180-0.780	0.020	09/12/2019 10:55 ETOUR
Blastes	<b>1.0</b>	%			ETOUR
Erythroblastes	<b>3.7</b>	%		1.9	14/11/2019 08:00 BRESP
<small>Fluoro-Cytométrie en flux, XN-10 (Sysmex)</small>					
<b>Anomalies Morphologiques</b>					
<small>Analyse morphologique au microscope</small>					
Présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin					ETOUR
Poikilocytose					ETOUR
<b>Cellule de taille moyenne avec un rapport nucléocytoplasmique important, un cytoplasme basophile agranulaire, un noyau régulier avec une chromatine fine.</b>					ETOUR
<hr/>					
<b>Réticulocytes</b>					
<small>Valeurs de référence Antériorités</small>					
Réticulocytes	3.40	%		1.47	09/12/2019 10:55 BRESP
<small>Fluoro-Cytométrie en flux, XN-10 (Sysmex)</small>					
Réticulocytes	60	giga/L	25-107	59	09/12/2019 10:55 BRESP
<small>Fluoro-Cytométrie en flux, XN-10 (Sysmex)</small>					
Fraction HRF des réticulocytes	<b>10.4</b>	%	0.0-1.5	2.9	09/12/2019 10:55 ETOUR



+ Présence de corps de Dohle dans les Polynucléaires Neutrophiles + présence de macrothrombocytes

EBV CMV VIH Parvovirus –

# Myélogramme :

## Cytologie

(Méthodes : Coloration May Grünwald-Giemsa / Lecture microscopique)

Richesse R1 : pauvre

## Lignée Mégacaryocytaire

Richesse 0/1 : Très rares mégacaryocytes

Maturation Jusqu'au stade plaquetto-gène

## Cellules indifférenciées

## Lignée granuleuse

			Valeurs de référence	Antériorités
Myélocytes Neutrophiles	1.0	%	10.0-15.0	
Métamyélocytes Neutrophiles	2.0	%	10.0-20.0	
Polynucléaires Neutrophiles	18.0	%	15.0-25.0	
Monocytes	1.0	%	1.0-4.0	
Total granuleux	22.0	%	50.0-75.0	

## Lignée Erythroblastique

			Valeurs de référence	Antériorités
Erythroblastes Basophiles	2.0	%	1.0-4.0	
Erythroblastes Polychromatophiles	3.0	%	5.0-15.0	
Erythroblastes Acidophiles	33.0	%	5.0-15.0	
Total Erythroblastes	38.0	%	8.0-30.0	

## Lignée Lymphoïde

			Valeurs de référence	Antériorités
Lymphocytes	40.0	%	5.0-18.0	

## Conclusion

Frottis pauvres sur lesquels on observe essentiellement des lymphocytes et des érythroblastes acidophiles. Les mégacaryocytes sont rares et quelques polynucléaires neutrophiles présentent des corps de Döhle. Absence de blastose.

Absence d'argument pour une Leucémie Aiguë.

A confronter impérativement aux autres données clinicobiologiques (contexte infectieux ?) et à compléter éventuellement par une recherche de MYH9.

## Immunophénotypage

La population lymphocytaire B étudiée ( 2 % des lymphocytes) ne met pas en évidence de monotypie (ratio k/l = 1.5), la population lymphocytaire T ne présente pas non plus d'atypie phénotypique.

