LEUCÉMIE AIGUË AVEC RÉARRANGEMENT *NUP98::RAP1GDS1* CHEZ UNE FEMME ENCEINTE

Dr Laura Rozalska

AHU – Laboratoire d'hématologie CHU de Poitiers

Contexte clinique

- Patiente de 30 ans
- Enceinte 36 SA, G3P2
- Pas d'antécédent particulier hormis une cholécystectomie
- Ebéniste
- Cs médecin traitant pour syndrome grippal persistant → bilan 02/12/22 : pancytopénie avec blastose circulante à 9%

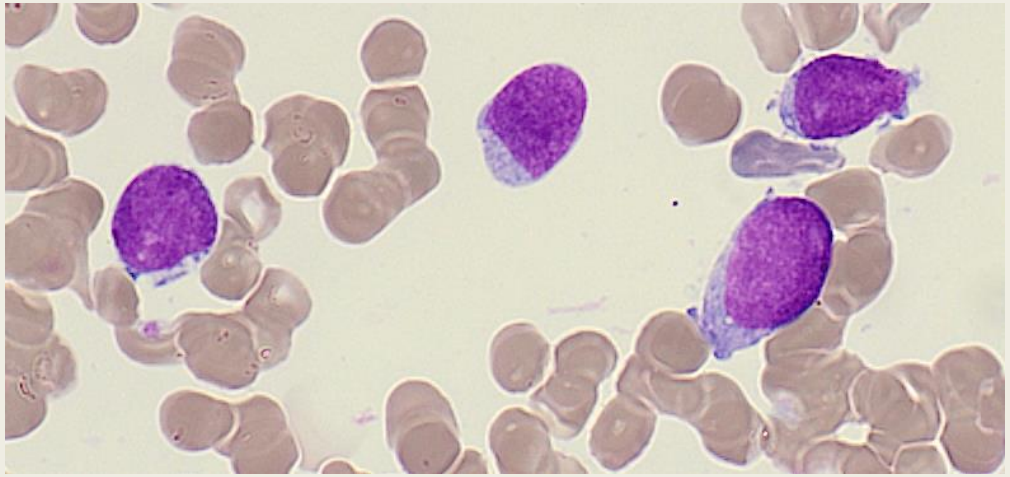
Bilan biologique

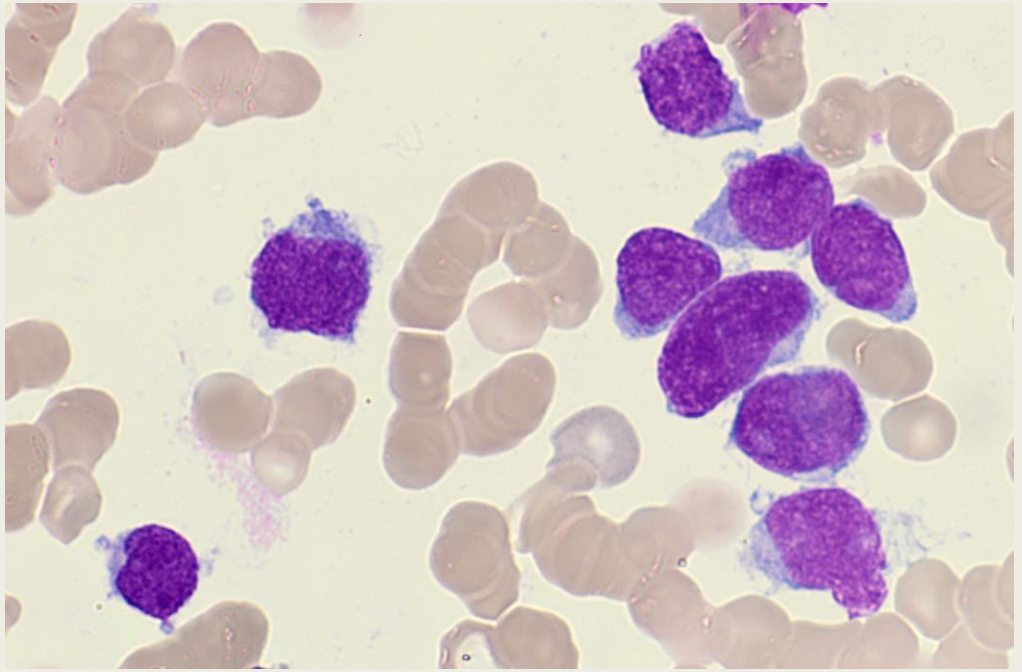
- NFS :
  - GB : 2,3 G/l
  - Hb : 10,5 g/dl
  - VGM : 90,3 fl
  - Réticulocytes : 2% soit 68 G/l
  - Plq : 102 G/l
  - PNN : 57% soit 1,31 G/l
  - PNE : 1% soit 0,02 G/l
  - PNB : 1% soit 0,02 G/l
  - Lympho : 29% soit 0,67 G/l
  - Mono : 4% soit 0,09 G/l
  - Blastes : 8%
  - Erythroblastes : 1%

