

**Apport de la SNParray dans le diagnostic d'une
LAL B avec LOH12q,
iAmp21 et inactivation de SH2B3**

GFCH 4/10/2023

Cas clinique

- Patient de 41 ans
- Pas d'ATCD familiaux
- Mai 2021 : GEPA (Granulomatose eosinophilique avec polyangeite)
- Atteinte d'organe sévère : myocardite et pneumopathie interstitielle + hyperéosinophilie (NFS normale hormis l'hyperéosinophilie)
- => traitement par Endoxan (6 cures) + Imurel + CTC en entretien

- Juin 2022 : pancytopenie

Hb : 8.5 g/dL

plaquettes : 80 G/L

GB : 1.5 G/L avec blastose circulante à 50%

Myélogramme : LAL B stade II de maturation

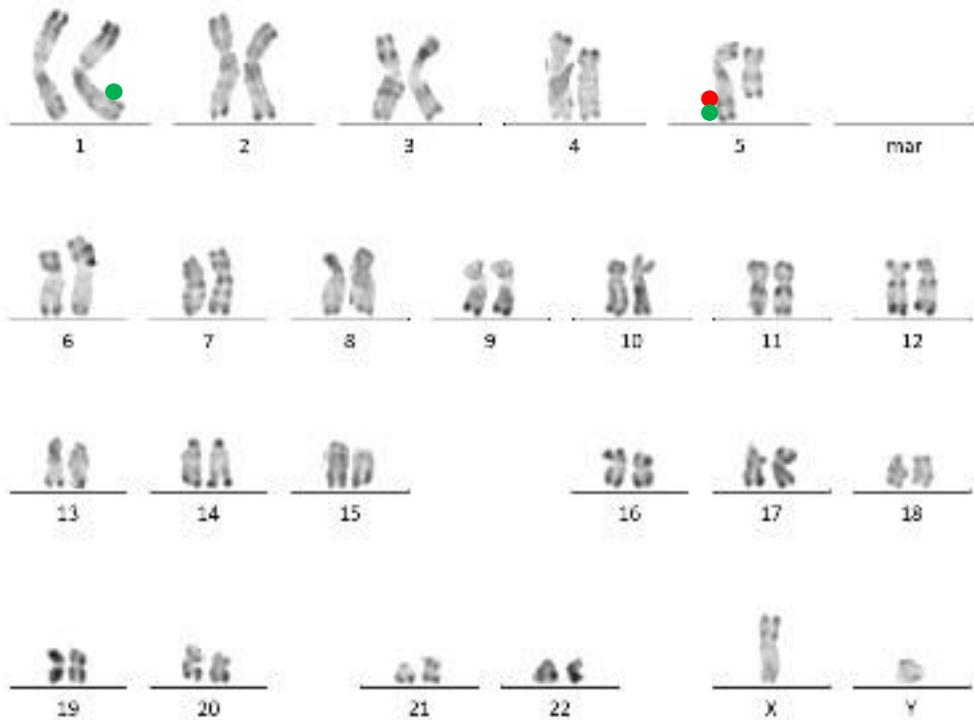
- moelle pauvre avec 46.5% de blastes

- CD19+, CD10+, CD38-, CD34-, CD123+, CD58-, CD22+,
CD45+faible

Cytogénétique

Réalisée sur le sang : moelle difficilement aspirable

Clone simple : t(1;5)(q21;q32)[8]



