
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 – <http://hematocell.univ-angers.fr>

Année 2012 – Correction du 3ème envoi (Septembre 2012)

Résultats statistiques : 376 réponses / 407 inscrits

Nombre de réponses en hausse.

Qualité des réponses très honorable.

Quelques soucis informatiques pour 5 abonnés (difficultés de connexion), et de réception des lames pour 4 abonnés (1 lame manquante)

Deux conseils : vérifiez à réception des lames que vous avez le jeu complet, et n'attendez pas le dernier jour pour débiter vos examens de lames (notamment la lame 1, dans le cadre de l'accréditation).



Dr Franck GENEVIEVE



Pr Marc ZANDECKI

2012 -1 : Erythroleucémie (LAM6-FAB)

Exposé du cas (rappel) :

Ce patient de 54 ans, grand fumeur, présente une asthénie depuis 1 mois, et parfois des douleurs thoraciques. Son médecin traitant fait faire un bilan en urgence, comprenant un hémogramme. Leucocytes = 2.9 G/L (après correction car l'automate signale un nombre très élevé d'érythroblastes), hémoglobine = 7.6 g/dL, VGM = 107 fL, CCMH = 33 g/dL, plaquettes = 23 G/L (bilan biochimique cardiaque = normal).

Vous devez rendre une formule sur 100 leucocytes et le Nb d'érythroblastes pour 100 leucocytes.

Quelle hypothèse diagnostique est la plus vraisemblable, après examen du frottis sanguin et réalisation de la formule leucocytaire ? (une seule hypothèse, proposée dans le menu déroulant des diagnostics).

Nombre de réponses analysées : **376**

360 bonnes réponses (érythroleucémie, myélodysplasie en évolution, leucémie aiguë). 16 biologistes ont proposé un autre diagnostic, majoritairement en rapport avec un envahissement médullaire métastatique (du fait de l'érythromyélie le plus souvent : l'érythroblastémie est possible dans cette circonstance, mais limitée à 5 - 10 % d'érythroblastes maxi, avec petite myélie et au maximum 1-2 % de blastes). Plusieurs erreurs de saisie (ce sera réhibitoire l'an prochain) : principalement des erreurs de ligne de saisie, et/ou un oubli du % d'érythroblastes, ou du % de blastes.

Barème de notation:

Note A : diagnostic correct et formule dans des limites convenables (présence de blastes et d'un Nb conséquent d'érythroblastes, quel que soit le % proposé)

Note B : diagnostic un peu différent de celui attendu, ou oubli de saisir d'un paramètre, ou résultat ambigu (!), ou autre.

Note C ou D : un autre diagnostic était proposé, orientant différemment la prise en charge (hospitalisation dans un service autre que celui des maladies du sang), voire hypothèse de pathologie non maligne

Note E : pas de réponse reçue

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	E-T
Polynucléaires neutrophiles	30 %	12	63	33,46	6,47
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0	4	0,34	0,62
Polynucléaires basophiles	0 %	0	2	0,05	0,24
Lymphocytes	50 %	12	73	49,14	8,53
Monocytes	1 %	0	24	2,33	2,49
Lymphocytes hyperbasophiles (type	0 %	0	4	0,03	0,27
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	12	0,22	0,90
Myélocytes neutrophiles	1 %	0	8	0,31	0,82
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	13	0,08	0,76
Blastes	17 %	0	44	13,88	6,31
Cellules anormales (préciser en	0 %	0	15	0,14	1,25
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	217 %	0	2000	352,96	269,83

Diagnostic : analyse des réponses	Nombre	%
Anémie mégaloblastique probable	1	0,27
Anémie hémolytique	2	0,53
Suspicion de leucémie aiguë	77	20,53
Suspicion de leucémie aiguë myéloblastique (M1 ou M2)	15	4,00
Suspicion de leucémie aiguë myélomonocytaire (M4)	1	0,27
Suspicion d'érythroleucémie (M6)	247	65,87
Dissémination sanguine d'un lymphome	1	0,27
Suspicion de syndrome myélodysplasique	19	5,07
Suspicion d'AREB ou de LA myéloïde avec dysplasie	44	11,73
Evolution blastique d'un syndrome myélodysplasique	13	3,47
Suspicion de splénomégalie myéloïde chronique (myélofibrose	2	0,53
Transformation blastique d'un SMP	3	0,80
	1	0,27
Autre (préciser en clair)	12	3,20
Dissémination sanguine d'un lymphome à grandes cellules	1	0,27
Thrombopénie majeure (résultat téléphoné au Médecin prescripteur)	1	0,27

2012 3-2 :

Exposé du cas (rappel) :

Patiente de 60 ans. Consulte son médecin traitant car elle a présenté une gingivorragie la veille au soir. Le praticien vous demande un hémogramme en urgence, que vous réalisez en fin de matinée. L'automate fournit les résultats suivants : leucocytes = 10.5 G/L, hémoglobine = 12.7 g/dL, VGM = 86 fL, CCMH = 33.2 g/dL, N° plaquettaire = 1 G/L (messages d'alerte = thrombopénie, courbe de distribution des volumes plaquettaires anormale).

Que faites-vous ?

Nombre de réponses analysées : **373**

La thrombopénie isolée (pas d'amas de PLT, pas d'anomalie leucocytaire majeure, pas de schizocytes, ..) a été mise en avant par 98 % des Biologistes, avec des précisions (60 % d'entre vous) sur la démarche réalisée devant une telle situation et le niveau élevé d'urgence. Dans 60 % des cas un diagnostic est proposé, presque toujours celui de purpura thrombopénique immunologique ou PTI (on n'utilise plus l'acronyme PTAI), parfois celui de thrombopénie médicamenteuse. Sept biologistes ont observé des cellules anormales et ont évoqué une hémopathie.

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	72 %	63	92	74,09	3,64
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0	4	0,78	0,76
Polynucléaires basophiles	0 %	0	19	0,16	1,10
Lymphocytes	20 %	0	29	19,33	3,95
Monocytes	7 %	0	12	5,23	2,03
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	18	0,14	1,07
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	3	0,03	0,22
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,03	0,18
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	2	0,01	0,10
Blastes	0 %	0	11	0,05	0,62
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	0	18	0,13	1,29
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	1	0,00	0,05

Diagnostic	Nombre	%
Suspicion de leucémie aiguë	3	0,80
Suspicion de leucémie aiguë myélomonocytaire (M4)	1	0,27
Dissémination sanguine d'un lymphome splénique à lymphocytes villeux	1	0,27
Dissémination sanguine d'un lymphome	1	0,27
Thrombopénie majeure (résultat téléphoné au Médecin prescripteur)	333	89,28
Thrombocytémie essentielle	2	0,54
Autre (préciser en clair)	41	10,99
Suspicion de leucémie aiguë monoblastique (M5)	1	0,27
Lymphocytose réactionnelle	1	0,27
Leucémie à tricholeucocytes	1	0,27
Syndrome mononucléosique	1	0,27
	5	1,34

2012 3-3 : Cryoglobulinémie masquant une thrombopénie au cours d'une maladie de Waldenström

Exposé du cas (rappel) :

Ce patient de 73 ans est atteint d'une maladie de Waldenström depuis une dizaine d'années, initialement associée à des manifestations auto-immunes (Anticorps anti-nucléaires, syndrome de Raynaud, anticorps antipolynucléaires neutrophiles). Il a reçu déjà plusieurs lignes de chimiothérapie immunosuppressive mais présente à nouveau depuis 3 mois une ré-évolution de sa maladie avec ré-augmentation du pic monoclonal IgM à 12g/l, anémie se majorant progressivement (sans critères biologiques d'hémolyse) et neutropénie. L'examen clinique et l'imagerie médicale ne mettent pas en évidence de syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique mais la biopsie ostéo-médullaire montre une infiltration lymphoplasmocytaire de 60%, confirmant la reprise évolutive de la lymphopathie et permettant de relier les cytopénies sanguines à une insuffisance médullaire. Il est donc décidé d'initier une nouvelle séquence de traitement à base de cyclophosphamide (Endoxan), rituximab (Ac anti-CD20) et de dexaméthasone (corticoïde). Outre la majoration de son anémie et de sa neutropénie, la surveillance régulière de l'hémogramme en externe durant ces dernières semaines montre une fluctuation de la numération plaquettaire, tantôt rendue autour de 400 G/l, tantôt autour de 65 G/l.

