

**PROLIFERATION DE CELLULES DENDRITIQUES
PLASMACYTOÏDES MATURES ASSOCIEE A UNE
HEMOPATHIE : MPDCP
*anomalies cytogénétiques***



Victoria Raggueneau

Laboratoire d'hématologie/cytogénétique
Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay

HDM

2016: Monsieur M, à 53 ans

Myélome multiple IgA kappa stade III osseux, t(4;14)+

inclusion dans le protocole CASSIOPEIA bras standard

VTDX3 puis recueil CSP avec EDX de mobilisation

autogreffe en juin 2017 (RCs)

consolidation par 2xVTD puis Daratumumab x8 en entretien

13/11/2019, dernière cure Daratumumab

Examen clinique : pétéchies, pas de Sd tumoral

Anémie macrocytaire arégénérative

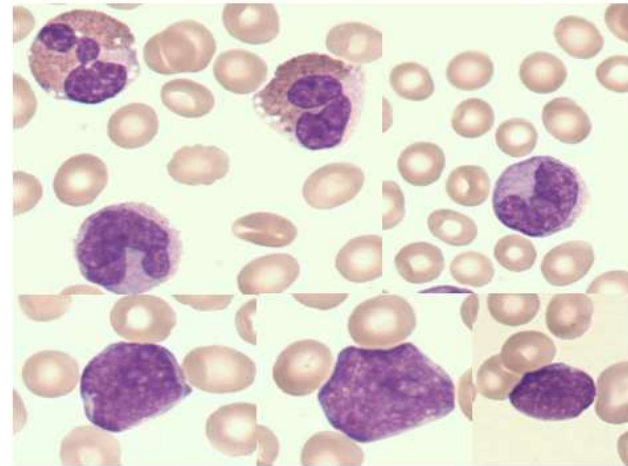
(7,4 g/dL, VGM 102fl))

Thrombopénie (20 G/L)

Monocytose (3,7 G/L)

Hyperéosinophilie (1,78 G/L)

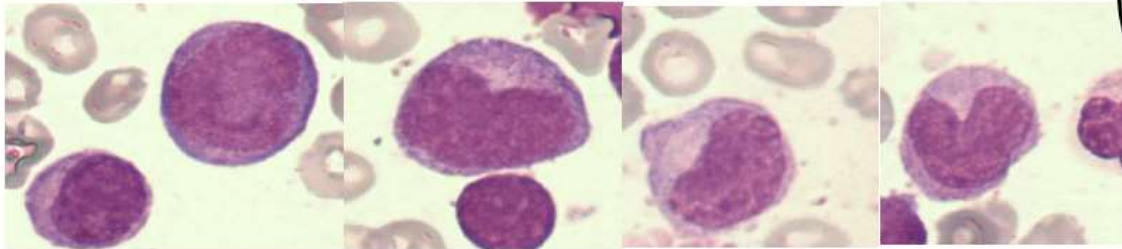
5% de blastes circulants indifférenciés



Myélogramme

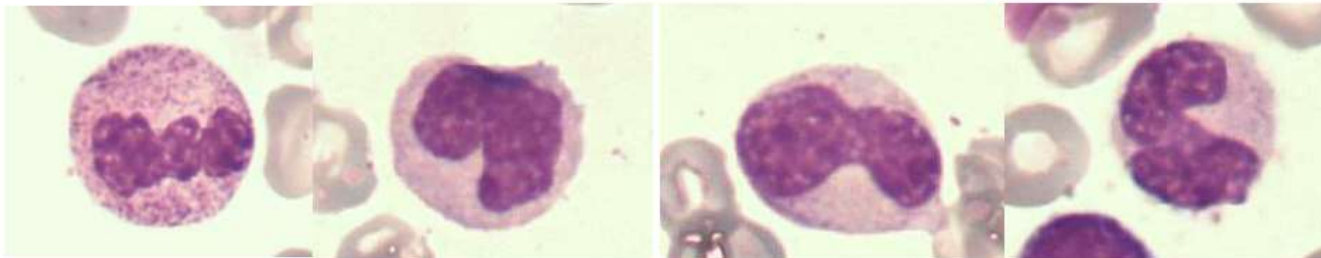
Moelle de richesse très augmentée, granuleuse avec un excès de monocytes, et de blastes indifférenciés.
Dysgranulopoïèse (dégranulation)
sans excès de plasmocytes.

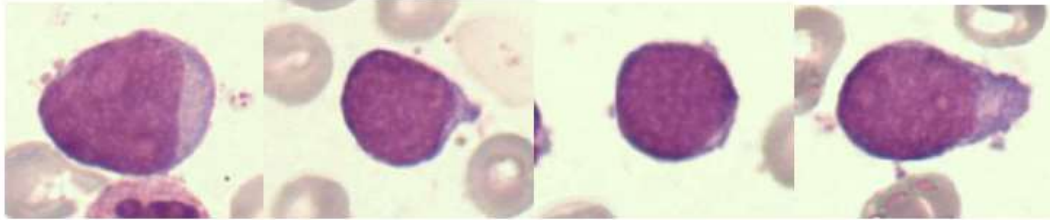
- **Hyperplasie monocytaire**



SMP/SMD
LMMC?

