LEUCÉMIE AIGUË AVEC REMANIEMENT DE *BCL11B* : À PARTIR D'UN CAS RÉMOIS

B. Gaillard

10/10/2024

DIAGNOSTIC DE LAM EN 2018 À 16 ANS

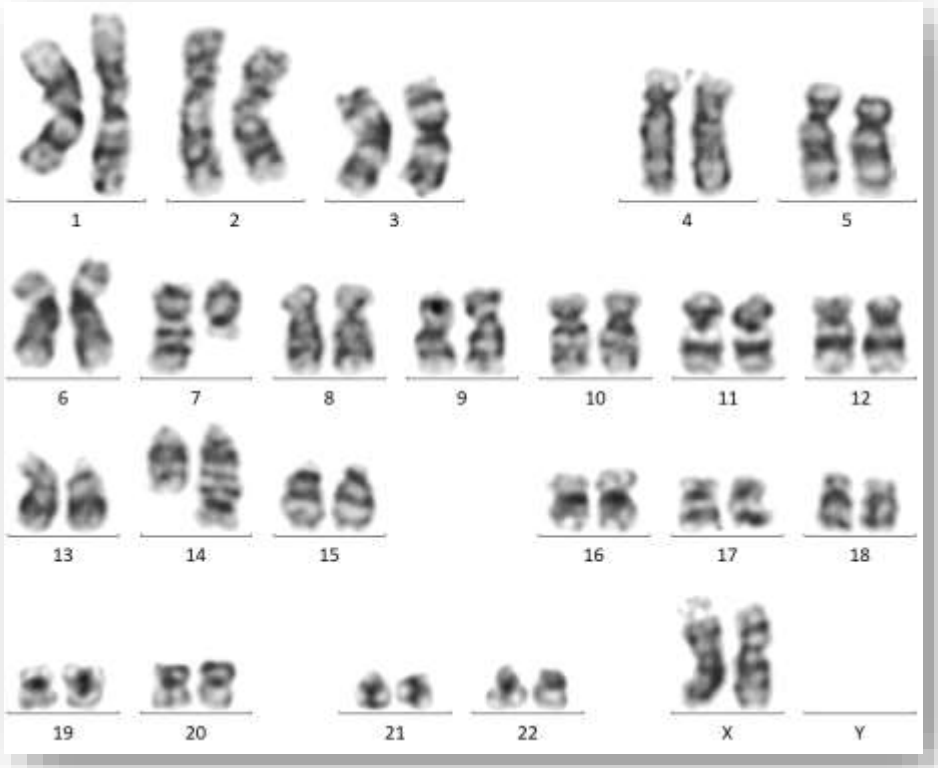
- Contexte = asthénie depuis 3 semaines puis douleurs dorsales puis impétiginisation du nez + état subfébrile => bilan sanguin par le médecin traitant le 24/04/18
- Biologie au diagnostic :
  - hémoglobine 66 g/L, plaquettes 128 G/L, leucocytes 8,8 G/L, neutrophiles 0,4 G/L, blastes 80%.
  - myélogramme = 97% le plus souvent indifférenciés (parfois finement granuleux , sans CA) signant un tableau de leucémie aiguë très immature (hypothèse myéloïde plus probable sur la morphologie)
    - Peroxydase et butyrates estérases négatives
  - CMF moelle = plutôt blastes myéloïdes avec CD2+
  - BM = mutation *FLT3-ITD*

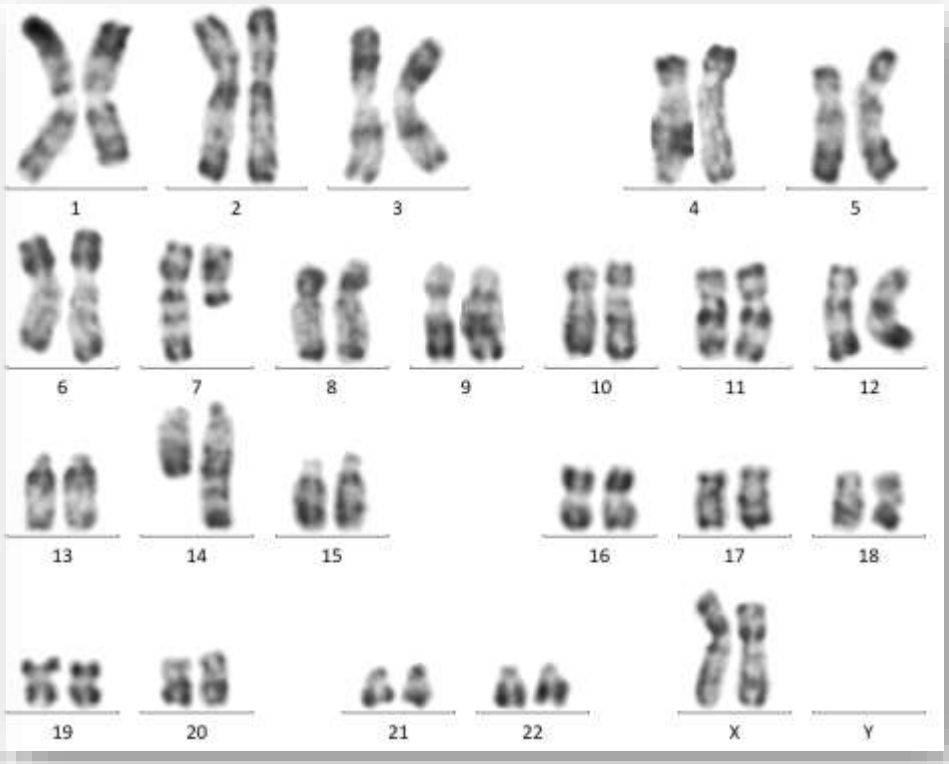
➥ **Diagnostic de LAM0 avec marqueur atypique CD2**

