
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 2011 – Correction du 4ème envoi (Novembre 2011)

342 /385 réponses reçues par Internet

Chers Collègues,

Les confrontations en hématologie cellulaire vont évoluer et l'année 2012 sera une période de transition. Le premier dossier de chaque envoi sera en rapport avec l'**accréditation** : nous précisons cela dans chaque envoi, ainsi que nos attentes. Les 3 autres dossiers seront comme jusqu'à présent consacrés à l'amélioration de la qualité et des compétences, mais seront fléchés "**formation continue biomédicale**".

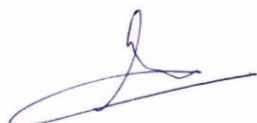
Le niveau de compétences nécessaires pour le dossier "accréditation" sera étudié avec soin, afin de ne proposer que des situations qu'il est indispensable de connaître, et afin d'obtenir les résultats que l'on est en droit d'attendre pour l'exercice de la biologie médicale privée et publique.

En fonction des possibilités de refonte de la partie "correction des résultats" du site Web, il est prévu d'attribuer une note (de A à E) pour le dossier "accréditation", et un commentaire pour la partie "participation à une action de formation biomédicale continue". Ces notations vous parviendront sous forme d'un récapitulatif en fin d'année, mais également plus tôt si possible.

Bonne et heureuse nouvelle année, et bien confraternellement.

Dr Franck GENEVIEVE

Pr Marc ZANDECKI



Dossier 2011-4/1: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) typique avec nombreuses cellules éclatées (ombres de Gumprecht)

Dossier 2011-4/2: Bêta+ thalasso drépanocytose (Hb S/b+ thalassémie)

Dossier 2011-4/3: Dissémination sanguine d'un LNH folliculaire

Dossier 2011-4/4: Leucémie aiguë biphénotypique à chromosome Philadelphie, transformation aiguë d'emblée d'une probable leucémie myéloïde chronique

Dossier 2011-4/1: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) typique avec nombreuses cellules éclatées (ombres de Gumprecht)

Synthèse des réponses reçues :

Bonnes réponses des participants (< 10 réponses inadaptées). Trois remarques :

- les lymphocytes ont parfois un micronucléole (on le voit quand on regarde très attentivement, comme souvent dans un cas pathologique, ... ou un contrôle de la qualité !). Ceci explique les quelques propositions de LLC en transformation prolymphocytoïde (> 10 % de ly nucléolés); il y avait sur cette lame moins de 3 % de Ly que l'on pouvait définir comme significativement nucléolés;
- Un nombre de neutrophiles de 2 % peut sembler bien proche d'un nombre de 5 %, mais ici, avec N° leuco = 204 G/L, on passait d'un nombre normal de neutrophiles (2%, soit 4 G/L) à une polynucléose (5 %, soit 10 G/L): Pensez à compter au lieu de dépôt de la goutte (absence de cellules éclatées);
- une bonne pratique: "je ne valide pas un résultat de LLC avec polynucléose > 8 G/L sans avoir vérifié sa réalité (une polynucléose vraie est toujours possible, mais peu fréquente).

Données clinico-biologiques:

Ce patient de 71 ans est suivi par le service des maladies du sang depuis 6 ans pour une LLC. A l'époque le syndrome tumoral était modéré (deux petites adénopathies axillaires), sans autre signe physique. L'hyperlymphocytose (= 16 G/L) était isolée (sans anémie ni neutropénie ni thrombopénie), avec morphologie lymphocytaire monotone et mature (nombreuses ombres de Gumprecht). L'immunophénotypage montrait une population lymphocytaire majoritairement B CD5+ avec faible expression de l'Ig de surface (score de Matutes : 5/5). Le patient a été classé en stade A' de la classification pronostique de Binet. Les quelques examens à visée pronostique réalisés à l'époque ne montraient pas de résultat péjoratif (absence d'expression des CD38 et Zap 70, pas de délétion 17p en cytogénétique FISH). Abstention thérapeutique et suivi annuel. On observe une augmentation lente et progressive de la lymphocytose (55 G/L il y a 3 ans, 86 G/L il y a 2 ans, 112 G/L l'an dernier). Une discrète splénomégalie est apparue il y a 2 ans, stable depuis. Ce patient est au stade A" depuis 3 ans (lymphocytose > 30 G/L, sans cytopénies, sans organomégalie majeure). Il consulte aujourd'hui, sans plainte particulière ; la splénomégalie est discrète et les ADP n'ont pas changé de volume. Hémogramme : leucocytes = 204 G/L ; Hb = 13.8 g/dL, VGM = 92 fL, CCMH = 33.2 g/dL, PLT = 201 G/L. Absence d'hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines sériques. Que voyez-vous sur le frottis sanguin ?

Résultats attendus:

- Leucémie lymphoïde chronique, aspect typique
- Nombreux noyaux nus

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	2 %	4
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	98 %	200
Monocytes	0 %	

Commentaire:

(a) L'examen morphologique confirme que le patient est toujours porteur d'une LLC classique, avec morphologie typique et nombreuses « ombres de Gumprecht » (voir plus loin) ; il n'y a pas de neutropénie, et il semble exister une petite hyperéosinophilie (difficile à quantifier précisément ici). Le décompte précis est réalisé en regardant le frottis au début du frottis (lieu de dépôt de la goutte de sang : cytologie moins belle, mais absence de cellules éclatées, et qui permet de confirmer qu'il n'y a pas d'autres cellules que des lymphocytes).

(b) on réfléchit à l'hyperleucocytose, de 2 manières :

- Est-elle délétère pour le patient ? Non, car bien que devenant franche, elle n'entraîne pas de risque de leucostase. Se rapprocher de l'hématologue consultant est cependant souhaitable. Les hyperleucocytoses > 100 G/L des lymphoproliférations malignes (LAL, LLC, dissémination de lymphomes de bas grade) ne sont pas cliniquement préoccupantes sur le plan « leucostase », à l'opposé des leucémies aiguës myéloïdes et surtout monoblastiques, et parfois celles des LMC (risque de thrombose). La mise en place d'un traitement cytoréducteur devra par contre être bien gérée dans toutes les hémopathies hyperleucocytaires, pour éviter les problèmes métaboliques.
- Sur le plan technique une hyperleucocytose franche (ici 204 G/L) peut entraîner des anomalies de détermination de la numération globulaire : perturbation de la mesure de l'hémoglobine (turbidité dans la cuve de lecture) pour certains automates, leucocytes comptés avec les GR, VGM mesuré incluant les GR et les leucocytes. Ceci se traduit par une CCMH basse (parfois < 30 g/dL). Une procédure doit

