

LAM avec réarrangement bi-allélique de *KMT2A*

Hadjer Lazga

Hôpital Saint-Antoine

Elise Chapiro

Hôpital Pitié-Salpêtrière

Histoire clinique

- **Homme né en 1986 (37 ans)**
- **Syndrome de Noonan**, avec mutation constitutionnelle *PTPN11* (RASopathie) : avec syndrome dysmorphique et cardiopathie congénitale
- **Splénectomie** pour l'exploration d'un kyste rétropéritonéal en 2017
- **Infection VIH depuis 2016**, bien contrôlée sous tri-thérapie.

- **Mars 2021 : lymphome plasmablastique EBV+**, de localisation sublinguale
 - Traité par alternance de 4 CHOP et 4 ESHAP puis 2 cures de MTX haute dose d'avril à octobre 2021
 - Autogreffe le 23.11.21
 - Réactivation EBV en mars 2023 , 1 cure de Rituximab, PCR négative à J7

- **Novembre 2023** : asthénie.

Bilan sanguin

HEMOGRAMME

Numération globulaire (MANUEL)

| | | |
|-------------|-------|---|
| Leucocytes | 12.78 | ▲ |
| Hématies | 3.43 | ▼ |
| Hémoglobine | 10.7 | ▼ |
| Hématocrite | 35.3 | ▼ |
| VGM | 102.9 | ▲ |
| TCMH | 31.2 | |
| CCMH | 30.3 | ▼ |
| IDR | 30 | ▲ |
| Plaquettes | 22 | ▼ |
| VMP | --- | |

Commentaires plaquettes

| | |
|-------------|---------------------------------|
| Commentaire | Résultats vérifiés sur frottis. |
|-------------|---------------------------------|

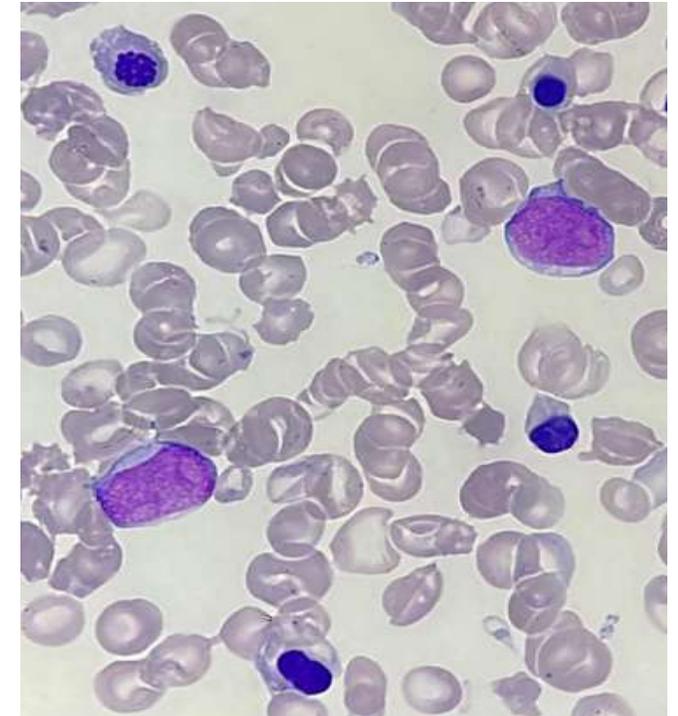
Formule leucocytaire (MANUEL)

| | | |
|-----------------------------|-------|---|
| Polynucléaires Neutrophiles | 16.0 | |
| - Soit : | 2.04 | |
| Polynucléaires Eosinophiles | 0.0 | |
| - Soit : | 0.00 | |
| Polynucléaires Basophiles | 0.0 | |
| - Soit : | 0.00 | |
| Lymphocytes | 35.0 | |
| - Soit : | 4.47 | ▲ |
| Monocytes | 2.0 | |
| - Soit : | 0.26 | |
| Métamyélocytes Neutrophiles | 2.0 | |
| Myélocytes Neutrophiles | 2.0 | |
| Blastes | 43.0 | |
| Blastes | 21.27 | |
| Erythroblastes XN | 287 | ▲ |

Réticulocytes

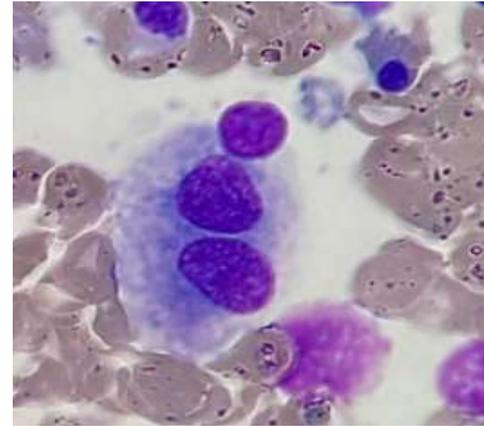
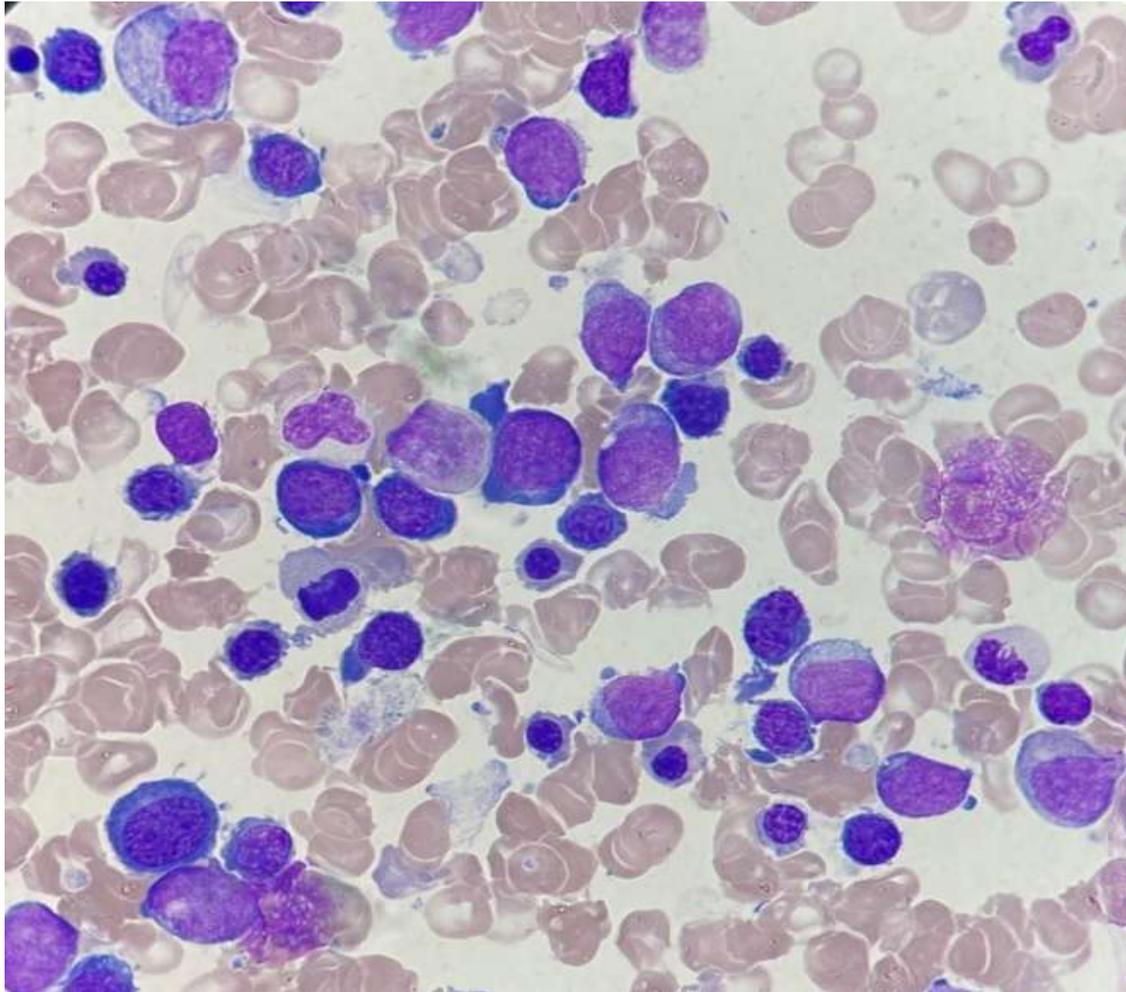
| | | |
|---------------|--------|---|
| Réticulocytes | 7.70 | |
| Réticulocytes | 248.70 | ▲ |

