
Association de Biologie Praticienne

70 avenue des Gobelins 75013 PARIS - Tél : 01 43 31 94 87 - Fax : 01 43 37 39 92

Email : secretariatbp@orange.fr

Confrontations en Cytologie hématologique

Pr Marc Zandecki & Dr Franck GENEVIEVE - CHU d'Angers – www.hematocell.fr.st

Année 2012 – Correction du 2ème envoi (Mai 2012)

Les « Confrontations en hématologie cellulaire » évoluent :

Le premier dossier est orienté "accréditation/habilitation" et devrait correspondre à ce que demandent nos instances pour remplacer le contrôle national de qualité (CNQ). Ce dossier reçoit une note (A à E), que vous allez recevoir par un Email spécifique. Veillez à ce que l'adresse mail soit celle qui corresponde à vos besoins (adresse du labo, ou adresse personnelle).

Les trois autres dossiers sont orientés " formation continue " : vous avez la réponse à votre hypothèse diagnostique après saisie de votre réponse. En fin d'année un document de synthèse qualifiant votre participation vous sera envoyé.

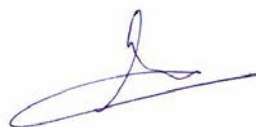
Si vous ne disposez pas de suffisamment de temps pour répondre aux 4 dossiers de chaque confrontation, il est impératif que vous rendiez un résultat au moins pour le premier dossier de chaque envoi, car c'est la note de ce dossier qui sera transmise aux instances et utilisée en lieu et place de celle du CNQ.

A la lecture des résultats de cette confrontation il apparaît que, sans doute par souci de la recherche du diagnostic dans sa forme la plus aboutie, la hiérarchisation des priorités a parfois été mise au second plan. Notre rôle de Biologistes est d'agir rapidement devant une urgence biologique autant que médicale.

Merci pour votre participation soutenue, et bien confraternellement.

Dr Franck GENEVIEVE

Pr Marc ZANDECKI



Résultats statistiques : 339 réponses /394 inscrits

2012 2-1 : Agranulocytose, dans le cadre du suivi d'une maladie de Waldenström

Exposé du cas (rappel) :

Cette patiente de 71 ans présente une maladie de Waldenström diagnostiquée il y a 8 ans, qui a reçu une chimiothérapie il y a 4 ans et est en rémission hématologique depuis. Elle est suivie chez vous tous les 6 mois pour une éventuelle ascension du pic IgM et/ou l'apparition de cytopénies. Elle souffre par ailleurs d'une tendinopathie chronique (jambe gauche). Il y a 4 mois le pic monoclonal était à 21 g/L, en augmentation de 4 g par rapport à l'examen précédent. Il est décidé de contrôler 3 mois plus tard : le pic monoclonal a un peu augmenté (23 g/L) (protidémie = 78 g/L), et l'hémogramme montre : leucocytes = 4.1 G/L avec neutropénie (PNN = 0.7 G/L), hémoglobine = 12.1 g/dL, VGM = 94 fL, CCMH = 33 g/dL ; PLT = 202 G/L. Un contrôle est décidé le mois suivant. L'hémogramme (ce jour) est le suivant : leucocytes = 2.89 G/L ; hémoglobine = 11.8 g/dL ; VGM et CCMH inchangés ; Plaquettes = 192 G/L. L'automate signale : scattergramme leucocytaire anormal (« absence de nuage granulocytes »), et « présence de lymphocytes atypiques ». Un contrôle sur lame est nécessaire. La protidémie a augmenté d'1 g/L, et l'électrophorèse des protéines montre un pic à 22 g/L.

Réalisez la formule leucocytaire ; proposez une hypothèse diagnostique (1 seule). Une démarche particulière est-elle à envisager ?

Tous les biologistes (sauf 3) ont clairement retrouvé un nombre de neutrophiles très bas (< 5%) ce qui, compte tenu du nombre faible de leucocytes, correspond à une agranulocytose (par définition < 0.5 G/L). Ensuite, selon les biologistes, une étude (trop?) méticuleuse des cellules restantes a induit diverses démarches aboutissant à diverses propositions diagnostiques (cf tableau ci-dessous). Le message d'urgence extrême [agranulocytose quasi-totale] a de ce fait été souvent éludé.

Barème de notation:

Note A : diagnostic d'agranulocytose, proposé par 53 % des biologistes. La même note a été donnée quand le diagnostic proposé était "maladie de Waldenström, agranulocytose" (15 % des biologistes).

Note B : réponse plus ambiguë : il fallait prendre "un peu de recul" pour trouver la mention d'agranulocytose et/ou d'urgence, mais le résultat n'égarait ni le diagnostic ni l'urgence.

Note C : un autre diagnostic était proposé (leucémie aiguë, lymphome à grandes cellules, lymphome, ...) et la mention de neutropénie ou d'agranulocytose apparaissait +/- clairement dans les commentaires;

Note D : propositions égarant et le diagnostic et son caractère d'urgence.

Note E : pas de résultat reçu.

Remarques:

- La diversité des réponses a rendu difficile le traitement informatique de ce dossier. Il était demandé 1 seule réponse, et plus de la moitié des biologistes a proposé 2, voire 3 réponses, ou parfois uniquement une réponse en forme libre, dans laquelle on pouvait interpréter le diagnostic de plus d'une manière...

- Si l'ABP était retenue à partir de 2013 comme l'un des prestataires du contrôle national de qualité, nous n'aurions pu mettre la note A qu'à 53 % de bonnes réponses, c'est à dire celles de premier rang.

- En pratique, mettons-nous à la place du médecin généraliste ou hospitalier qui n'aurait pas été prévenu en urgence d'une agranulocytose chez l'un de ses patients...

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	E-T
Polynucléaires neutrophiles	1 %	0	99	2,37	5,76
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0	2	0,06	0,24
Polynucléaires basophiles	1 %	0	3	0,11	0,34
Lymphocytes	49 %	0	91	53,00	10,47
Monocytes	45 %	0	71	38,76	12,73
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	4 %	0	47	1,09	4,75
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	7	0,09	0,51
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	8	0,06	0,49
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	24	0,10	1,43
Blastes	0 %	0	54	1,18	5,91
Cellules anormales	0 %	0	61	3,16	9,06

Diagnostic : analyse des réponses	Nombre	%
Agranulocytose	178	52,66
Suspicion de leucémie aiguë	4	1,18
Suspicion de leucémie aiguë myélomonocytaire (M4)	4	1,18
Suspicion de leucémie aiguë monoblastique (M5)	9	2,66
Lymphocytose réactionnelle	2	0,59
Dissémination sanguine d'un lymphome splénique à lymphocytes villeux	8	2,37
Dissémination Sg d'un lymphome zone marginale à lymphocytes non villeux	4	1,18
Leucémie à tricholeucocytes	5	1,48
Suspicion de macroglobulinémie de Waldenström	68	20,12
Leucémie à plasmocytes	4	1,18
Lymphocytose à lymphocytes binucléés	1	0,30
Dissémination sanguine d'un lymphome à grandes cellules	11	3,25
Syndrome mononucléosique	2	0,59
Plasmocytose réactionnelle	1	0,30
LLC forme proliférative	2	0,59
Leucémie proliférative	1	0,30
Dissémination sanguine d'un lymphome	26	7,69
Dissémination sanguine d'un lymphome folliculaire	1	0,30
Suspicion de syndrome myélodysplasique	10	2,96
Evolution blastique d'un syndrome myélodysplasique	2	0,59
Suspicion de leucémie myélomonocytaire chronique	18	5,33
Autre (préciser en clair)	28	8,28

2012 2-2 : Leucémie aiguë lymphoblastique T

Exposé du cas (rappel) :

Jeune adulte de 19 ans, sportif, qui se plaint depuis 3 semaines d'une baisse de performances lors des matches de football, et surtout de l'apparition il y a 24 heures de céphalées et d'un début de diplopie. L'examen clinique montre une hépatosplénomégalie majeure (rate débordant de 12 cm le rebord costal), sans adénopathie superficielle. L'hémogramme est le suivant : leucocytes = 297 G/L, hémoglobine = 5.7 g/dL, VGM = 87 fL, CCMH = 35 g/dL, PLT = 38 G/L. L'automate ne rend aucun résultat de formule leucocytaire. Que voyez-vous sur l'étalement sanguin ? **Avez-vous une hypothèse diagnostique à proposer ?**

Trois étapes pour la démarche diagnostique de ce dossier :

- savoir situer ce dossier dans un groupe pathologique : vous avez tous diagnostiqué une leucémie aiguë; c'était le point majeur et cela constituait la bonne réponse
- savoir, parmi les diverses LA, exclure une LA à promyélocytes : aucune réponse en ce sens
- éventuellement proposer une orientation diagnostique

Le diagnostic précis était vraiment difficile et nous avons eu nous aussi bien des difficultés, ce qui souligne que ce qui est difficile pour vous peut l'être également pour les experts. L'hypothèse la plus fréquemment proposée était celle de LA monoblastique, puis celle de leucémie aiguë, puis celle de LA Lymphoblastique. L'hypothèse de LAL a été associée dans la moitié des cas à l'hypothèse "Burkitt": l'ancienne LAL3, qui correspond au LNH Burkitt disséminé, est rarement très hyperleucocytaire au diagnostic (souvent 10 – 30 G/L).