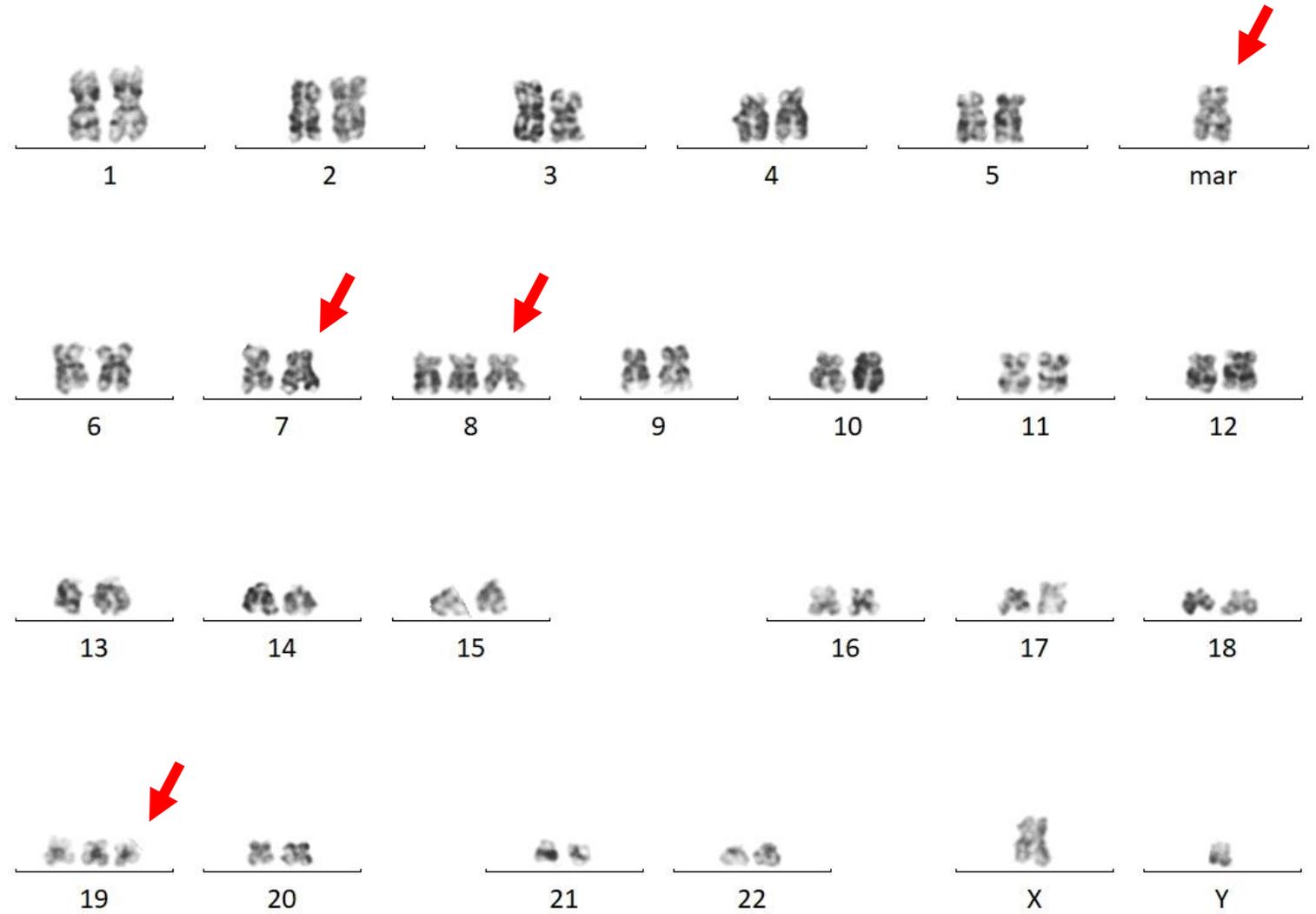
La fréquence des cellules blastiques CD45low/ssclow représente <1 % des leucocytes.

**Au total : on ne retrouve pas de leucocytes atypiques qui expriment un phénotype anormal, ni de cellules blastiques en excès.**