Frottis sanguin

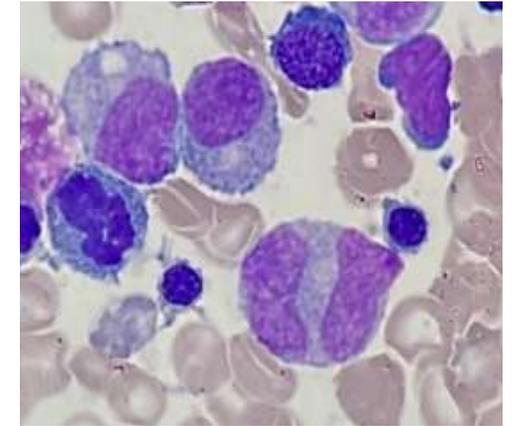


Bicytopénie avec blastes et érythroblastes circulants

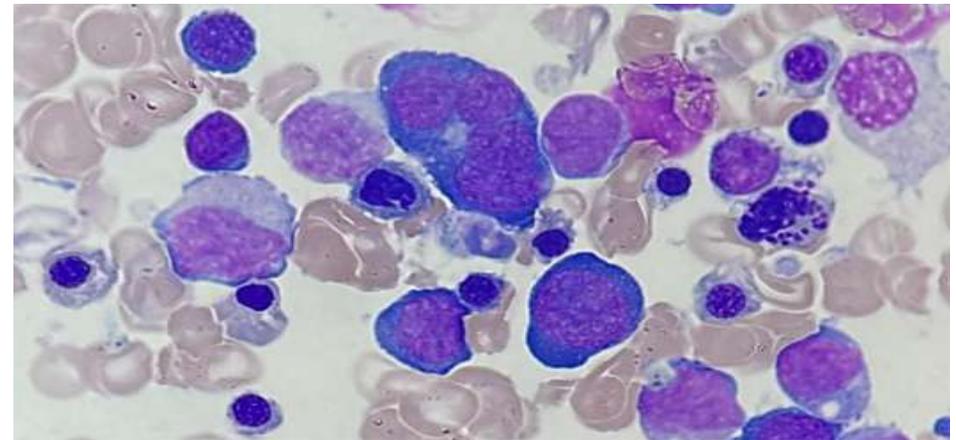
Myélogramme



Dysmégaerythrocytopoïèse



Dysgranulopoïèse

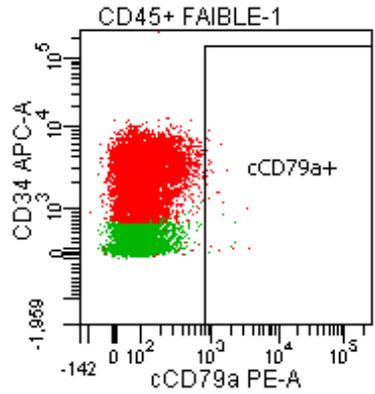


Dysérythroïèse

Infiltration médullaire par **42% de blastes** + Dysmyélopoïèse des 3 lignées cellulaires
Diagnostic de LAM secondaire à un traitement cytotoxique