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	4 %	0	19	5,17	2,30
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0	4	0,63	0,67
Polynucléaires basophiles	0 %	0	1	0,03	0,18
Lymphocytes	2 %	0	17	3,18	2,00
Monocytes	1 %	0	12	0,51	1,12
Lymphocytes hyperbaso (type MNI)	0 %	0	93	0,27	5,02
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,03	0,17
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,04	0,18
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	91	0,77	8,18
Blastes	93 %	0	98	87,06	17,49
Cellules anormales	0 %	0	93	2,28	13,86
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	4	0,24	0,58

Diagnostic : analyse des réponses	Nombre	%
Suspicion de leucémie aiguë	177	51,75
Suspicion de leucémie aiguë myéloblastique (M1 ou M2)	19	5,56
Suspicion de leucémie aiguë myélomonocytaire (M4)	17	4,97
Suspicion de leucémie aiguë monoblastique (M5)	182	53,22
Suspicion de leucémie aiguë lymphoblastique	101	29,53
Dissémination sanguine d'un lymphome à grandes cellules	3	0,88
Leucémie prolymphocytaire	2	0,58
Dissémination sanguine d'un lymphome	6	1,75
Autre (préciser en clair)	7	2,05
Suspicion d'érythroleucémie (M6)	1	0,29
Suspicion de syndrome myélodysplasique	1	0,29
Autres	4	1,16

2012 2-3 : Leucémie lymphoïde chronique et anémie microcytaire par carence martiale

Exposé du cas (rappel) :

Un hémogramme est réalisé chez cette patiente de 75 ans en raison d'un syndrome anémique: asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée pour des efforts modérés. Les symptômes sont ressentis depuis un mois environ ; hormis cela la patiente présente un bon état général, sans autre signe fonctionnel notable (absence de fièvre, de sueurs, de perte de poids récente). L'examen clinique retrouve un souffle mitral modéré et est par ailleurs sans particularité.

On retrouve dans ses antécédents : un cancer du sein localisé il y a 25 ans, traité par radiothérapie, et actuellement en rémission complète avec suivi annuel; un rétrécissement mitral ancien possiblement post-streptococcique (angines à répétition dans l'enfance) traité par valvuloplastie et AVK au long cours; une hypertension artérielle traitée; Son traitement actuel comporte PREVISCAN, CAPTOPRIL

Elle a présenté durant l'hiver deux bronchites traitées par antibiothérapie, sans recrudescence depuis. L'hémogramme est le suivant :

GB 27 G/l, GR 4.3 T/l, Hb 7.8 g/dl, VGM 66.3 fl, CCMH 27,4%, TCMH 18.1 pg, Plaquettes 251 G/l, reticulocytes 38 G/l

Quelle est la cause la plus probable de cette anémie ? Comment compléteriez-vous le bilan biologique et quelles investigations para-cliniques vous sembleraient utiles ?

Si la LLC est bien identifiée par la vaste majorité des participants (332/339) avec conseil d'un immunophénotypage lymphocytaire associé, la démarche diagnostique vis de l'anémie (microcytaire hypochrome et non régénérative) n'a abouti à proposer la carence martiale comme diagnostic étiologique le plus probable que pour 187 réponses (55%), l'anémie inflammatoire dans 35 réponses (10%). Dans la majorité des autres réponses, l'insuffisance médullaire du fait de la LLC est rendue seule responsable de l'anémie (mais la microcytose ne va pas) ou c'est le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune, complication de la LLC, qui est mis en avant (mais ni la microcytose ni le caractère arégénératif ne trouvent leur place dans ces propositions). Quelques propositions d'anémie hémolytique mécanique en relation avec la valve cardiaque, ou en faveur d'une hémoglobinopathie qu'il était plus difficile d'argumenter ici.

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	23 %	5	48	24,96	7,04
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0	69	0,34	3,75
Polynucléaires basophiles	0 %	0	3	0,08	0,32
Lymphocytes	74 %	0	95	71,16	12,33
Monocytes	3 %	0	6	1,82	1,16
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	1	0,00	0,05
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,01	0,12
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	0	0,00	0,00
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	0	0,00	0,00
Blastes	0 %	0	2	0,01	0,12
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	0	80	1,61	9,56
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	1	0,01	0,08

2012 2-4 : Leucémie polymphocytaire T

Exposé du cas (rappel) :

Cette patiente de 85 ans est hospitalisée pour un malaise rapporté à un trouble du rythme cardiaque et la pose d'un stimulateur cardiaque est envisagée.

Un hémogramme est réalisé à titre systématique lors de son admission :

GB : 57.9 G/l, GR : 3.77 T/l, Hb : 11.0 g/dl, VGM : 91.2 fl, CCMH : 32.0%, TCMH 29.2 pg, Plaquettes : 185 G/l

L'automate ne rend pas la formule et montre l'alarme « lymphocytes anormaux / lymphoblastes ? » : qu'en pensez-vous ?

Le diagnostic de leucémie polymphocytaire (B ou T ou non précisé) est proposé en première ou seconde hypothèse par 155 participants (46%), étayé par le caractère très souvent nucléolé des cellules. La proposition, tout à fait recevable également, de dissémination sanguine d'un LNH à petite cellules matures est mise en avant dans 139 réponses (41%), et dans la très grande majorité des propositions faites, c'est le LNH du manteau qui revient de loin le plus : c'est sans doute le principal diagnostic différentiel avec la leucémie polymphocytaire T et c'est l'immunophénotypage qui redresse dans bon nombre de cas le diagnostic final. Compte tenu de la présentation clinico-biologique et de la cytologie, le diagnostic de leucémie aigue lymphoblastique ou non différenciée convenait moins bien comme première hypothèse (32 réponses).

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	7 %	1	24	8,63	3,07
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0	6	0,79	0,83
Polynucléaires basophiles	0 %	0	9	0,23	0,64
Lymphocytes	91 %	0	95	28,45	33,32
Monocytes	1 %	0	83	3,83	6,50
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	79	0,38	4,92
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	3	0,02	0,22
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	3	0,02	0,19
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	77	0,23	4,19
Blastes	0 %	0	89	8,32	22,98
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	0	95	49,07	37,58
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	1	0,01	0,08

Dossier 2012-2/1: Agranulocytose

Données clinico-biologiques:

Cette patiente de 71 ans présente une maladie de Waldenström diagnostiquée il y a 8 ans, qui a reçu une chimiothérapie il y a 4 ans et est en rémission hématologique depuis. Elle est suivie chez vous tous les 6 mois pour une éventuelle ascension du pic IgM et/ou l'apparition de cytopénies. Elle souffre par ailleurs d'une tendinopathie chronique (jambe gauche). Il y a 4 mois le pic monoclonal était à 21 g/L, en augmentation de 4 g par rapport à l'examen précédent. Il est décidé de contrôler 3 mois plus tard : le pic monoclonal a un peu augmenté (23 g/L) (protidémie = 78 g/L), et l'hémogramme montre : leucocytes = 4.1 G/L avec neutropénie (PNN = 0.7 G/L), hémoglobine = 12.1 g/dL, VGM = 94 fL, CCMH = 33 g/dL ; PLT = 202 G/L. Un contrôle est décidé le mois suivant. L'hémogramme (ce jour) est le suivant : leucocytes = 2.89 G/L ; hémoglobine = 11.8 g/dL ; VGM et CCMH inchangés ; Plaquettes = 192 G/L. L'automate signale : scattergramme leucocytaire anormal (« absence de nuage granulocytes »), et « présence de lymphocytes atypiques ». Un contrôle sur lame est nécessaire. La protidémie a augmenté d'1 g/L, et l'électrophorèse des protéines montre un pic à 22 g/L.