- Bilan d'extension = atteinte neuro-méningée mais absence d'atteinte ovarienne ou rénale

Marquer CMF	conclusion
CD45	+(faible)
CD34	-
HLA-DR	+
TdT	+
MPO	-
CD13	+
CD13i	+
CD117	+
CD33	-
CD15	+/-
CD10	-
CD3s	-
CD3i	-
CD1A	-
CD2	+
CD7	+
CD8	-

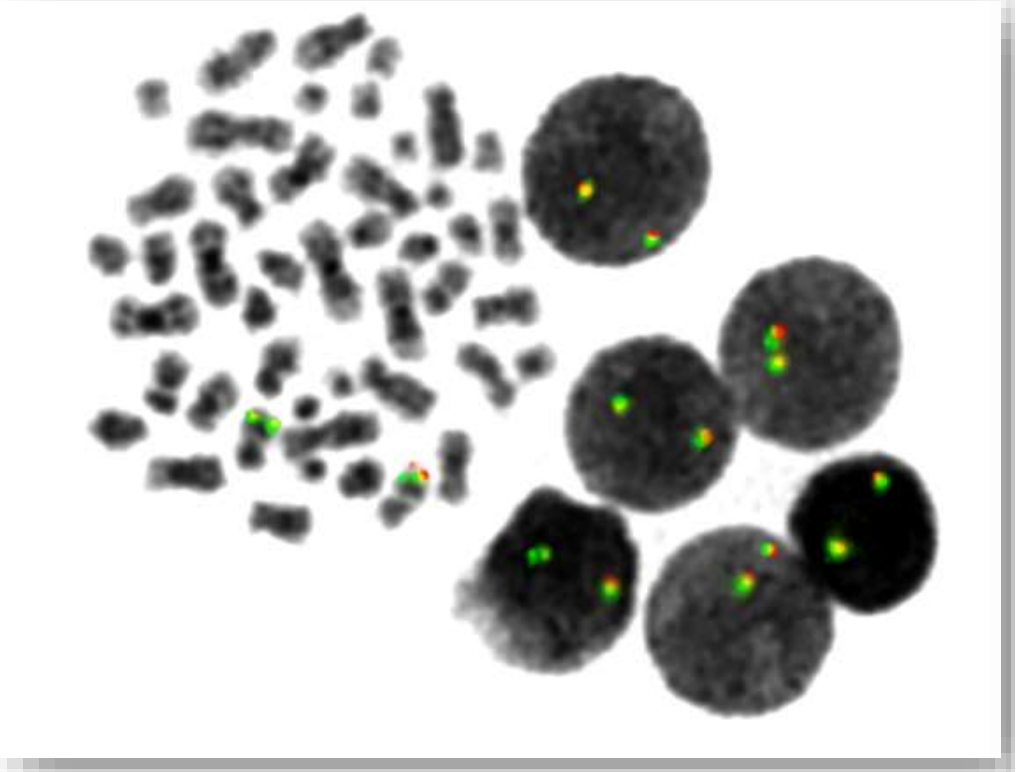
46,XX,t(7;14)(q11;q32)[18]/46,XX[4]