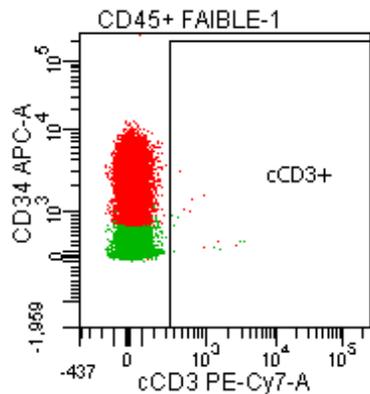
Immunophénotypage cellulaire

Lignée lymphoïde B



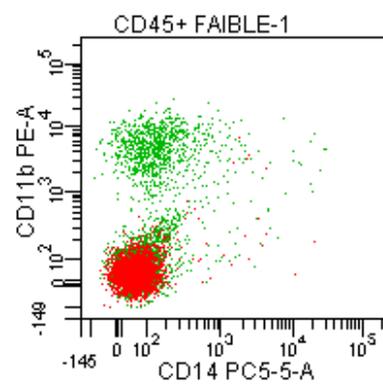
cCD79b-

Lignée lymphoïde T



cCD3-

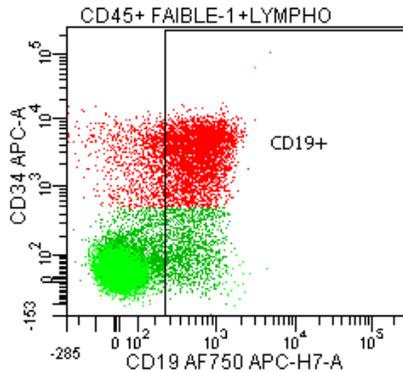
Lignée monocytaire



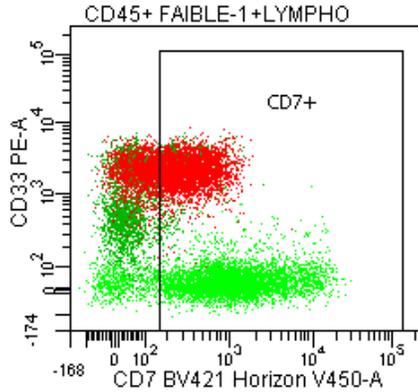
CD11b et CD14-

■ Blastes CD34+

■ Lymphocytes T



CD19+



CD7+

Présence d'une population de **blastés myéloïdes** CD45+faible, CD34+, CD13/CD33/CD117/HLA-DR+, cMPO/CD15/CD38-, avec une **expression aberrante du CD19 et partiellement du CD7**, négatifs pour les **marqueurs monocytaires** et les autres marqueurs lymphoïdes B et T testés (CD2/CD3/CD4/CD5/cCD3/CD22/CD10/cCD79a-), représentant environ 15% des leucocytes totaux.

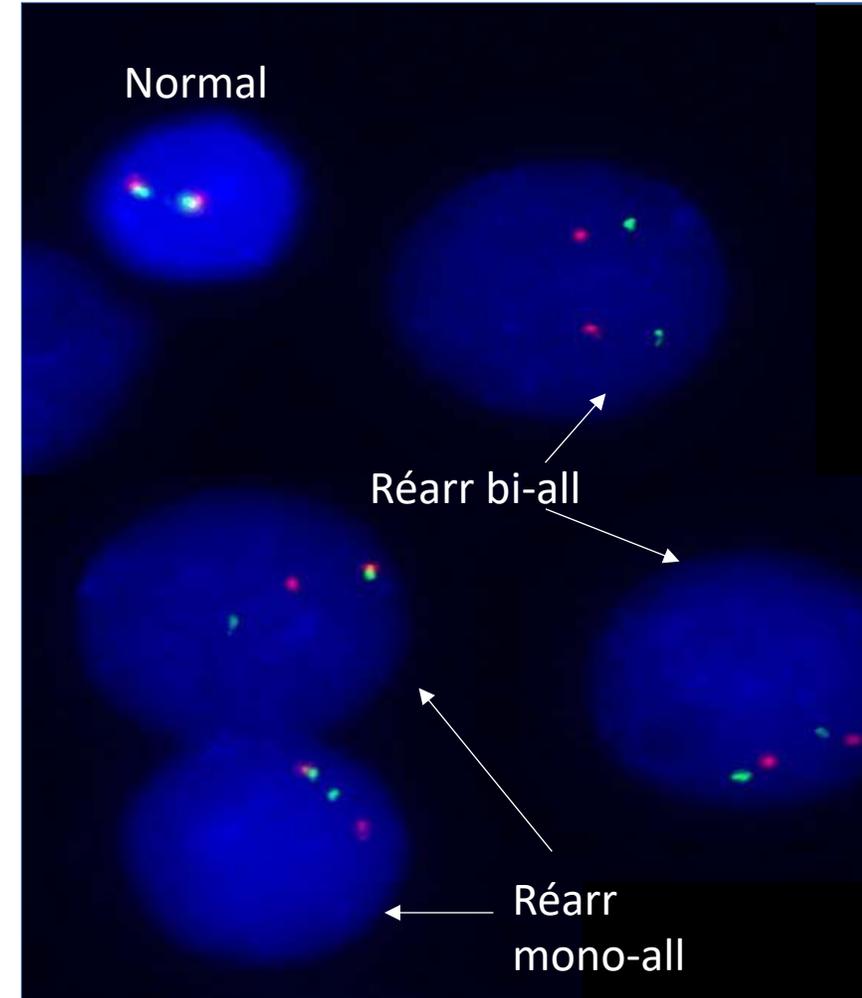
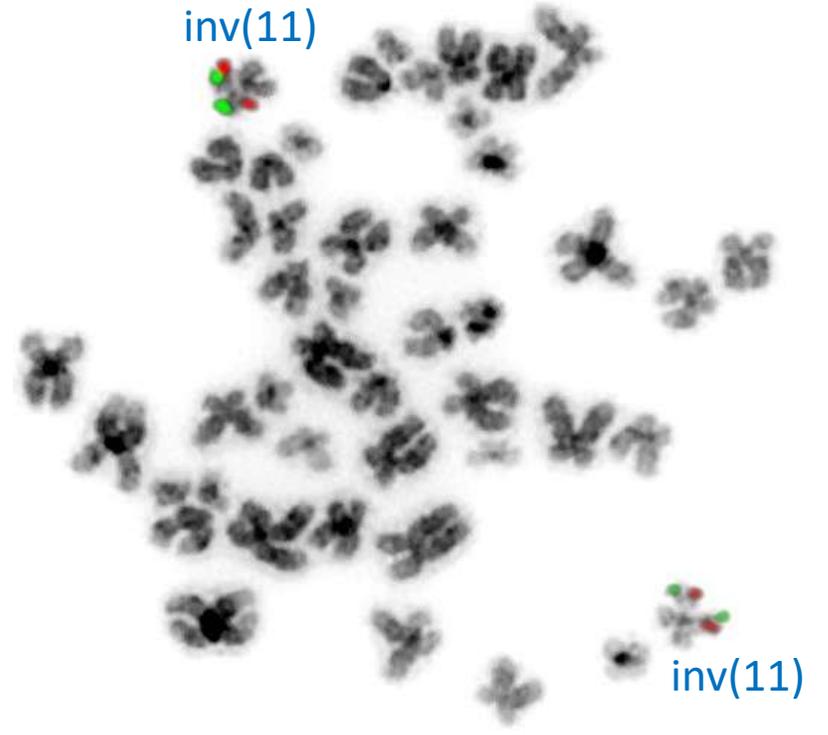
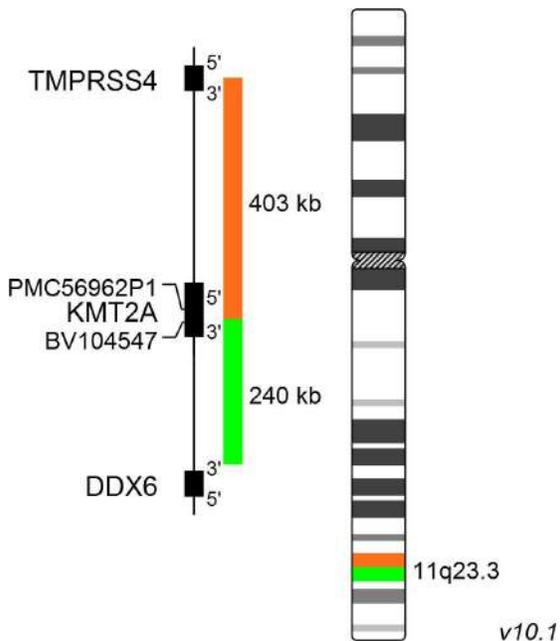
A noter la diminution du paramètre structure sur l'ensemble de la lignée granuleuse, en relation avec la dysgranulopoïèse décrite en cytologie.