Réalisez la formule leucocytaire ; proposez une hypothèse diagnostique (1 seule). Une démarche particulière est-elle à envisager ?

Résultats attendus:

- Agranulocytose

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	1 %	0.03
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0
Polynucléaires basophiles	1 %	0.03
Lymphocytes	49 %	1.4
Monocytes	45 %	1.3
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	4 %	0.1

Commentaire:

Pas de difficulté cytologique particulière : les neutrophiles sont très rares (morphologie sensiblement normale, si on a la chance d'en observer un), les lymphocytes parfois un peu « bleus », signe d'activation discrète, et quelques uns sont de véritables lymphocytes immunostimulés ; les monocytes ne présentent pas de particularité morphologique notable.

Il n'y a pas de cytopénies par ailleurs (anémie très modérée et chronique), et il n'y a pas de cellule « leucémique ou lymphomateuse », au moins sur le plan morphologique. L'absence de granulocytes nécessite une action rapide : une hospitalisation dans la demi-journée est indispensable.

En situation d'agranulocytose majeure, comme ici, le risque d'infection est de 100 % à 2 jours.

La patiente :

Une enquête attentive n'a pas permis de retrouver l'imputabilité particulière d'un médicament précis : parmi les huit médicaments que prend la patiente, certains quotidiennement (pour HTA), et d'autres occasionnellement (douleurs chroniques), aucun n'a été introduit dans les 6 mois précédents.

La ponction sternale est de richesse diminuée, non diluée, avec nombre normal de mégacaryocytes, retrouvant 1 % de myéloblastes, 3 % de promyélocytes, et aucune cellule plus mature dans la lignée granulocytaire ; des érythroblastes à tous stades de différenciation (1+9+27+23 = 60 %) ; 6% de plasmocytes, 6 % de monocytes, 16 % de lymphocytes, et 8 % de lymphocytes activés ou de lympho plasmocytes (évoquant autant un processus infectieux latent qu'une localisation lymphomateuse a minima). La biopsie Ostéo Médullaire (BOM) confirme l'aplasie isolée de la lignée granulocytaire, et une localisation minime du lymphome.

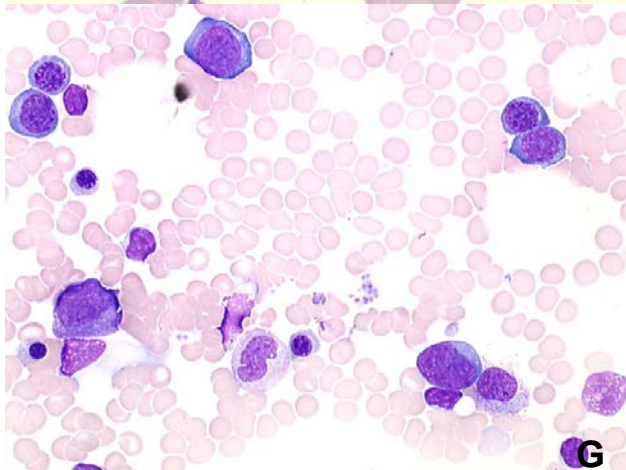
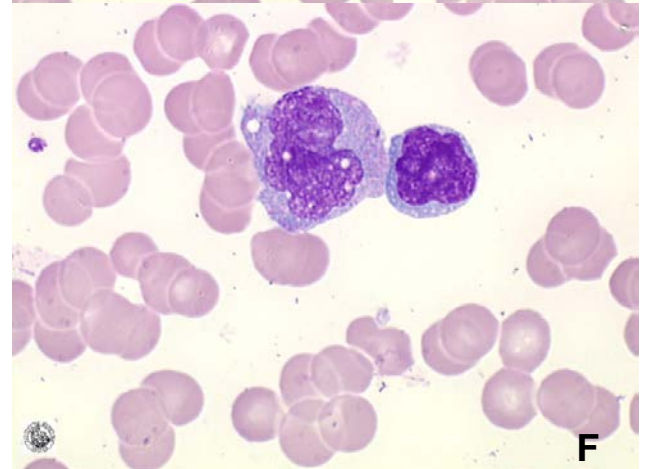
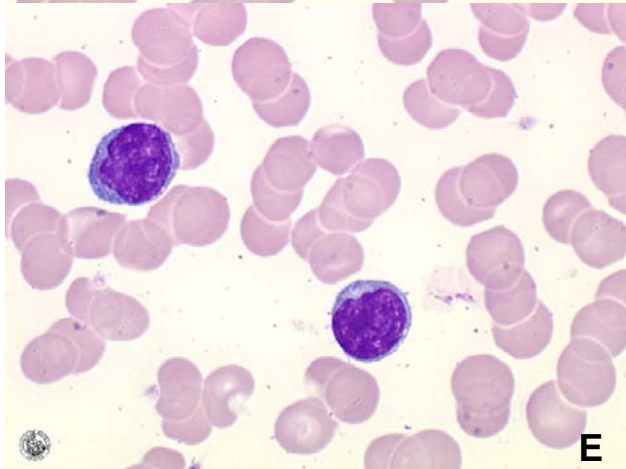
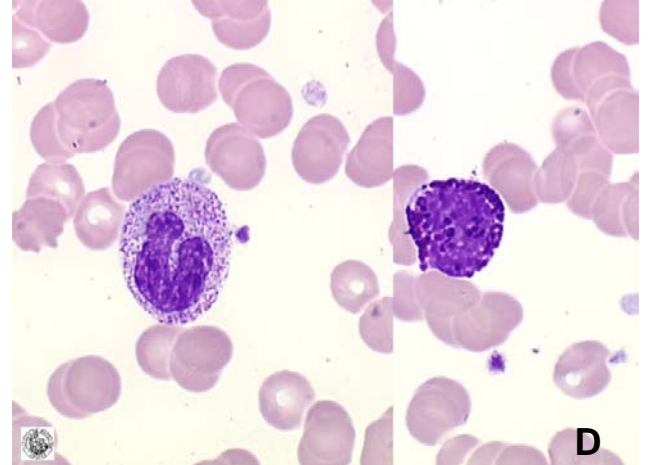
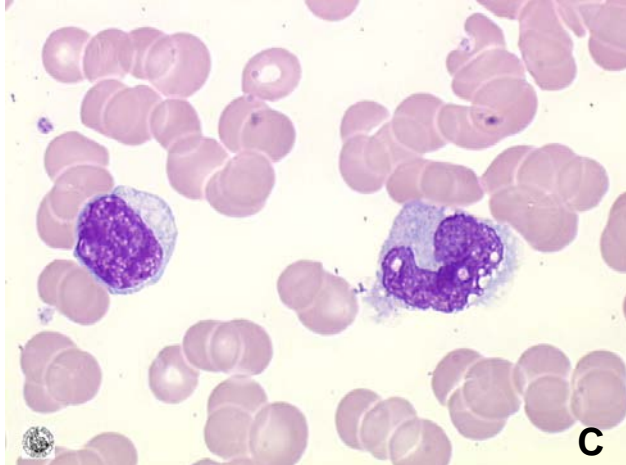
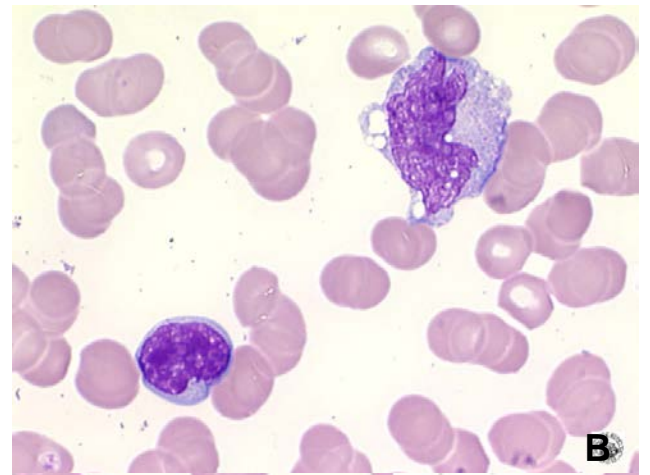
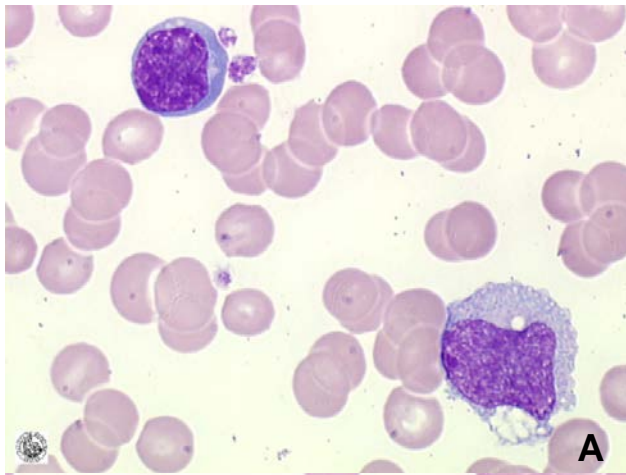
Hospitalisée en urgence, en isolement, la patiente recevra une polyantibiothérapie et du G-CSF (bien que l'indication ne soit pas une recommandation explicite dans ce cas, n'ayant pas prouvé son efficacité).