- Coag :
  - TP, TCA normaux
  - II, V, fibrinogène normaux
  - MF < 6 µg/ml

- Biochimie :
  - Créat : 34 µmol/l
  - Acide urique : 245 µmol/l (N<417µmol/l)
  - LDH : 166 UI/l (N<225 UI/l)

Myélogramme





- Richesse moyenne, 58% de blastes de taille moyenne, au rapport N/C élevé, au cytoplasme faiblement basophile agranulaire, à la chromatine fine parfois nucléolée
- Réaction des myélopéroxydases négative

→ Aspect cytologique en faveur d'une leucémie aiguë d'aspect peu différencié

Immunophénotypage

Renseignement prélèvement

Nature du prélèvement	MOELLE TOTALE

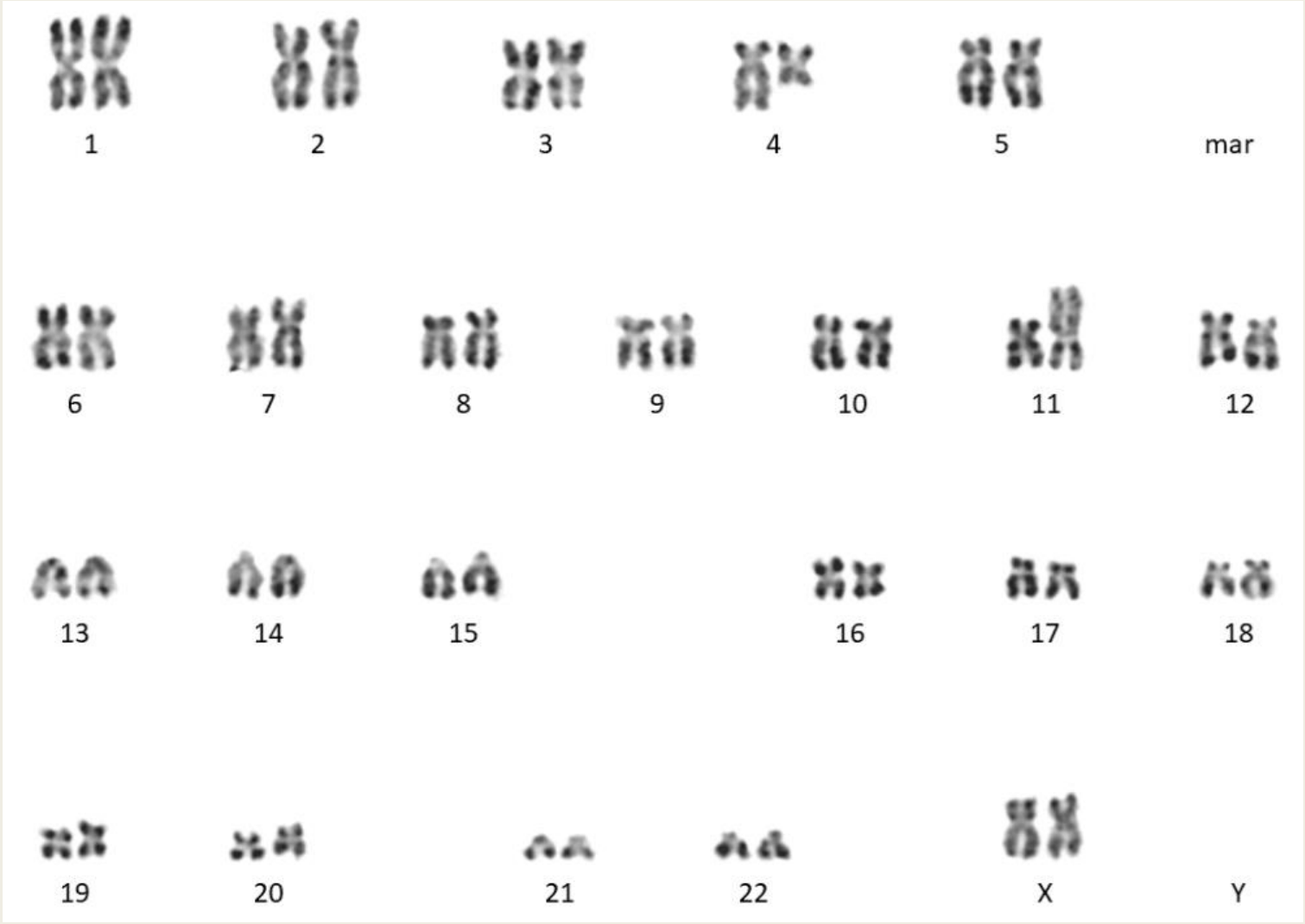