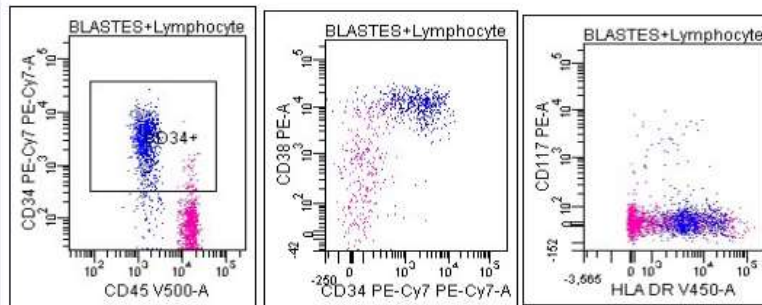
- **Dysgranulopoïèse**



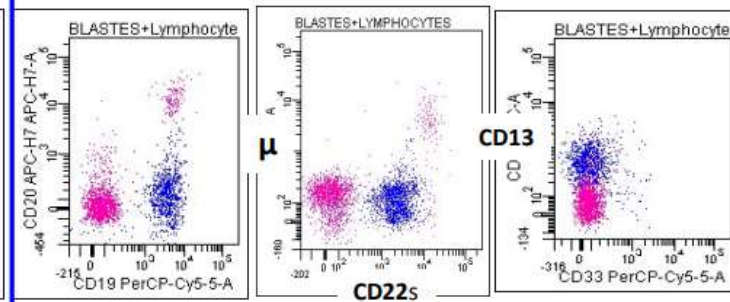


13% de
lymphoblastes B

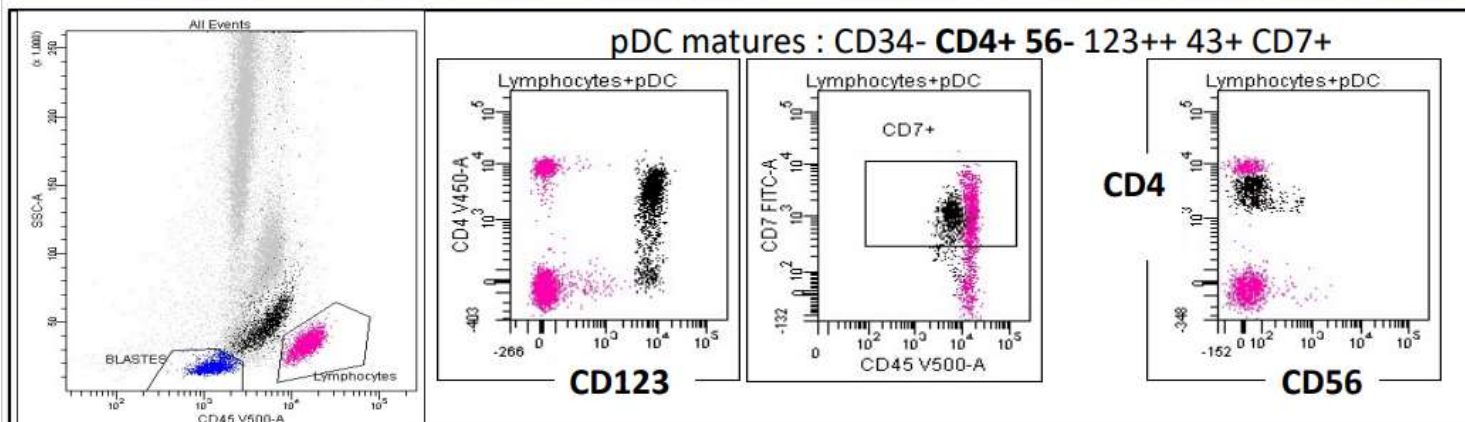
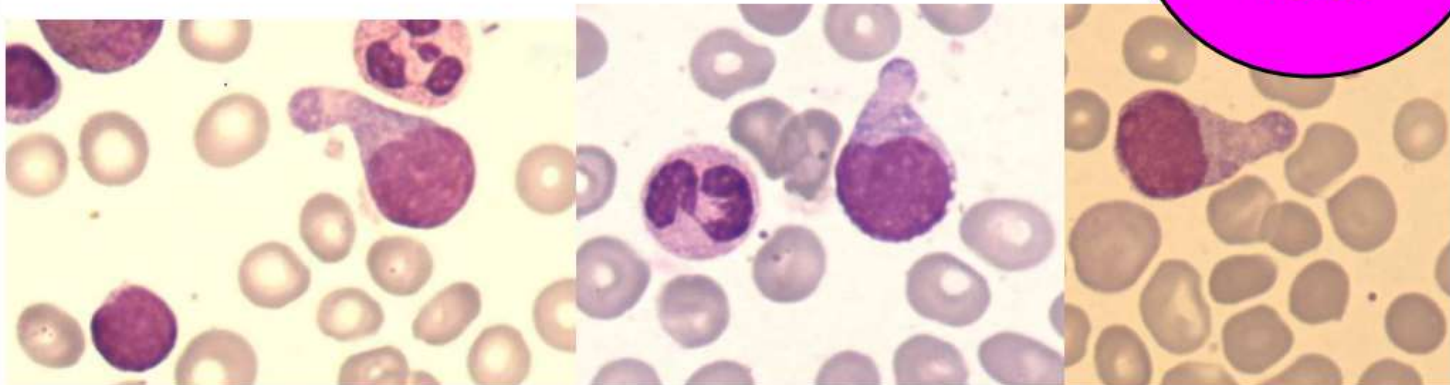
Identification de la population blastique :
CD45+faible Tdt+ CD34+ CD38+ HLA DR+
CD117-