Sept jours plus tard les granulocytes réapparaissent dans le sang.

Une surveillance bi mensuelle de l'hémogramme est prescrite.

Dosage des IgM = 14. 2 g/L, a peu près stable depuis l'arrêt du traitement il y a 3 ans.

Bilan : situation d'urgence nécessitant une action très rapide de la part du laboratoire.



Dossier 2012-2/1: Agranulocytose

Les diverses cellules de l'étalement sanguin (A-F) sont pour leur quasi-totalité des lymphocytes et des monocytes, sans particularité morphologique, si on excepte quelques lymphocytes immunostimulés.

On observait chez cette patiente d'exceptionnels polynucléaires neutrophiles, et de rares polynucléaires basophiles (D).

Le myélogramme (G) est de richesse diminuée, et la lignée granulocytaire quasi - absente, réduite ici à 1% de myéloblastes et 3% de promyélocytes, sans cellule plus avancée dans la maturation. Les érythroblastes voient de ce fait leur nombre augmenté en valeur relative (60 %).

Dossier 2012-2/2: Leucémie aiguë lymphoblastique T

Données clinico-biologiques:

Jeune adulte de 19 ans, sportif, qui se plaint depuis 3 semaines d'une baisse de performances lors des matches de football, et surtout de l'apparition il y a 24 heures de céphalées et d'un début de diplopie. L'examen clinique montre une hépatosplénomégalie majeure (rate débordant de 12 cm le rebord costal), sans adénopathie superficielle. L'hémogramme est le suivant : leucocytes = 297 G/L, hémoglobine = 5.7 g/dL, VGM = 87 fL, CCMH = 35 g/dL, PLT = 38 G/L. L'automate ne rend aucun résultat de formule leucocytaire. Que voyez-vous sur l'étalement sanguin ? Avez-vous une hypothèse diagnostique à proposer ?

Résultats attendus:

- Leucémie aiguë lymphoblastique T
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Suspicion de leucémie aiguë

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	4 %	11.9
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	2 %	5.9
Monocytes	1 %	3.0
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	
Myélocytes neutrophiles	0 %	
Promyélocytes neutrophiles	0 %	
Blastes	93 %	276.2
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	

Commentaires morphologiques :

Les cellules anormales sont grandes, 2- 3 fois la taille d'un lymphocyte (voir images), avec un rapport N/C variable (0.6-0.9 selon les champs et les régions d'étalement), un noyau à chromatine fine sans irrégularité de contour (pas d'encoche profonde, pas de repli profond), et souvent 1 à 4 nucléoles (nets et de taille petite ou moyenne). Le cytoplasme est modérément basophile, sans granulations (environ 5-10% de cellules ont des vacuoles claires dispersées = globules lipidiques ou mitochondries). Un petit nombre de ces cellules sont beaucoup plus grandes, mais gardent la même silhouette morphologique que les cellules majoritaires.

Il existait d'occasionnels érythroblastes, sans dysgranulopoïèse (plutôt un aspect de polynucléaires d'infection, càd avec granules + nettement colorées).

Quel diagnostic proposer ?

Evoquer une leucémie aiguë ne posait pas de gros problème, surtout compte tenu de l'anémie et de la thrombopénie très sévères. Proposer un diagnostic cytologique précis était plus délicat : "leucémie aiguë sans signe de différenciation" pouvait convenir.

On pouvait évoquer une LA monoblastique, parce que quelques cellules semblaient un peu moins immatures avec un noyau monocytoïde, et quelques grandes cellules pouvaient évoquer des monoblastes. Habituellement le nucléole des monoblastes est volumineux, unique et +/- centro nucléaire.

Pourquoi pas un lymphome à grandes cellules disséminé? Mais la dissémination sanguine est exceptionnelle au diagnostic d'un lymphome à grandes cellules.

Pourquoi pas un LNH manteau dans sa forme blastoïde? Mais la dissémination sanguine au diagnostic est rarement aussi intense, les nucléoles sont rares, et il survient un peu plus tard dans la vie. Anémie et thrombopénie très intenses sont peu fréquents dans un LNH qui dissémine.

Evoquer une LAL de type B? Les cellules sont grandes (trop) il n'y a pas d'encoche nucléaire (mais pas constant), le cytoplasme aurait une basophilie plus nette, avec une texture plus lisse que l'on ne retrouve pas ici.

Finalement, l'hypothèse d'une LAL de type T pouvait paraître pertinente, quand on avait exclu les autres possibilités. Au laboratoire nous avons évoqué cette possibilité, mais en ayant écrit que c'était sans exclure formellement une forme cytologique particulière de LA monoblastique.

Le bilan complémentaire et la prise en charge thérapeutique :

L'appel téléphonique pour signaler l'urgence (anémie < 7g/dL, thrombopénie < 20 G/L, hyperleucocytose "blastique" +++) ne permettait pas d'obtenir de renseignements cliniques d'orientation plus précise.

Dans les heures suivantes le scanner thoraco abdomino pelvien confirmait l'hépatomégalie et la splénomégalie, retrouvait de multiples adénopathies intra-abdominales, et une masse médiastinale antéro-supérieure de 9 x 5 x 7 cm.

Disposer de ces renseignements avant l'analyse morphologique simplifiait les hypothèses diagnostiques, mais faussait la démarche morpho/ biologique (adénopathies profondes et masse médiastinale sont très évocatrices d'une pathologie lymphoïde T).

La moelle osseuse était richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, avec un envahissement massif par des blastes, d'aspect assez superposable à ceux du frottis sanguin. Un aspect en "miroir à main" était observable pour environ 10 % des blastes (plus fréquent dans les LAL, mais non spécifique). La cytochimie de la MPO était négative pour l'ensemble des blastes. L'examen de la moelle osseuse confortait le diagnostic de LA, mais avançait peu sur le diagnostic final.