Renseignements

Marqueurs utilisés *FACS Cantoll, Becton Dickinson*	CD45, CD3, cCD3, CD34, CD19, CD79a, MPO, cTDT, CD99, CD5, CD10, CD1a, CD2, CD117, CD4, CD8, CD7, TCRgd, TCRab, CD33, CD56, cBéta F1, CD44, CD13, HLA DR, CD45RA, CD123, CD49e, CD49d, CD103, CD66b, CD184, PTEN, CD304, CD127, Bcl2, Bclxl

Commentaire - Conclusion

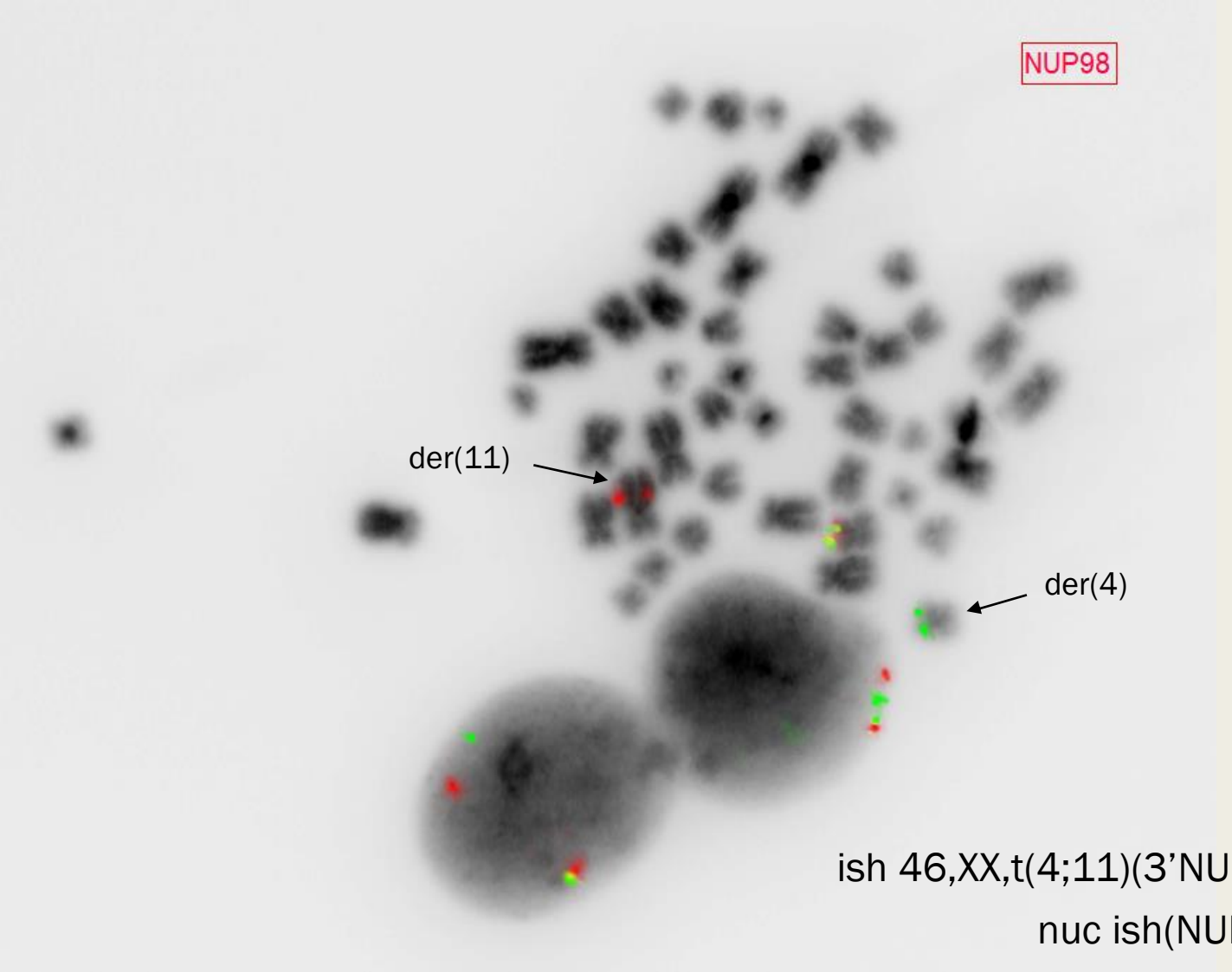
Conclusion	Prolifération immature de phénotype MPO- 19- c3- 13+ 33+ 123dim 117+ 34+ 7partiel dim 2- 5- 4- 49e+. Phénotype de AUL/LAM0 sans argument pour une LAL ETP faute d'expression significative du cCD3.