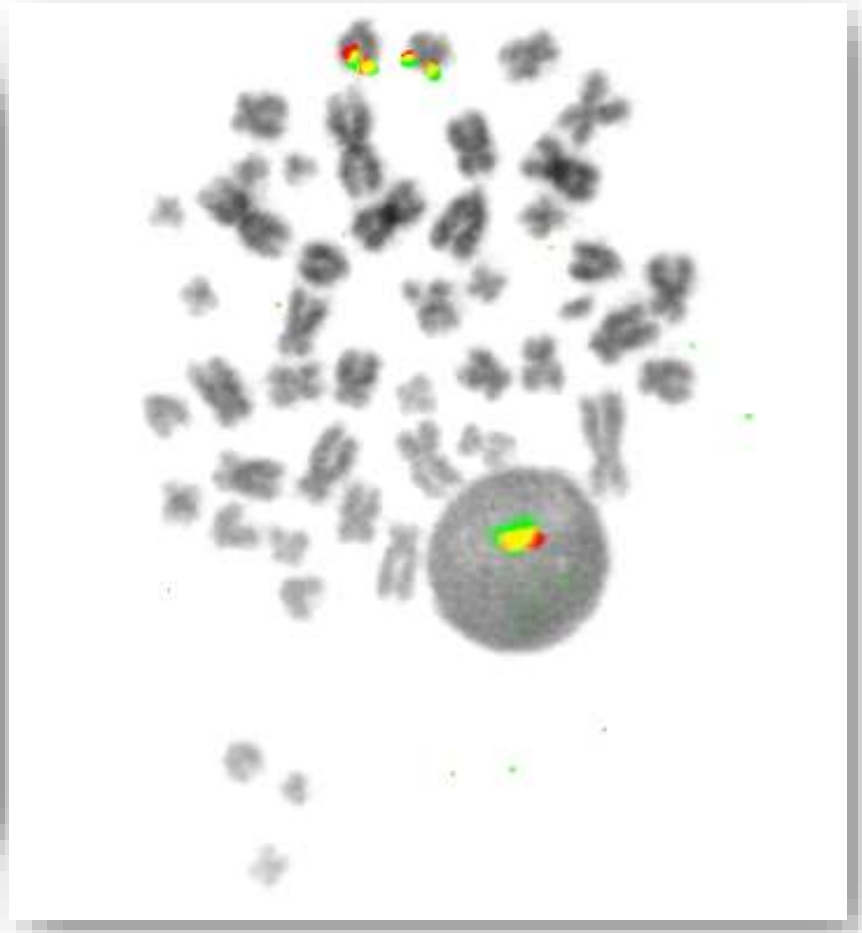


ETUDE FISH EN 2018

nuc ish(KMT2Ax2)[200]
KMT2A Cytocell



ish t(7;14)(IGH+;IGH-)[31]
IGH Vysis



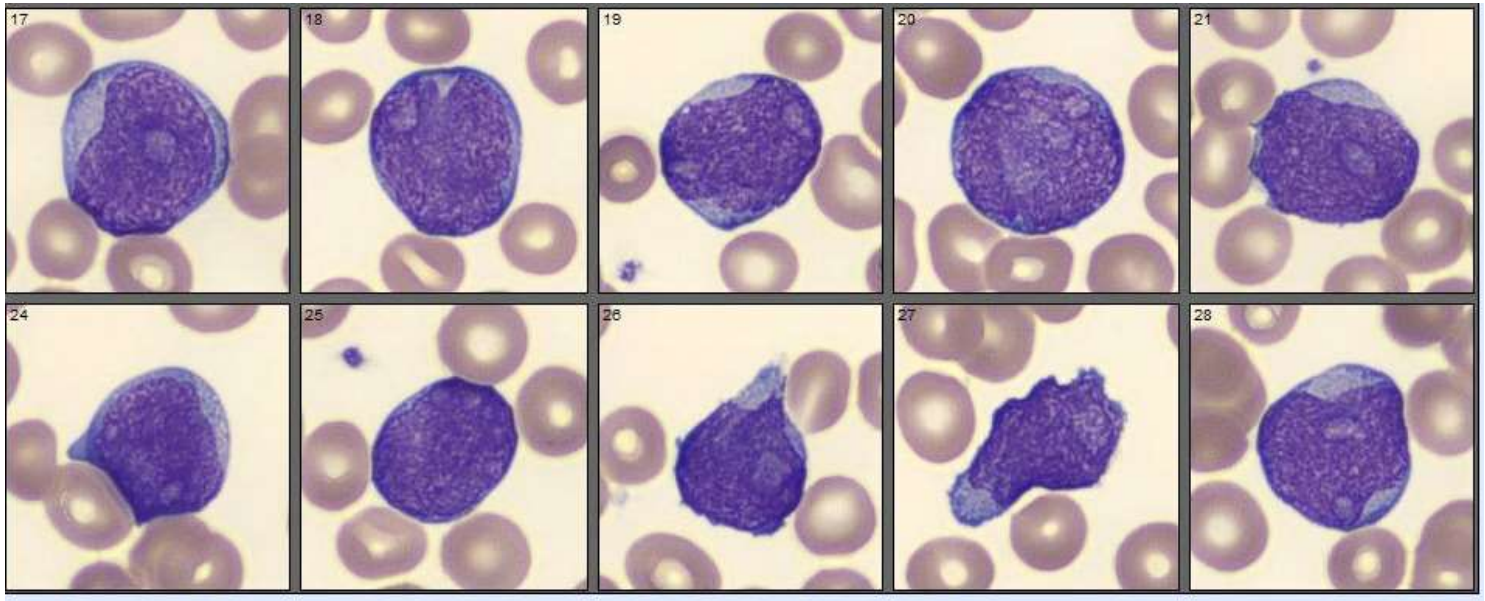
SUITE DE LA PRISE EN CHARGE

- Traitement selon les recommandations ELAM02
- Allogreffe de moelle osseuse phéno-identique 10/10ème en RC1 le 30 août 2018 après conditionnement par BUSULFAN et ENDOXAN
- Traitement par inhibiteur de FLT3 (sorafenib) de M3 post-greffe à M5, interrompu du fait d'une intolérance hématologique
- Principales complications de l'allogreffe :
  - aplasie fébrile non documentée
  - GVH digestive de grade I
  - Hémochromatose secondaire traitée par saignées

- RAS jusqu'en 01/2024

RECHUTE DE LA LAM À 21 ANS

- 01/2024 : neutropénie à 0,4 G/L et thrombopénie à 73 G/L persistante à 1 semaine puis à un mois
- Myélogramme = Infiltration médullaire par 94% de blastes d'aspect similaire au diagnostic