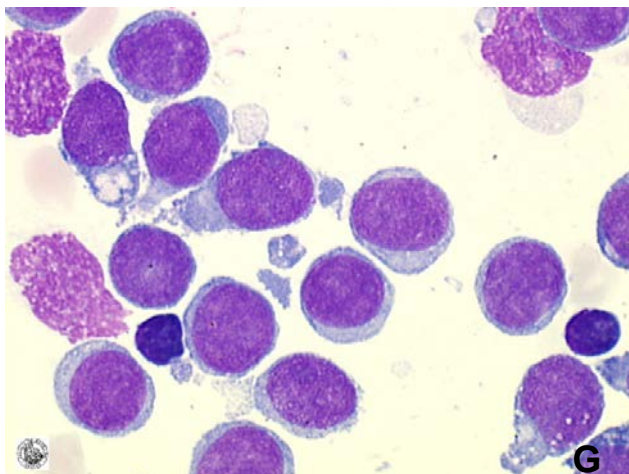
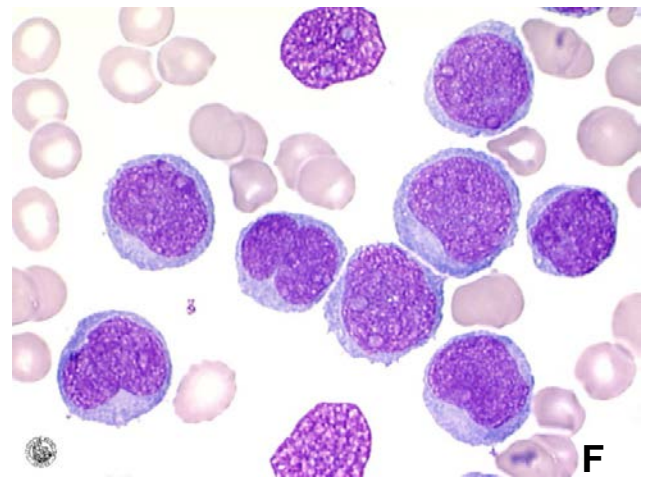
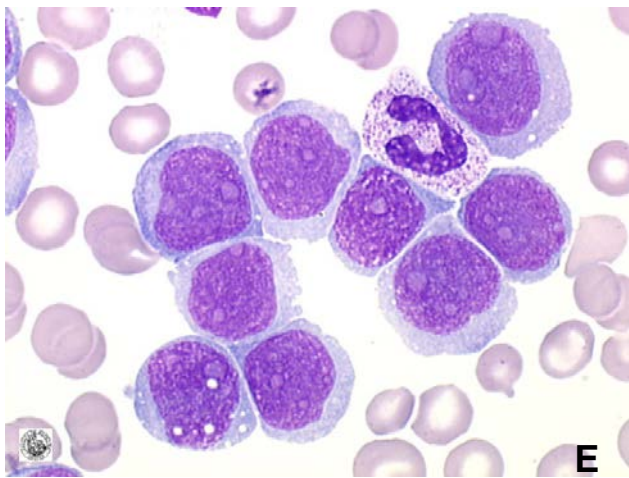
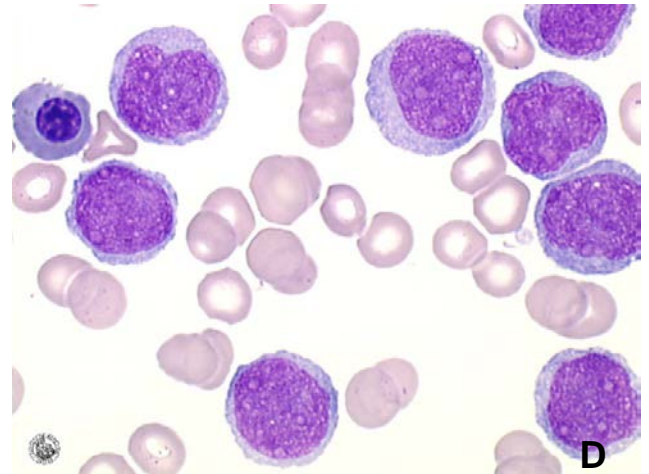
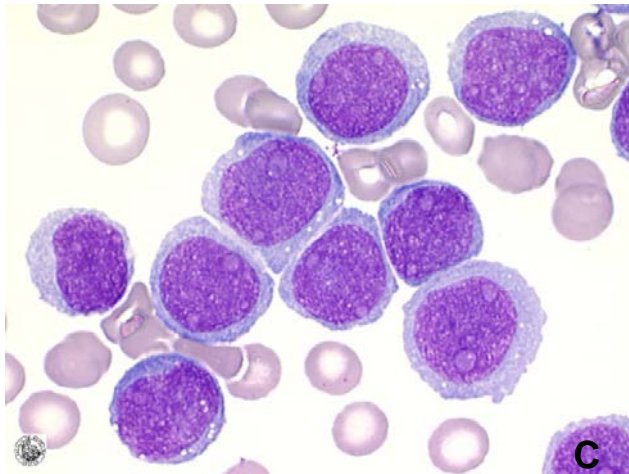
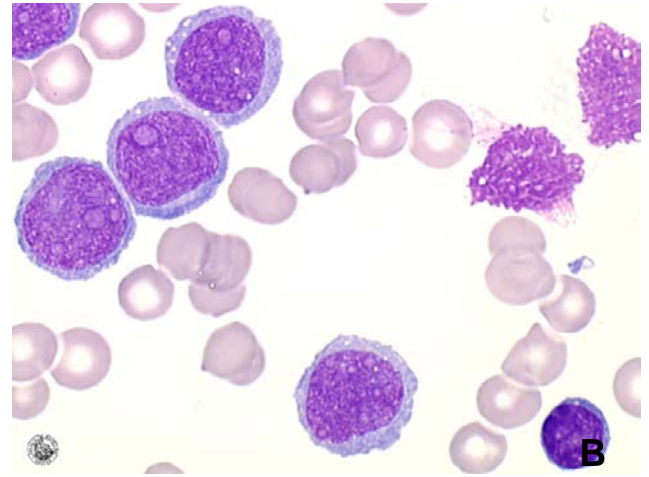
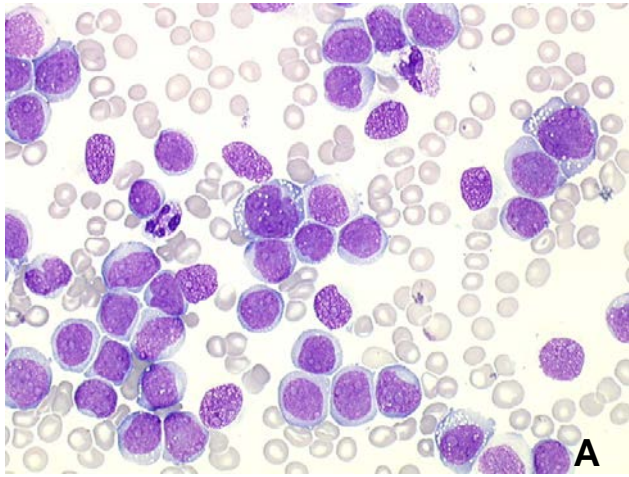
L'immunophénotype montrait : absence d'antigènes lymphoïdes B ; présence d'antigènes lymphoïdes T (CD2 +, CD3 cytoplasmique +, CD4 +, CD8+, CD7 +) ; antigènes myéloïdes absents (sauf expression isolée du CD13). Ce profil phénotypique correspond à celui d'une LAL T (de type T2 selon le groupe européen EGIL)

L'examen cytogénétique retrouvait un caryotype anormal avec une translocation entre les chromosomes X et 10.

Le patient a reçu une polychimiothérapie d'induction avec injections intrathécales (protocole). Il a présenté une chimio et une cortico résistance initiales, et une adaptation du traitement a été réalisée, permettant la rémission cytologique à J34 (pas de blaste au myélogramme) et une diminution franche des adénopathies abdominales et de la masse médiastinale.

La recherche d'un donneur (fichier) pour allogreffe est en cours.

Conclusion : autre situation d'urgence hématologique de laboratoire



Dossier 2012-2/2: Leucémie aiguë lymphoblastique T

Au faible grossissement on constate que la majorité des cellules a une taille moyenne à grande, avec plus rarement quelques cellules géantes (A).

Au fort grossissement : les blastes un rapport N/C variable (0.6-0.9 selon les champs et les régions d'étalement), un noyau à chromatine fine sans irrégularité de contour (pas d'encoche profonde, pas de repli profond), et souvent 1 à 4 nucléoles (nets et de taille petite ou moyenne). Le cytoplasme est modérément basophile, sans granulations (environ 5-10% de cellules ont des vacuoles claires dispersées). La comparaison avec les GR, ou un lymphocyte (B) ou un érythroblaste (D), ou un neutrophile (E) précise la taille. En F on observe deux cellules dont le noyau est "monocytoïde".

Le myélogramme, richement cellulaire, montrait un envahissement massif, et quelques cellules avaient une morphologie "en miroir à main" (G).

Dossier 2012-2/3: Leucémie lymphoïde chronique et anémie microcytaire par carence martiale

Données clinico-biologiques:

Un hémogramme est réalisé chez cette patiente de 75 ans en raison d'un syndrome anémique: asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée pour des efforts modérés. Les symptômes sont ressentis depuis un mois environ ; hormis cela la patiente présente un bon état général, sans autre signe fonctionnel notable (absence de fièvre, de sueurs, de perte de poids récente). L'examen clinique retrouve un souffle mitral modéré et est par ailleurs sans particularité.