Phénotype de LAM secondaire, avec une expression aberrante du CD19 et partiellement du CD7.

Bilan cytogénétique

Caryotype médullaire : 46,XY[20]

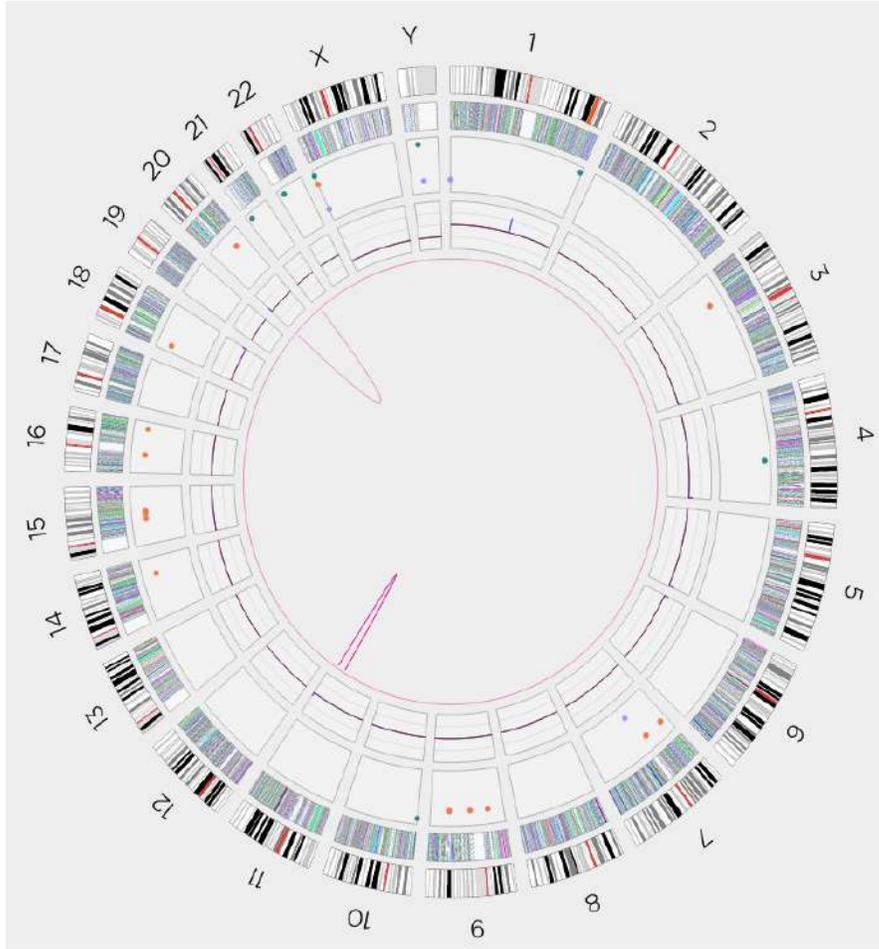
FISH : XL MLL Plus Breakapart probe (MetaSystems)



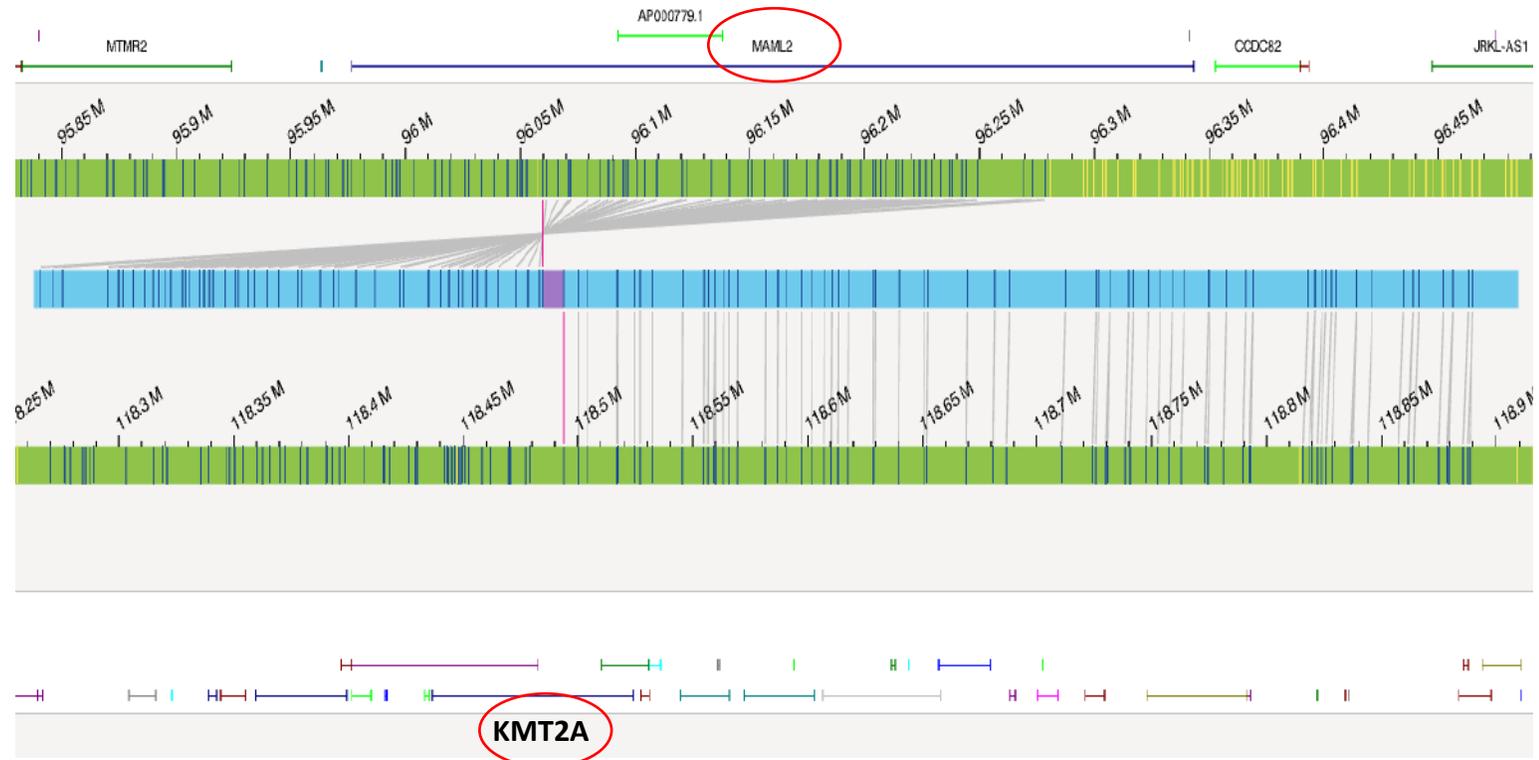
46,XY[20]