Il est admis ce jour à la veille de l'administration de sa première cure de chimiothérapie et l'hémogramme initialement rendu par l'automate est le suivant :

GB 1.81 G/l, GR 2.53 T/l, Hb 6.9 g/dl, VGM 88 fl, CCMH 31.1 %, TCMH 27.3 pg, Plq (impédance) 427 G/l. Absence de message d'alarme concernant la numération plaquettaire mais un pic de distribution inhabituellement très étroit et pointu est noté par le technicien qui réalise la validation technique.

Qu'auriez-vous évoqué dans ce cas et qu'auriez-vous conseillé à votre technicien ?

Nombre de réponses analysées : 368

Il fallait pour ce patient identifier le problème concernant la numération des plaquettes et proposer une action permettant de rendre un résultat juste.

Si l'aspect de la courbe était peu « parlant », l'aspect très caractéristique du frottis donnait la solution.

La situation est correctement identifiée dans 202 réponses (55%), et une nouvelle numération après incubation suffisamment prolongée à 37° proposée dans 152 fois (la mesure mode optique des plaquettes, non disponible sur tous les types d'analyseurs, peut être insuffisante, le temps de contact très court du sang avec les réactifs pouvant être insuffisant pour dissoudre tous les cryoprécipités, ou pouvant même majorer le phénomène de surestimation par dissolution partielle de très gros précipités en de nombreux petits). Le compte en cellule des plaquettes, sans incubation à 37°, sera source d'erreur, les cryoprécipités pouvant être confondus avec les plaquettes.

Beaucoup de réponses en faveur d'une anémie hémolytique mentionnant la présence de schizocytes ou de fragments de GR interférant dans la numération plaquettaire : il n'était pas licite d'évoquer cela ici, la courbe d'impédance initiale montrant un parfait retour à la ligne de base entre les plaquettes et les GR (= absence de microcytes ou de fragments de GR en grand nombre pouvant être comptés comme des plaquettes). De plus le frottis ne montre pas de schizocytes et le bilan pré-thérapeutique avait éliminé une anémie hémolytique (cf.énoncé).

Quelques confusions entre cryo et agglutinine froide :, une cryoglobuline ne perturbe que très rarement la numération des GR ou la détermination de l'HB et le calcul de la CCMH n'est pas impacté.

2012-3/4: Probable évolution en myélofibrose d'une thrombocythémie essentielle

Exposé du cas (rappel) :

Cette patiente de 88 ans est suivie depuis de nombreuses années pour une thrombocythémie essentielle longtemps contrôlée par un traitement par hydroxy-urée (HYDREA). Le traitement a dû être interrompu il y a deux ans en raison de la survenue d'une toxidermie, à type de pseudo-dermatomyosite et n'a pas été substitué alors par une autre drogue, le risque thrombotique étant limité par un traitement anticoagulant par AVK au long cours en raison d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Elle est adressée à l'hôpital en cardiologie pour une décompensation cardiaque globale, avec oedèmes des membres inférieurs et sub-OAP.

La situation cardiologique s'amende progressivement en 15 jours avec notamment un traitement diurétique bien conduit et le cardiologue demande une réévaluation du problème hématologique. L'état clinique s'est stabilisé, la patiente est apyrétique.

A partir de l'interprétation de l'hémogramme (qui est resté globalement le même pendant les 15 jours d'hospitalisation), que peut-on suggérer quant à la situation hématologique de cette patiente ?

GB 64.3 G/l, GR 4.03 T/l, Hb 9.1 g/dl, VGM 76 fl, TCMH 22.6 pg, CCMH 29.3 g/dl, plq 687 G/l

Reticulocytes 60 G/l.

Nombre de réponses analysées : 371

Réflexion intéressante autour de ce dossier.

L'anémie microcytaire ferriprive est bien identifiée dans la quasi-totalité des réponses.

SMC et LMC sont par ailleurs les deux diagnostics les plus souvent discutés, tous les critères cytologiques habituels n'étant pas présents pour l'une et l'autre de ces entités.

La myélofibrose, mode évolutif habituel de la TE apparaissait ici le diagnostic le plus simple à proposer et le plus probable. Il est proposé par 38% des biologistes.

La LMC est la proposition la plus fréquemment formulée (50% des réponses) , avec deux axes d'argumentation :
- la survenue d'une LMC, en plus de la TE, et sur un mode atypique : le caractère plus qu'exceptionnel de cette association ne permettait sans doute pas de proposer cette hypothèse en première intention. De même l'évolution de la TE en LMC n'existe pour ainsi dire pas.

- une LMC de forme atypique mal étiquetée au départ, associant thrombocythémie et polynucléose neutrophile avec faible myélémie : c'était une bonne idée de suggérer la recherche de réarrangement bcr-abl dans la mesure où l'énoncé ne précisait pas son statut. Cependant les nombreuses années d'évolution sous traitement par Hydréa seul puis sans traitement allaient contre cette hypothèse.

Compte tenu du faible nombre de blastes, une transformation aiguë blastique terminale ne s'imposait pas comme diagnostic de première intention (10% des réponses)

La survenue d'une myélodysplasie secondaire aux nombreuses années de traitement pouvait se discuter. Cependant, hormis l'anémie plus vraisemblablement ferriprive ici, il n'y avait pas de cytopénies (au contraire).

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	92 %	66	98	88,23	4,35
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0	18	0,80	1,22
Polynucléaires basophiles	2 %	0	5	1,30	0,93
Lymphocytes	1 %	0	28	2,31	1,94
Monocytes	1 %	0	9	2,15	1,34
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	3	0,02	0,21
Métamyélocytes neutrophiles	1 %	0	13	2,42	2,06
Myélocytes neutrophiles	2 %	0	9	2,11	1,35
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	4	0,16	0,46
Blastes	1 %	0	4	0,35	0,62
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	0	3	0,02	0,21
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	1 %	0	2	0,24	0,47

Dossier 2012-3/1: Erythroleucémie (LAM6 – FAB)

Observation dans le cadre de l'accréditation des LBM

Données clinico-biologiques:

Patient de 54 ans, grand fumeur. Présente une asthénie depuis 1 mois, et parfois des douleurs thoraciques. Son médecin traitant fait faire un bilan en urgence, comprenant un hémogramme. Leucocytes = 2.9 G/L (après correction car l'automate signale un nombre très élevé d'érythroblastes), hémoglobine = 7.6 g/dL, VGM = 107 fL, CCMH = 33 g/dL, plaquettes = 23 G/L (bilan biochimique cardiaque = normal).

Vous devez rendre une formule sur 100 leucocytes et le Nb d'érythroblastes pour 100 leucocytes.