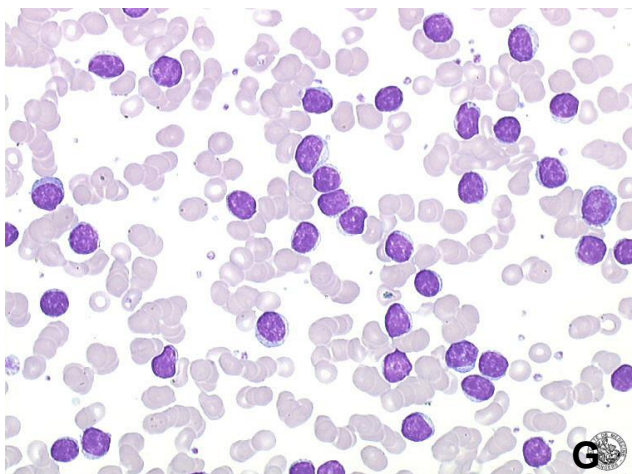
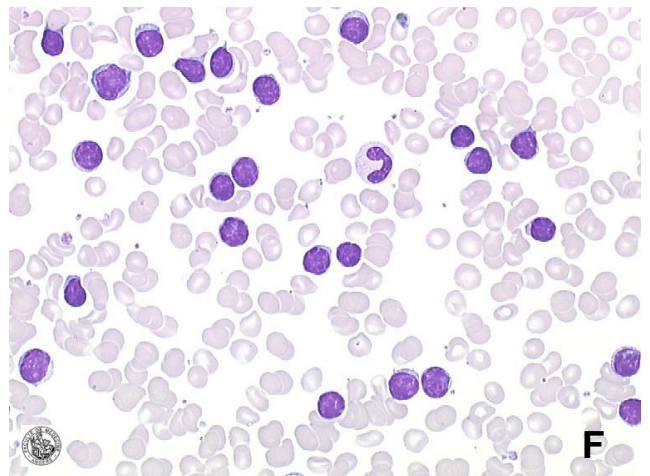
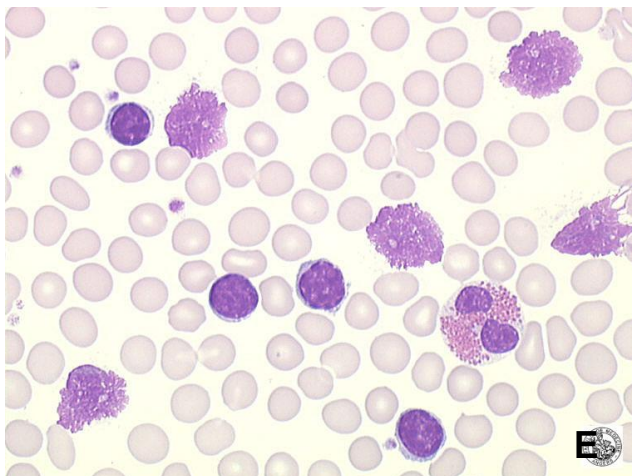
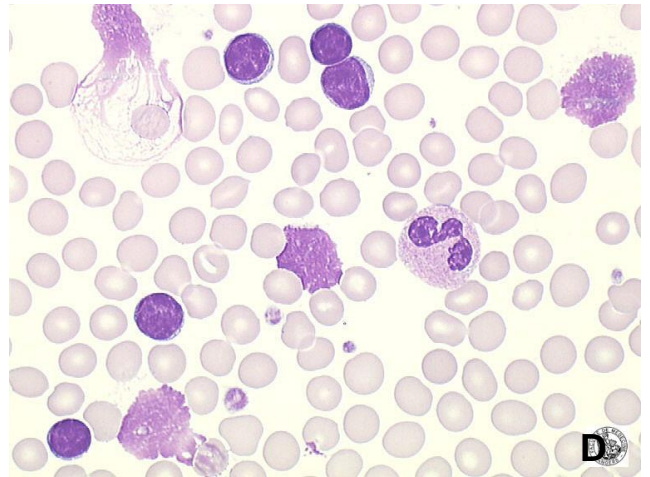
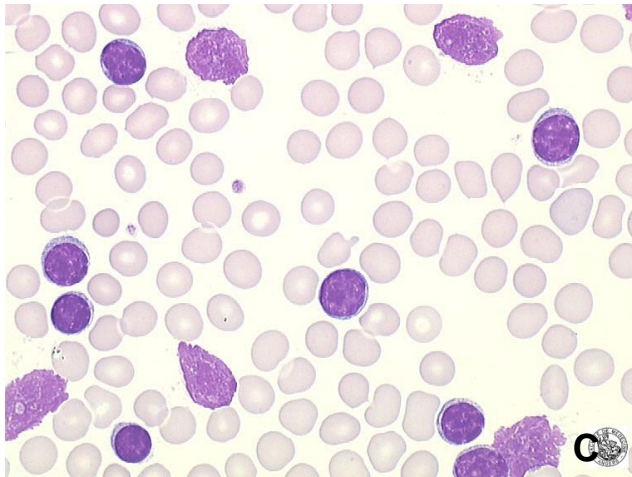
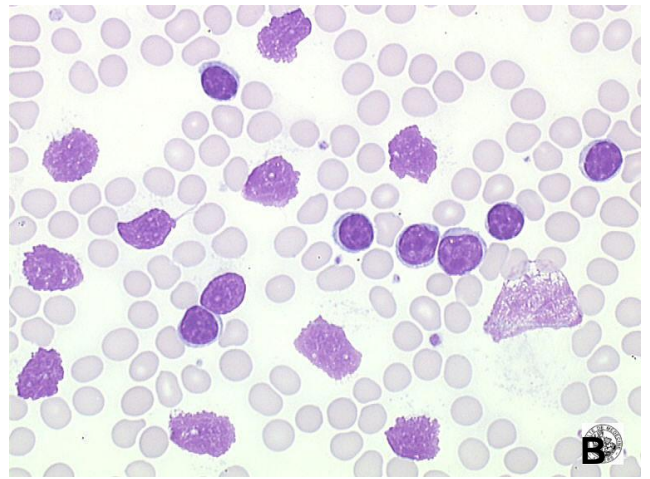
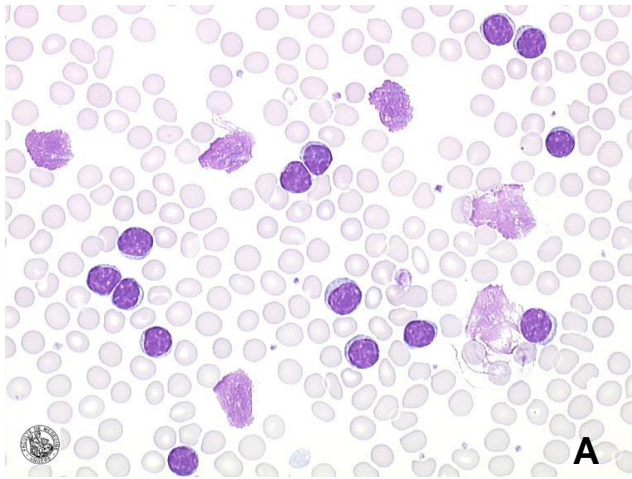
exister dans chaque laboratoire pour pallier de tels inconvénients (au moins apprécier l'hémoglobine totale par une autre technique ou une vérification de l'hématocrite par centrifugation).

Notre patient ne recevra pas de chimiothérapie : un suivi bi-annuel de l'hémoграмme est proposé, et le traitement cytoréducteur ne devrait être envisagé que si l'augmentation de la leucocytose devenait psychologiquement difficile à supporter pour le patient.