.ish inv(11)(q21q23)(q21)(5'KMT2A+)(q23)(3'KMT2A+)[8]/inv(11)(q21q23)(q21)(5'KMT2A+)(q23)(3'KMT2A+)x2[12]
.nuc ish(KMT2Ax2)(5'KMT2A sep 3'KMT2Ax1)[7/100]/(KMT2Ax2)(5'KMT2A sep 3'KMT2Ax2)[55/100]

Cartographie optique du génome



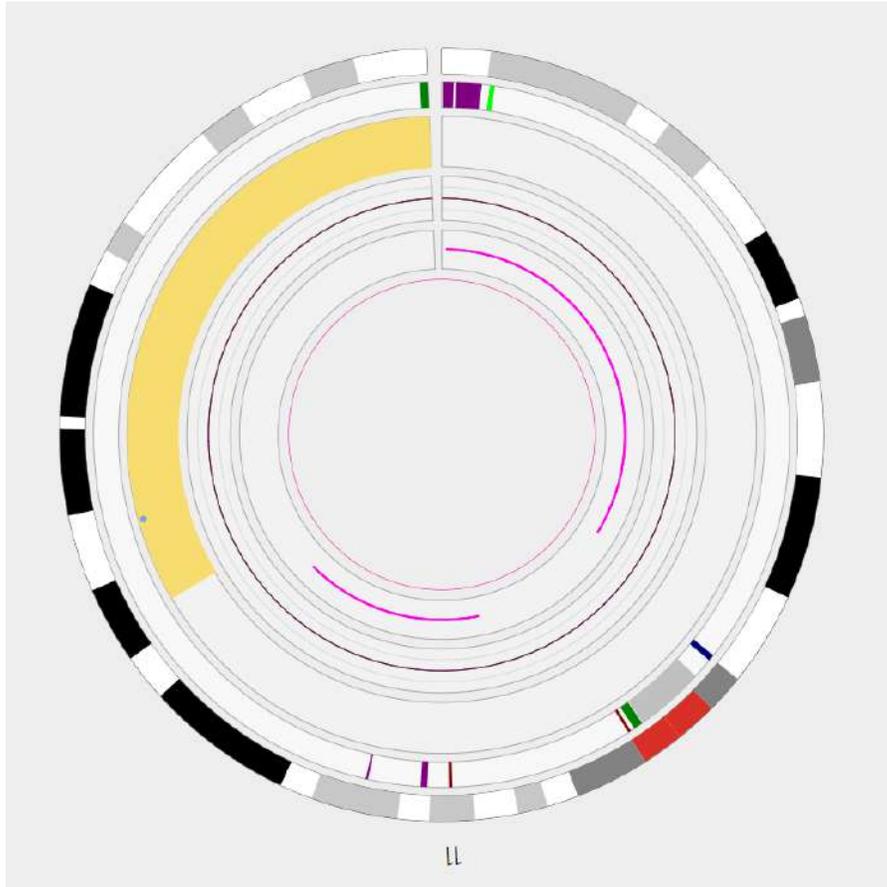
Pipeline RVA



| SV Annotation | Match | Copy Number | Feature | | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|-------------|---------------|--------------|------|-----|---------|------|-------|--------|------|------------------------|--|
| Type | Re | Re | RefStartPo... | RefEndPos... | S... | Or | Conf... | S... | VAF | Pre... | P... | Overlap Genes | |
| intrachr_fusion | 11 | 11 | 96 052 965 | 118 479 068 | -1 | +/- | 1,00 | 4567 | 0,940 | 0,0 | 0,0 | MAML2;AP001267.5;KMT2A | |