On retrouve dans ses antécédents : un cancer du sein localisé il y a 25 ans, traité par radiothérapie, et actuellement en rémission complète avec suivi annuel; un rétrécissement mitral ancien possiblement post-streptococcique (angines à répétition dans l'enfance) traité par valvuloplastie et AVK au long cours; une hypertension artérielle traitée; Son traitement actuel comporte PREVISCAN, CAPTOPRIL

Elle a présenté durant l'hiver deux bronchites traitées par antibiothérapie, sans recrudescence depuis. L'hémogramme est le suivant : GB 27 G/l, GR 4.3 T/l, Hb 7.8 g/dl, VGM 66.3 fl, CCMH 27,4%, TCMH 18.1 pg, Plaquettes 251 G/l, reticulocytes 38 G/l

Quelle est la cause la plus probable de cette anémie ? Comment compléteriez-vous le bilan biologique et quelles investigations para-cliniques vous sembleraient utiles ?

Résultats attendus:

- Anémie par carence martiale probable
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) aspect typique
- Hypochromie
- Elliptocytes
- Ombres de Gumprecht (noyaux nus)

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	23 %	6.20
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	74 %	19.9
Monocytes	3 %	0.8
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	
Myélocytes neutrophiles	0 %	
Promyélocytes neutrophiles	0 %	
Blastes	0 %	
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	

Commentaire:

Analyse et Interprétation de l'hémogramme

L'hémogramme montre une hyperleucocytose, une anémie profonde nettement microcytaire, hypochrome et non régénérative, un nombre normal de plaquettes

Le frottis met en évidence une hyperlymphocytose constituée de petits lymphocytes matures monomorphes, à rapport N/C élevé, noyau régulier et arrondi avec chromatine mottée, cytoplasme réduit. De nombreux éléments sont éclatés, visibles sous forme de noyaux (ombres de Gumprecht). L'aspect est caractéristique d'une forme typique de LLC.

L'analyse de la morphologie érythrocytaire permet de noter la présence d'elliptocytes et de rares dacryocytes. Une partie des hématies apparaît hypochrome mais sans formes annulocytaires. La microcytose est difficilement appréciable. Quelques hématies apparaissent crénelées (echinocytes). On ne retrouve pas de schizocytes, de microsphérocytes.

La morphologie des polynucléaires neutrophiles est sans anomalie notable et on ne retrouve pas de blastes ou de cellules anormales.

Quelle est la cause la plus probable de l'anémie ?

La sévérité de l'anémie et son caractère microcytaire hypochrome et non régénératif font évoquer en première hypothèse une carence martiale, probablement consécutive à un saignement occulte chronique plus ou moins favorisé par le traitement anti-coagulant.

Plusieurs autres causes d'anémie peuvent être ici envisagées du fait du contexte, mais apparaissent moins probables ou plus difficiles à retenir:

- Le taux d'hémoglobine est trop bas pour une thalassémie mineure, le VGM trop bas pour une inflammation chronique (et le contexte clinique n'est pas en faveur).
- L'antécédent de cancer et de radiothérapie peut faire évoquer un syndrome myélodysplasique secondaire : on s'attend davantage une anémie macrocytaire et la morphologie des neutrophiles, des hématies et des plaquettes n'est pas en faveur, il n'y a pas de blastes circulants
- Une cause médicamenteuse ? : l'anémie est répertoriée comme effet indésirable très rare du Captopril, une hémorragie par surdosage en AVK ne cadre pas avec la présentation clinique et le caractère non régénératif de l'anémie.
- Valve cardiaque déplacée ? : l'anémie serait régénérative et le frottis montrerait la présence de schizocytes
- Responsabilité de la LLC ? : L'anémie est non régénérative et n'oriente donc pas vers une hémolyse auto-immune, le frottis ne montre ni sphérocytes, ni polychromasie, ni d'érythroblastes circulants. Un envahissement médullaire avec érythroblastopénie est possible mais donnerait lieu plutôt à une anémie normochrome normocytaire.

Le bilan complémentaire et la conduite thérapeutique:

- Concernant l'exploration de l'anémie :

Le bilan martial confirme la carence martiale avec un fer sérique avec un fer sérique, une ferritinémie et un coefficient de saturation de la transferrine effondrés. La créatinine est normale ainsi que l'urée. La vitamine B12 et les Folate sont normaux, l'INR est à 1,72.

L'examen gynécologique avec échographie endovaginale est normal, en revanche l'oesogastroduodénoscopie objective une gastrite chronique inflammatoire active avec présence d'helicobacter pylori et la colonoscopie montre un adénome tubuleux en dysplasie de bas grade.

La patiente a reçu deux culots globulaires. Un traitement par TARDYFERON a été introduit et une prise en charge gastro-entérologique est prévue.

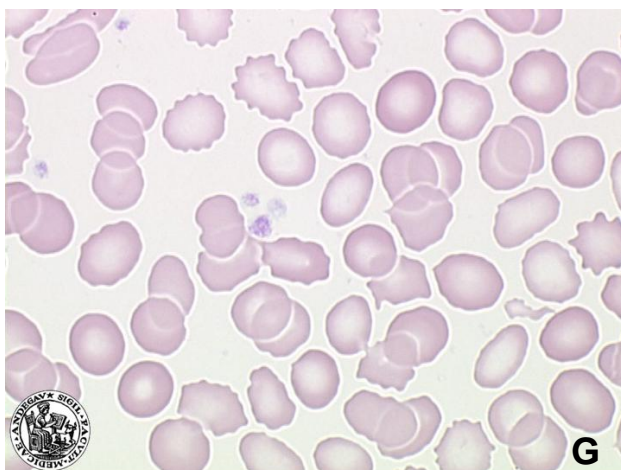
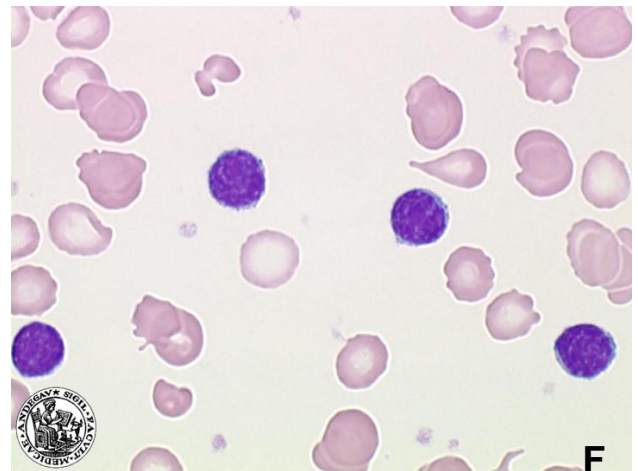
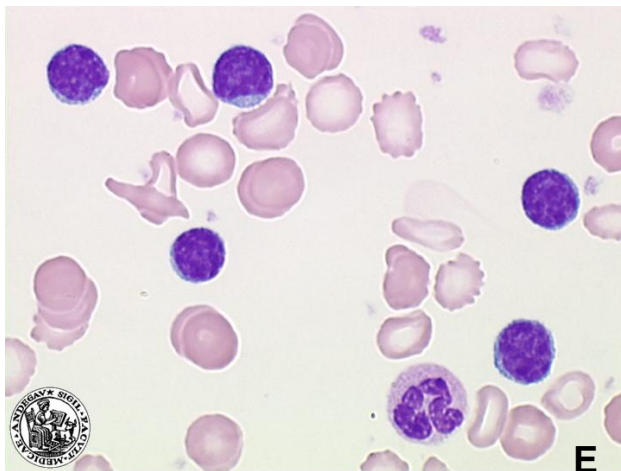
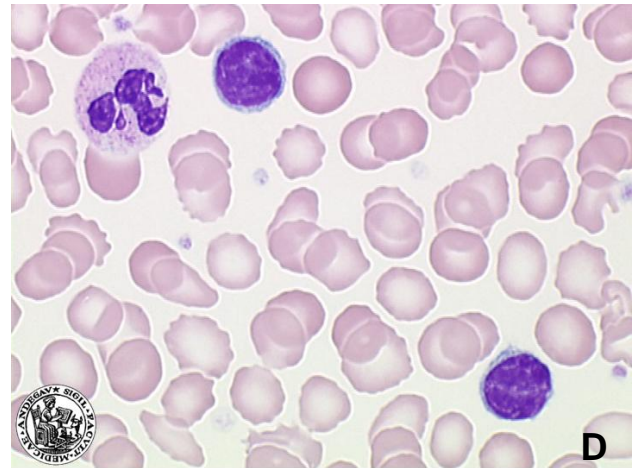
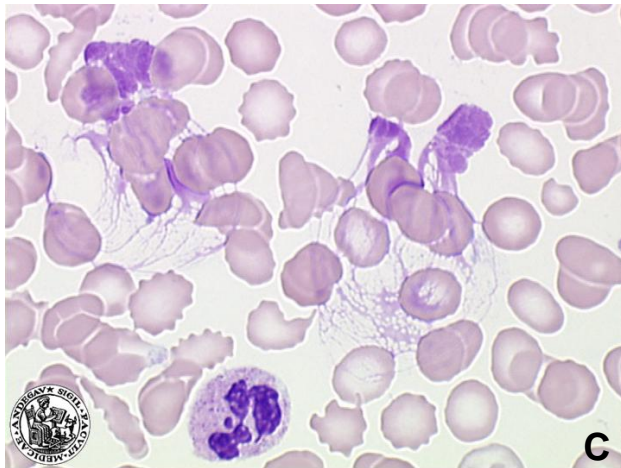
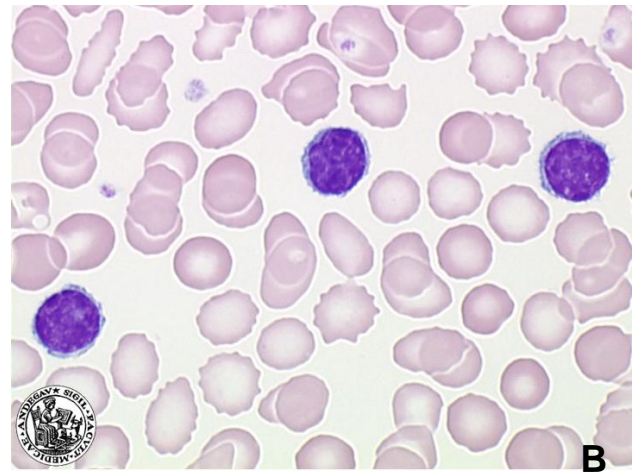
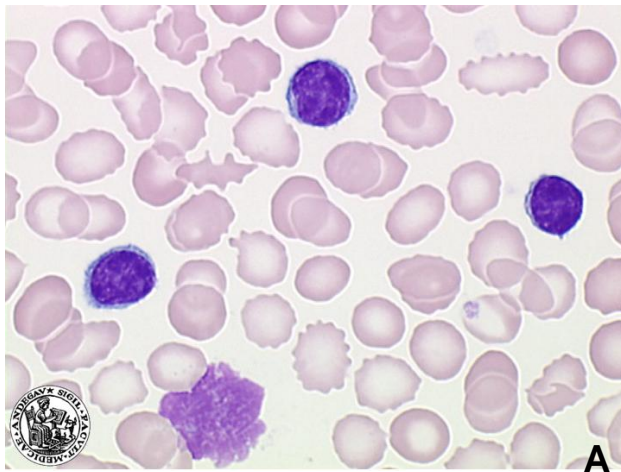
- Concernant l'hyperlymphocytose :