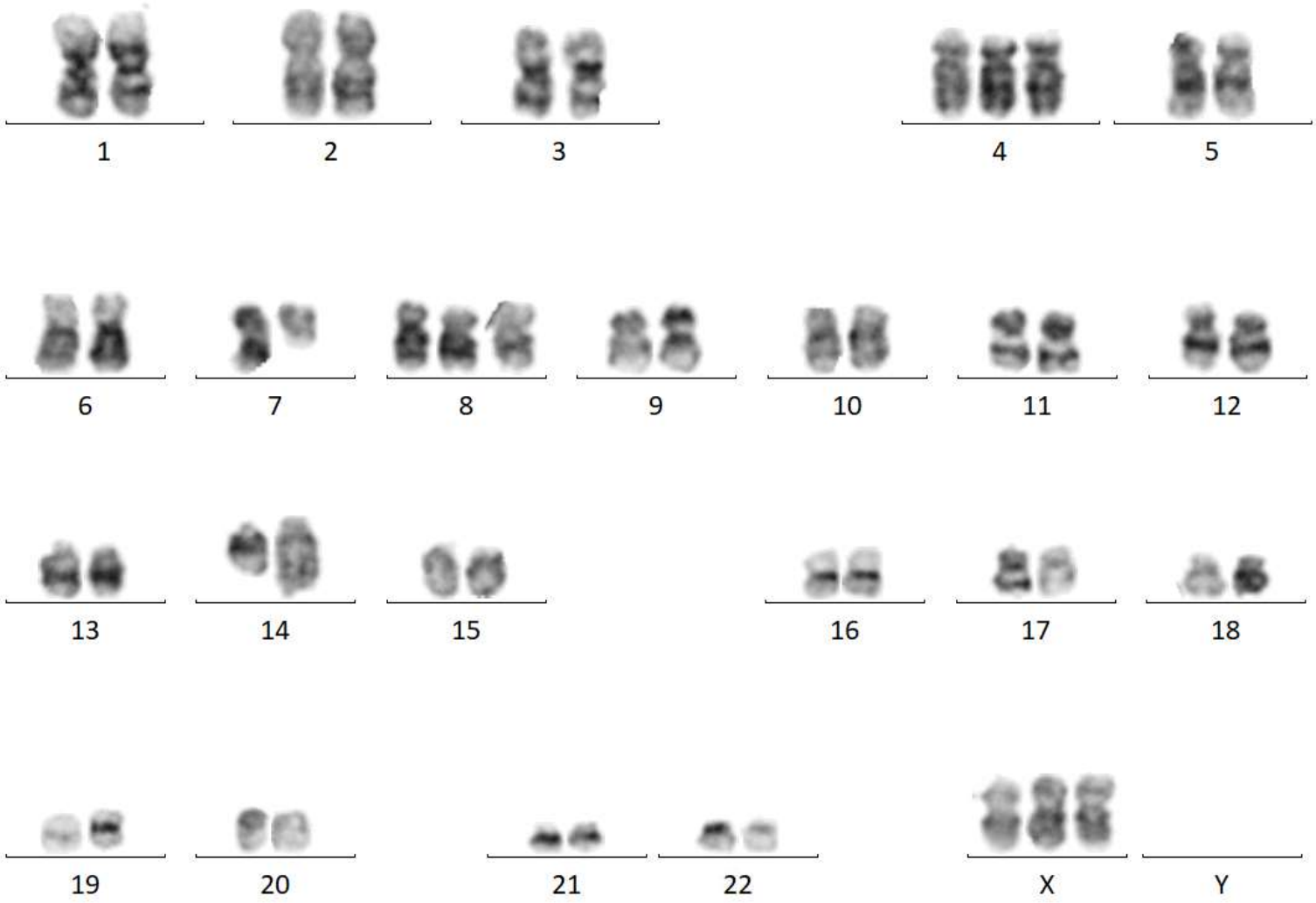
Blastes sang 26/02/2024 (Di)

CMF MOELLE

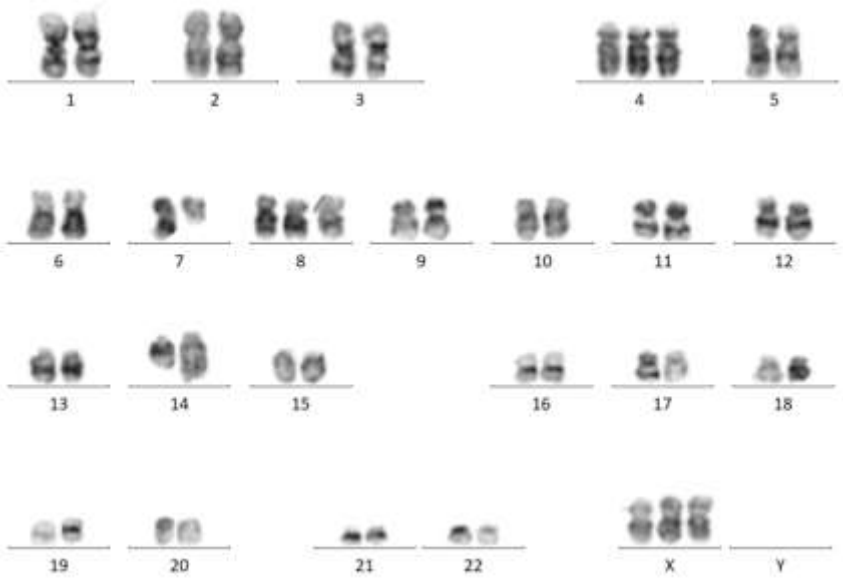
Marqueurs CMF	Conclusion 2018	Conclusion 2024
CD45	+(faible)	+(faible
CD34	-	+(partiel)
HLA-DR	+	+
TdT	+	+
MPO	-	-
CD13	+	+(faible et partiel)
CD13i	+	+
CD117	+	+
CD33	-	+(faible et partiel)
CD15	+/-	nr
CD10	-	-
CD3s	-	-
CD3i	-	-
CD1A	-	nr
CD2	+	-
CD7	+	+
CD4	-	-
CD8	-	nr