Quelle hypothèse diagnostique est la plus vraisemblable, après examen du frottis sanguin et réalisation de la formule leucocytaire ? (une seule hypothèse, proposée dans le menu déroulant des diagnostics).

N'utilisez pas la rubrique commentaire, qui ne sera pas utilisable pour le traitement informatique des réponses.

Résultats attendus:

- Erythroleucémie (LAM6-FAB)
- Leucémie aigue myéloïde
- Syndrome myélodysplasique avec excès de blastes, AREB type 2

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	30 %	0.87
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0.03
Polynucléaires basophiles	0 %	0
Lymphocytes	50 %	1.45
Monocytes	1 %	0.03
Myélocytes neutrophiles	1 %	
Blastes	17 %	
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	77 %	

Commentaire:

Aspect du frottis sanguin:

Présence de très nombreux érythroblastes, confirmant le message d'alerte de l'automate : ils ont souvent un noyau de contour irrégulier, évoquant une dysérythropoïèse associée.

L'examen des leucocytes montre des neutrophiles parfois dégranulés, mais trop rarement pour que l'on puisse évoquer une dysgranulopoïèse (= on ne signale pas sur le compte rendu)

Pas d'excès de monocytes.

Présence de blastes, d'allure générale myéloblastique (taille moyenne, rapport N/C = environ 0.8, noyau parfois nucléolé et de contour plutôt régulier). Une recherche attentive retrouve 1 corps d'Auer dans quelques blastes.

Morphologie érythrocytaire : pas d'anomalie caricaturale (anomalies discrètes = on ne signale pas)

A ce stade :

Grande érythroblastémie + présence de blastes en nombre significatif (près de 20 % du total leucocytaire): on exclut une situation réactionnelle.

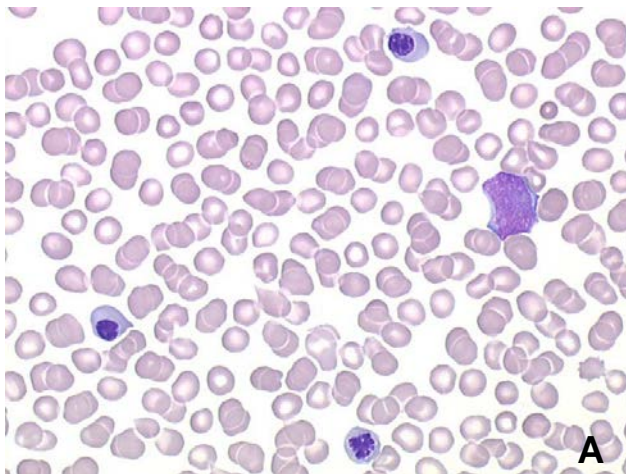
Nombre de blastes proche de 20 %, contenant parfois un corps d'Auer : il s'agit soit à une leucémie aiguë myéloïde soit d'un syndrome myélodysplasique (SMD) avec excès de blastes (AREB type 2, car blastes sanguins > 5 %). Notons qu'indépendamment du pourcentage de blastes, la présence de corps d'Auer classe les patients myélodysplasiques en AREB-2). Si l'on observe parfois quelques érythroblastes sanguins au diagnostic d'un SMD, un nombre aussi élevé qu'ici est plus qu'inhabituel. L'hypothèse d'une leucémie aiguë myéloïde avec nombre élevé d'érythroblastes sanguins était plus vraisemblable. Parmi les LAM, seul le diagnostic d'érythroleucémie remplissait ces conditions.

Myélogramme : richement cellulaire, avec nombreux micromégacaryocytes et très nombreux érythroblastes (91 %), dont une partie était dysplasique, mais rarement aussi nettes que dans le sang (mégalo blastes intermédiaires, noyau non arrondi, plus rarement bi ou multinucléarité). Lignée granulocytaire très peu représentée, avec dysgranulopoïèse (défaut de granulations, mais sur < 50 % des cellules de la lignée). Présence des mêmes blastes que dans le sang, et le % de blastes pour 100 cellules de la grano-monopoïèse retrouvait : 45 % de blastes. Ces blastes avaient la morphologie des myéloblastes, et quelques uns étaient positifs pour la myéloperoxydase. L'immunophénotype confortait l'hypothèse de myéloblastes : CD33+, MPO +, CD117+.

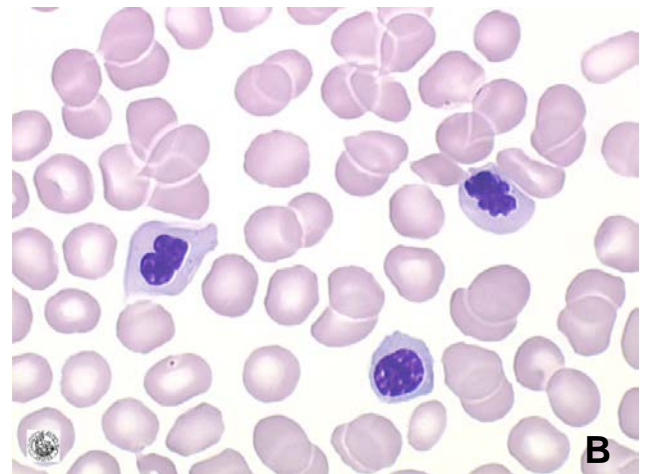
Classement morphologique FAB : érythroleucémie (LAM6 - FAB)

Pour le classement OMS :

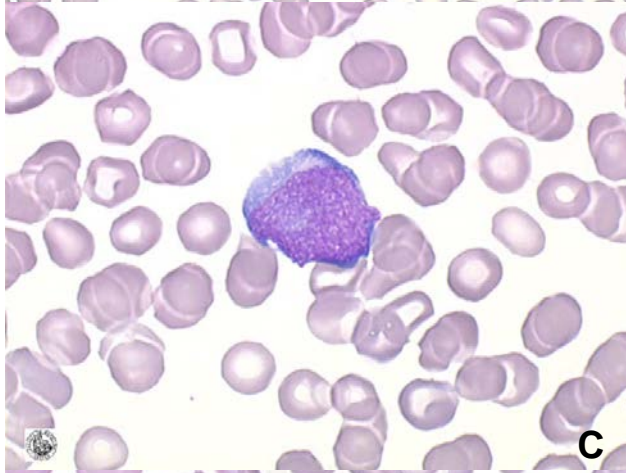
1. Il n'a aucun des critères morphologiques évoquant une LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (LAM3, LAM2 avec maturation, LAM4 avec éosino anormaux, LA monoblastique (avec anomalie MLL)
2. L'existence d'une dysmégacaryopoïèse majeure (> 50 % des méga = micromégacaryocytes), avec dysmyélopoïèse moins franche pour les érythroblastes et granulocytes (< 50 % des cellules chaque fois), ne permettait pas d'affirmer une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies avec la seule cytologie. Le caryotype, ici normal, aurait pu, s'il existait des anomalies de myélodysplasie, faire basculer le diagnostic dans cette catégorie.
3. Le pt ne présentait pas d'antécédents de chimiothérapie et ne pouvait donc être classé dans la catégorie des LAM secondaires à une chimiothérapie.
4. Si le pt n'est pas incus dans les 3 catégories précédentes, il est classé dans la catégorie des LAM sans catégorisation particulière (ce fut le cas ici).