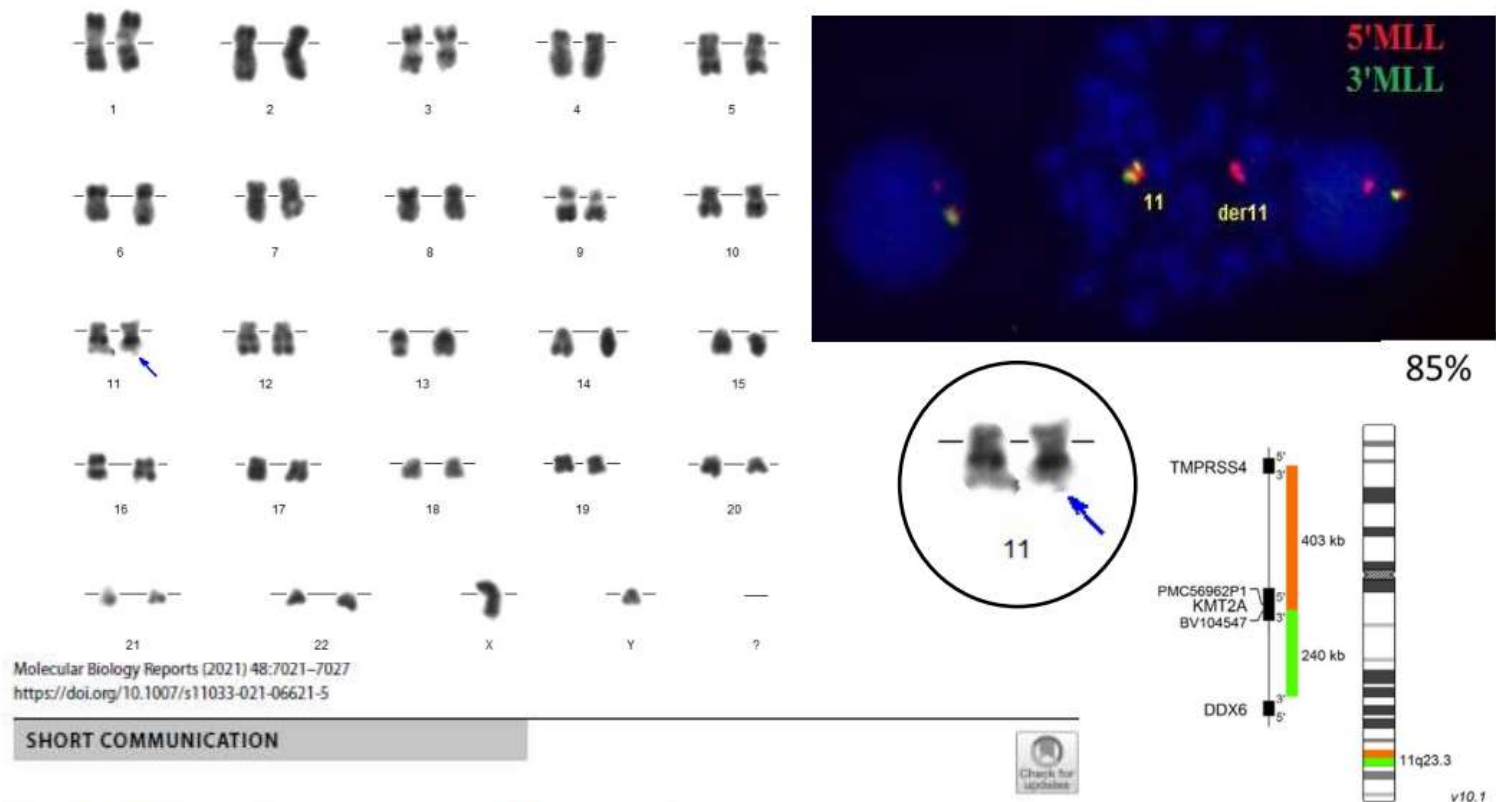
CD19+ 22+ 20- μ - 10- $\rightarrow$ Lymphoblastes pro B
CD13+ $\rightarrow$ Marqueur aberrant