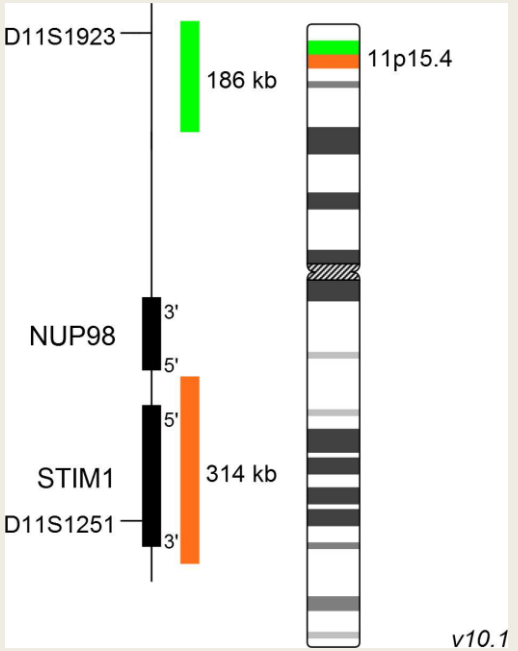
Caryotype



46,XX,t(4;11)(q21;p15)[28]

FISH





XL NUP98 BA MetaSystems

ish 46,XX,t(4;11)(3'NUP98+-;3'NUP98-,5'NUP98+)[5]

nuc ish(NUP98x2)(3'NUP98 sep 5'NUP98x1)[8/20]

RNA-seq

- Kit FusionPlex® Archer ®

ABL1	CSF3R	GATA2	KDM6A	NOTCH1	RBM15
AKT3	CTLA4	GLIS2	KIT	NPM1	ROS1
ASXL1	DCK	GNAS	KMT2A	NRAS	RUNX1
BCR	DNM2	ID4	KRAS	NUP214	RUNX1T1
BRAF	DNMT3A	IDH1	MECOM	NUP98	SETBP1
CALR	ERG	IDH2	MKL1	PDCD1	SETD2
CBFB	ETV6	IKZF1	MLLT10	PDCD1LG2	SF3B1
CBL	EZH2	IKZF3	MLLT4	PDGFRA	SLC29A1
CD274	FBXW7	IRF4	MPL	PDGFRB	SRSF2
CEBPA	FGFR1	IRF8	MUC1	PHF6	TCF3
CHD1	FGFR2	JAK1	MYC	PICALM	TFG
CHIC2	FGFR3	JAK2	MYD88	PML	U2AF1
CREBBP	FLT3	JAK3	MYH11	PTPN11	WT1
CSF1R	GATA1	KAT6A	NF1	RARA	XPO1