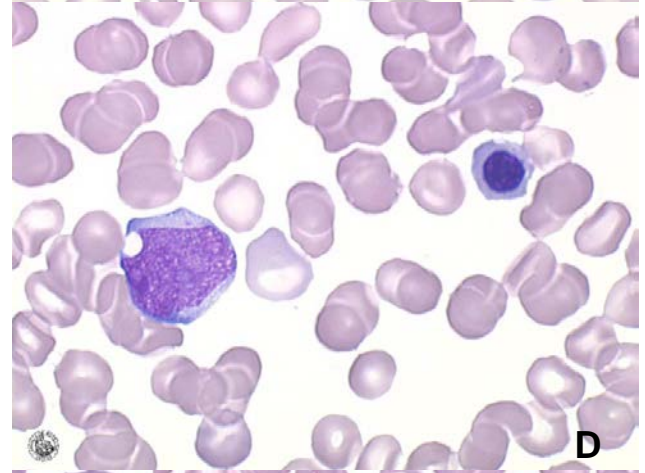
A



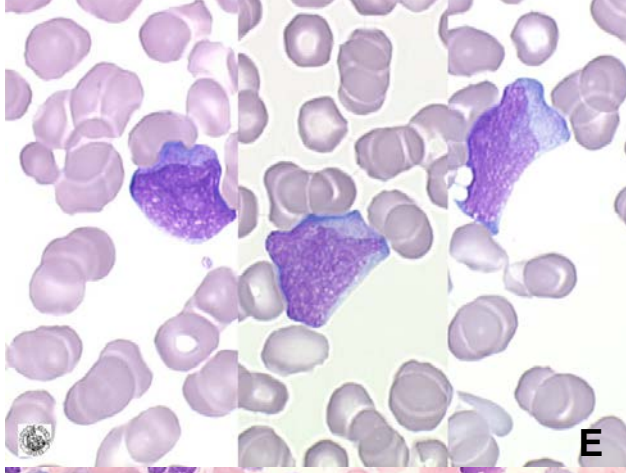
B



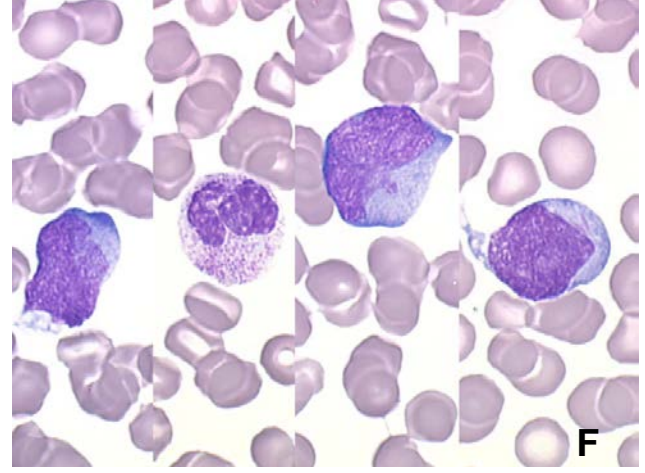
C



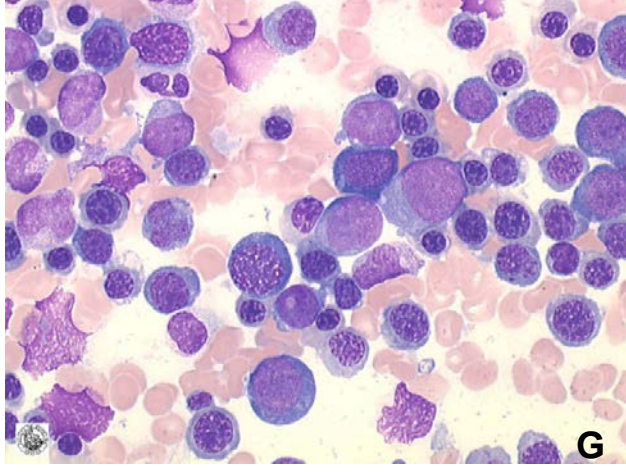
D



E



F



G

Dossier 2012-3/1: Erythroleucémie (LAM6 – FAB)

A. Faible grossissement montrant des érythroblastes et un blaste

B : trois érythroblastes, avec noyau de contour irrégulier

C-F : Blastes, morphologiquement proches les uns des autres.

(E et F = juxtaposition d'images).

En F, le blaste de droite contient 2 corps d'Auer.

G : myélogramme au faible grossissement, montrant de très nombreux érythroblastes mais également quelques myéloblastes (partie centrale de l'image)

Dossier 2012-3/2: Thrombopénie majeure isolée

Données clinico-biologiques:

Patiente de 60 ans. Consulte son médecin traitant car elle a présenté une gingivorragie la veille au soir. Le praticien vous demande un hémogramme en urgence, que vous réalisez en fin de matinée. L'automate fournit les résultats suivants : leucocytes = 10.5 G/L, hémoglobine = 12.7 g/dL, VGM = 86 fL, CCMH = 33.2 g/dL, N° plaquettaire = 1 G/L (messages d'alerte = thrombopénie, courbe de distribution des volumes plaquettaires anormale). Que faites-vous ?

Résultats attendus:

- Thrombopénie majeure
- Eliminer une fausse thrombopénie
- Affirmer le caractère isolé de la thrombopénie
- Communiquer rapidement le résultat

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	72 %	7.56
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0.1
Polynucléaires basophiles	0 %	0
Lymphocytes	20 %	2.1
Monocytes	7 %	0.73

Pas d'images pour ce dossier.

Thrombopénie isolée à l'hémogramme (pas d'anomalie leucocytaire ou érythrocytaire).

La clinique oriente beaucoup, mais si nous n'avons aucune indication, et en nous basant d'abord sur la N° plaquettaire :

1. toujours éliminer une thrombopénie artéfactuelle :

- Pseudo thrombopénie à l'EDTA (parfois < 30 G/L) : recherche d'amas PLT (ici négatif)
- Satellitisme des PLT autour des PNN : la thrombopénie est inconstante (et modérée) = ici pas de satellitisme

[ces deux thrombopénies artéfactuelles ne sont pas accompagnées de saignement]

- Excès de PLT géantes comptées avec les GR et pas avec les PLT : surtout si technique de mesure par impédance (mauvais seuillage entre PLT et GR) ; y penser dans les rares cas de macrothrombopénies constitutionnelles (mais grosses plaquettes sur frottis)

- Prélèvement partiellement coagulé ...

2. Penser aux thrombopénies de l'hypersplénisme et de dilution (splénomégalie ; transfusions massives > 10 concentrés érythrocytaires) : mais habituellement N° PLT > 50 G/L

3. Ensuite, si les thrombopénies sont classables selon l'origine centrale ou périphérique avec la richesse en mégacaryocytes de la moelle osseuse, ceci est inapplicable en première intention au laboratoire.

On peut agir comme suit pour cerner rapidement une hypothèse probable :

- Il y a une anémie et/ou une neutropénie associée (= bi - ou pancytopenie) = aplasie, carence B12/folates, myélodysplasie, moelle envahie (leucémie, lymphome), myélofibrose. On cherche les anomalies correspondantes de l'hémogramme, absentes chez notre patiente (macrocytose, blastes, neutrophiles dégranulés, hypersegmentés,...)
- Microangiopathies thrombotiques (MAT) : rares ; parfois pas d'anémie, thrombopénie sévère possible si SHU ; présence de schizocytes (absents ici)
- Sepsis sévère : patient non ambulatoire, thrombopénie avec CIVD (neutrophiles hypergranuleux) : pas le cas ici
- thrombopénie isolée des infections virales, du LEAD : modérées (100 - 150 G/L), inconstantes

- Thrombopénies dans certains contextes : nouveau-né (allo-immunes), au cours de la grossesse (en début de grossesse on pense au PTI, en milieu ou fin de grossesse : thrombopénie modérée gestationnelle, MAT) ; post transfusion de PLT (accident immunologique retardé), constitutionnelles (avec une N° PLT = 1 G/L le diagnostic aurait été porté depuis longtemps)

En éliminant rapidement les hypothèses ci-dessus, il nous restait trois situations pour lesquelles la thrombopénie peut être majeure, comme ici :

- thrombopénie majeure d'une intoxication aiguë alcoolique... : rare, fonction du contexte
- thrombopénie médicamenteuse (toxique, immunoallergique, héparine ?)
- PTI

Le biologiste a appelé rapidement le médecin traitant et la patiente dirigée vers le CH voisin dans l'après - midi ; le myélogramme réalisé en urgence a retrouvé une moelle normale, riche en mégacaryocytes. L'enquête étiologique n' a pas retrouvé de prise de toxique (alcool ...), mais une prise 3 jours auparavant de Fervex,¥ pour rhinite est notée (contient de la phéniramine, signalée comme responsable d'anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, et du paracétamol, provoquant exceptionnellement des neutropénies et thrombopénies).