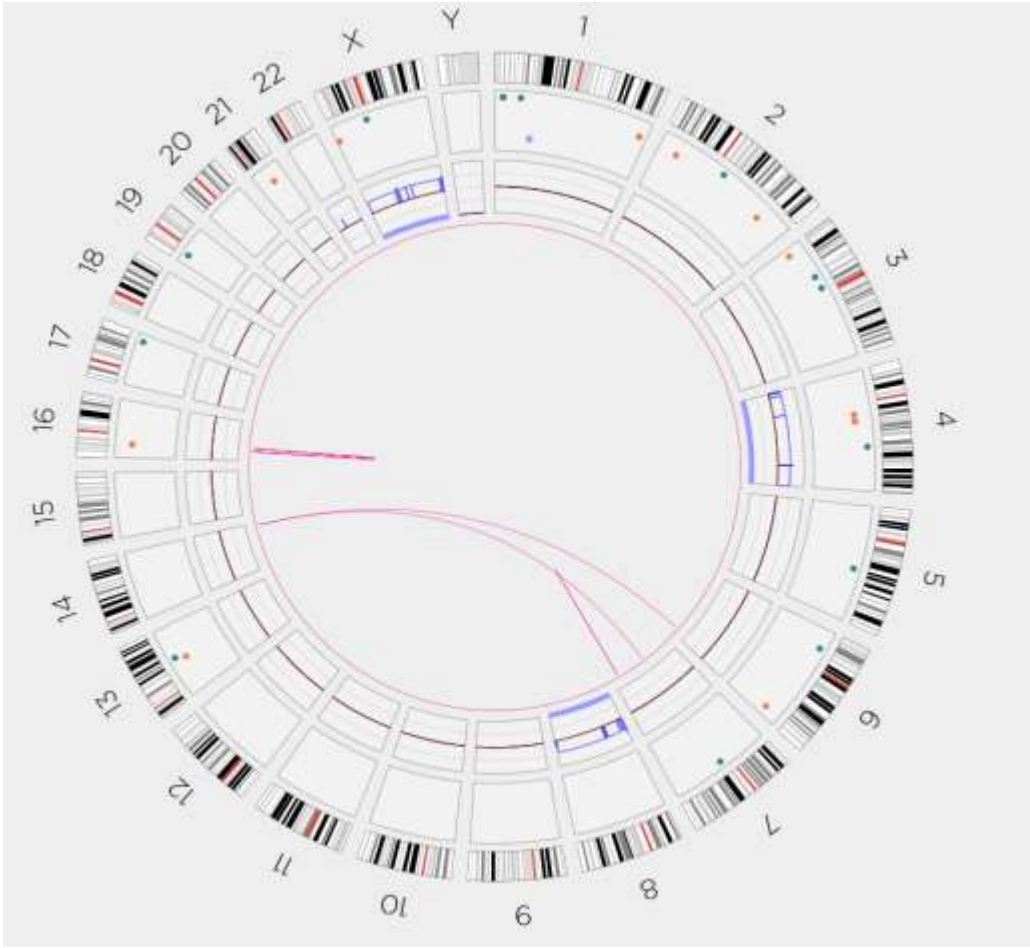
Immunophénotypage médullaire compatible avec une rechute de la leucémie aigüe myéloïde (avec différenciation minime)

CYTOGÉNÉTIQUE : 49,XX,+X,+4,t(7;14)(q11;q32),+8[21]