Il s'agit ici d'une LLC morphologiquement typique et les cellules éclatées (ombres de Gumprecht) sont nombreuses :

- Dans une LLC elles correspondent à des lymphocytes particulièrement fragiles. On s'assure cependant qu'il n'y a pas d'autres cellules que des lymphocytes sur le frottis, notamment celles d'un lymphome de grande malignité (blastes, également très fragiles et qui auraient eux aussi pu éclater lors de l'étalement) correspondant à une évolution en syndrome de Richter.
- Les « ombres de Gumprecht » mêlées aux lymphocytes nous confortent souvent dans notre diagnostic de LLC. On sait plus précisément aujourd'hui à quoi correspondent ces cellules éclatées (lors de l'étalement) et cette fragilité lymphocytaire : il existe une anomalie de stabilité de la membrane des lymphocytes leucémiques, liée à une plus faible expression de la vimentine, protéine du cytosquelette.
- Deux équipes ont montré le caractère pronostique lié à la présence d'un nombre élevé de cellules éclatées dans la LLC : après avoir affirmé qu'il s'agit bien d'une LLC, un % de cellules éclatées > 20 % ou > 30 % est associé à un bon pronostic. C'est un facteur pronostique supplémentaire (impact modéré cependant) parmi la centaine existant à ce jour dans la LLC. Le % d' « ombres de Gumprecht » est même proposé par certains comme nécessaire et devant être réalisé pour toute LLC.

Pour notre patient nous avons retrouvé entre 32 et 48 % de cellules éclatées (pour 100 lymphocytes intacts) dans les régions habituelles d'observation (et 3 % au dépôt de la goutte).



Dossier 2011-4/1: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) typique avec nombreuses cellules éclatées (ombres de Gumprecht)

Les images A, B, C, D et E montrent l'aspect du frottis sanguin à divers grossissements microscopiques croissants.

Dans la région habituelle de lecture : lymphocytes matures de réduite et rapport N/C élevé, nombreuses cellules éclatées.

Les images E et F ont été réalisées en début de frottis (lieu de dépôt de la goutte de sang) : absence de cellules éclatées (Zone à privilégier pour la réalisation de la formule leucocytaire)

Un nombre élevé de cellules éclatées (noyaux nus ou ombres de Gumprecht) chez un patient porteur de LLC est un facteur de bon pronostic

Dossier 2011-4/2: Bêta+ thalasso drépanocytose (Hb S/b+ thalassémie)

Synthèse des réponses reçues :

Large majorité de bonnes réponses, et démarche diagnostique souvent bien argumentée. 12 réponses inadaptées, ce qui est peu compte tenu de ce type de pathologie, rare en France, mais qui fait cependant l'objet de recommandations de diagnostic et de soins par l'HAS.

Le frottis sanguin était parfois très fin et 21 biologistes n'ont pas ou pas voulu rendre de formule : celle-ci n'était pas l'élément majeur. Merci de l'avoir signalé, car une limitation préanalytique entraîne parfois des difficultés d'interprétation.

Données clinico-biologiques:

Patient de 29 ans, connu pour « drépanocytose » et présentant régulièrement des crises vaso occlusives (depuis l'âge de 3 ans, 3 à 4 par an), nécessitant chaque fois une hospitalisation. Sa numération globulaire est la suivante : leucocytes = 4,89 G/L, Hb = 9,6 g/dL ; VGM = 66 fL ; CCMH = 31.3 g/dL ; PLT = 71 G/L ; N° réti = 172 G/L.

Nous sommes intrigués parce qu'il présente une splénomégalie, qui a toujours été présente, débordant aujourd'hui le rebord costal de 5 cm.

(a) sa numération globulaire présente depuis toujours le même aspect qu'aujourd'hui, inhabituel pour une drépanocytose; en plus la thrombopénie s'accroît avec les années (120 G/L il y a 14 ans ; 90 G/L il y a 4 ans) ;

(b) l'aspect des GR sur frottis sanguin est lui aussi très inhabituel pour une drépanocytose (et l'a toujours été);

(c) l'électrophorèse de l'hémoglobine (hors transfusion) est la suivante : Hb A1 = 10.7 % ; Hb S = 78.1 % ; Hb A2 = 6.4 % ; Hb F = 4.8 %).

Avec l'hémogramme ci-dessus et l'examen du frottis sanguin, pourriez-vous lister les divergences existant entre ce que présente ce patient et ce que l'on devrait observer classiquement chez un malade présentant une drépanocytose homozygote (au moins 2 critères pour une bonne réponse) ? Avez-vous une idée du diagnostic ?

Résultats attendus:

- **Diagnostic : Bêta+ thalasso drépanocytose (Hb S/b+ thalassémie) .**
- Hématies en larme (dacryocytes ou hématies en poire) très nombreuses, Nombreuses hématies en cible (20 %), +/- visibles selon les régions de l'étalement, Absence de drépanocytes, Absence de corps de Howell Jolly, Poikilocytose (peu informative).

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	58 %	2.8
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0.05
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	36 %	1.76
Monocytes	5 %	0.24
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	1 %	

Commentaire:

Il n'y a pas de splénomégalie dans une drépanocytose homozygote. Les crises vaso occlusives du drépanocytose provoquent ischémie (avec douleurs intenses) et touchent divers organes, dont la rate, qui s'atrophie progressivement au cours des 10 premières années de vie.

Rappelons qu'un patient porteur de drépanocytose hétérozygote a un hémogramme strictement normal (électrophorèse de l'hémoglobine : Hb S = 35 - 45%, Hb A = 55- 65%) et aucun signe clinique (sauf parfois en situation extrême : altitude et activité physique intense associées).

Un malade présentant une drépanocytose homozygote a un hémogramme très anormal : Hb = 7-9 g/dL ; **VGM = 80 - 90 fL (= normal)**, N° PLT = normale ; N° leuco = N (parfois polynucléose lors des crises); N° réticulocytes = 250-400 G/L (parfois un peu plus lors des crises). Electrophorèse de l'hémoglobine : Hb A = 0% ; Hb S > 80 % ; un peu d'Hb A2 (1 - 3 %) et de l'Hb F jusqu'à 30 %).

Il n'y a pas de microcytose dans la drépanocytose homozygote classique : elle était nette pour notre patient.

Sur frottis la morphologie érythrocytaire d'un drépanocytose homozygote est assez stéréotypée :

- peu spécifique avant l'âge de 6 - 12 mois (la persistance d'Hb F dans les hématies suffit à empêcher la cristallisation et donc l'apparition de GR en faucille (drépanocytes) ;
- à partir de 1 an d'âge, les drépanocytes sont présents, jusqu'à 5 -10 % des GR (peu de variation du nombre ensuite avec les années, que l'on soit en crise ou en dehors des crises) ;
- à partir de 7 - 10 ans, l'atrophie splénique fait apparaître les anomalies habituelles des asplénies (càd identiques à celles des splénectomisés) : outre les GR falciformes on observe donc des hématies en cibles (10 -30 %), une poikilocytose et une polychromatophilie (Nbx réticulocytes), et des hématies avec 1 corps de Howell Jolly. Des hématies en larme s'observent occasionnellement quand l'anémie est majeure.

Or nous constatons ici : absence de drépanocytes, pas de corps de Howell Jolly, des hématies en cible, et de très nombreuses hématies en larme (beaucoup plus que les quelques unes observables chez un drépanocytaire très anémié (la poïkilocytose était nette mais n'était pas informative pour progresser dans le diagnostic). Il fallait donc rechercher l'étiologie d'une anémie microcytaire normochrome avec nombreuses H. en larme, évocatrices d'une splénomégalie (ou d'une myélofibrose).

En l'absence d'électrophorèse de l'Hb nous étions en droit d'évoquer une Bêta thalassémie sur l'aspect de la numération (anémie + microcytose) et du frottis (poïkilocytose avec nombreuses hématies en larme).