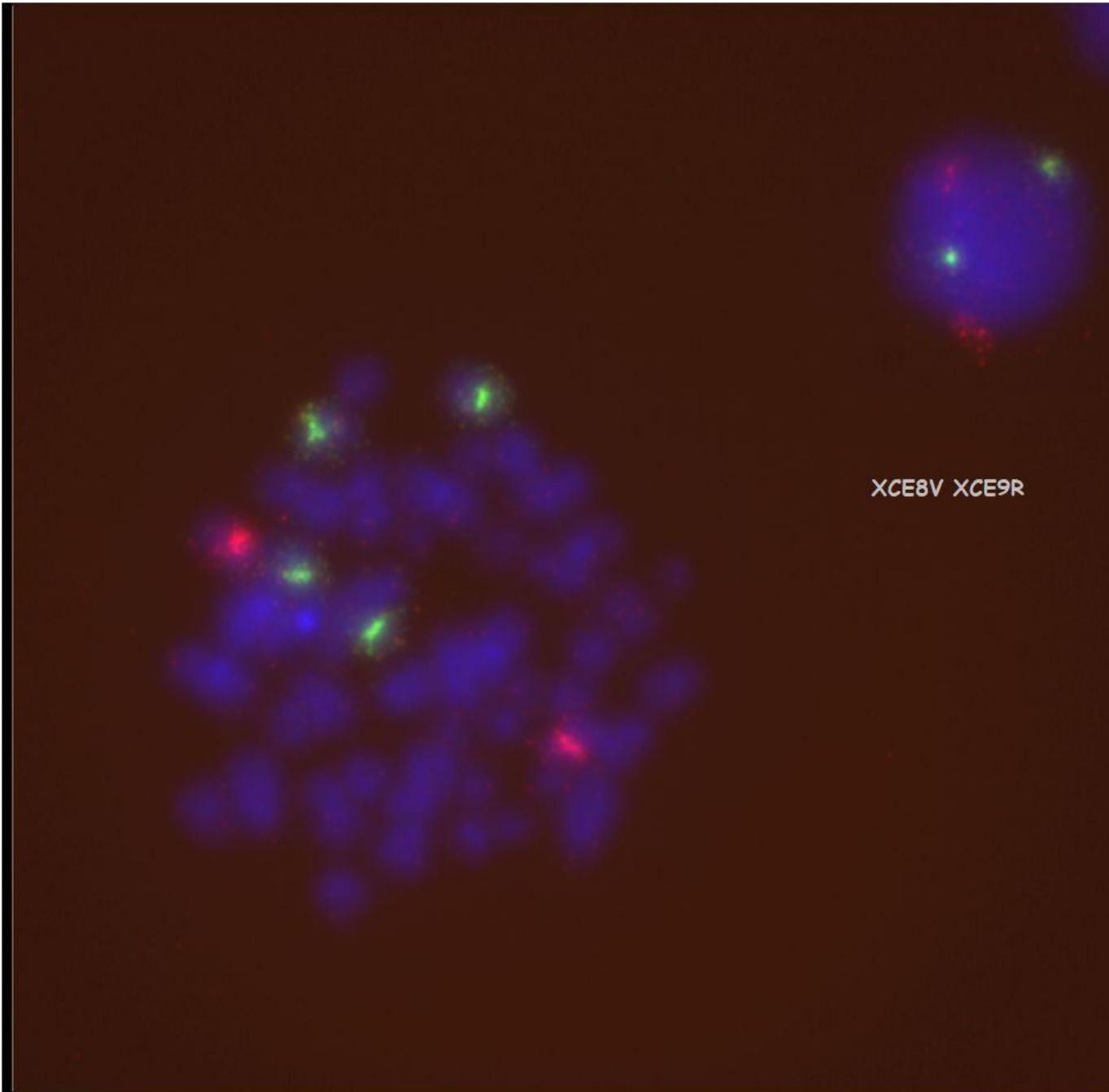
Leishmaniose -

# CARYOTYPE (1)

2 mitoses dont 1 à 46,XY



M215675	002		A			49
24h	G2~A	-3564/18947		CID:46		

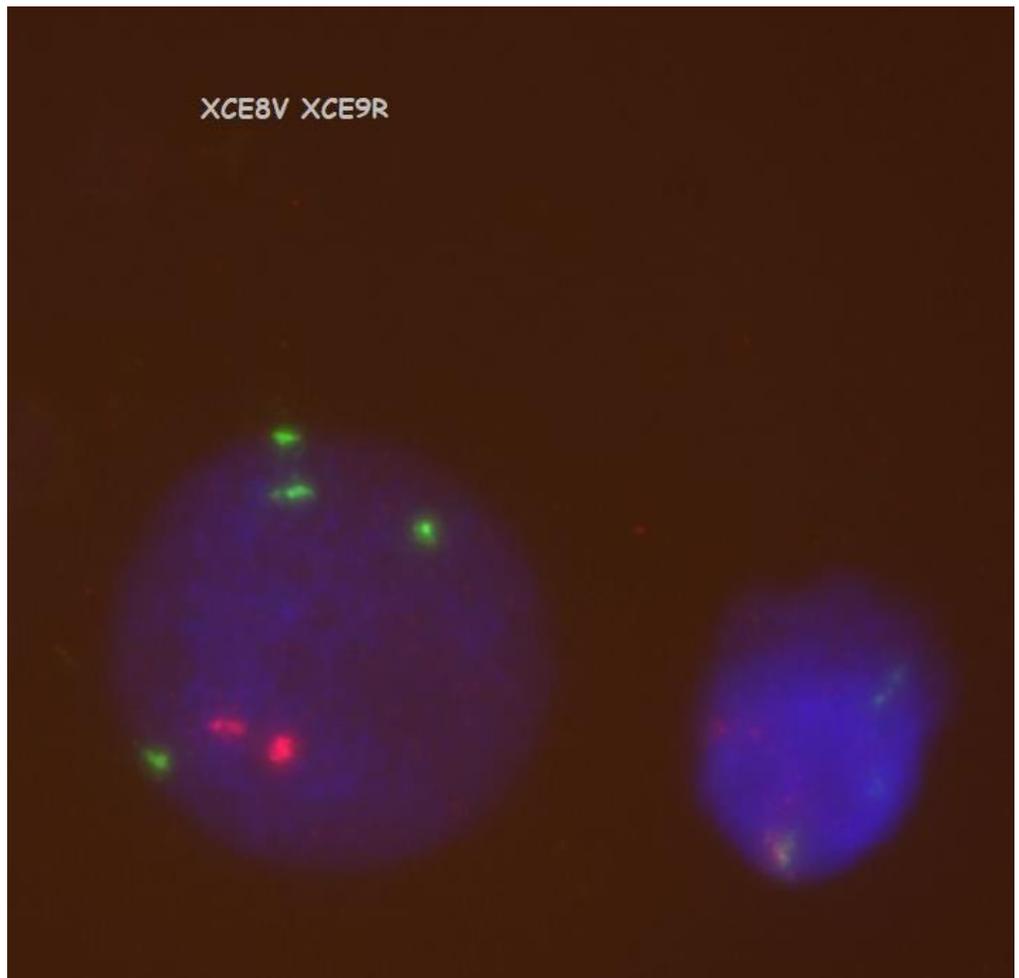


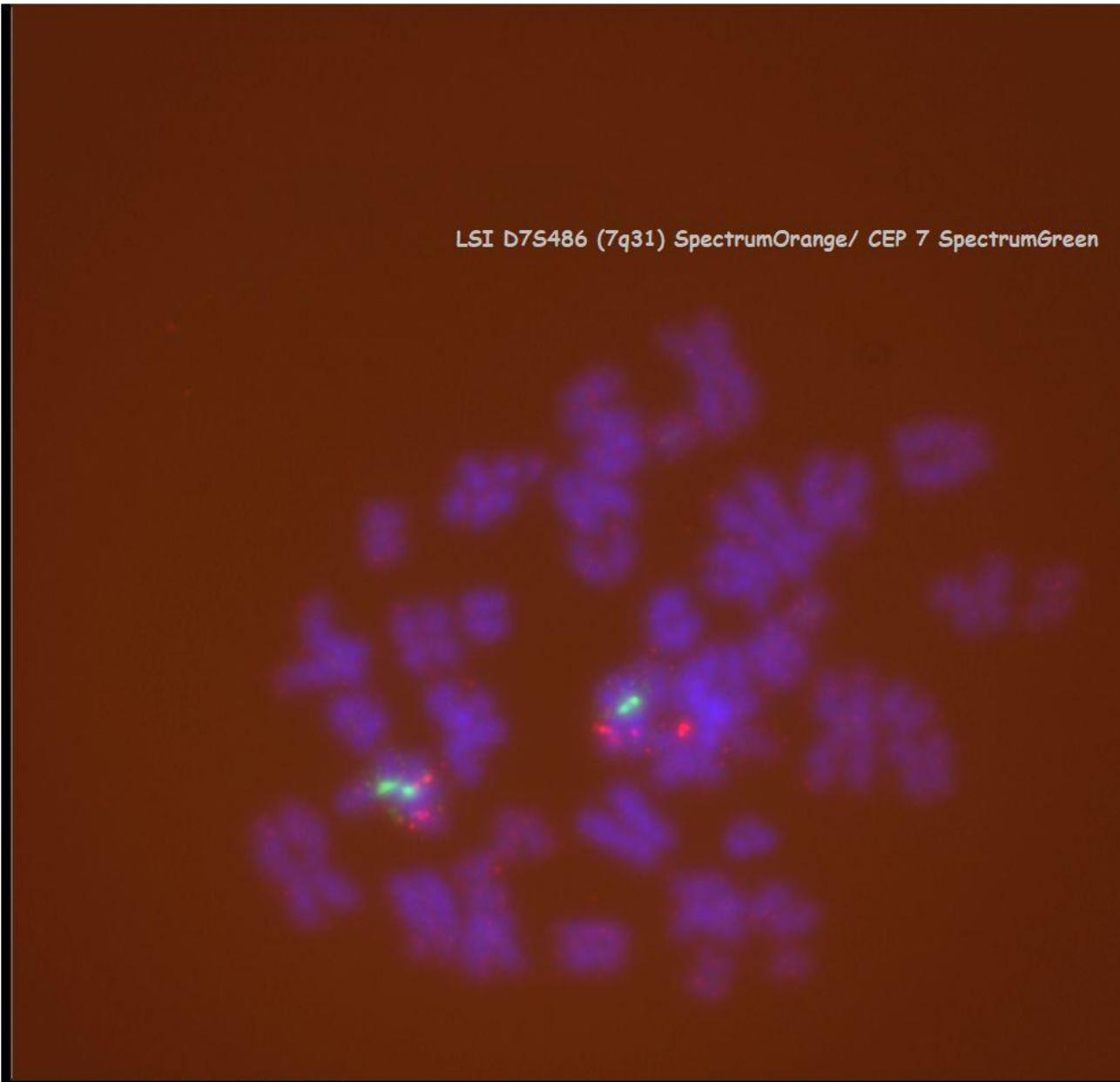
XCE8 XCE9

3 mitoses : 1 à 2R4V et 2 à 2R2V

200 nx : 193/200 2R2V

7/200 2R4V (grande taille)





7q31 / CEP7

1 mitose : 2R2V

200 nx : 196/200 2R2V

4/200 1R2V (gros noyaux)

49,XY,+8,+8,+19[1]/46,XY[1]

Compatible LAM SMD ou SMD

Formule possiblement incomplète => nv plvt

M215675	007	A	1
F1	24h	LSI D7S486 (7q31) SpectrumOrange/ CEP 7 SpectrumGreen	

## BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE BILATERALE

### Renseignements cliniques :

Aplasia médullaire probable. Suspicion de syndrome myélodysplasique.