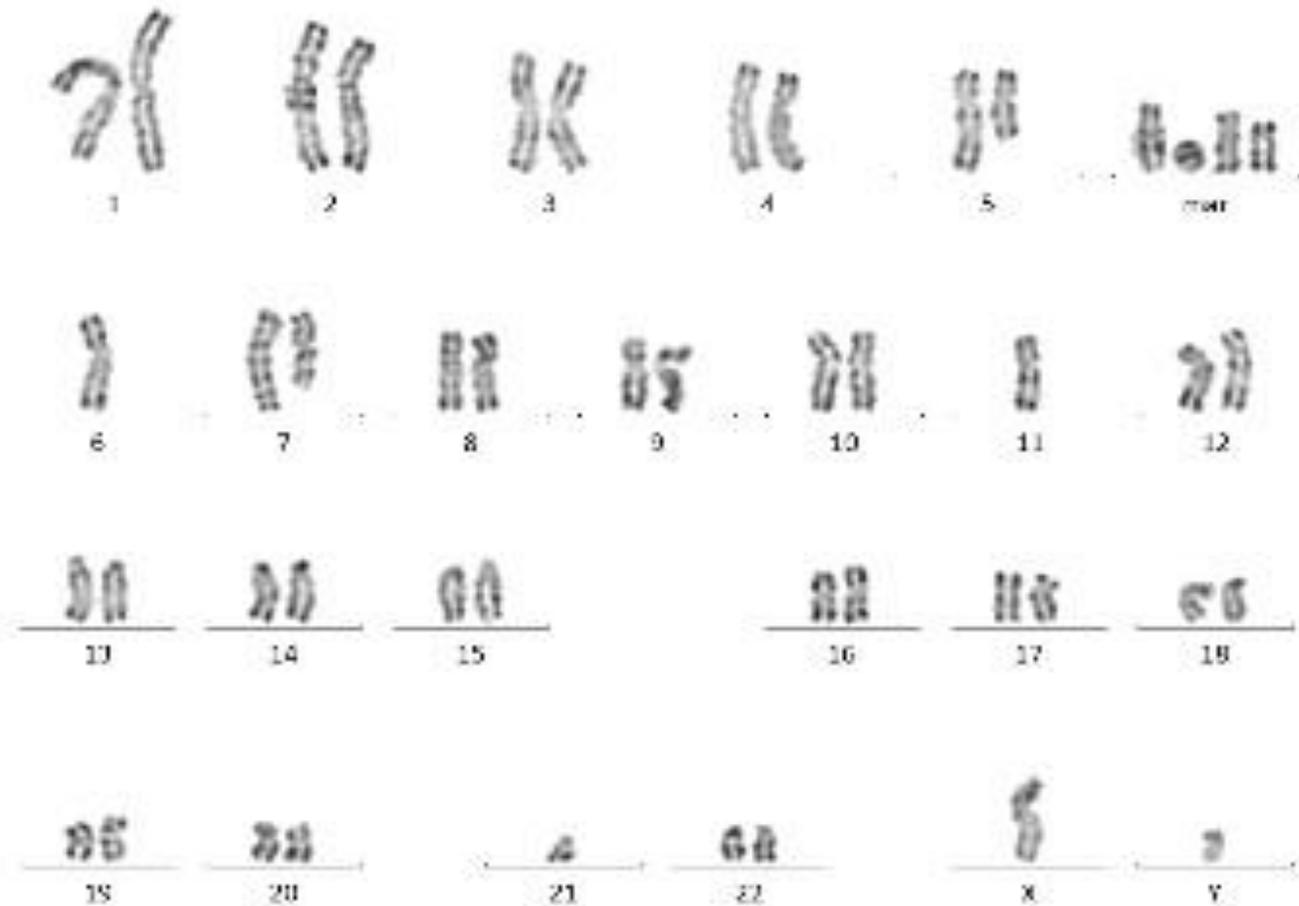
FISH : PDGFRB BA Métasystems

Sonde télomérique sur le der1

Absence de sonde centromérique sur le der5

Cytogénétique

Clone complexe [21]