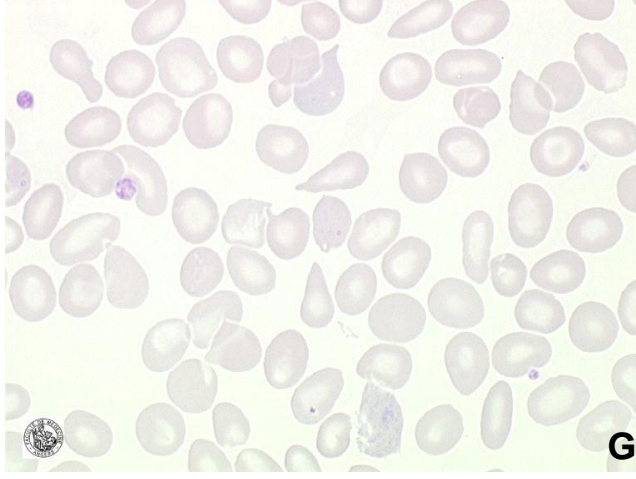
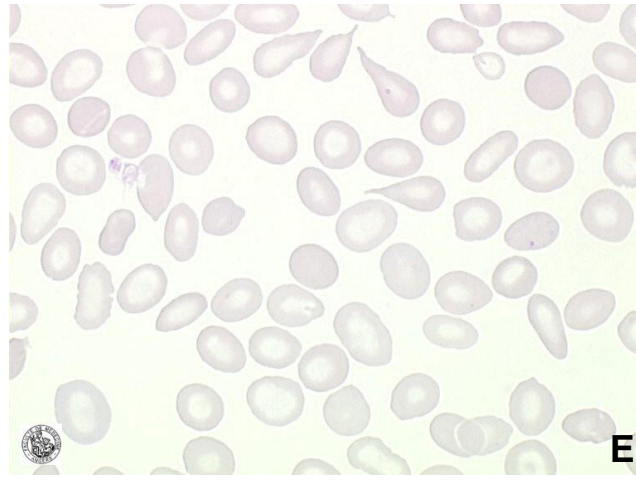
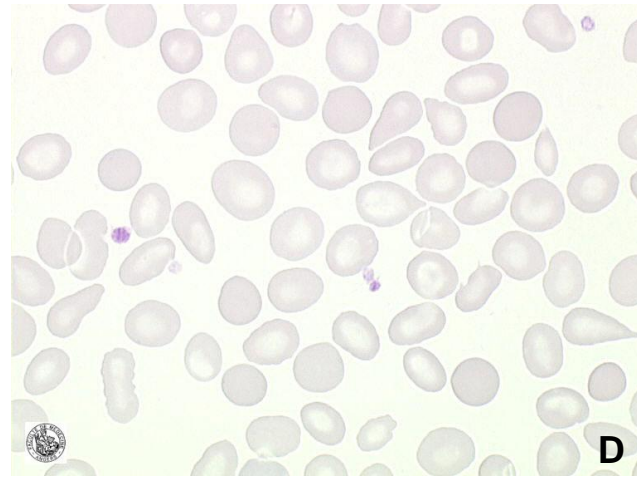
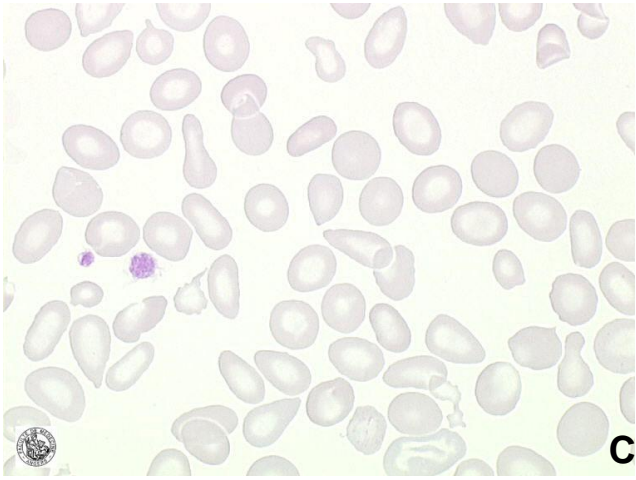
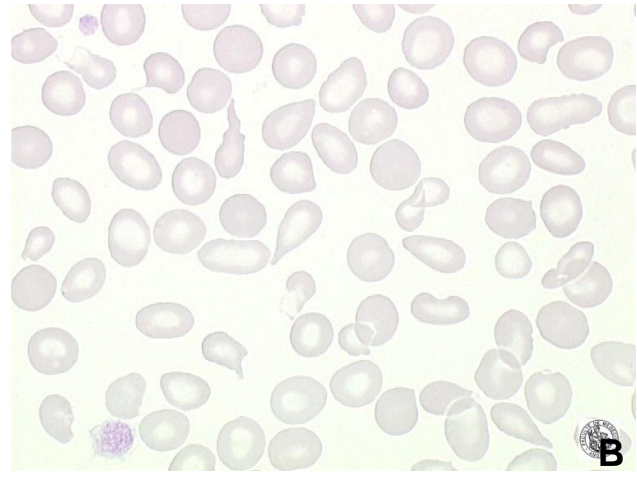
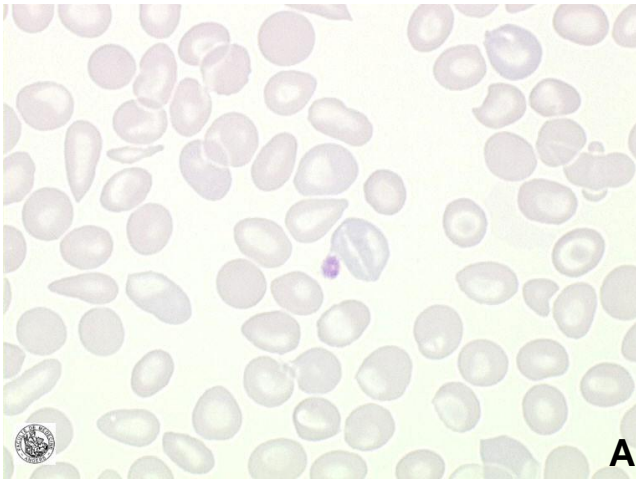
L'électrophorèse de l'hémoglobine n'était pas celle d'une drépanocytose homozygote, car il y avait de l'Hb A; la présence d'Hb A2 et le contexte faisaient évoquer le diagnostic de une Bêta+ thalasso drépanocytose sévère..

La thrombopénie progressivement croissante peut être mise en rapport avec la splénomégalie, car elle s'accroît avec les années. Elle n'est pas encore aujourd'hui un élément préoccupant.

Chez un patient présentant une maladie drépanocytaire sévère, on doit évoquer 3 possibilités principales : la drépanocytose homozygote "classique" (Hb S/S), la Bêta zéro thalasso drépanocytose, ou la Bêta+ thalasso drépanocytose sévère (pour ces 2 dernières : soit pas d'Hb A soit présence d'un peu d'HbA). Il existe diverses formes de doubles hétérozygotes pour la drépanocytose et pour une autre hémoglobinose : notamment la Bêta+ thalasso drépanocytose modérée (avec une quantité + élevée d'Hb A), avec l'hémoglobine C (Afrique), ou l'hémoglobine E (Asie du SE).

Notre rôle de biologiste est au minimum de savoir reconnaître quand un hémogramme de « drépanocytose » est inhabituel, et comment interpréter les anomalies (ou leur absence) chez un malade drépanocytaire : VGM très bas et aspect inhabituel des GR sur frottis sanguin excluaient une drépanocytose homozygote « classique ».