L'urgence était évidente (action rapide devant une thrombopénie inconnue < 50 G/L).

A l'arrivée à l'hôpital, l'Urgentiste note : épistaxis avec caillots, ecchymose de l'épaule droite, QQ pétéchies sur les membres supérieurs, purpura extensif des membres inférieurs. Le fond d'œil est normal.

Une corticothérapie est instaurée dna sla soirée, associée à une perfusion d'Ig humaines polyvalentes (compte tenu de la rapidité d'évolution des signes cliniques).

La patiente augmente rapidement sa N° PLT et retourne à son domicile (N° PLT normale après 12 j). Elle revient aux urgences à J18 pour reprise du purpura et des saignements buccaux, malgré le maintien de la corticothérapie. Une adaptation des doses et une nouvelle perfusion d'Ig polyvalentes est prescrite.

Pour en savoir plus sur le PTI : PTI de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS. Octobre 2009 (téléchargeable sur le site HAS).

Dossier 2012-3/3: Cryoglobulinémie masquant une thrombopénie au cours d'une maladie de Waldenström

Données clinico-biologiques:

Ce patient de 73 ans est atteint d'une maladie de Waldenström depuis une dizaine d'années, initialement associée à des manifestations auto-immunes (Anticorps anti-nucléaires, syndrome de Raynaud, anticorps antipolynucléaires neutrophiles). Il a reçu déjà plusieurs lignes de chimiothérapie immunosuppressive mais présente à nouveau depuis 3 mois une ré-évolution de sa maladie avec ré-augmentation du pic monoclonal IgM à 12g/l, anémie se majorant progressivement (sans critères biologiques d'hémolyse) et neutropénie. L'examen clinique et l'imagerie médicale ne mettent pas en évidence de syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique mais la biopsie ostéo-médullaire montre une infiltration lymphoplasmocytaire de 60%, confirmant la reprise évolutive de la lymphopathie et permettant de relier les cytopénies sanguines à une insuffisance médullaire. Il est donc décidé d'initier une nouvelle séquence de traitement à base de cyclophosphamide (Endoxan), rituximab (Ac anti-CD20) et de dexaméthasone (corticoïde). Outre la majoration de son anémie et de sa neutropénie, la surveillance régulière de l'hémogramme en externe durant ces dernières semaines montre une fluctuation de la numération plaquettaire, tantôt rendue autour de 400 G/l, tantôt autour de 65 G/l.

Il est admis ce jour à la veille de l'administration de sa première cure de chimiothérapie et l'hémogramme initialement rendu par l'automate est le suivant :

GB 1.81 G/l, GR 2.53 T/l, Hb 6.9 g/dl, VGM 88 fl, CCMH 31.1 %, TCMH 27.3 pg, Plq (impédance) 427 G/l. Absence de message d'alarme concernant la numération plaquettaire mais un pic de distribution inhabituellement très étroit et pointu est noté par le technicien qui réalise la validation technique.

Qu'auriez-vous évoqué dans ce cas et qu'auriez-vous conseillé à votre technicien ?

Résultats attendus:

- Interférence analytique liée à la présence de cryoglobuline
- Repasser l'échantillon après incubation à 37°C

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	72 %	1.30
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0
Polynucléaires basophiles	1 %	0.02
Lymphocytes	23 %	0.40
Monocytes	4 %	0.07

Commentaire:

Ce dossier est très proche de celui présenté lors de la confrontation 2010-4/1

L'hémogramme montre une anémie sévère normochrome normocytaire, une leucopénie et un nombre apparemment normal, voire discrètement augmenté des plaquettes, avec une courbe de distribution un peu particulière mais n'ayant pas déclenché d'alarme au niveau de l'automate.

Comme cité dans l'énoncé, les cytopénies sanguines sont actuellement plus imputées à l'insuffisance médullaire du fait de l'envahissement lymphomateux qu'à une auto-immunité anti-neutrophile ou anti-érythrocytaire.

Le contexte d'hémopathie, les cytopénies imposent le contrôle microscopique du frottis sanguin :

- La formule leucocytaire microscopique confirme la leuconeutropénie modérée (72%, 1.3 G/l polynucléaires neutrophiles), une lymphopénie (0.4 G/l lymphocytes) sans anomalie morphologique notable des lymphocytes.
- Les plaquettes semblent bien moins nombreuses que la numération rendue par l'appareil; il n'y a par ailleurs pas d'amas plaquettaires.
- L'aspect cytologique est très particulier du fait de la morphologie des hématies qui apparaissent de forme très irrégulière (aspect mité du frottis, hématies « mordues »). **Il est très évocateur de la présence de cryoglobuline** : le refroidissement de l'échantillon provoque la formation de précipités protéiques qui ont ici une taille proche de celle des plaquettes, avec pour conséquence une surestimation de la numération plaquettaire par l'analyseur dans le canal impédance. Ces précipités de cryoglobulines sont translucides, peu ou pas colorés par le MGG, et sont seulement repérables par l'empreinte négative qu'ils forment en superposant sur les hématies.

La détection de ce piège analytique n'est souvent pas aisée et même assez souvent retardée, les résultats de la numération pouvant être normaux (ou faussement normaux) et les automates ne déclenchant pas toujours une alarme devant faire contrôler le résultat. Il arrive que les précipités soient de plus grande taille : de très grande taille ils peuvent être à l'origine de bouchage de l'automate, de taille plus modérée ils peuvent interférer

au niveau de la numération leucocytaire et de la formule. L'interférence est inconstante et dépend beaucoup du type de technologie mis en œuvre sur l'automate.