8%
Prolifération
de pDC
matures



Centre de référence Besançon: BADLAMP+ CD303+ CD340+ FCER1+ cTCL1-



KMT2A-ARHGEF12, a therapy related fusion with poor prognosis

Nada Assaf¹ · Raphael Liévin^{2,3} · Fatiha Merabet^{2,3} · Victoria Raggueneau⁴ · Jenifer Osman⁴ · Rathana Kim^{5,6} · Francine Garnache⁷ · Mariella D'Angiò⁸ · Patrizia Larghero⁹ · Claus Meyer⁹ · Rolf Marschalek⁹ · Philippe Rousselot^{2,3} · Christine Terré¹

Identification du partenaire de fusion: The MLL recombinome of acute leukemias in 2017, Marschalek et al Leukemia 2018

ARHGEF12 is located on chromosome 11 (11q23.3), telomeric to *KMT2A*

NGS:

NRAS_{G13D} (VAF 49%),

DNMT3_{AN757D} et **R792** (VAF 47%, 48%)

RUNX1_{F136C} (48%)

BCR ABL- ASXL1-

Myélome
multiple en
rémission

LMMC
Monocytose >3
mois

13%
Blastes
lymphoïdes
B

Phénotype anormal
pro B CD13+
IG/TCR –
Maladie uniquement
médullaire (TEP)

8%
Prolifération
de pDC
matures
CD56-

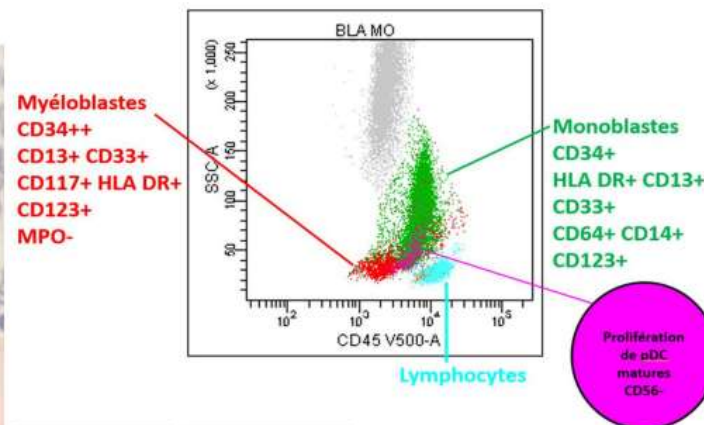
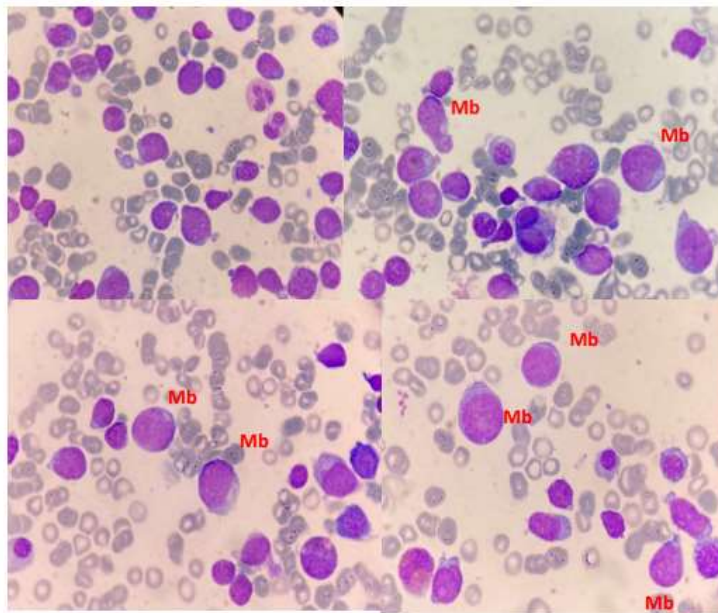
KMT2A-ARHGEF12
85%

Mature pDC Prolifération (MPDCP): prolifération de pDC matures associée à une autre hémopathie: LMMC + prolifération lymphoblastique B

Evolution:

3 cures TAGRAXOFUSP (prot TD+IL3→ CD123) en ATU→ sans amélioration hématologique
Décision d'un traitement d'induction de 2ème ligne selon le protocole LpDessai-01*