Retenons aussi que, sans information clinique et sans électrophorèse de l'hémoglobine, nous aurions évoqué une Bêta + thalassémie au vu de l'hémogramme.



Dossier 2011-4/2: Bêta+ thalasso drépanocytose (Hb S/b+ thalassémie)

Les diverses images montrent un excès d'hématies en larme : seuil de positivité = 1 par champ microscopique au grossissement moyen. On observe ici 4 à 5 dacryocyte par champ (nombre variable selon les champs : toujours regarder à plusieurs endroits du frottis)

Absence de drépanocytes.

Dossier 2011-4/3: Dissémination sanguine d'un LNH folliculaire

Synthèse des réponses reçues :

La cytologie assez trompeuse de ce LNH folliculaire a orienté un peu plus de la moitié des réponses vers un LNH du manteau, qui restait une hypothèse tout à fait correcte dans l'attente des investigations complémentaires. L'hypothèse de LNH folliculaire en première ou seconde proposition revient dans 32% des réponses. Proposer seulement « suspicion de lymphome » n'était pas faux mais répondait de manière à peine insuffisante à l'exercice demandé où la morphologie mature et l'irrégularité nucléaire étaient à intégrer la démarche diagnostique. Les cellules anormales ont été classées soit à part soit incluses dans le compte lymphocytaire : deux possibilités valables, il fallait de toute façon assortir le résultat d'un commentaire morphologique adapté. Quelques biologistes ont, de façon très juste, discuté le diagnostic différentiel avec une LAL.

Données clinico-biologiques:

Cet homme de 60 ans, en retraite depuis quelques semaines, ressent une fatigabilité inhabituelle, des douleurs abdominales mais sans trouble du transit et a perdu 4 kg en deux mois. Son médecin généraliste retrouve plusieurs petits ganglions d'environ 1 à 2 cm de diamètre dans les aires cervicales, axillaires et inguinales. La rate lui semble augmentée de volume avec un débord palpé dans l'hypochondre gauche. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Un hémogramme et quelques autres examens de laboratoire sont demandés :

GB : 29.9 G/l, GR : 4.19 T/l, Hb : 10.8 g/dl, VGM : 86 fl, CCMH : 32.2%, TCMH : 27.2 pg, Plaquettes : 130 G/l, réticulocytes : 62 G/l. L'automate de numération affiche les alarmes « hyperlymphocytose » et « lymphocytes anormaux / lymphoblastes ? »

On retient sur le plan biochimique des LDH à 520 UI/l (N<450), bilirubinémie et enzymes hépatiques normales, une CRP à 32 mg/l, l'absence d'insuffisance rénale. L'électrophorèse des protéines sériques montre une augmentation modérée des alpha 2 protéines, sans autre anomalie.

Un examen tomодensitométrique cervico-thoraco-abdomino-pelvien est prévu dans les jours qui viennent mais pouvez-vous déjà affirmer ou orienter le diagnostic ?

Résultats attendus:

- Phase de dissémination sanguine d'un lymphome folliculaire (LNH manteau acceptable)
- Phase de dissémination sanguine d'un lymphome à petites cellules matures
- Intérêt d'un immunophénotypage

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	31 %	9.3
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	5 %	1.5
Monocytes	1 %	0.3
Cellules anormales (préciser en commentaire)	63 %	18.9
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	

Commentaire:

Le patient présente une altération de l'état général avec signes généraux et l'examen clinique est en faveur d'une existence d'un syndrome tumoral lymphoïde ganglionnaire et splénique.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose, une anémie normocytaire normochrome non régénérative, une thrombopénie modérée.

Il existe un syndrome inflammatoire biologique modéré et une élévation du taux des LDH.

L'examen du frottis montre une population lymphoïde anormale, responsable de l'hyperleucocytose : il s'agit essentiellement de petites cellules dont la taille est comprise entre 12 et 15 µm. La chromatine est mature et le contour nucléaire irrégulier pour la plupart des cellules, avec une (parfois plusieurs) encoche nette et profonde, surtout bien visible dans les zones surétalées. Dans certaines cellules le noyau apparaît clivé ou plurilobé. Le cytoplasme est très réduit, avec un rapport N/C souvent très proche de 1. Les autres cellules ne présentent pas de particularité notable. On peut noter la présence de rares dacryocytes, à mettre en relation avec la splénomégalie.

Cette observation se rapproche beaucoup de celle présentée en Janvier 2010 (2010-13), dont la démarche analytique et diagnostique peut être reprise :

Devant une hyperlymphocytose sanguine mature avec cellules à noyaux irréguliers on évoque :

1) en 1^{ère} intention

- **Une LLC avec atypies morphologiques** : présence de cellules avec noyau à encoche large (il y a habituellement de nombreux noyaux nus)
- **Un LNH du manteau**: La dissémination sanguine est fréquente au diagnostic. Les cellules se caractérisent par un rapport N/C élevé et souvent plusieurs encoches nucléaires avec aspect bosselé du noyau. Une hétérogénéité de la taille des cellules est souvent observée au sein du même étalement.
- **Un LNH folliculaire**: la dissémination sanguine est assez rare et présente un caractère pronostique péjoratif, souvent associée avec les formes à forte masse tumorale.

2) en deuxième intention :

- **Un syndrome de Sézary**, forme de dissémination du mycosis fungoïdes (lymphome T cutané): le contexte dermatologique est au premier plan et connu, l'hyperlymphocytose est rarement très importante et l'analyse morphologique est pratiquement toujours demandée par le dermatologue.
- **Une leucémie polymphocytaire T** : pathologie rarissime, à laquelle on pensera devant des cellules dont le nucléole est bien souvent bien visible, le noyau d'aspect plurilobé et le cytoplasme bourgeonnant (blubs)

3) très à part :

- **La leucémie/lymphome T de l'adulte lié au virus HTLV1**: un LNH que l'on n'observe pratiquement pas en France métropolitaine (Pathologie rare des Antilles et Extrême Orient). Les cellules ont «classiquement» un noyau plurifolié (Flower cells).