- Présence d'un réarrangement ***NUP98::RAP1GDS1***

Actions	Classification	Report	Artifact	Genes	SS	Reads	%Reads	Strong	Brkpt	Cat	Type	InFrame	ITD Length
		☑	☐	NUP98 → RAP1GDS1	243	1105	25.87	True	chr11:3781770,chr4:99214558	Fusion		True	N/A

GSP2s	Filters	Reads (#/%)	Start Sites
NUP98_chr11_3781781_27_-_A1_GSP2 NUP98_chr11_3784143_26_-_A1_GSP2 NUP98_chr11_3789816_24_-_A1_GSP2	☑	1105 / 25.87	243

NGS

RESULTATS	Gène	Chromosome	Référence séquence d'ARNm (NM)	Coordonnées génomiques	Mutation nucléotidique HGVSc	Mutation protéique HGVSp	Fréquence VAF (%)	Conséquence attendue	OncoScore
	ETV6	chr12	NM_001987.4	12037417	c.1048T>C	p.Ser350Pro	22.48	pathogene	52,33
	SUZ12	chr17	NM_015355.3	30267490	c.376_379delAACA	p.Asn126SerfsTer15	14.31	signification_incertaine	63,23
	BCOR	chrX	NM_017745.5	39930891	c.3050A>T	p.Glu1017Val	20.18	signification_incertaine	60,84

1- Mise en évidence du variant p.Ser350Pro de ETV6 ayant été décrit comme pouvant être associé à une rechute ou à une chimiorésistance dans les LAM.

2- Présence du variant p.Asn126SerfsTer15 de SUZ12 ayant été retrouvé dans un cas de myélofibrose JAK2 positive (NEJM 2013 CALR).

3- Détection du variant p.Glu1017Val de BCOR non répertorié et donc de signification incertaine.

→ AUL/LAM0 avec réarrangement de *NUP98*

- Pas d'ACA
- Pas de mutation *NPM1, CEBPA*
- Pas de mutation de *TP53*
- Pas de mutation des autres gènes « driver »

Stratification pronostique

Table 6. 2022 European LeukemiaNet (ELN) risk classification by genetics at initial diagnosis[a]

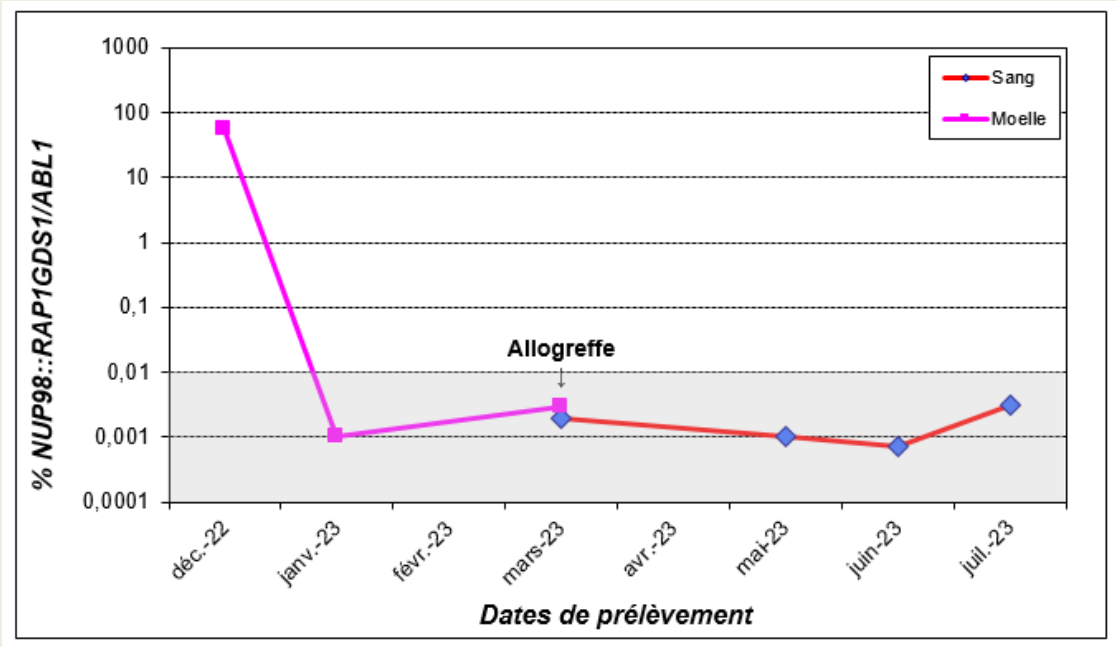
Risk Category[b]	Genetic Abnormality
Favorable	• t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1*::*RUNX1T1*[b,c] • inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB*::*MYH11*[b,c] • Mutated *NPM1*[b,d] without *FLT3*-ITD • bZIP in-frame mutated *CEBPA*[e]
Intermediate	• Mutated *NPM1*[b,d] with *FLT3*-ITD • Wild-type *NPM1* with *FLT3*-ITD • t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3*::*KMT2A*[b,f] • Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	• t(6;9)(p23;q34.1)/*DEK*::*NUP214* • t(v;11q23.3)/*KMT2A*-rearranged[g] • t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR*::*ABL1* • t(8;16)(p11;p13)/*KAT6A*::*CREBBP* • inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2*, *MECOM(EVI1)* • t(3q26.2;v)/*MECOM*(*EVI1*)-rearranged • -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) • Complex karyotype,[h] monosomal karyotype[i] • Mutated *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, or *ZRSR2*[j] • Mutated *TP53*[k]