L'immunophénotypage lymphocytaire confirme la LLC avec un profil d'expression antigénique caractéristique et score RMH/Matutes à 5/5 (CD19+CD5+CD23+, expression de faible intensité du CD22 et de Ig de surface, absence d'expression du FMC7).

L'examen clinique ne retrouve pas de syndrome tumoral périphérique (absence d'adénopathie, absence d'hépatosplénomégalie). L'échographie abdominale ne montre pas d'hépatosplénomégalie ni de masse abdominale profonde.

L'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie modérée à 7,1 g avec une albumine normale. Le test de Coombs direct est négatif et le bilan biochimique ne montre aucun stigmate d'hémolyse (normalité des LDH, de l'haptoglobine de la bilirubine libre).

Au total, il s'agit d'une **leucémie lymphoïde chronique B de stade A** ne nécessitant pas de traitement par chimiothérapie mais une simple surveillance. Un traitement ne sera envisagé qu'en cas de répercussion directement liée à la LLC à savoir l'apparition d'une anémie inférieure à 10 g sans cause ajoutée, l'apparition d'une thrombopénie ou d'adénopathie symptomatique.



Dossier 2012-2/3: Leucémie lymphoïde chronique et anémie microcytaire par carence martiale

A-B-D-E-F : petits lymphocytes matures et monomorphes à noyau régulier et chromatine mottée

A-C : ombres de Gumprecht

E-F : au niveau de la zone de dépôt de la goutte de sang les lymphocytes non soumis aux forces de cisaillement lame/lamelle lors de la réalisation du frotts gardent leur intégrité (absence de noyaux nus).

G : Hématies hypochromes et elliptocytes.

Dossier 2012-2/4: Leucémie polylmphocytaire T

Données clinico-biologiques:

Cette patiente de 85 ans est hospitalisée pour un malaise rapporté à un trouble du rythme cardiaque et la pose d'un stimulateur cardiaque est envisagée.

Un hémogramme est réalisé à titre systématique lors de son admission :

GB : 57.9 G/l, GR : 3.77 T/l, Hb : 11.0 g/dl, VGM : 91.2 fl, CCMH : 32.0%, TCMH 29.2 pg, Plaquettes : 185 G/l

L'automate ne rend pas la formule et montre l'alarme « lymphocytes anormaux / lymphoblastes ? » : qu'en pensez-vous ?

Résultats attendus:

- Leucémie polylmphocytaire T
- Leucémie polylmphocytaire
- Dissémination sanguine d'un lymphome/syndrome lymphoprolifératif chronique à petites cellules matures

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	7 %	4.0
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0.6
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	91 %	52.8
Monocytes	1 %	0.6
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	
Myélocytes neutrophiles	0 %	
Promyélocytes neutrophiles	0 %	
Blastes	0 %	
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	

Commentaire:

L'hémogramme montre une hyperleucocytose et une anémie normocytaire et normochrome modérée. Le nombre de plaquettes est normal.

Que faut-il voir ?

Le frottis montre une population lymphoïde nombreuse et effectivement très anormale. Les caractères morphologiques des cellules peuvent être répertoriés comme suit :

- taille comprise entre 12 et 15 µm selon l'étalement
- rapport N/C de 0.7 à 0.9 : le cytoplasme est toujours visible, plus ou moins étalé selon les zones du frottis
- noyau présentant soit un contour régulier soit une ou plusieurs échancrures (quelques cellules ont jusqu'à un aspect plurifolié), avec une chromatine mature et dans presque toutes les cellules un nucléole (souvent très bien visible dans les zones les plus étalées).
- un cytoplasme modérément basophile et agrulaire émettant très souvent de petits bourgeons (blebs)

Il s'agit donc d'une hyperlymphocytose mature et morphologiquement très particulière.

Le nombre de neutrophiles est normal (4G/l) et leur morphologie sans anomalie notable. Le contour des hématies est parfois spiculé, aspect probablement lié à un prélèvement effectué non à jeûn ou en raison d'un déséquilibre acido-basique (contexte de malaise cardiaque).

Quel diagnostic peut-on proposer?

La présentation clinique asymptomatique, l'absence de cytopénie (hormis une anémie modérée) et l'aspect mature des cellules vont contre l'hypothèse d'une leucémie aiguë. Il s'agit d'une hyperlymphocytose mature et globalement homogène, de découverte fortuite. Ni le contexte clinique ni le nombre des cellules, ni leur aspect morphologique ne sont évocateurs d'une pathologie réactionnelle. Il faut donc s'orienter vers un syndrome lymphoprolifératif chronique à petites cellules matures.

L'absence de noyaux nus et la morphologie des cellules ne font pas envisager une LLC.

La morphologie n'est pas non plus évocatrice d'un LNH folliculaire ou de lymphocytes villeux.

L'irrégularité de certains noyaux et la taille des cellules peuvent faire suggérer un LNH de la zone manteau mais le fait que toutes les cellules soient nucléolées n'est pas classique.