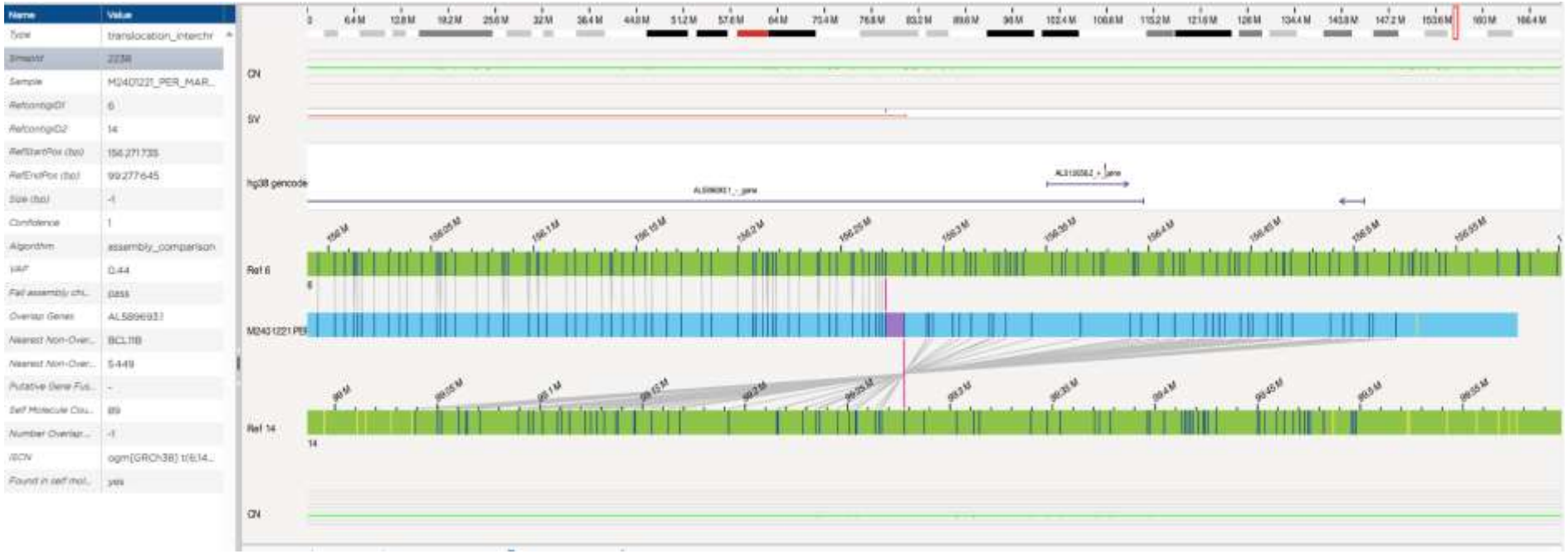


OGM


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y


X
Y
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

REMANIEMENT COMPLEXE DES CHR 6 ET 14 (ET 7 ?) AVEC CASSURE À PROXIMITÉ DE *BCL11B*



BILAN MOLÉCULAIRE À LA RECHUTE

- *FLT3* : toujours ITD+
  - ratio 0,53 (57 pb)
  - 0,02 (75pb)
- RAS *NPM1*, *CEBPA*, *MECOM(EV1)*, *IDH1/2*
- Expression du gène *WT1* : 26,3copies/100copies d'ABL
- NGS = mutation des gènes *CREBBP*, *EP300*, *EZH2*, *FL3-ITD*, *KDM6A*, *RUNX1*, *SETD2* et *STAG2* = anomalies multiples, profil de myélodysplasie
  - doute sur caractère germinale de la mutation *RUNX1* (VAF 44%)

CONCLUSION BIOLOGIQUE DE LA RECHUTE

- LAM avec remaniement à proximité du gène *BCL11B*/muté *FLT3-ITD*
- Inclusion dans le protocole ALAMR (*drug testing*)
- Traitement par FLA IDA GO = réfractaire
- Traitement par Gilteritinib + venetoclax/Vidaza
  - RC avec nouvelle allogreffe
- J80 post greffe : TTT par Gilteritinib

LEUCÉMIES AIGUËS AVEC REMANIEMENT DU GÈNE *BCL11B* (14q32.2)