Génome de référence GRCh38 (hg38), selon les filtres recommandés par *Bionano*

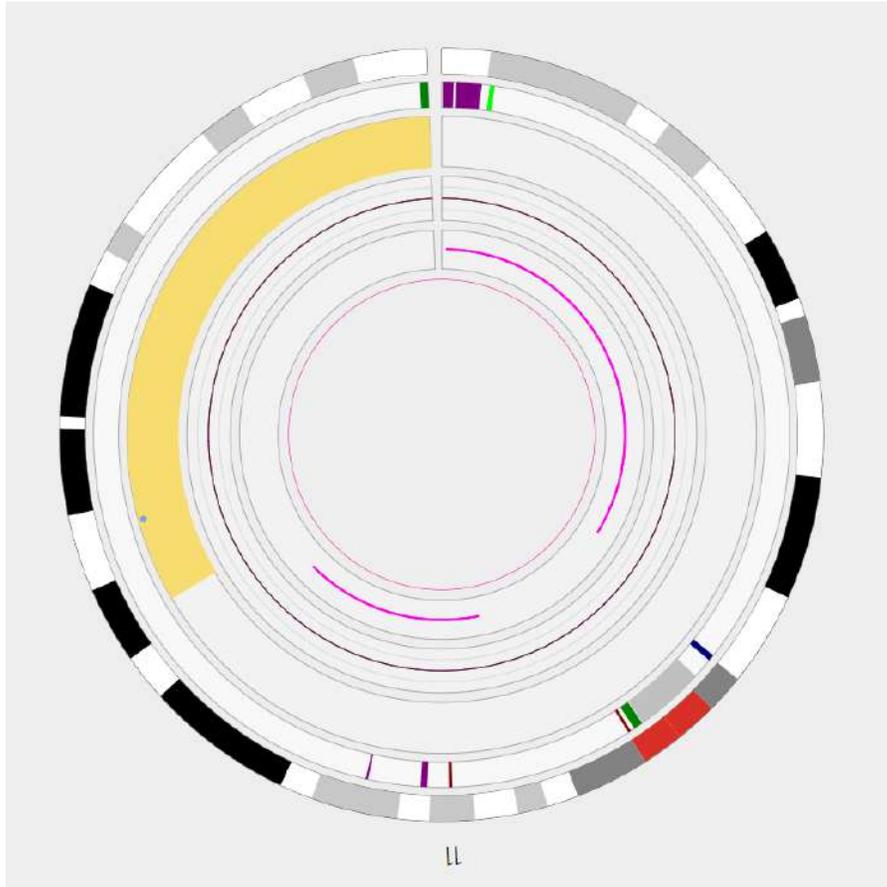
Cartographie optique du génome



Pipeline *De Novo*

Génome de référence GRCh38 (hg38), selon les filtres recommandés par *Bionano*

Cartographie optique du génome

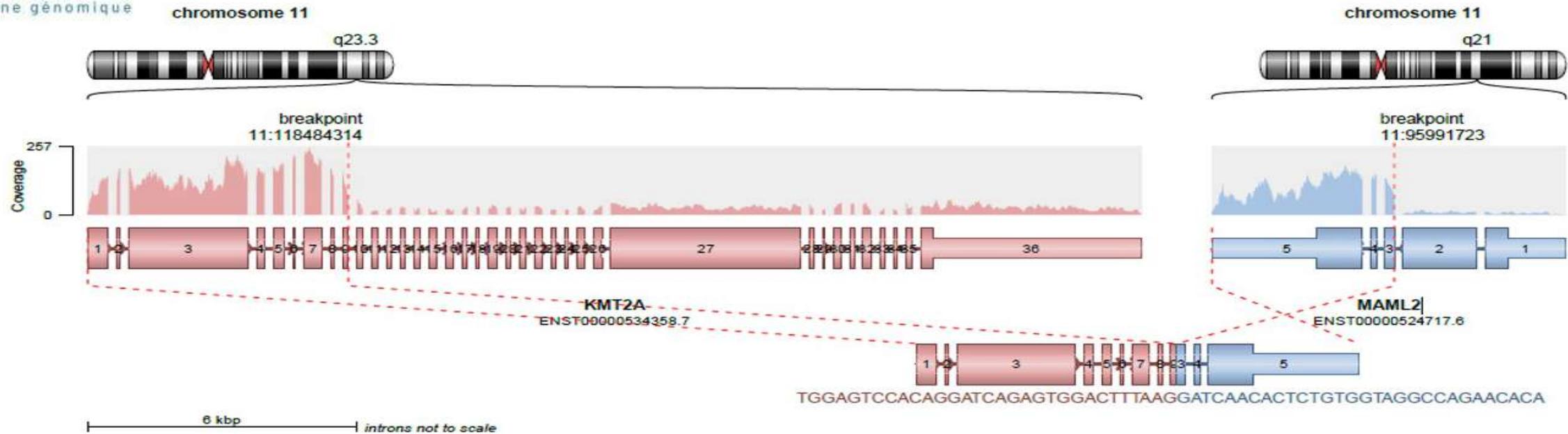


Pipeline *De Novo*

Mécanismes du remaniement bi-allélique

- Deux évènements distincts ?
 - très peu probable
- Monosomie 11 puis duplication du chromosome 11 remanié ?
 - Pas de clone en FISH avec une seule copie de *KMT2A*
 - Pas de LOH de chromosome entier
- aUPD : disomie uniparentale « segmentaire » acquise ?
 - Recombinaison mitotique homologue
 - le mécanisme de plus fréquemment décrit

Biologie moléculaire



Transcrit(s) de fusion

KMT2A::MAML2

INTERPRÉTATION : Présence d'un transcrit de fusion *KMT2A::MAML2* (exon 09-exon 03).

CONCLUSION : Profil de LAM avec fusion *KMT2A* de pronostic défavorable et stratifiant en haut risque, reflet moléculaire d'une inversion paracentrique au niveau du bras long d'un chromosome 11. Cette fusion est fréquemment rencontrée dans des hémopathies secondaires (type *therapy related*), plus volontiers de la lignée T et dans des cas de thymome. En effet, le partenaire *MAML2* (ou Mastermind Like Transcriptional Coactivator 2) est un activateur transcriptionnel important de la voie de signalisation NOTCH.

Recherche de mutations :

- *FLT3*
- *NPM1*
- *CEBPA*
- *EVI1*
- *WT1*
- *IDH1 et 2*

Négatif

Revue de la littérature

Syndrome de Noonan (NS)

- maladie génétique rare (1/2000 – 2500 naissances)
- **RASopathie** : mutations de gènes codant des constituants ou des régulateurs de la voie de signalisation intracellulaire RAS/ MAPK (*mitogen-activated protein kinases*)
- **Dysmorphie faciale**
- manifestations cardiaques (80 %) : sténose des valves pulmonaires (50–60 %), cardiomyopathie hypertrophique
- anomalies de la croissance, de la puberté et atteintes endocriniennes
- Anomalies squelettiques : déformations du thorax
- Retard de développement et anomalies sensorielles (auditives, visuelles)
- **Risque de cancer accru** : neuroblastome, gliome, hémopathies ...