Döhner *et al*. Blood 2022

Prise en charge initiale

- Déclenchement de l’accouchement le 3 décembre
- **Induction J1** Idarubicine + Aracytine le 6 décembre
- PL diagnostique : pas d’envahissement neuroméningé

Evolution



- Myélogramme **post-induction** le 19 janvier 2023 :
  - *Absence d'excès de blastes*
  - *Caryo : 46,XX[25]*
  - *% NUP98::RAP1GDS1 / ABL1 = 0.001*
- Début **consolidation** 20 janvier 2023
- **Allogreffe** non-apparentée de CSP phéno-identique 12/12ème le 29 mars 2023
- Hospitalisation le 13 juillet 2023 pour dyspnée fébrile :
  - *Détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie à Trichoderma*
  - *Embolie pulmonaire segmentaire*
  - *Syndrome d'activation macrophagique probable*
  - *Décès le 1er août 2023*

Historique

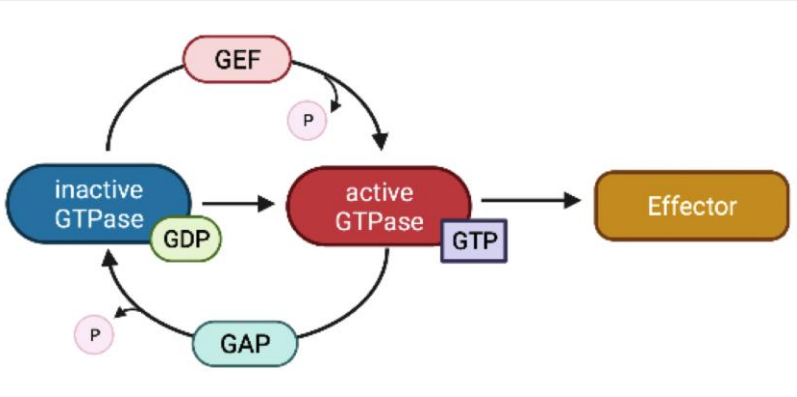
- Premiers cas = hypothèse de **variant de t(4;11)(q21;q23)** - Inoue *et al.* 1985 ; Secker-Walker *et al*. 1986 ; Hardigham *et al*. 1991