Facteur de transcription à doigts de zinc

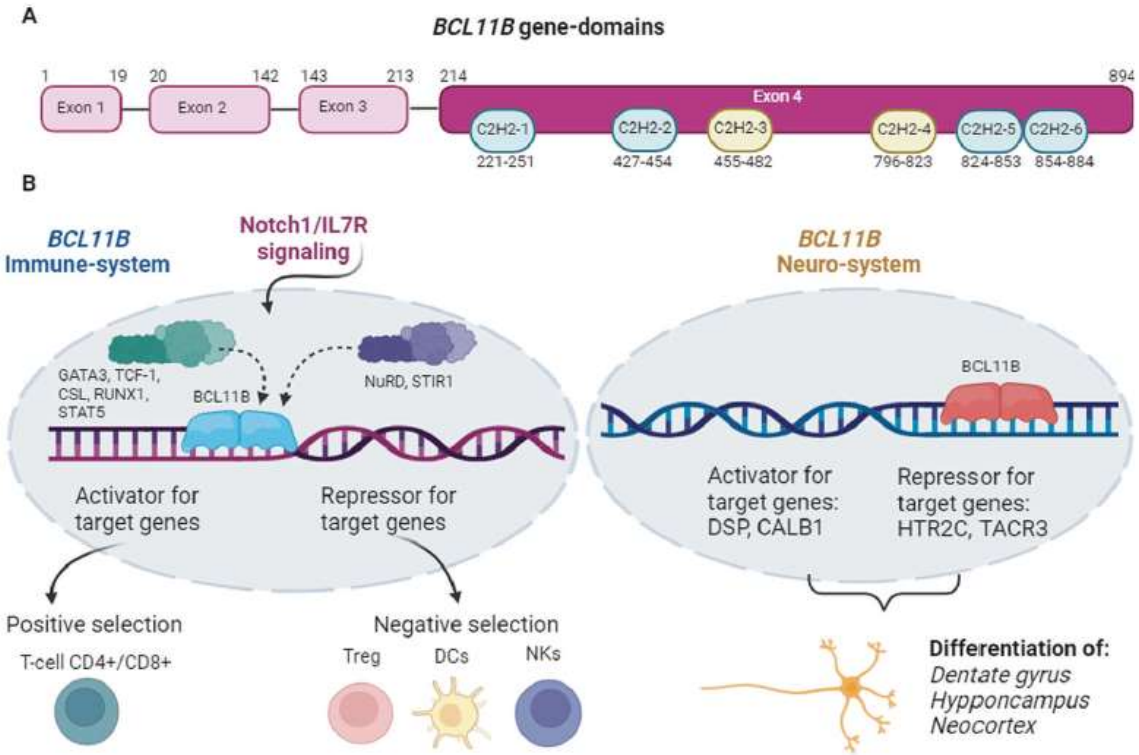
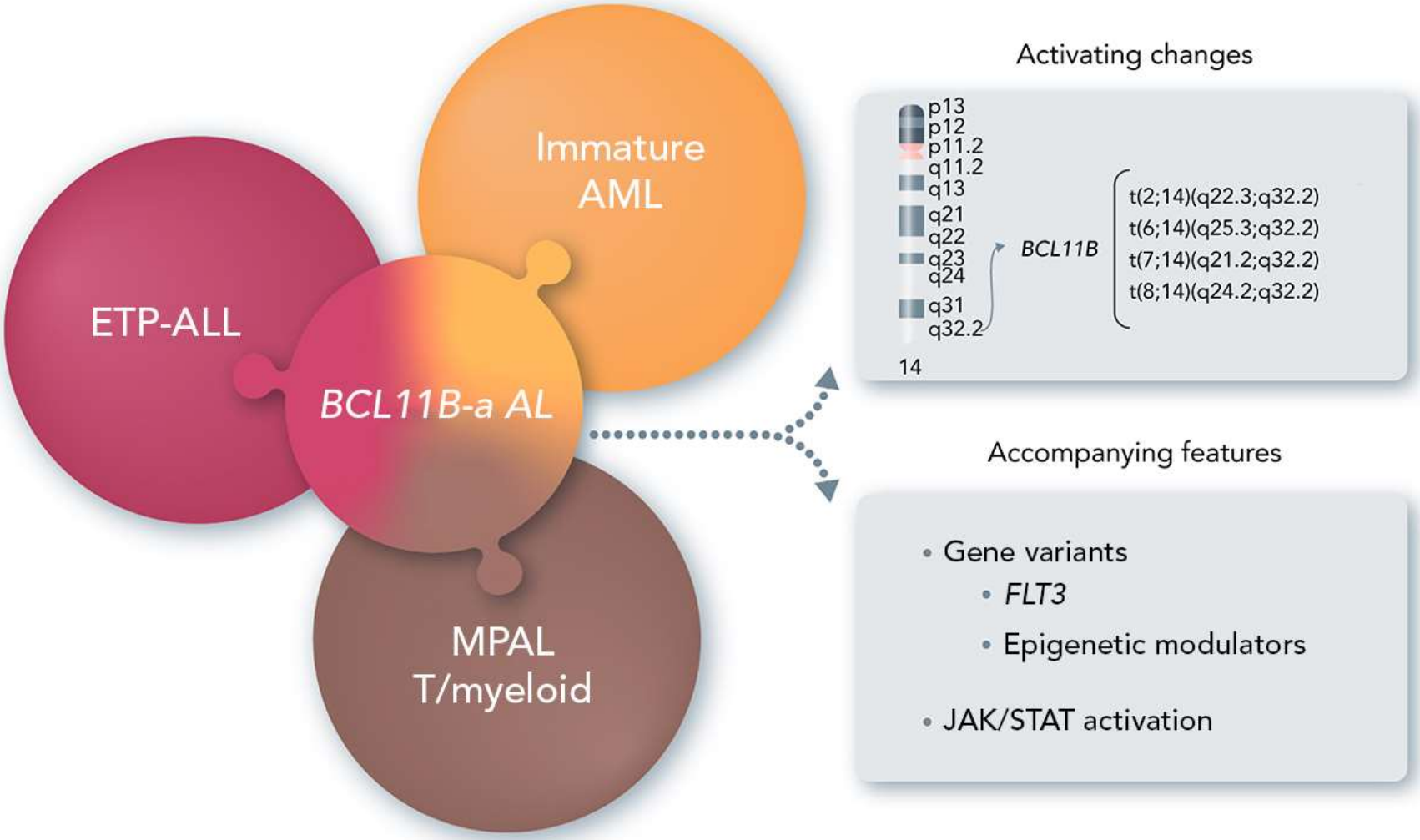


Fig. 1 Representation of the gene structure, domains and molecular pathwaysinvolved in the differentiation of neurogenesis and lymphocytes. A Representation ofthe gene structure and domain of BCL11B. The positions of the start and end ofthe amino acid positions of the exons and domains were captured from uniprot database (www.uniprot.org). **B** Representationof the molecular pathways involved in the differentiation of neurogenesis (right) and lymphocytes (left).