Myélogramme d'évaluation: persistance cytopénies+++ Moelle riche 53% de blastes

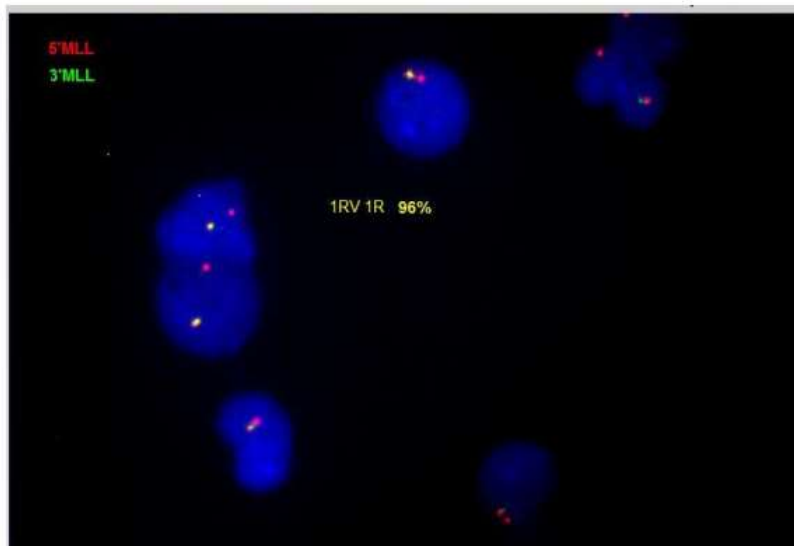


Présence de 3% blastes CD19faible
CD13+CD22+ CD79ac+ TdT+ CD10- μ-

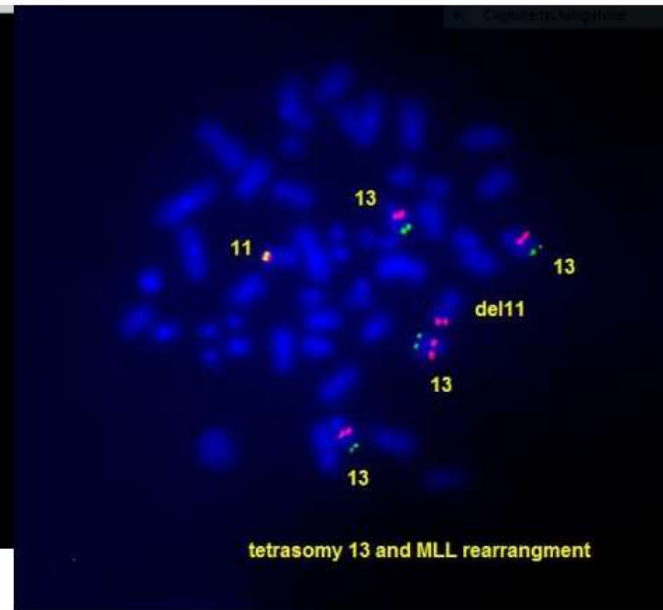
*Méthotrexate, L-asparaginase, Idarubicine et Dexaméthasone



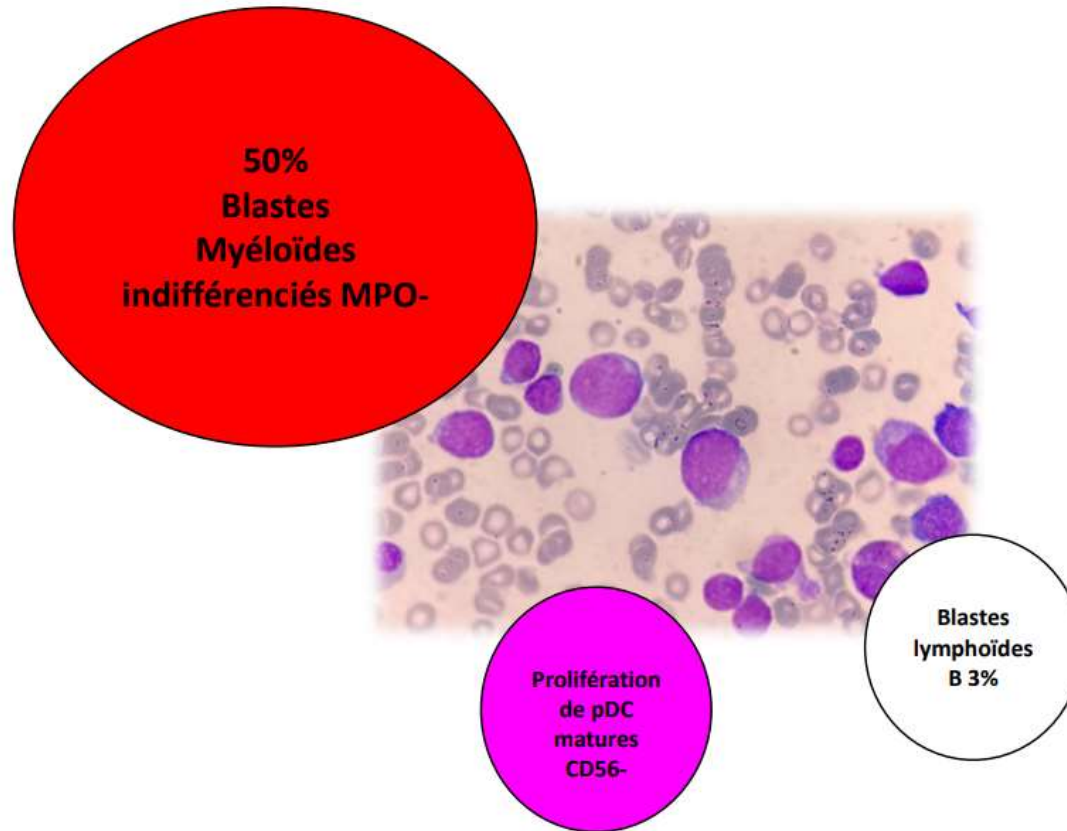
48,XY,+13,+13[1]/49,sl,+13[1]/46,XY[18]