### Histologie :

#### **Biopsie ostéo-médullaire gauche :**

Cylindre osseux de 8 mm emportant 3 espaces médullaires analysables. La cellularité est de 85%. On note une hyperplasie des lignées rouge et mégacaryocytaire et une hypoplasie de la lignée granuleuse. Les îlots rouges sont larges, ils présentent un aspect de déviation gauche et des irrégularités de contours des noyaux. Il n'y a pas d'aspect d'inclusion. Les mégacaryocytes sont nombreux, de grande taille, poly-segmentés mais pas hyperchromatiques, ayant tendance à se regrouper. La lignée granuleuse est hypoplasique, elle présente des aspects de déviation gauche avec surtout présence de métamyélocytes ; les granuleux matures étant rares et présentant des anomalies de segmentation de leurs noyaux. La trame comporte une imprégnation hémorragique, elle est densifiée de manière systématisée sur les imprégnations argentiques qui soulignent une myélofibrose de grade 2.

Il n'y a pas de dépôt d'hémosidérine au Perls.

#### **Biopsie ostéo-médullaire droite :**

Cylindre osseux de 10 mm comportant 5 espaces médullaires complets analysables. La cellularité est évaluée à 80%. Les mêmes anomalies sont notées. Les îlots d'érythropoïèse comportent des érythroblastes mais sont le siège d'une importante déviation gauche. Les granuleux sont très peu représentés, également le siège de déviation gauche. Les mégacaryocytes sont de grande taille, polylobés. On note quelques cellules aux noyaux allongés et d'allure monocytaire au contact des travées. Il existe une densification systématisée de la trame de grade 2 sur les imprégnations argentiques.

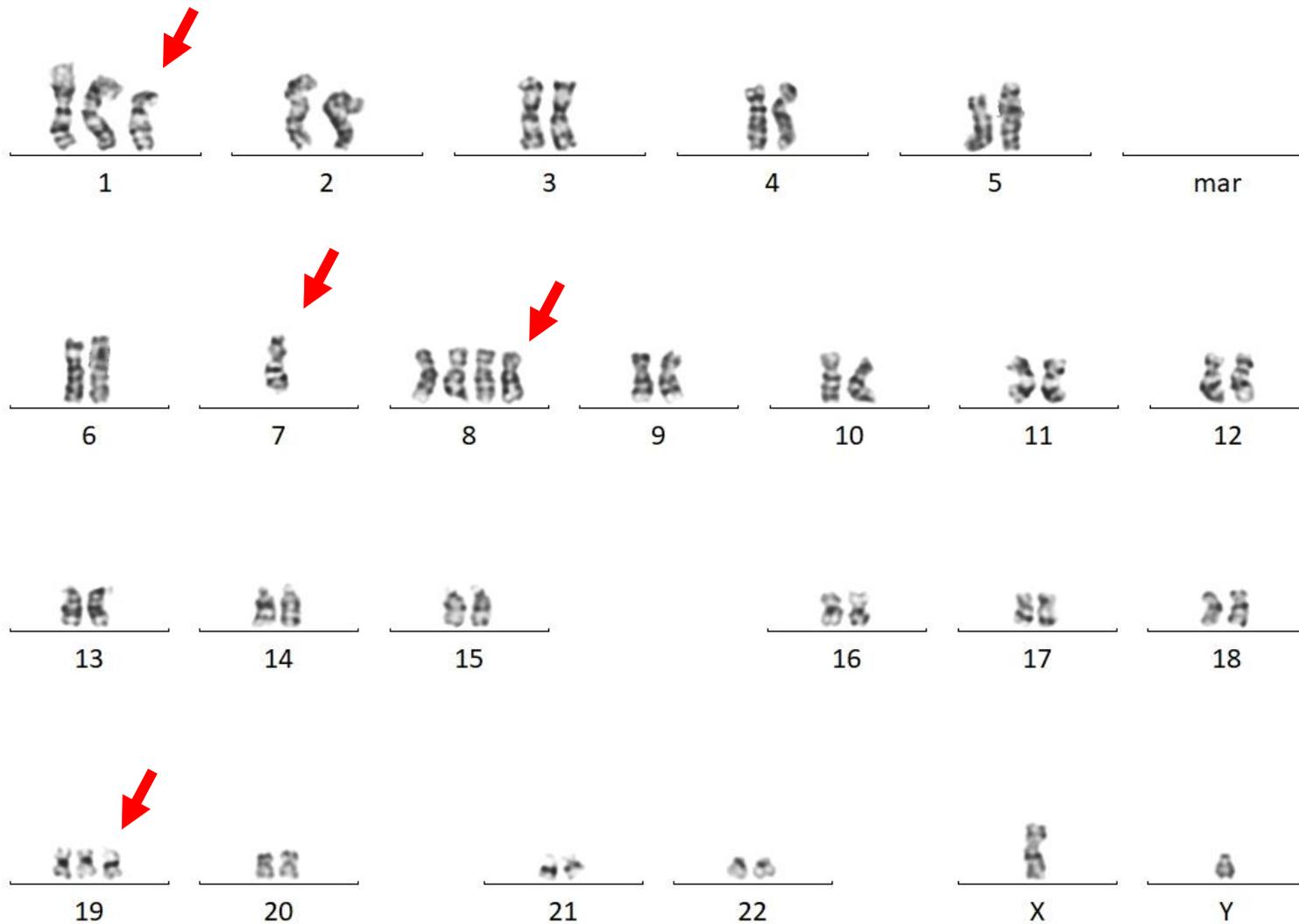
Il n'y a pas de dépôt d'hémosidérine au Perls.