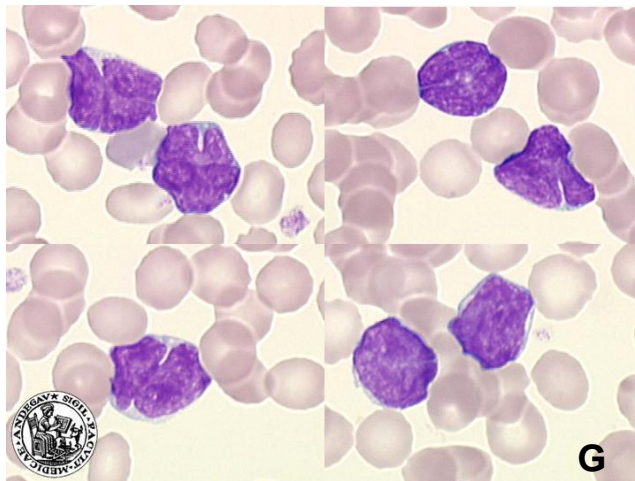
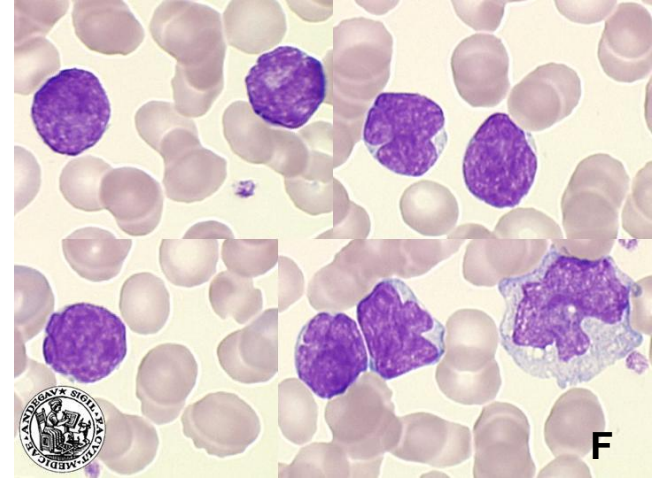
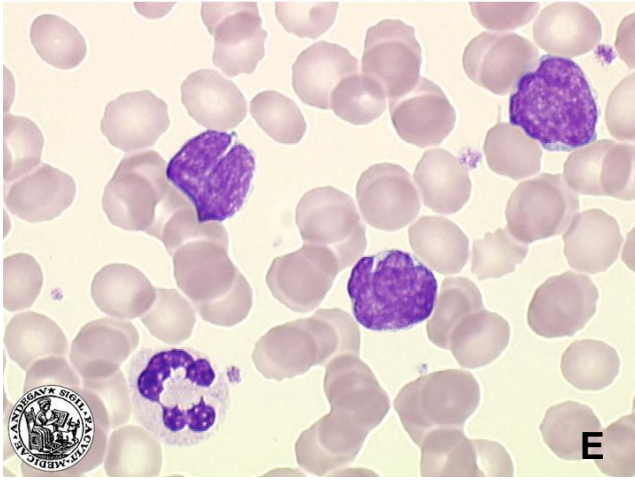
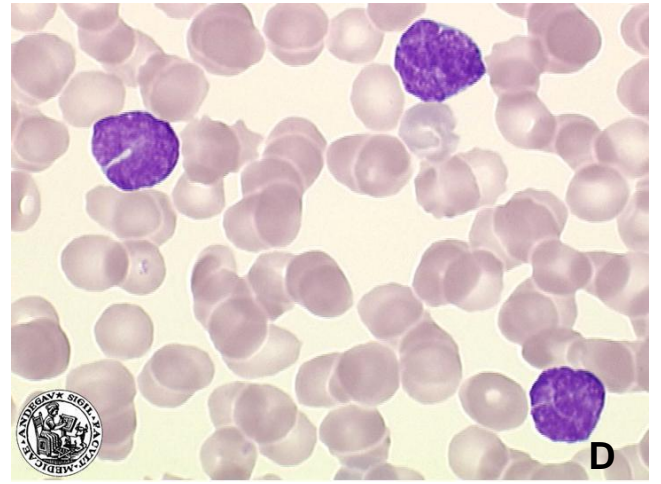
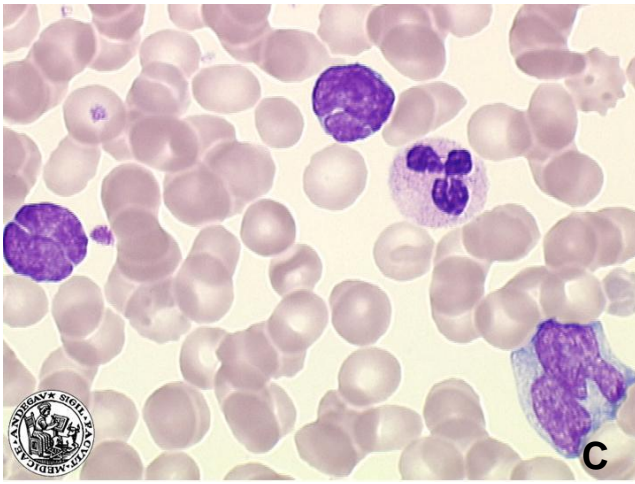
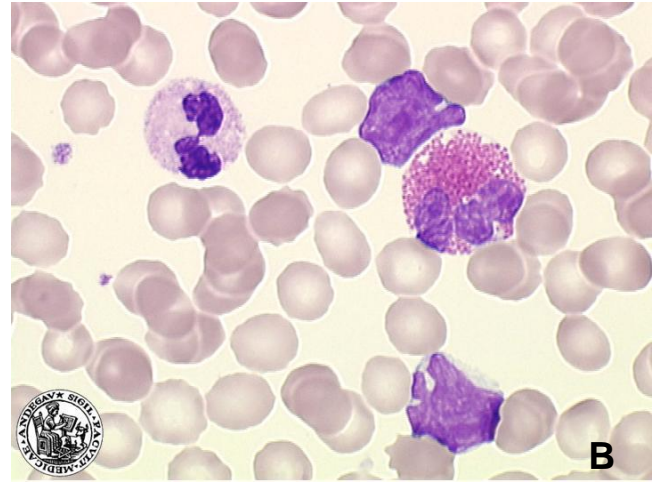
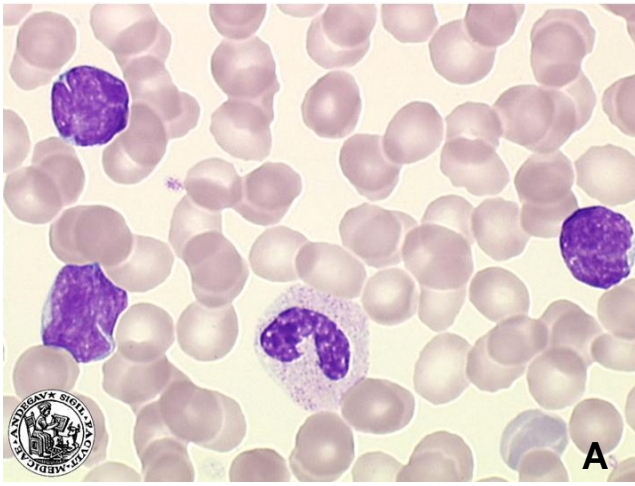
Le frottis de notre patient, associé au contexte, oriente donc ici vers un LNH de la zone manteau ou un LNH folliculaire. L'aspect assez monotone des cellules, la taille plutôt petite des cellules et l'encoche souvent unique peut faire privilégier l'hypothèse du LNH folliculaire, mais les deux se valent et doivent de toute façon faire proposer de compléter l'analyse par un immunophénotypage des cellules, qui va permettre de trancher : le profil immunophénotypique du LNH folliculaire est CD19+CD20+**CD5-CD10+** (c'est le cas ici) alors que celui du LNH du manteau est CD19+CD20+**CD5+CD10-**.

Le scanner réalisé quelques jours plus tard confirme le syndrome tumoral de forte masse avec une splénomégalie de 12x17x21 cm, de très nombreuses adénopathies de siège coelio-mésentérique, latéro-aortique et pelvien profond formant un manchon autour des structures vasculaires dont la plus volumineuse masse ganglionnaire est de siège hilair hépatique mesurant 10 cm de grand axe.

L'histologie ganglionnaire a confirmé le diagnostic de LNH folliculaire et la biopsie ostéo-médullaire a montré une infiltration de 50%.

L'analyse cytogénétique a confirmé l'existence d'une translocation t(14 ;18) au sein d'un remaniement chromosomique complexe

Un traitement associant une polychimiothérapie de type mini -CHVP avec une immunothérapie ciblée anti-CD20 (rituximab) a été mis en place.