MLL



KMT2A 5' et KMT2A 3'
DLEU1/13q14.2 *LAMP1/13q34*.
 45% des noyaux



Mature pDC Prolifération (MPDCP): prolifération de pDC matures associée à une autre hémopathie → pDC-AML ou LAM KMT2A+

Problème diagnostique?

LMMC+pDC

pDC-AML



OMS 2016



- **LpDC/BPDCN** (*blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) : entité spécifique, Leucémie aiguë
- **Rare** : <1% leucémies aiguës, incidence 0,04/100000 hab/an, France : 30 cas/an
- 1000 cas décrit littérature
- ✦ **Sujet âgé** : Age médian : **60-70 ans**, 2 pics incidence (<20 ans, >60 ans)
- ✦ **Prédominance masculine** Sex ratio H/F (2-4/1)



- **MPDCP : Mature pDC prolifération**

1983 : plasmacytoid T cell lymphoma

Excès de pDCs **Matures**



LMMC-pDC



Khouri et al., 2002
Vermi et al., 2004
Orazi et al., 2006
Vitte et al., 2012
Lucas et al., 2019

LAM-pDC



100 cas décrits

Dargent et al., 2011
Wang et al., 2018
Dalland et al., 2020
Huang et al., 2020
Hamadeh et al., 2020
Rickermann et al., 201.

SMP-pDC

Inselmann et al., 2018
Vermi et al., 2004
Wang et al., 2018

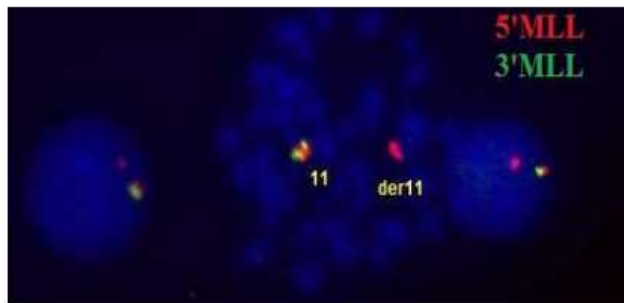
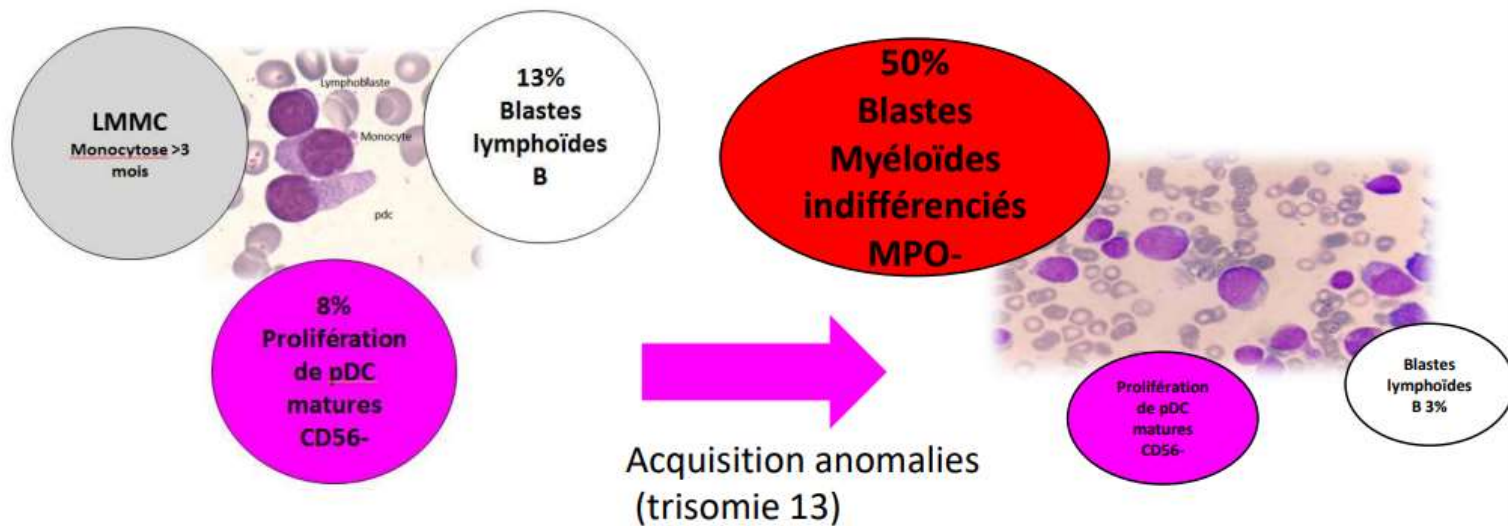
SMD-pDC