### Etude immuno-histochimique sur coupes en paraffine :

Le CD34 souligne des éléments jeunes dispersés qui représentent moins de 5% de la population médullaire. Le CD117 rehausse des mastocytes dispersés sans excès. Le facteur 8 met en évidence les anomalies de la lignée mégacaryocytaire richement représentées et de grande taille. L'E-cadhérine souligne la présence de nombreux pro-érythroblastes. Le CD14 souligne une population monocytaire dispersée, sans excès.

**Au total**, en présence d'une myélofibrose systématisée de grade 2 avec présence de dysplasie sur les 3 lignées médullaires, en l'absence d'excès de cellules blastiques, on s'oriente vers un syndrome myélodysplasique. A confronter aux éléments cliniques et à la cytogénétique à la recherche d'un syndrome génétique constitutionnel.

# CARYOTYPES (2) et (3)



M215812	034		A		49
72h	G2 Gau~A	5134/5426		CID:62	

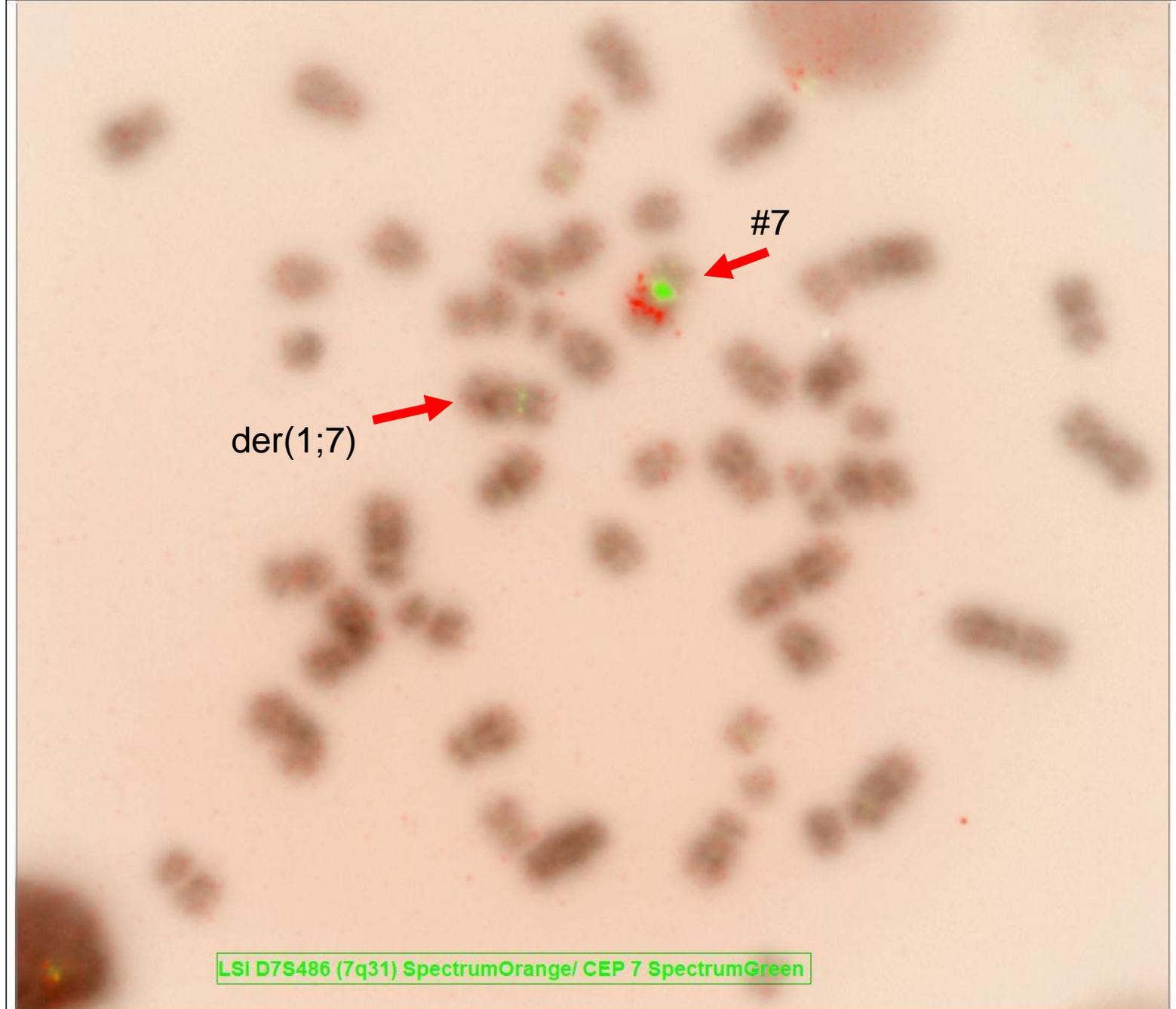
## CARYOTYPES (2) et (3)