Biologie moléculaire

RTMLPA : pas de transcrit

CRLF2, EPOR : pas de surexpression

IKZF1 : pas de délétion intragénique

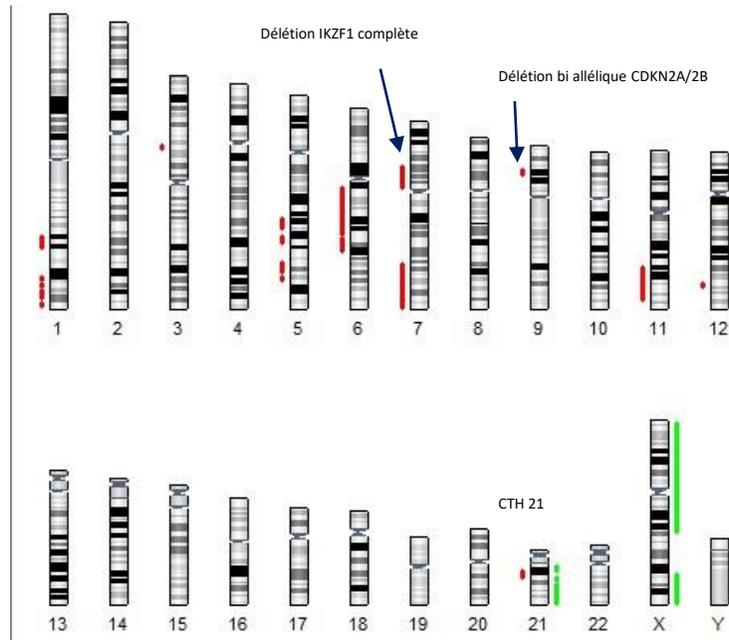
ERG : pas de délétion intragénique

3'Race PCR PDGFRB négative

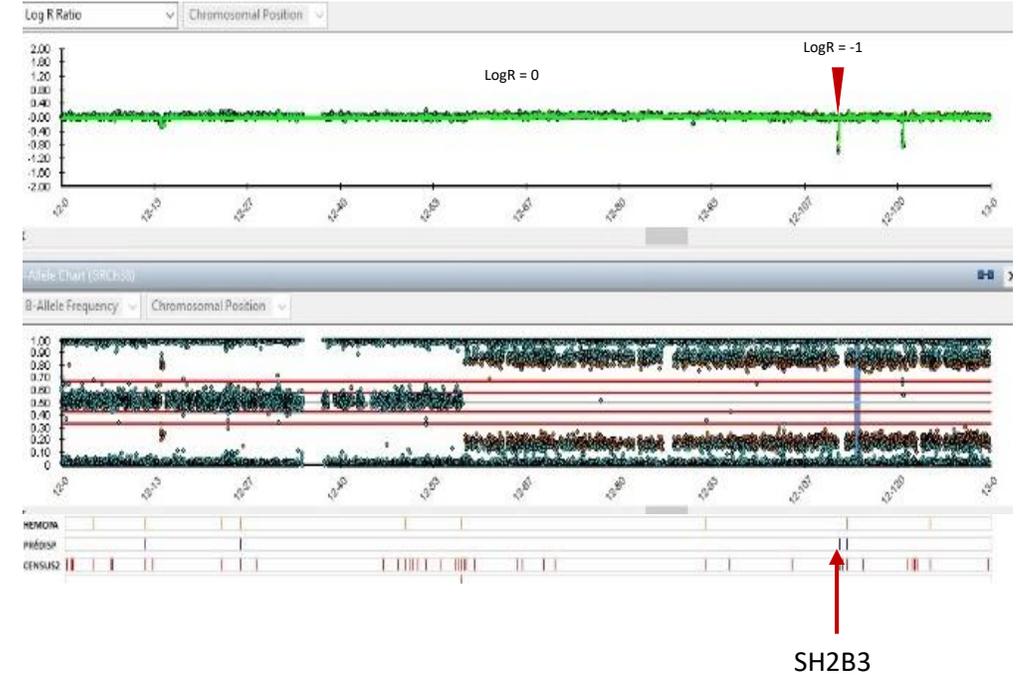
SNParray

CytoSNP850K NextSeq Illumina
ADN sang

Profil complexe



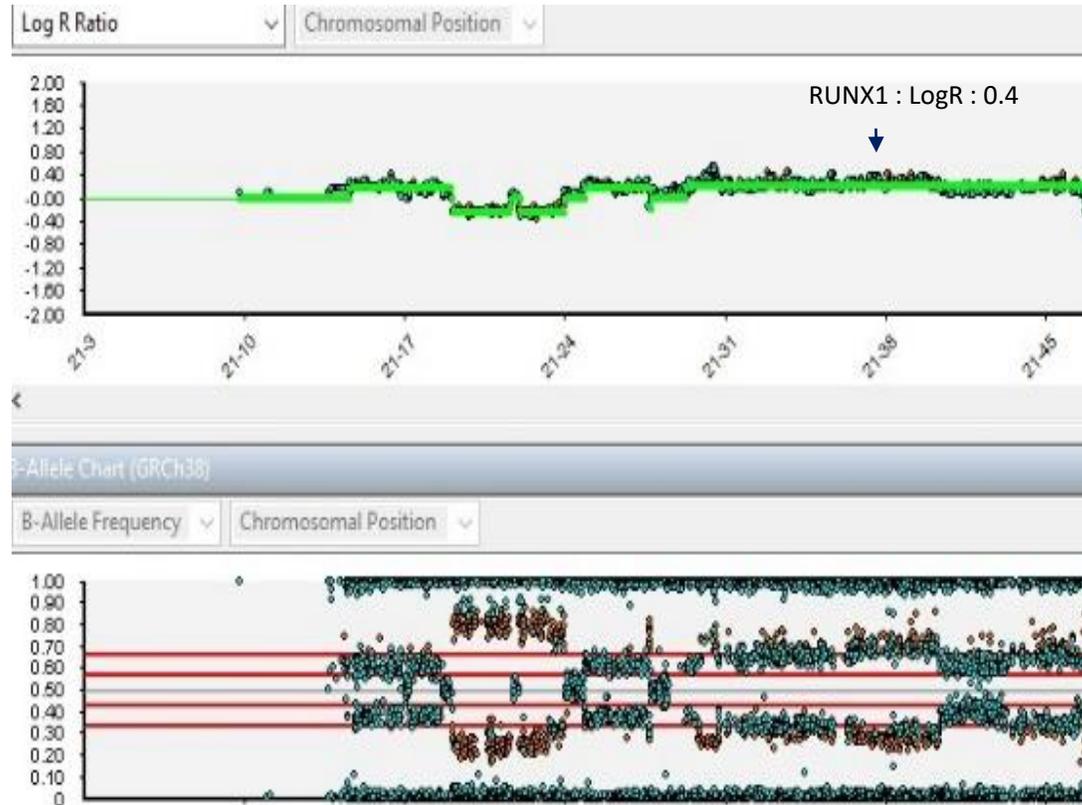
LOH12q14.1q24.33 et délétion bi allélique de SH2B3
(184Kb)