Chen et al., 2003

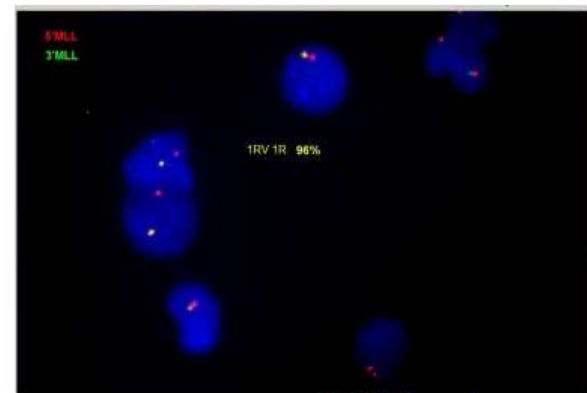
Lymphoïdes ? Harvell et al., 2000

- LLC/LL Khan et al., 2001
- M Waldenström Milley et al., 2016

Images F Garnache Ottou



85% des noyaux
KMT2A-ARHGEF12



96% des noyaux
KMT2A-ARHGEF12

Plasmacytoid dendritic cells proliferation associated with acute myeloid leukemia: phenotype profile and mutation landscape

HAEMATOL/2020/253740

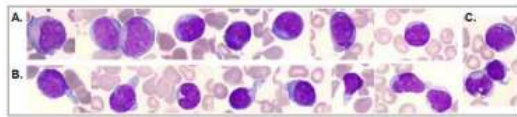


Figure 1. Morphologies and immunophenotypes of populations of interest. A,B,C: Representative morphologic aspects of peripheral blood smears from patient N1 (Magnification x200). A: blast cells are medium sized with a high nuclear/cytoplasmic ratio, fine chromatin with prominent nucleoli. Cytoplasm is basophilic with some rare azurophilic granulations. B: pDC are smaller with more mature chromatin. The cytoplasm is less basophilic without granulation but sometimes pseudopodia and small vacuoles under the cytoplasmic membrane. C: A blast cell (top), a pDC with sometimes pseudopodia and small vacuoles under the cytoplasmic membrane.

15 LAM pDC

Réseau National : ROMI

Leucémies à cellules Dendritiques plasmocytoides et Hélopathies avec pDC



depuis 2004- 41 Centres hospitaliers

Aide diagnostic/suivi- Collection biologique (DC 2008-2016), CPP 2016

2021 : Laboratoire de biologie médicale de référence

Cytologie (F Garnache Ottou, Besançon); anatomopathologie (T Petrella, T Molina), cytométrie (F Garnache Ottou, S Bichle, T Fournet, A Roggy, Besançon); Biologie moléculaire (F Renosi, Besançon; M Gallan-Dijon, F Jordin, Rouen); cytogénétique (C Lefebvre Grenoble)

LpDC, n=234

8- 20 ans : 11%

21-59 ans : 21%

>60 ans : moy: 73 ans

H/F: 5,8/1

LAM-pDC, n=70

12- 20 ans : 1 cas (1,4%)

21-59 ans : 19%

>60 ans : moy: 73,8 ans

H/F: 3,5/1

Table 1. Clinical and biological features of the cohort.

Patient number	Age (y)	Gender	Material	WHO classification	FAB classification	Secondary (yes/no)	Prior therapy	Extramedullary lesions	Anatomopathology of extramedullary lesions	Karyotype	FISH KMT2A (11q23)	pDC contingent
N13	87	F	PB	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		no	ND	46,XX[20]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N16*	59	M	BM	AML-MRC	M0 AML	no		no	ND	46,XY,del(7)(q36)[8]/46,XY[1]	ND	CD34 ⁺
N2	77	M	BM	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		yes/cutaneous	AML	46,XY	no anomaly detected	CD34 ⁺
N20	71	M	BM	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		no	ND	45,X,-Y[20]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N19	70	F	BM	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		no	ND	46,XX[20]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N8	64	M	BM	AML with KMT2A(MLL) rearrangement and mutated RUNX1	M0 AML	no		yes/cutaneous	AML	46,XY[20]	rearranged	CD34 ⁺
N1	82	F	PB	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		no	ND	47,XX,+13[13]/46,XX[7]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N9*	70	M	BM	AML-MRC	M0 AML	Neutropenia and thrombocytopenia, granulocytic dysplasia ²	Therapeutic abstention, monitoring	yes/cutaneous	pDC	46,X,-Y,+13[11]/46,XY[23]	ND	CD34 ⁺
N11	68	M	BM	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		yes/cutaneous	pDC	47,XY,+13[21]/46,XY[11]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N7	79	M	BM	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		yes/lymph nodes	ND	46,XY	ND	CD34 ⁺
N12	55	M	BM	AML with mutated RUNX1	M0 AML	no		no	ND	46,XY[30]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N36	52	M	BM	AML without maturation	M1 AML	no		no	ND	46,XY[28]	no anomaly detected	CD34 ⁺
N14	85	M	BM	AML-MRC	M4 AML	CMMML	Therapeutic abstention, monitoring	no	ND	46,XY,-7,+mar[18]/46,XY[4]	ND	CD34 ⁺
N34*	73	M	PB	AML-MRC	M4 AML	CMMML	Hydroxyurea	no	ND	46,XY[20]	ND	CD34 ⁺
N35	65	M	BM	AML with mutated NPM1 and KMT2A(MLL) rearrangement	M5 AML	MDS/MPN	Therapeutic abstention, monitoring	no	ND	46,XY[20]	rearranged	CD34 ⁺