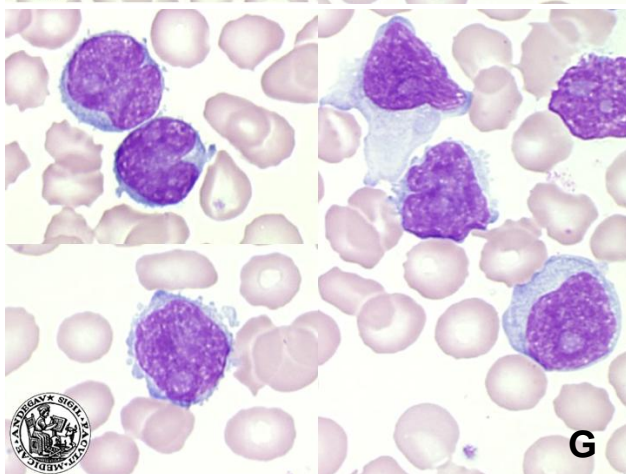
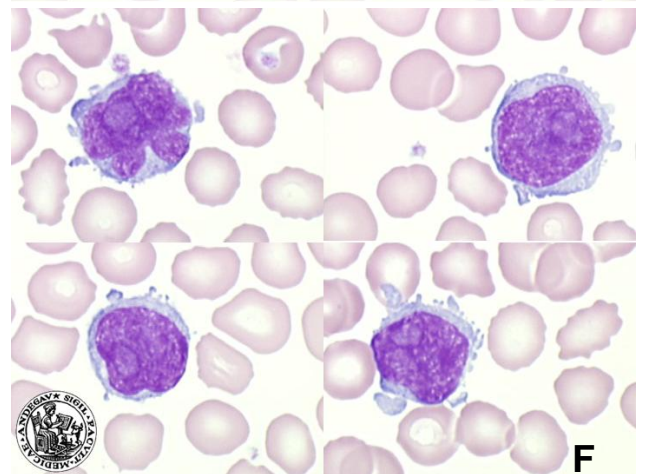
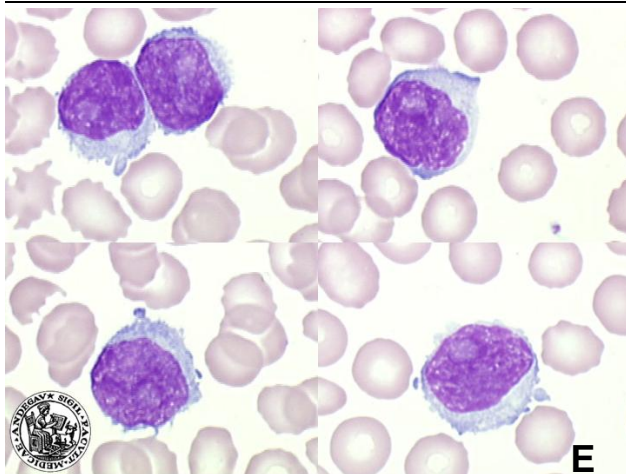
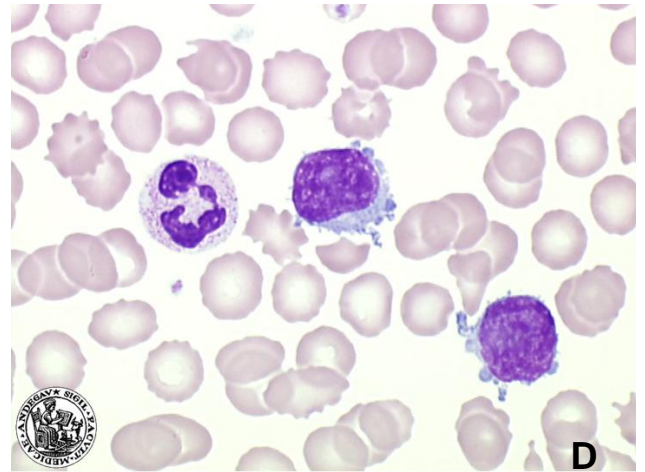
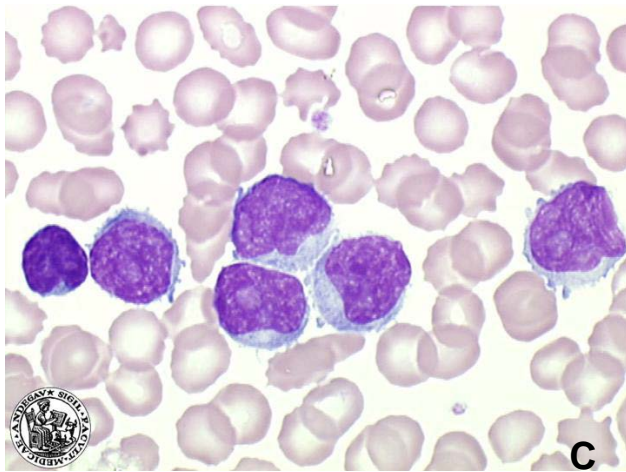
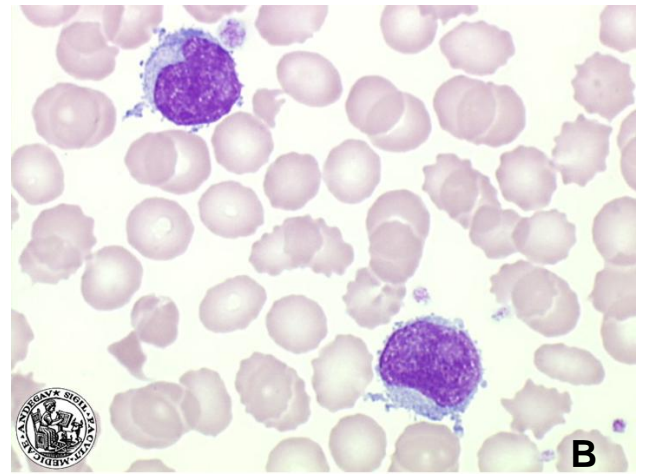
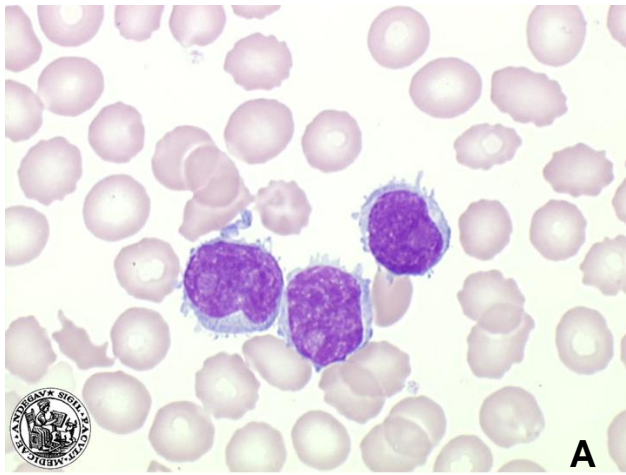
En fait le nucléole quasiment constant et bien visible oriente vers des prolymphocytes et les autres caractères (noyau plus ou moins plurilobé, et surtout blebs cytoplasmiques) sont ceux habituellement observés dans la leucémie prolymphocytaire de type T (T-PPL ou pro-lymphocytic leukemia).

L'immunophénotypage confirme le diagnostic, mettant en évidence un profil d'expression antigénique monotypique CD3+CD2+CD5+CD4+CD8-, avec un "trou antigénique" pour le CD7 observé sur la moitié des cellules.

Les syndromes lymphoprolifératifs de type T sont bien moins fréquents que ceux de type B et la leucémie prolymphocytaire T est une entité particulièrement rare représentant moins de 2% des cas d'hyperlymphocytose sanguine mature de l'adulte. Il s'agit d'une maladie très agressive dans la plupart des cas, avec une médiane de survie habituellement inférieure à un an. Cependant, certains cas, comme pour notre patiente, sont découverts fortuitement et présentent une évolution plus chronique qui devient agressive après 2 à 3 ans.

Le caryotype montre habituellement une inversion du chromosome 14 ou une translocation t(14;14)(q11;q32), parfois une translocation t(X;14).

Compte tenu du grand âge de la patiente, du caractère pour le moment asymptomatique et des ressources thérapeutiques utilisables limitées, une abstention surveillance simple a été retenue. Le traitement, lorsqu'il est entrepris, repose sur l'utilisation de l'anticorps anti-CD52 (ou alemtuzumab ou Campath) et sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (non envisageable dans le cas présent).



Dossier 2012-2/4: Leucémie proliférative T

Hyperlymphocytose mature avec éléments de taille petite à moyenne caractérisés morphologiquement par un nucléole souvent nettement visible, un cytoplasme agranulaire émettant des expansions (blebs), un noyau parfois irrégulièrement contourné.