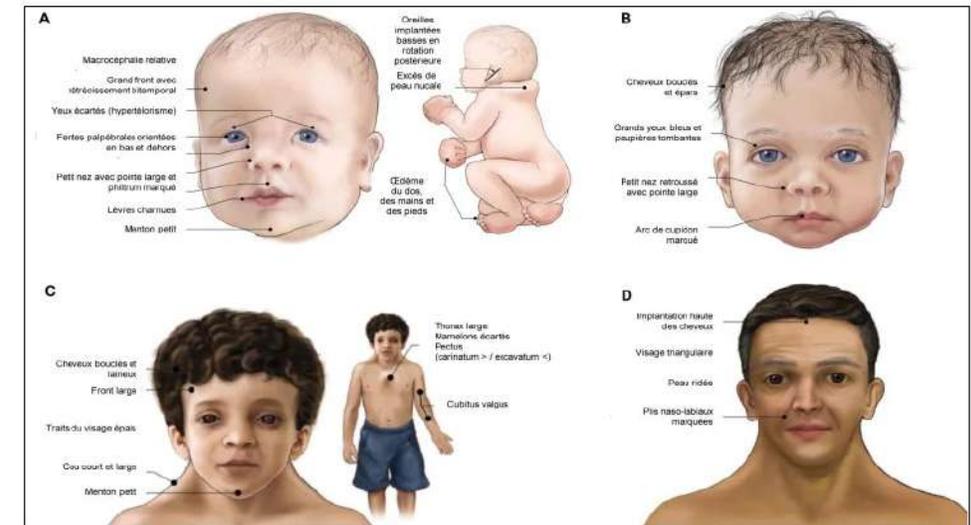
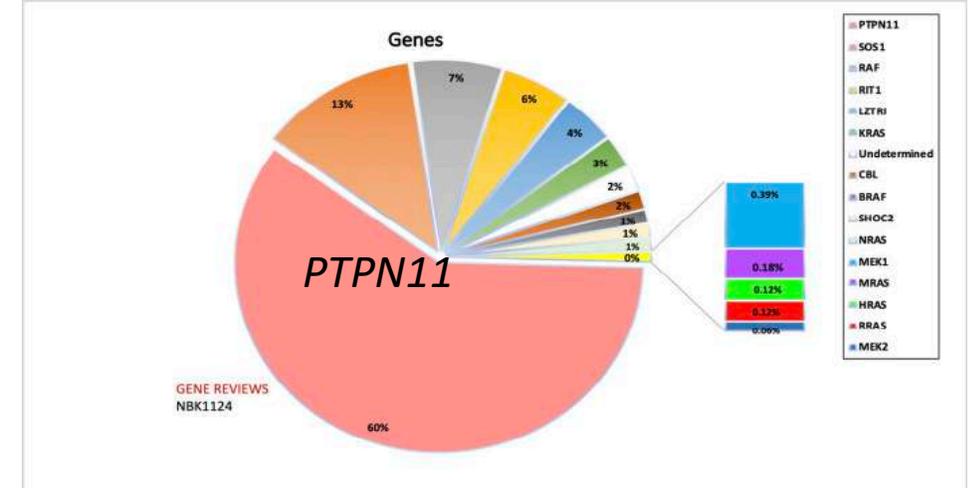
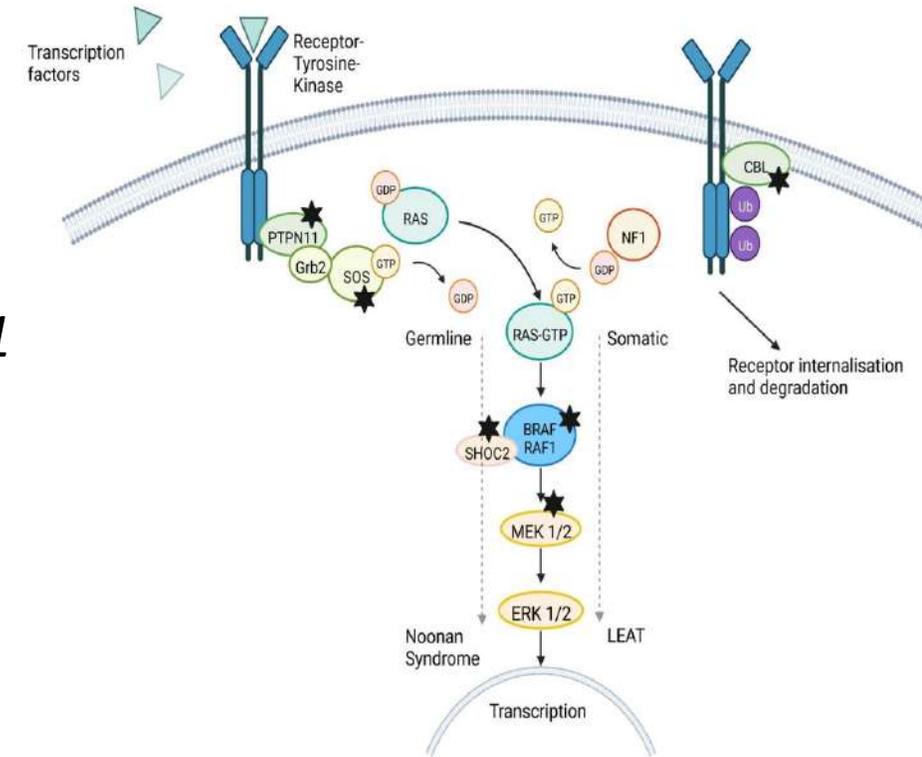


Figure 1 : Évolution des signes cliniques du syndrome de Noonan avec l'âge: chez le nouveau-né (A), le petit enfant (B), le grand enfant (C) et l'adulte (D) (adapté d'après [6]).

Revue de la littérature

Hémopathies malignes & Syndrome de Noonan

- Risque accru d'hémopathies
 - Syndromes myélo-prolifératifs
 - Sujet jeune ++
 - **LMMJ ++**
 - Le plus souvent liées à une mutation de *PTPN11*
 - Rares cas chez des patients avec une mutation *RIT1*
 - +/- Transitoire
 - Rarement des leucémies aiguës
- Mutations somatiques de *PTPN11* : 35% des cas de LMMJ *de novo*
- Lien entre RASopathie & stabilité chromosomique ?



Revue de la littérature

inv(11)(q21q23) KMT2A::MAML2

Case Reports > BMC Cancer. 20

Case Reports > Genes Chromosomes Cancer. 2007 Sep;46(9):813-9. doi: 10.1002/gcc.20467.

**First case of B ALL with
rearrangement: a case**

Estelle Menu¹, Nathalie Beauvils², F
Marina Lafage Pochitaloff⁴, Regis C

Affiliations + expand

PMID: 28535805 PMCID: PMC5442

**Identification of a novel fusion gene MLL-MAML2 in
secondary acute myelogenous leukemia and
myelodysplastic syndrome with inv(11)(q21q23)**

Noriko Nemoto¹, Kazumi Suzukawa, Seiichi Shimizu, Atsushi Shinagawa, Naoko Takei,
Tomohiko Taki, Yasuhide Hayashi, Hiroshi Kojima, Yasushi Kawakami, Toshiro Nagasawa

**tch co-activator
II acute**

va, C Meyer, T Flohr, D Bednarova, J
:halek ✉, C Niemeyer & W

Case Reports > Pediatr Blood Cancer. 20

Epub 2019 Oct 10.