HAEMATOL/2020/253740

MYELOID NEOPLASIA

Plasmacytoid dendritic cell expansion defines a distinct subset of *RUNX1*-mutated acute myeloid leukemia

Wenbin Xiao,^{1,2} Alexander Chan,¹ Michael R. Waarts,² Tanmay Mishra,² Ying Liu,¹ Sheng F. Cai,^{2,3} Jinjuan Yao,⁴ Qi Gao,¹ Robert L. Bowman,² Richard P. Koche,⁵ Isabelle S. Csete,² Nicole L. DelGaudio,² Andriy Derkach,⁶ Jeeyeon Baik,¹ Sophia Yanis,¹ Christopher A. Famulare,⁷ Minal Patel,⁷ Maria E. Arcila,^{1,4} Maximilian Stahl,² Raajit K. Rampal,^{2,3} Martin S. Tallman,² Yanming Zhang,⁸ Ahmet Dogan,¹ Aaron D. Goldberg,³ Mikhail Roshal,¹ and Ross L. Levine^{2,3,5,7}

¹Department of Pathology, Hematopathology Service, ²Human Oncology and Pathogenesis Program, Molecular Cancer Medicine Service, ³Department of Medicine, Leukemia Service, ⁴Department of Pathology, Molecular Diagnostic Laboratory, ⁵Center for Epigenetics Research, ⁶Department of Epidemiology-Biostatistics, ⁷Center for Hematologic Malignancies, and ⁸Department of Pathology, Cytogenetics Laboratory, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Blood® 11 MARCH 2021 | VOLUME 137, NUMBER 10

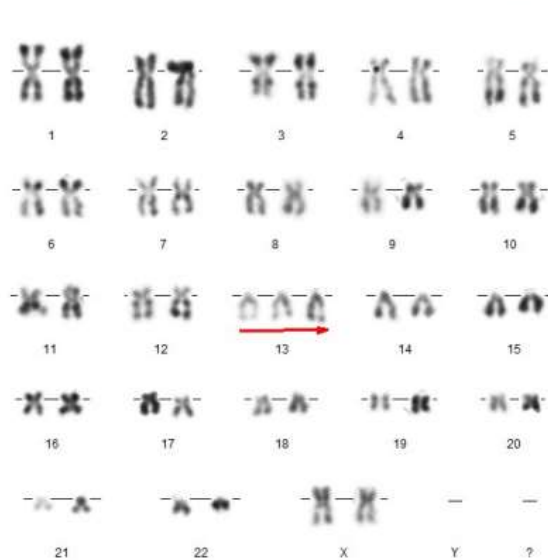
and 22%, respectively). The most common abnormality was del7 (5/40; 13%). Only 3 of 40 (7.5%) had trisomy 13. Thirty of 37 patients with pDC-AML (81%; unable to evaluate in 5 patients) had adverse risk based on European LeukemiaNet stratification compared with 35 of 99 (35%) in the AML cohort ($P < .0001$). Twenty-one of 42

40 patients (37 patients pronostic défavorable ELN)

RUNX1 (70%) of patients with pDC-AML. *SRSF2*, *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A*, *NRAS*, *PHF6*, *IDH1*, *SF3B1*, *TP53*, *FLT3*

LAM + trisomie 13: rechercher des pDC matures CD4+CD56-?

Trisomie 13 isolée au caryotype



Mme G, 93 ans LAM0 (hôpital PSG)

Cytologie sanguine: Nette blastose constituée de blastes d'allure indifférenciée, de taille et de rapport nucléocytoplasmique variables, à noyau parfois irrégulier, sans granulations, ni corps d'Auer mais avec parfois des alignements de micro-vacuoles cytoplasmiques.

C Settegrana « ce qui veut dire dans ma tête pourquoi pas des PDC. En rejetant un coup d'œil au frottis, il y a de rares cellules avec un cytoplasme en raquettes ».

→ Réalisation d'un immunophénotypage sanguin en faveur d'un contingent de pDC matures: LAM pDC

Mme D, 59 ans LAM0 (hôpital CHV)

→ Cytologie et CMF mise en évidence de pDC matures en relecture (<1%).

BM: RUNX1+