- Fusion *NUP98*::*RAP1GDS1* : Hussey *et al.* Blood **1999**

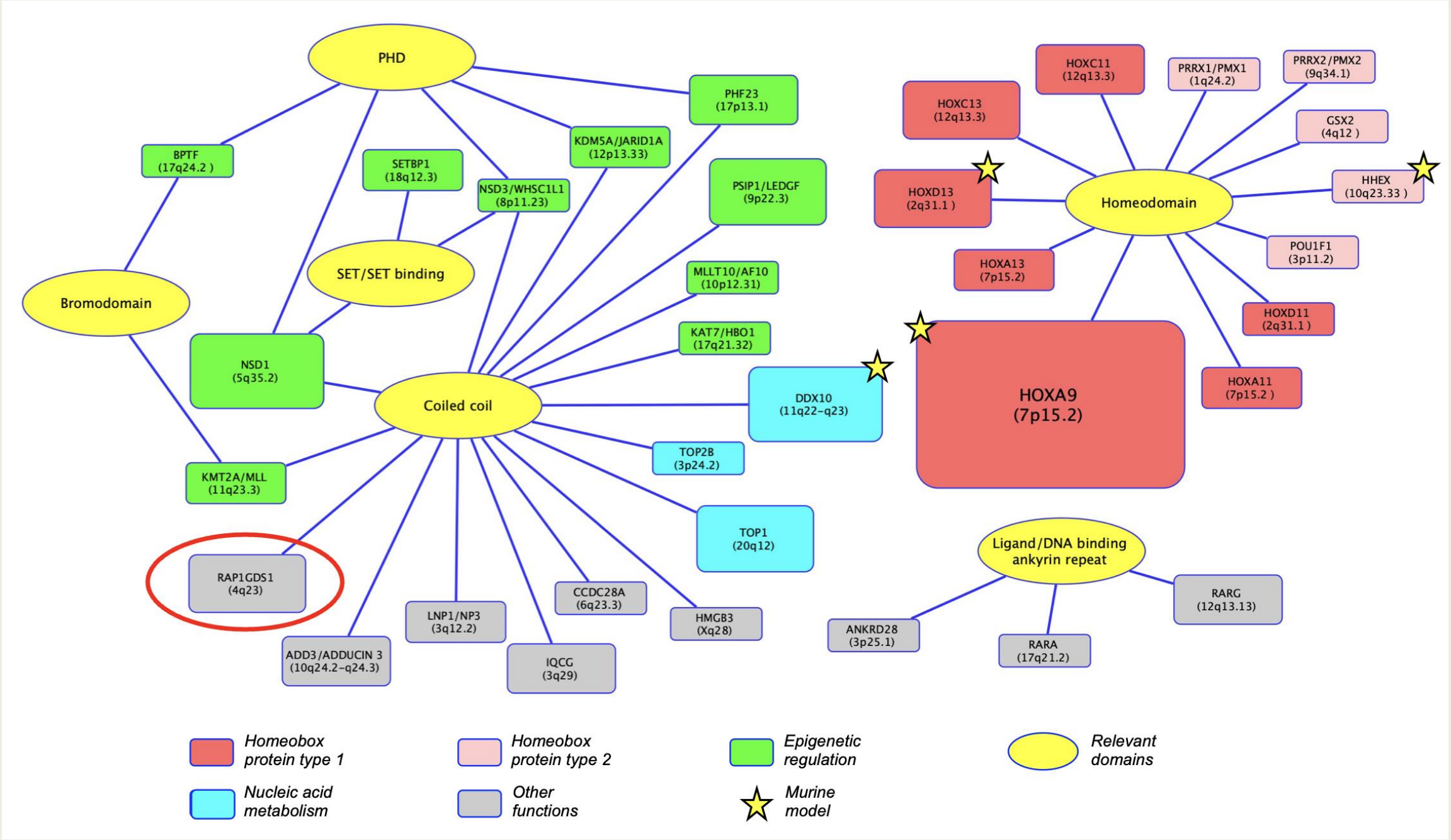
NUP98 et *RAP1GDS1*

- ***NUP98*** :
  - *11p15.4*
  - Gène codant un précurseur NUP98-NUP96
  - NUP98 : nucléoporine, transport de protéines et d'ARN entre le noyau et le cytoplasme
  - LAM et LAL-T pédiatriques/ adultes, de novo/ secondaires
  - Multi-partenaires

- ***RAP1GDS1*** (SmgGDS) :
  - *4q23*
  - Gène codant un facteur d'échange nucléotique (GEF) qui régule les petites GTPases (RHOA, RAC1, KRAS)