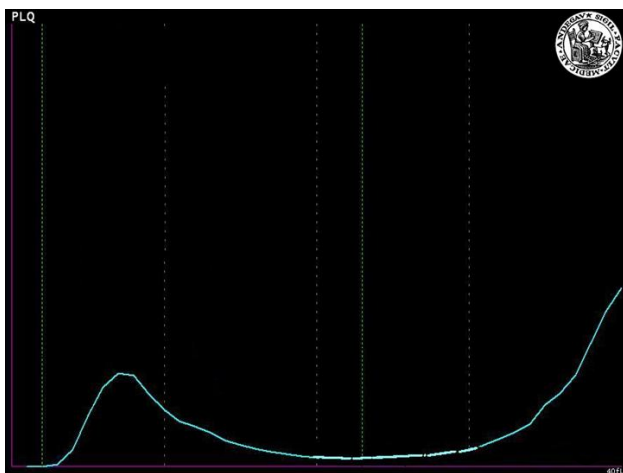
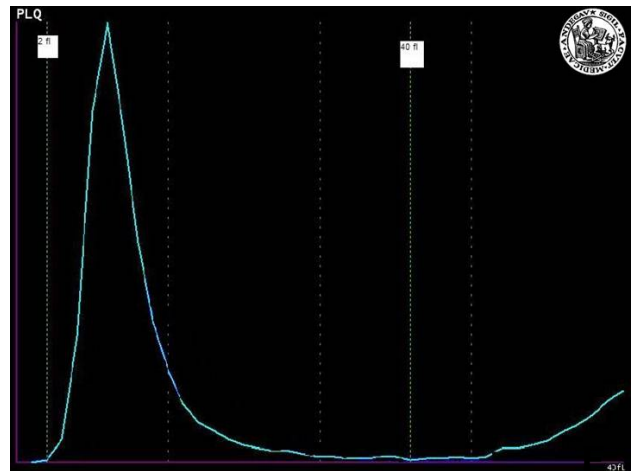
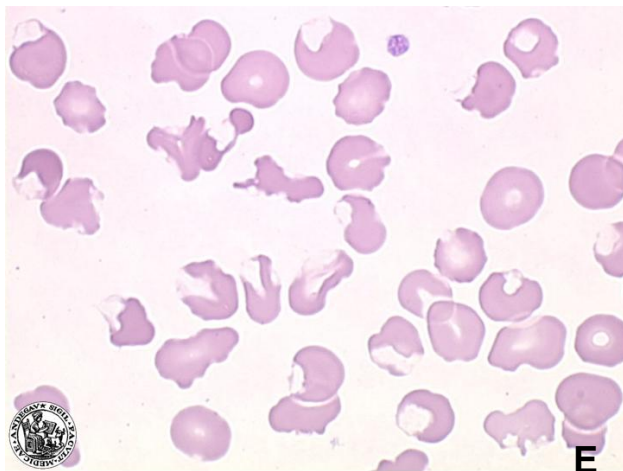
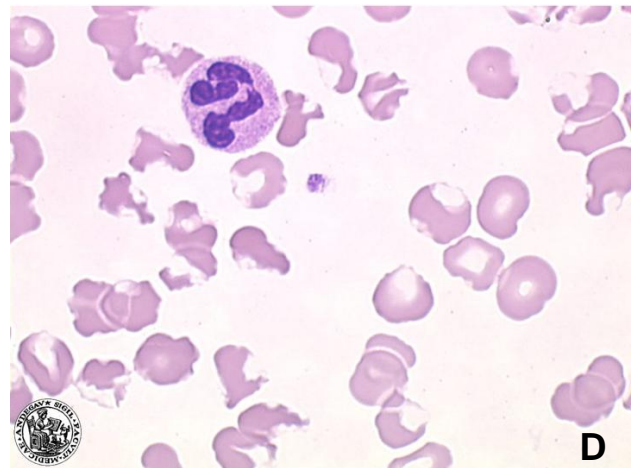
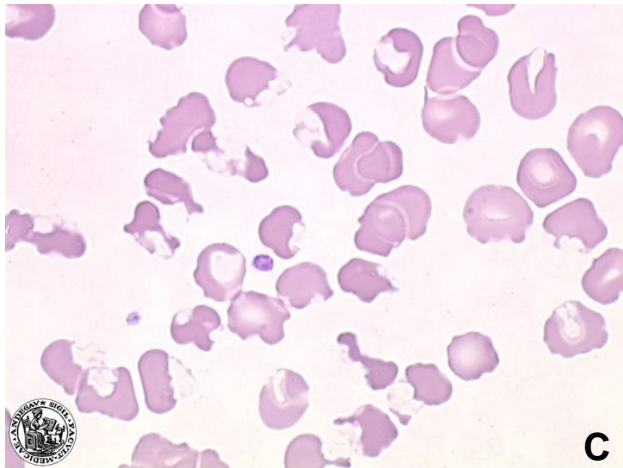
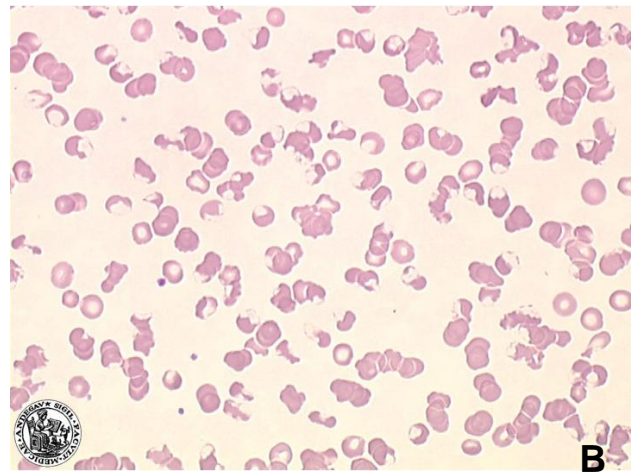
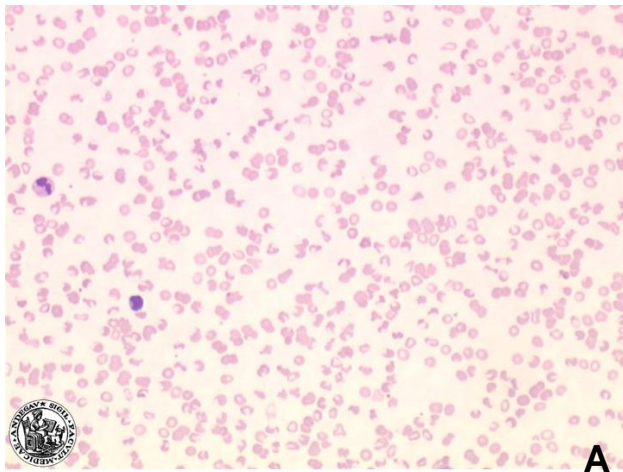
La mise en évidence de l'anomalie impose de repasser l'échantillon après réchauffage au bain-marie à 37°C (1 à 2 heures sont souvent nécessaires, la mise en étuve à 37° ne suffit pas), afin de corriger les éventuelles erreurs de numération de l'automate. Dans notre pratique, nous séparons l'échantillon en 2 aliquotes, en incubant l'un à +4°C et l'autre à + 37°C puis nous les réanalysons rapidement sur l'automate : une cryoglobuline se dissout après incubation à 37°C et ses effets perturbateurs disparaissent (le plus souvent) alors qu'ils sont amplifiés à +4°C.

Dans le cas présent, nous avons retrouvé après incubation à 37°C la valeur de 63 G/l pour les plaquettes par impédance, avec une modification très nette de la courbe de distribution (Cf. images). Le résultat est par ailleurs conforté par l'analyse en mode optique (canal réticulocytes thermostaté à 37°C) qui retrouve 66 G/l plaquettes.

La recherche spécifique de cryoglobuline chez notre patient a permis d'isoler et d'identifier une cryoglobuline de type II, en rapport avec le composant IgM monoclonal de la maladie de Waldenström.

L'anomalie ayant été détectée et corrigée une première fois, le système expert de gestion des résultats prévoit le passage systématique des échantillons ultérieurs du patient en mode optique et après incubation à 37°C. Il doit en être de même pour d'autres analyses de l'hémogramme qui peuvent aussi être perturbées, notamment l'électrophorèse des protéines sériques et les sérologies.