Dossier 2011-4/3: Dissémination sanguine d'un LNH folliculaire

Population lymphoïde anormale, responsable de l'hyperleucocytose : il s'agit essentiellement de petites cellules dont la taille est comprise entre 12 et 15 µm. La chromatine est mature et le contour nucléaire irrégulier pour la plupart des cellules, avec une (parfois plusieurs) encoche nette et profonde, surtout bien visible dans les zones surétalées. Dans certaines cellules le noyau apparaît clivé ou plurilobé. Le cytoplasme est très réduit, avec un rapport N/C souvent très proche de 1.

Dossier 2011-4/4: Leucémie aiguë biphénotypique à chromosome Philadelphie, transformation aiguë d'emblée d'une probable leucémie myéloïde chronique

Synthèse des réponses reçues :

Dossier ressenti à juste titre comme difficile par de nombreux biologistes. Diagnostic de LA retenu par presque tous (une quinzaine de propositions plus en faveur d'un LNH à grandes cellules, d'une LMMC ou d'une LMC en phase chronique), mais ce sont les réponses intégrant outre les blastes, les anomalies quantitatives et qualitatives des autres populations qui vont plus précisément et justement dans le sens d'une TA de LMC (49%) ou de SMP(14%). Une LA de type myéloïde est privilégiée dans 60% des réponses, surtout argumentée par l'importante myélémie associée à la blastose et par certains sur l'observation de corps d'Auer : il n'y en a jamais dans les transformations blastiques myéloïdes de LMC et les blastes étaient ici agranulaires et indifférenciés. Beaucoup de résultats (plus de 75%) avec plus de 10% de lymphocytes (soit ici plus de 30 G/l) mais sans aucun commentaire : à partir du moment où l'hyperlymphocytose est considérée comme présente et rendue comme telle elle devrait trouver sa place dans votre interprétation du dossier.

Données clinico-biologiques:

Cette patiente de 61 ans, agricultrice en retraite et sans antécédent particulier, présente depuis 3 ½ mois une asthénie et des sueurs persistantes. Elle se décide à consulter en raison de l'apparition récente de douleurs abdominales et de la majoration de l'asthénie et des sueurs nocturnes.

L'examen clinique retrouve une altération modérée de l'état général, une hépatosplénomégalie à 2 travers de doigts, des adénopathies centimétriques inguinales bilatérales et une adénopathie axillaire gauche également centimétrique. Le reste de l'examen clinique est sans particularité, notamment sans syndrome anémique et sans syndrome hémorragique.

L'hémogramme montre : GB : 273 G/l, GR : 3.51 T/l, Hb : 10.5 g/dl, VGM 92 fl, CCMH : 32.6%, TCMH : 29.9 pg, Plaquettes : 337 G/l, réticulocytes : 40 G/l

Le ionogramme est normal, il n'y a pas d'insuffisance rénale. Le bilan hépatique est normal. Les LDH sont élevées à plus de 7 fois la normale (2447 UI/L). Il existe un syndrome inflammatoire biologique très modéré avec CRP à 13 et fibrinogène à 4,08.

Quelle hypothèse diagnostique mettriez-vous en avant?

Résultats attendus:

- LMC en transformation blastique
- Suspicion de leucémie aiguë lymphoblastique
- Suspicion de leucémie aiguë

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	25 %	68.2
Polynucléaires éosinophiles	3 %	8.2
Polynucléaires basophiles	1 %	2.7
Lymphocytes	3 %	8.2
Monocytes	1 %	2.7
Métamyélocytes neutrophiles	12 %	32.7
Myélocytes neutrophiles	8 %	21.8
Promyélocytes neutrophiles	2 %	5.4
Blastes	45 %	122.8
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	

Commentaire:

L'hémogramme montre une hyperleucocytose majeure, orientant à elle seule vers une hémopathie maligne. Il existe une anémie modérée associée, normochrome normocytaire et non régénérative. Le nombre de plaquettes est normal.

Pour rappel, il est impératif dans un tel contexte hyperleucocytaire d'interpréter avec prudence le taux d'hémoglobine rendu par l'automate et de le contrôler par un repassage après dilution de l'échantillon ou par la réalisation d'un micro-hématocrite centrifuge. Le grand excès de leucocytes peut en effet être à l'origine d'un trouble dans la cuve de lecture de l'hémoglobine dont le taux est alors rendu par excès, masquant ou minorant une anémie associée. Se méfier par ailleurs de fausses hyperkaliémies ou de fausses hypoglycémies.

Qu'observe-t-on sur le frottis sanguin ? :

- **une blastose importante** (représentant au total environ 50% des leucocytes) constituée, et c'est ce qui fait la principale difficulté de ce frottis, de deux populations morphologiquement assez distinctes et d'importance à peu près équivalente :

-la population la plus évidente est constituée de grands blastes dont le diamètre est compris entre 15 et 25 µm, à rapport N/C allant de 0.7 à 0.9, à chromatine finement réticulée au sein de laquelle un ou plusieurs nucléoles sont très nettement visibles. Le cytoplasme, basophile et souvent bien visible, est dépourvu de granulations ou de corps d'Auer.

- la deuxième population est faite de cellules plus petites (10 à 15 µm), à rapport N/C très proche de 1 et chromatine dense et mottée, volontiers d'aspect pseudo-lymphocytaire. Le risque qui peut compromettre la démarche diagnostique est de classer ces petits blastes en lymphocytes et de considérer qu'il existe conjointement une hyperlymphocytose mature.

- Une **importante polynucléose neutrophile** est présente (environ 25% soit 70 G/l) , sans anomalies morphologiques significatives, associée à une **myélémie** qui représente entre 20 et 25 % des leucocytes, constituée essentiellement de myélocytes et métamyélocytes et de quelques promyélocytes.
- Un petit pourcentage de **polynucléaires basophiles et éosinophiles** est par ailleurs observé, se traduisant par des valeurs absolues élevées de ces éléments (respectivement environ 8 G/l et 3G/l)

Quel diagnostic peut-on proposer que révèlent les investigations complémentaires ?

La blastose importante est en faveur d'une **leucémie aiguë**.

Les blastes, qu'ils soient petits ou grands, sont dépourvus de granulations : leur aspect est soit indifférencié, soit évocateur de lymphoblastes. **On peut donc penser à une leucémie lymphoblastique ou myéloïde très indifférenciée.**