BCL11B ET HÉMOPATHIES AIGUËS



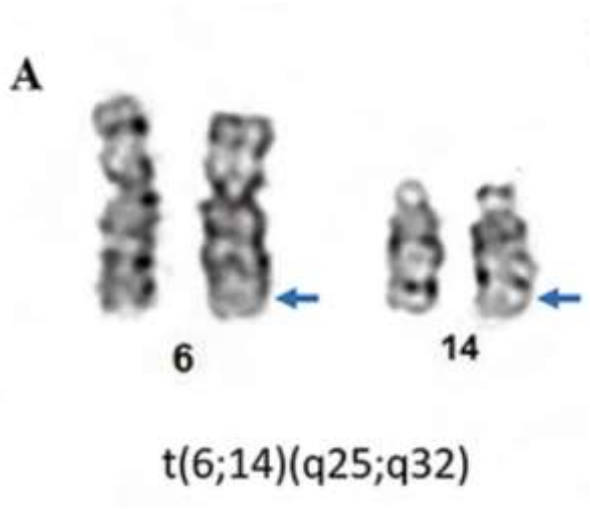
BCL11B DANS LES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES = LAM ET LA DE LIGNÉE AMBIGUË

OMS 2022

- **LAM avec maturation minimale**
  - Environ 30% de cette catégorie
  - t(2;14)(q22;q32) *ZEB2*::*BCL11B* (transcrit de fusion)
  - t(8;14)(q32;q24) *CCDC26*::*BCL11B*
  - t(6;14)(q25;q32) *ARID1B*::*BCL11B*
  - t(7;14)(q21;q32) *CDK6*::*BCL11B*
  - Mutations associées *FLT3-ITD*
  - Pas de pertinence clinique de détecter ces remaniements à ce jour
- **LA de lignée ambiguë avec remaniement de *BCL11B***
  - Surexpression de la protéine BCL11B
  - Autre mécanisme : amplification dans la région en amont de *BCL11B*

ICC 2022

- RAS



BCL11B DANS LES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES = LALT

OMS 2022

- **Lymphome/leucémie lymphoblastique T NOS**
  - délétion ou inactivation de gène suppresseurs de tumeurs dont *BCL11B*
- **Lymphome/leucémie lymphoblastique précurseur T précoce (ETP)**
  - diminution de l'expression de BCL11B

ICC

- **Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T précurseurs précoces (ETP) avec réarrangement de *BCL11B***

Translocation décrites dans les LAL-T
t(5;14)(q35;q32) BCL11B-TLX3
t(5;14)(q35;q32) BCL11B-NKX2-5
t(7;14)(p15;q32) BCL11B-HOXA
inv(14)(q11q32) BCL11B-TRD
inv(14)(q13q32)/t(14;14)(q13;q32) NKX2-1-BCL11B

CONCLUSION

- *BCL11B* = « gardien du destin » des cellules T
- Remaniement en 14q32 = penser à ce gène dans les LAM immatures, les LA de lignée ambiguë et les LAL-T +/-ETP
- Anomalies pas toujours visibles au caryotype
  - présence de translocations avec plusieurs partenaires décrits à ce jour
- Présence aussi de mutations/délétions
- Conséquences de ces anomalies = variable selon le contexte
  - oncogène avec une surexpression de BCL11B dans les progéniteurs précoces ou les cellules souches (LAM/LALA/LAL-T ETP)
  - gène suppresseur de tumeurs avec inactivation (mutation/délétion) dans une LAL-T « typique »

BIBLIOGRAPHIE

- García-Aznar JM, Alonso Alvarez S, Bernal Del Castillo T. Pivotal role of BCL11B in the immune, hematopoietic and nervous systems: a review of the BCL11B-associated phenotypes from the genetic perspective. Genes Immun. 2024 Jun;25(3):232-241. doi: 10.1038/s41435-024-00263-w. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38472338; PMCID: PMC11178493 = *revue sur BCL11B et sur les conséquences des mutations dans un contexte constitutionnel*

- Di Giacomo D, La Starza R, Gorello P, Pellanera F, Kalender Atak Z, De Keersmaecker K, Pierini V, Harrison CJ, Arniani S, Moretti M, Testoni N, De Santis G, Roti G, Matteucci C, Bassan R, Vandenberghe P, Aerts S, Cools J, Bornhauser B, Bourquin JP, Piazza R, Mecucci C. 14q32 rearrangements deregulating BCL11B mark a distinct subgroup of T-lymphoid and myeloid immature acute leukemia. Blood. 2021 Sep 2;138(9):773-784. doi: 10.1182/blood.2020010510. PMID: 33876209; PMCID: PMC8513670 = *article sur les anomalies de BCL11B, en insistant sur celles qui ont pour conséquence une surexpression du gène*

- Dourthe ME, Andrieu GP, Potier A, Balducci E, Guerder J, Simonin M, Courtois L, Petit A, Macintyre E, Boissel N, Baruchel A, Asnafi V. The oncogenetic landscape and clinical impact of *BCL11B* alterations in adult and pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2023 Nov 1;108(11):3165-3169. doi: 10.3324/haematol.2022.282605. PMID: 36891734; PMCID: PMC10620567 = *description des altérations de BCL11B dans les LALT plutôt « classique » mais mise en avant du caractère oncogène/gène suppresseur en conclusion*

- Przybylski GK, Przybylska J, Li Y. Dual role of *BCL11B* in T-cell malignancies. Blood Sci. 2024 Sep 17;6(4):e00204. doi: 10.1097/BS9.0000000000000204. PMID: 39295773; PMCID: PMC11410336. = *revue sur la dualité oncogène/gène suppresseur de BCL11B dans les hémopathies T*

Merci à Pascale Cornillet-Lefebvre pour la sélection des articles