Pour rappel sur les cryoglobulines (Manifestations cliniques, perturbation des analyses biologiques, diagnostic et caractérisation) : voir [les commentaires du dossier 2010-4/1](#)



Dossier 2012-3/3: Cryoglobulinémie masquant une thrombopénie au cours d'une maladie de Waldenström

- A- Faible grossissement
- B- Grossissement intermédiaire
- C-D-E : fort grossissement. Aspect mité, dentelé ou mordu des hématies du fait de la présence de nombreux cryoprécipités, seulement repérables ici par les « empreintes négatives » liées à leur superposition sur les cellules. Ils ont, dans le cas présenté ici, une taille proche de celle des plaquettes dont il perturbent la numération.
- F- Courbe des plaquettes lors du passage à température ambiante. Numération : 427 G/l
- G- Courbe des plaquettes lors du repassage après réchauffage à 37°C. Numération : 63 G/l

Dossier 2012-3/4: Probable évolution en myélofibrose d'une thrombocytémie essentielle

Données clinico-biologiques:

Cette patiente de 88 ans est suivie depuis de nombreuses années pour une thrombocytémie essentielle longtemps contrôlée par un traitement par hydroxy-urée (HYDREA). Le traitement a dû être interrompu il y a deux ans en raison de la survenue d'une toxidermie, à type de pseudo-dermatomyosite et n'a pas été substitué alors par une autre drogue, le risque thrombotique étant limité par un traitement anticoagulant par AVK au long cours en raison d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Elle est adressée à l'hôpital en cardiologie pour une décompensation cardiaque globale, avec oedemes des membres inférieurs et sub-OAP.

La situation cardiologique s'amende progressivement en 15 jours avec notamment un traitement diurétique bien conduit et le cardiologue demande une réévaluation du problème hématologique. L'état clinique s'est stabilisé, la patiente est apyrétique.

A partir de l'interprétation de l'hémogramme (qui est resté globalement le même pendant les 15 jours d'hospitalisation), que peut-on suggérer quant à la situation hématologique de cette patiente ?

GB 64.3 G/l, GR 4.03 T/l, Hb 9.1 g/dl, VGM 76 fl, TCMH 22.6 pg, CCMH 29.3 g/dl, plq 687 G/l
Reticulocytes 60 G/l.

Résultats attendus:

- évolution en myélofibrose d'une thrombocytémie essentielle
- splénomégalie myéloïde chronique
- anémie microcytaire probablement ferriprive

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	92 %	59.1
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0
Polynucléaires basophiles	2 %	1.3
Lymphocytes	1 %	0.65
Monocytes	1 %	0.65
Métamyélocytes neutrophiles	1 %	
Myélocytes neutrophiles	2 %	
Blastes	1 %	
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	1 %	

Commentaire:

La numération globulaire montre une hyperleucocytose franche, une anémie microcytaire hypochrome non régénérative et une thrombocytose.

La formule leucocytaire et l'analyse morphologique du frottis sanguin permettent de dégager les faits suivants :

Leucocytes :

- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, à 59 G/l, dont l'importance et surtout la stabilité ne concordent pas avec une situation réactionnelle.
- Discrète myélémie, faite de myélocytes et métamyélocytes
- Hyperbasocytose modérée (1.5%, 0.96 G/l)
- Présence de quelques blastes : ils permettent d'écarter formellement une situation réactionnelle.

Hématies

- Anisopoïkilocytose avec présence d'elliptocytes, de quelques dacryocytes
- Hypochromie
- rares érythroblastes circulants

Plaquettes

- Anisocytose plaquettaire avec présence de macrothrombocytes
- Aspect dégranulé d'une partie des plaquettes

La situation correspond-elle toujours à une thrombocytémie essentielle? Comment interpréter les anomalies observées ?

La TE est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une thrombocytose chronique avec au niveau médullaire une hyperplasie mégacaryocytaire et mégacaryocytes géants. Le chromosome Philadelphie et le réarrangement génique bcr-abl sont absents, permettant de différencier de certaines présentations thrombocytémiques de LMC. le gène JAK2 montre une mutation V617F hétérozygote dans environ 50% des cas.

Que montre habituellement l'hémogramme d'une TE ?

- une numération plaquettaire > 450 G/L, chronique (=vérifiée sur 2 hémogrammes après 1-2 mois), > 1000 G/L dans la moitié des cas. Morphologiquement, on observe parfois la présence de PLT géantes avec raréfaction des granulations, des fragments de mégacaryocytes (surtout quand N° PLT > 1000 G/L)
- Une hyperleucocytose modérée est possible et est associée à un risque accru de thrombose. Elle correspond à une polynucléose neutrophile qui dépasse rarement 15 G/L (retrouvée dans ½ cas). Peuvent se voir également : une discrète myélémie (<5%), un petit excès de polynucléaires basophiles (rarement > 3%) et/ou d'éosinophiles (mais < 1 G/L). **Il n'y pas de blastose sanguine.**
- l'absence d'anémie dans la plupart des cas mais parfois une anémie hypochrome microcytaire secondaire à des hémorragies répétées.

Pour notre patiente, la thrombocytose et l'anémie microcytaire hypochrome peuvent donc encore s'intégrer dans la TE, de même que la discrète myélémie et les anomalies morphologiques des plaquettes. Par contre, l'importance de la polynucléose neutrophile et la présence de blastes circulants ne sont plus compatibles avec ce diagnostic : il faut envisager une forme plus évoluée de la maladie.

Quelle est l'évolution d'une thrombocytémie essentielle? : outre la survenue possible d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques, l'évolution va pouvoir se faire :

- vers une myélofibrose avec métaplasie myéloïde, d'aspect proche d'une SMC, dans les 10 à 15 ans après le début de la maladie, chez environ 10 % des patients
- vers une LA secondaire, presque toujours myéloïde, chez environ 3 - 5 % des patients