**A pediatric case of second
lymphoblastic leukemia
developing after hepatob**

Yoshihiro Takahashi^{1,2}, Kiminori Terui¹, Yoshi
Shinya Sasaki¹, Chikako Tono^{1,5}, Tomohiko

Affiliations + expand

PMID: 31599492 DOI: 10.1002/pbc.28033

Int J Clin Exp Pathol 2014;7(6):3196-3201

www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0000402

Original Article

**Homozygous inv(11)(q21q23) and MLL gene
rearrangement in two patients with myeloid neoplasms**

Guilin Tang^{1*}, Xinyan Lu^{1*}, Sa A Wang¹, Erin K Roney², Liping Zhang¹, Shimin Hu¹, Gary Lu¹, L Jeffrey
Medeiros¹, Ankita Patel²

):247-51. doi: 10.1532/IJH97.05152.

**loid leukemia 6 years
r(11)(q21q23) and MLL**

ito Mukai, Takayoshi Itoh, Yasushi Okoshi,

Revue de la littérature

inv(11)(q21q23) KMT2A::MAML2

MAML2 (Mastermind like 2)

- Co-activateur transcriptionnel important de la voie NOTCH (auto-renouvellement des CSH et développement de la lignée T)
- Partenaires différents ++
- Cancers solides : carcinome salivaire, thymome...
- Hémopathies de novo ou « *therapy-related* » +++
- *KMT2A::MAML2* : 0,1% des LA

Remaniement bi-allélique des gènes ?

- 20% des LAM de novo, 35-40% lors des rechutes ou t-LAM
- aUPD segment chromosomique (87% des cas)
- aUPD chromosome entier (13%)
- Chromosomes 13(*FLT3*), 11(*WT1*), 19(*CEBPA*) et 21(*RUNX1*)

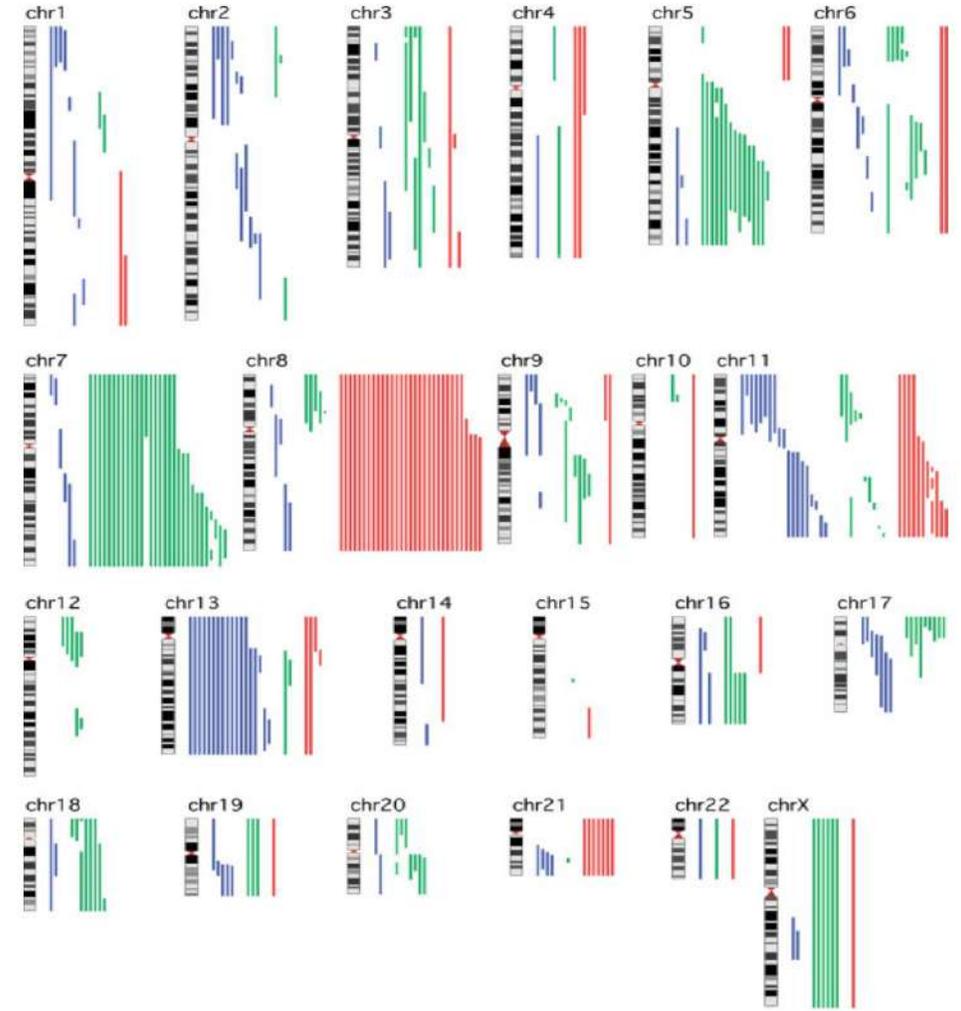


Figure 1. Global view of aUPDs, losses and gains in 454 AML samples across the 22 autosomes and X chromosome. Aberrations (gain in red, loss in green, and aUPD in blue) for individual samples are shown to the right of each chromosome.

Prise en charge & évolution

- **Induction VYXEOS J1 le 05.12.23**
>> Évaluation post-induction : récupération hématologique incomplète >> RCi avec MRD+
 - * Myélogramme : RC cytologique. Richesse normal, lignées MK/érythrocytaire absentes
 - * Caryotype/FISH : persistance réarrangement *KMT2A* mono-allélique (1%)
 - * Bio mol : MRD *KMT2A::MAML2* à 0.4% (MO et sang)

- **Consolidation par VYXEOS 19/02/24**
>> Évaluation post-consolidation :
 - * CMF : 0.6% de blastes CD19/CD7+
 - * FISH *KMT2A-BA* normale
 - * MRD *KMT2A::MAML2* à 1.4% et 0.52% (MO et sang)

- **Allogreffe CSP phéno-identique ; J0 le 10.04.2024**
>> Evaluation à 1 mois :
 - * RC cytologique, cytogénétique
 - * MRD (*KMT2A::MAML2*) < 0.01% (sang et moelle)

**Centre de référence
RASopathies :
Hôpital Robert Debré
Pr Hélène Cavé**

Dernière évaluation le 05/06/24

Myélogramme = RC; FISH *KMT2A* négative, MRD moléculaire en cours

Merci pour votre attention