49,XY,+1,der(1;7)(q10;p10),+8,+8,+19[7]/46,XY  
[13].ish der(1;7)(D7Z1 dim+,D7S486-)[10]

49,XY,+1,der(1;7)(q10;p10),+8,+8,+19[7]/46,XY  
[6]

### Conclusion :

Caryotype compatible avec le diagnostic de **SMD**  
**La présence du der(1;7) doit faire rechercher une  
mutation constitutionnelle de GATA2 (Kozyra et  
al, Blood, 2021).**



M215812	067		A		1
F1 Gau 72h				LSI D7S486 (7q31) SpectrumOrange/ CEP 7 SpectrumGreen	

## PRISE EN CHARGE

Recherche mutation GATA2 germinale : patient **muté (2 variants)**

Bilan familial = mutation **de novo**

Panel NGS myéloïde somatique : **mutations d'EZH2**

Typage familial pas de donneur génocentrique

Multiples discussions en RCP pour choix du donneur et type de conditionnement :  
donneur haploidentique (frère majeur),  
conditionnement TBF MAC avec Endoxan post greffe de moelle osseuse.  
réinjection le 20/01/2022



LETTER TO BLOOD

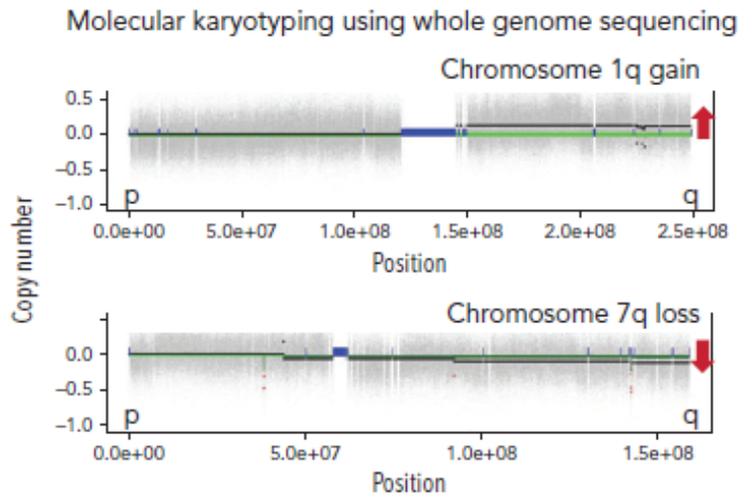
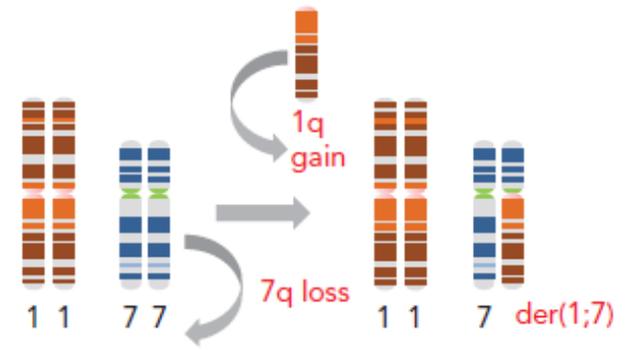
Association of unbalanced translocation **der(1;7)** with germline **GATA2** mutations

Emilia J. Kozyra<sup>1,2</sup>, Gudrun Göhring<sup>3</sup>, Dennis D. Hickstein<sup>4</sup>, Katherine R. Calvo<sup>5</sup>, Courtney D. DiNardo<sup>6</sup>, Michael Dworzak<sup>7</sup>, Valerie de Haas<sup>8</sup>, Jan Stary<sup>9</sup>, Henrik Hasle<sup>10</sup>, Akiko Shimamura<sup>11</sup>, Mark D. Fleming<sup>12</sup>, Hiroto Inaba<sup>13</sup>, Sara Lewis<sup>14</sup>, Amy P. Hsu<sup>15</sup>, Steven M. Holland<sup>15</sup>, Danielle E. Arnold<sup>4</sup>, Cristina Mecucci<sup>16</sup>, Siobán B. Keel<sup>17</sup> ... Marcin W. Wlodarski<sup>1,14</sup> ✉