Dautt-Castro *et al*. Cells 2021



Remerciement : Dr Jean-Claude Chomel

Revue de la littérature : 11 cas

Age/ Sexe	GB (G/l)	Diag	Immunophénotype	Caryotype	Survie (mois)	Ref
21/M	420	T-ALL	CD2+ CD5+ CD7+ CD10+ CD34+ HLA-DR+ **CD33+**	48,XY,t(4;11)(q21;p14–15), **+2mar**	RC, décès à 44m	1
21/M	423	T-ALL L1	CD2+ CD3+ CD4– CD5+ CD7+ CD8– CD10+ CD34+ HLA-DR+ **CD33+**	46,XY,t(4;11)(q21;p15),**+2mar**	Rechute après 2 allo, décès à 43m	2
25/F	1.8	T-ALL L1	CD2+ CD3– CD4– CD5+ CD7+ CD8– CD10+ CD34+ **CD13+ CD33+**	46,XX,t(4;11)(q21;p14-15), **del(12)(p13)**,+**del(13)(q12q14)**	Echec de l'induction, décès à 1m	2
49/M	169	T-ALL L2	CD2– CD4– CD5+ CD7+ CD8– CD10+ CD34+	46,XY,t(4;11)(q21;p15),**del(5)(q13q31)**	RC puis rechute précoce, décès à 14m	2
25/M	45.9	T-ALL L2	CD2+ CD3+ CD5+ CD7+ **CD33+**	46,XY,**t(1;4;11)**(p32;q21;p15)	RC, survie à 38m	3
11/M	/	T-ALL	CD1a+ CD2- CD3- CD4- CD5+ CD7+ CD8- CD10+ TdT+	46,XY,t(4;11)(q21;p15)	Survie à 30m	4
36/M	280	**AML**	NA	46,XY au diagnostic 46,XY,t(4;11)(q21;p15) à la rechute	RC, rechute 11m post allogreffe et décès à 33m post diag. LA (2,5m post t(4;11))	4
60/F	3.9	**AML-M0**	CD34+ **CD33+ CD13+ CD117+** partiel CD7+	46-47,XX,t(1;17)(q22;q11),t(4;11)(q1?3;p15), ?der(8)(p?),del(11)(p12p1?3),**del(12)**(p11p13), add(14)(q3?2),+15,del(15)(q1?3q2?2)	RC, rechute précoce puis décès à 8m	5
16/F	34	T-ALL L2	CD1a+ CD2+ sCD3- cCD3+ CD5+ CD7+ CD10- CD34- HLA-DR- TdT+ **CD13+ CD33-**	47,XX,t(4;11)(q21;p15),**+8**	RC puis allogreffe, survie à 7m	6
38/F	35	T-ALL L2	CD1a- CD2- sCD3+ cCD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD10+ CD34- HLA- DR- TdT+ **CD13- CD33-**	47,XX,t(4;11)(q21;p15),+**mar**	RC, rechute à 8 mois, décès après allogreffe	6
15/M	72.8	T-ALL	CD1a+ CD2+ cCD3+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+ CD7+ CD10+ TdT+	46,XY,t(4;11)(q23;p15),**del(9)(p13)**	RC, survie à 7m	7

Revue de la littérature

- 7H/ 4F entre 11 et 60 ans (médiane **25 ans**)
- GB variable, entre 1.8 et 423 G/l avec une blastose importante
- 9/11 cas = **T-ALL**, souvent associé à l'expression de marqueurs myéloïdes (5/6 cas de T-ALL avec panel myéloïde disponible)
- Caryotype simple mais **ACA** chez 8/11 patients : +8, del(12p), del(5q), del(9p)… Un patient avec t(1;4;11)
- **7 décès** dans les 44 mois suivant le diagnostic
- 4 patients vivants à 7 à 38 mois de suivi

NUP98::*RAP1GDS1*

- ✓ LAL-T / LAM0
- ✓ 3~5% des LAL-T de l'adulte
- ✓ Adulte jeune
- ✓ Expression fréquente de marqueurs myéloïdes si LAL-T
- ✓ Pronostic défavorable
- ✓ Intérêt de l'allogreffe ?

Références

1. Hardingham *et al.* Cancer Genet Cytogenet, 1991
2. Hussey *et al*. Blood, 1999
3. Douet-Guilbert *et al*. Leukemia Research, 2002
4. Thangavelu *et al*. Cancer Genetics and Cytogenetics, 2002
5. Van Zutven *et al*. Genes Chromosomes & Cancer, 2006
6. Mecucci *et al*. Br J Haematology, 2011
7. Mohamed, Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol, 2016

Romana et *al*. Leukemia, 2006