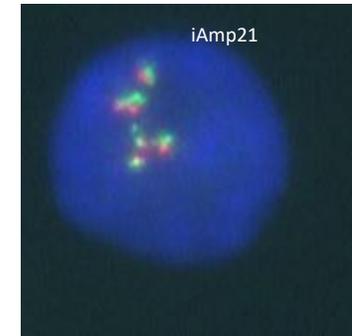
SNParray

Chromosome 21

CTH 21



RUNX1 BA Métasystems : 5 copies



AU TOTAL

- LAL B
- Caryotype complexe
- SNParray :
 - délétion IKZF1 complète
 - délétion biallélique CDKN2A/2B
 - LOH 12q avec délétion biallélique de SH2B3
 - probable CTH 21 avec iAmp21

- **Entité rare : LAL B avec LOH12q, délétion bi allélique SH2B3, délétion IKZF1, iAmp21**

Pronostic très défavorable

LOH12q : 0.9% des LAL B

Mais présente dans 13% des LAL B avec iAmp21

Délétion bi allélique SH2B3 : 18% des iAmp21

Genetic loss of SH2B3 in acute lymphoblastic leukemia, SH2B3 is a recessive tumor suppressor gene with germline and somatic mutations in ALL

Perez-Garcia, Blood (2013)

Association possible avec pathologies auto immunes

SH2B3 : gène suppresseur de tumeur ?

SH2B3 inactivation through CN-LOH 12q is uniquely associated with B-cell precursor ALL with iAMP21 or other chromosome 21 gain

Paul B. Sinclair. Leukemia (2019)

SH2B3

régulateur négatif de TK

Cytokine pathways (*JAK, KIT, MPL, EPOR, PDGFRA/B, FLT3*)

Rôle dans développement des cellules hématopoïétiques



Syndrome myéloprolifératifs,
Maslah, Leukemia, 2017

Anomalie acquise



Mutations somatiques LAL T/B Phi like
Roberts, Cancer Cell, 2012

SH2B3

régulateur négatif de TK

Cytokine pathways (*JAK, KIT, MPL, EPOR, PDGFRA/B, FLT3*)

Rôle dans développement des cellules hématopoïétiques



Anomalie germinale

Genetic loss of SH2B3 in acute lymphoblastic leukemia, SH2B3 is a recessive tumor suppressor gene with germline and somatic mutations in ALL

Perez-Garcia, Blood (2013)

Association possible avec pathologies auto immunes

SH2B3 : gène suppresseur de tumeur ?

2 enfants : LAL B (6 et 8 ans)

famille consanguine

retard de croissance

Retard de développement

Manifestations auto immunes

SNParray + WES

⇒ Mutation germline biallélique de *SH2B3*

⇒ Mutation hétérozygote chez les parents

SH2B3 et LAL

SH2B3 inactivation through CN-LOH 12q is uniquely associated with B-cell precursor ALL with iAMP21 or other chromosome 21 gain

Paul B. Sinclair. Leukemia (2019)

Profil des anomalies acquises de SH2B3

CNV

Mutation (rare)

Délétion biallélique SH2B3 => Avec LOH12q

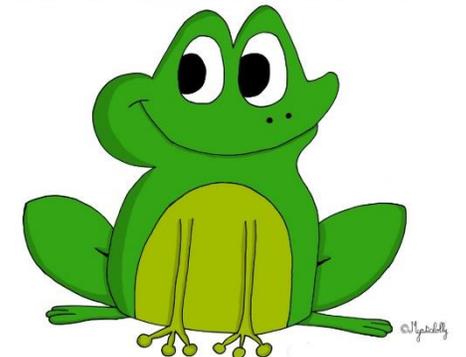
Délétion mono ou bi allélique SH2B3 => Avec iAmp21 et +/- LOH12q

Conclusion : LAL B

Importance de la complémentarité des
techniques

caryo + Fish + SNParray si caryotype complexe
ou iAmp21/OSA21

Ou COG



Cas clinique : suite

- Traitement selon le GRAALL 2014
- J21 : infection à *magnusiomyces capitatus*
- Atteintes multiviscérales => décès J26

- SNParray sur ADN 2021 lors GEPA : profil sans anomalie (rétrospectif)
- Mutation SH2B3 lors GEPA : en cours de séquençage