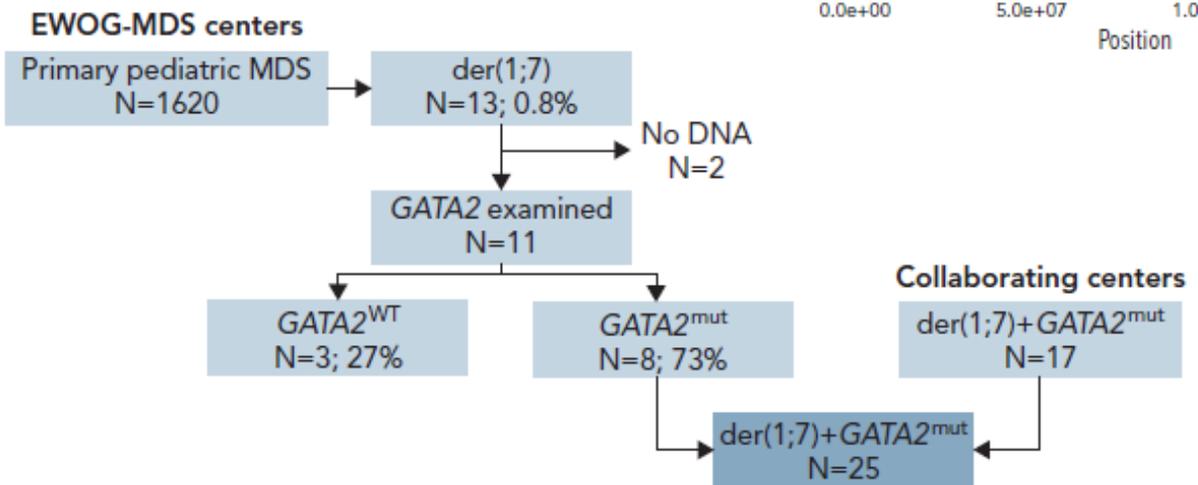
SMD **GATA2**mut => -7 and +8  
 der(1;7) => hémopathies myéloïdes de l'adulte, de novo ou secondaire à ttt / SMD de novo chez l'enfant

Mais qq observations de SMD **GATA2**mut avec der(1;7)

**A**



**B**

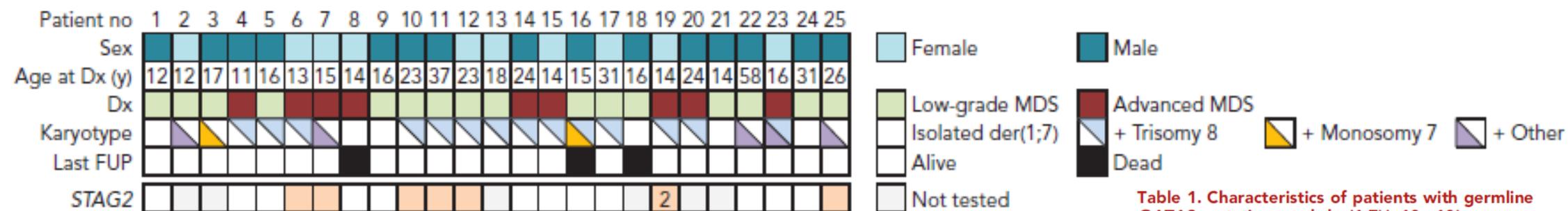


Séquençage **GATA2** : 811/1620

87/811 mutations germinales

Enrichissement en der(1;7) chez **GATA2**mut (9,2% 8/87) vs **GATA2**wt (0,4% 3/724, p<.0001)

C



Somatic mutations

Summarizing, we observed fluctuations in the der(1;7) clone size, with transient or complete disappearance of the aberration in one-quarter (6/25) of the cohort. However, this did not result in clinical remission, unlike reported in SAMD9L syndrome where monosomy 7 can be replaced by rescuing uniparental isodisomy 7q

**Table 1. Characteristics of patients with germline GATA2 mutations and der(1;7)(q10;p10)**

Parameter	
No. of patients	25
Age at diagnosis, y (median [range])	16 (11-58)
<b>Sex, % (cases)</b>	
Female	40 (10/25)
Male	60 (15/25)
Immunodeficiency	48% (12/25)
<b>Myeloid malignancy</b>	
Low-grade MDS*	64% (16/25)
Advanced MDS†	36% (9/25)
<b>GATA2 mutations, % (cases)</b>	
Null (nonsense, frameshift, splice site)	48 (12/25)
Missense	36 (9/25)
Intron 4	16 (4/25)
<b>Cytogenetics, % (cases)</b>	
der(1;7) only	24 (6/25)
der(1;7) 1 trisomy 8‡	52 (13/25)
der(1;7) 1 monosomy 7	4 (1/25)
der(1;7) 1 trisomy 8 1 monosomy 7	4 (1/25)
der(1;7) 1 other aberrations	16 (4/25)
Disappearing der(1;7) clone§	95% (18/19) <span style="color:red">↕</span>
Somatic mutations	24% (6/25) <span style="color:red">↕</span>
Alive at last follow-up	88% (22/25)

# Conclusion

- sur-représentation de der(1;7) chez les patients *GATA2*mut => caryotype prédictif de la déficience en *GATA2*
- Penser à rechercher les mutations germinales de *GATA2* dans les MDS pédiatriques avec der(1;7)
- Mutations somatiques associées
- => allogreffe même si disparition du der(1;7) au cours du suivi