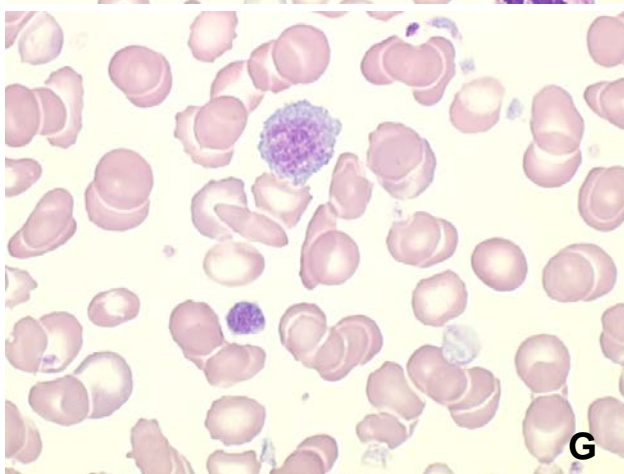
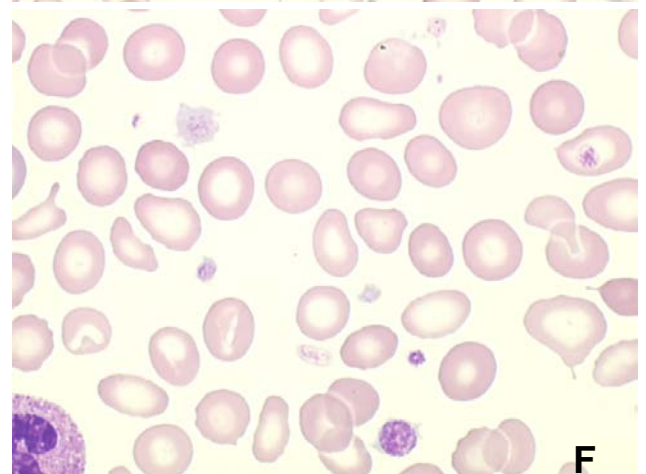
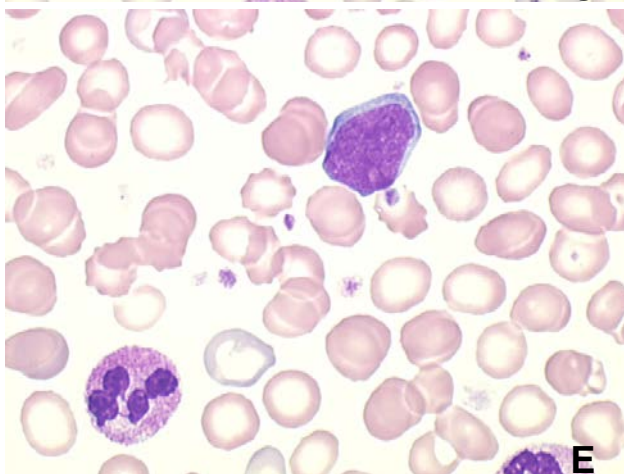
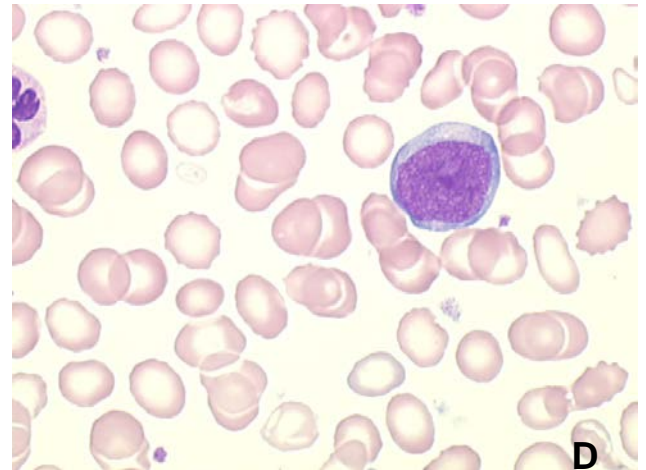
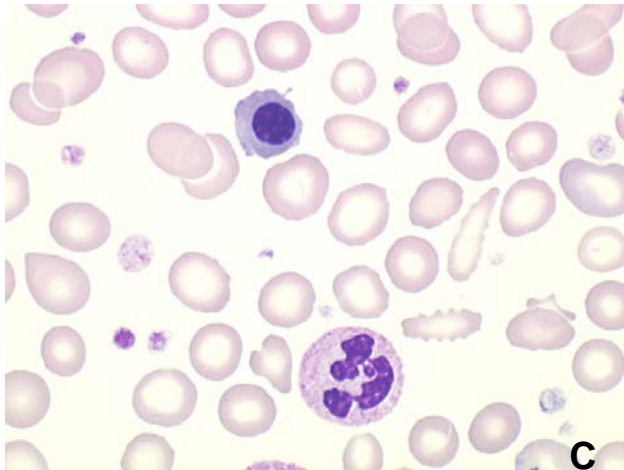
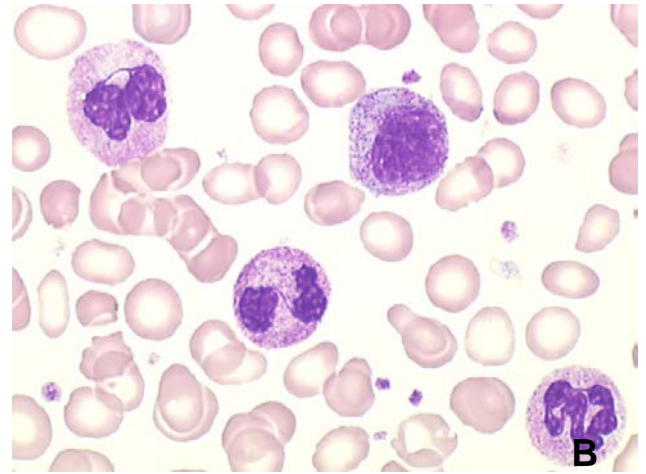
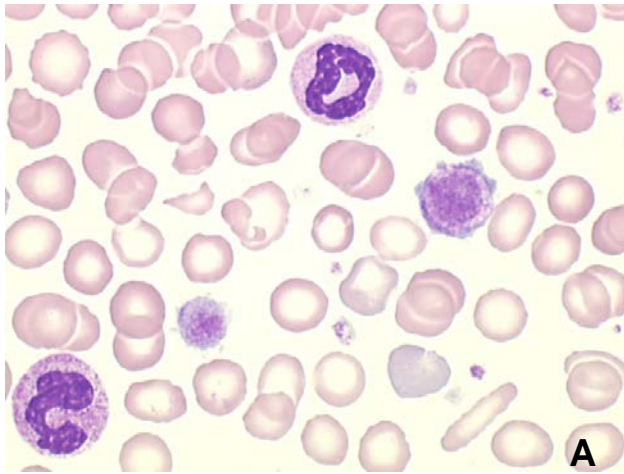
Critères définissant une myélofibrose post TE :

- **Critères obligatoires** : Notion de TE clairement documentée et myélofibrose au moins de grade 2
- **Critères additionnels (au moins 2 sont nécessaires)** : Anémie ou baisse de l'Hb d'au moins 2 g/dL par rapport à la valeur initiale; Apparition d'une érythromyélie; Apparition d'une splénomégalie palpable ou augmentation de la splénomégalie débordant d'au moins 5 cm le rebord costal; Augmentation des LDH sériques; Au moins un des critères suivants : perte de poids > 10 % en 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexplicite > 37,5 °C.

Pour notre patiente, la blastose sanguine est pour le moment minime et mis à part l'anémie d'aspect plutôt ferriprive (la carence martiale a été par la suite documentée sur le bilan biologique complémentaire), il n'y a pas de cytopénies : si l'on ne peut préjuger formellement de l'importance de la blastose médullaire, cet hémogramme n'évoque pas en priorité la leucémie aiguë.

Nous retrouvons par contre quelques critères cytologiques pour étayer l'hypothèse d'une évolution vers une myélofibrose : TE connue, hyperleucocytose à PN avec quelques blastes circulants, petite myélémie, anomalies morphologiques des hématies et des plaquettes. Compte tenu du grand âge de la patiente, de l'état clinique précaire et du traitement anti-coagulant, la biopsie ostéo-médullaire a été récusée, ne permettant pas de réunir tous les critères définissant cette évolution, notamment la preuve d'une myélofibrose. Une ponction médullaire a été tentée mais avec une aspiration difficile (évacatrice elle aussi de la fibrose probable) et une faible cellularité du prélèvement, sans excès de blastes. L'échographie abdominale a retrouvé une splénomégalie modérée, ne permettant pas vraiment d'objectiver une augmentation du volume de la rate.

Le diagnostic d'évolution myélofibrotique a cependant été retenu et la reprise d'un traitement par pipobroman (Vercyte) a été proposée, ainsi qu'une supplémentation martiale pour corriger l'anémie.



Dossier 2012-3/4: Probable évolution en myélofibrose d'une thrombocytémie essentielle

- A : deux poly nucléaires neutrophiles, deux plaquettes géantes, hypochromie érythrocytaire
- B : trois polynucléaires neutrophiles et un myélocyte
- C : un érythroblaste, un polynucléaire neutrophile, plaquettes dégranulées.
- D : blaste
- E : polynucléaire neutrophile et blaste
- F : plaquettes dégranulées, dacryocytes
- G : anisocytose plaquettaire, plaquettes dégranulées