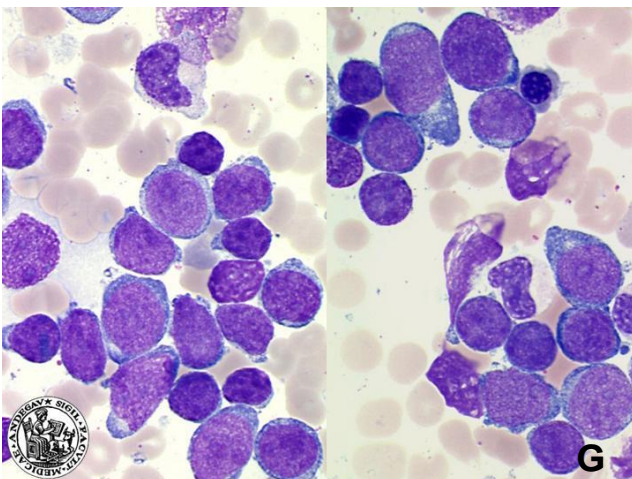
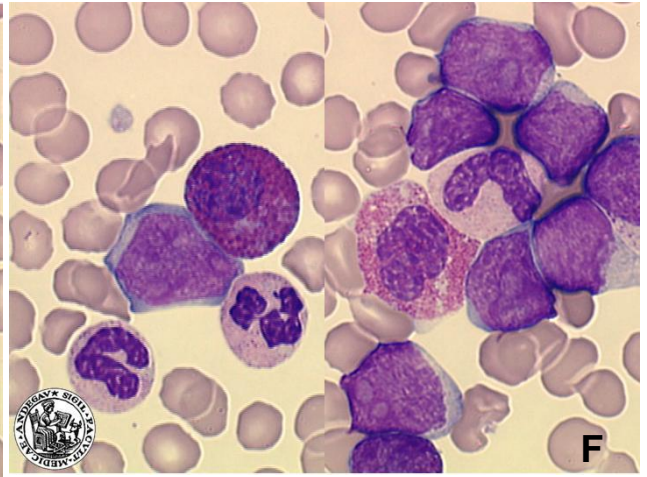
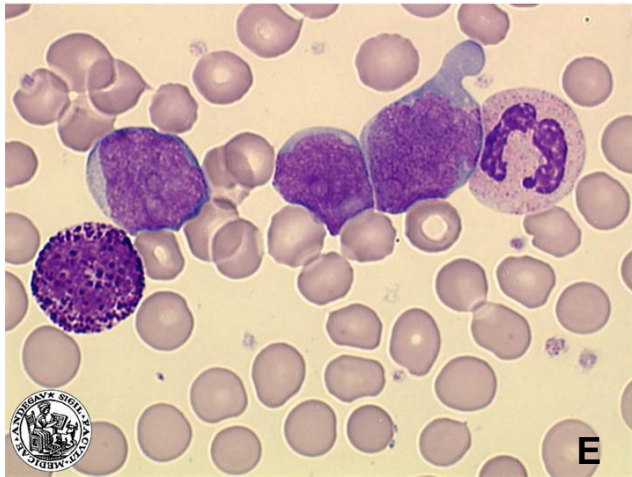
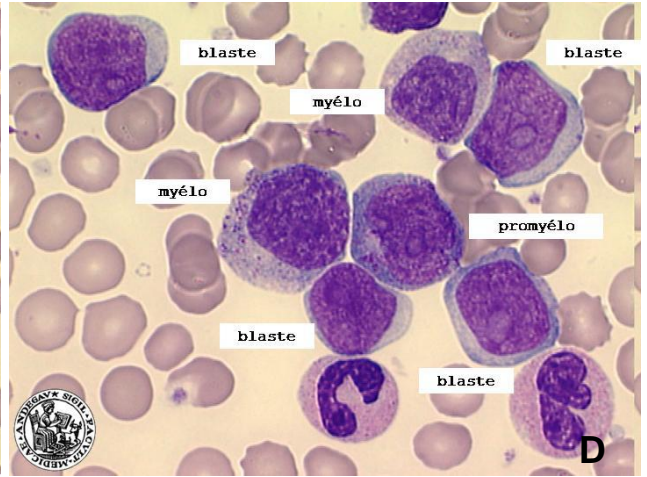
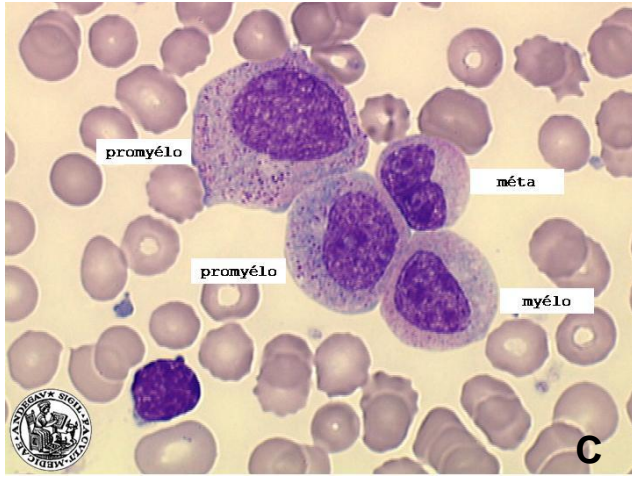
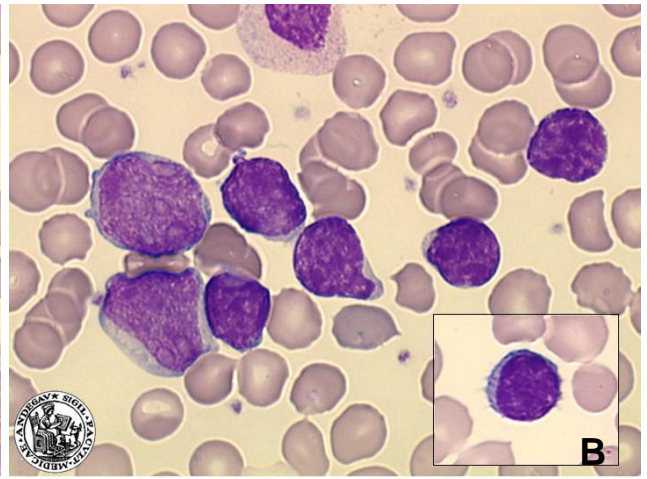
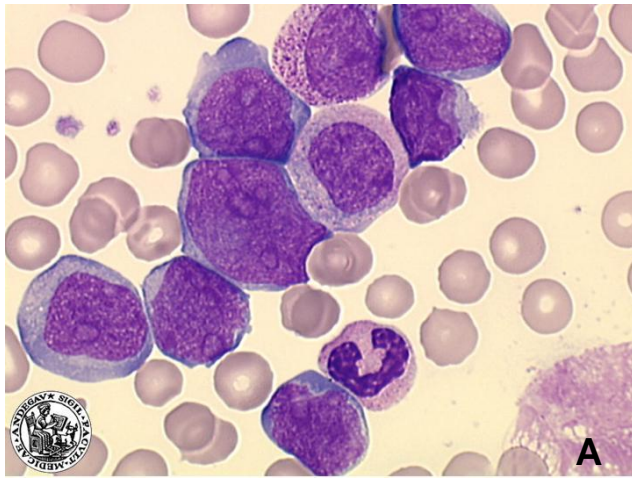
L'association de cette leucémie hyperleucocytaire à une importante polynucléose neutrophile, une importante myélémie et des valeurs absolues élevées des éosinophiles et basophiles suggère **une LMC de survenue d'emblée acutisée ou la transformation aiguë blastique d'une LMC passée inaperçue.**

Le myélogramme montre 57% de blastes, avec le même aspect que celui observé dans le sang (des grands et des plus petits). La cytochimie de la myéloperoxydase montre une activité enzymatique dans 7% des blastes, d'interprétation délicate compte tenu de la granulopoïèse qui reste importante.

L'immunophénotypage montre que les blastes ne forment en fait qu'une seule population à la fois de nature lymphoblastique B CD19+CD10+CD22+ et de nature myéloïde avec expression du CD33, du CD13 et de la myéloperoxydase, conduisant au diagnostic de **leucémie aiguë biphénotypique B+M.**

Le caryotype et la biologie moléculaire confirment la présence du chromosome Philadelphie et du réarrangement chimérique BCR-ABL (isotype M-BCR, celui retrouvé le plus communément dans la LMC)

Un traitement associant polychimiothérapie et inhibiteur de tyrosine kinase a été mis en place permettant l'obtention d'une rémission hématologique et cytogénétique mais sans rémission moléculaire. Le pronostic est particulièrement sombre, avec un risque de rechute et d'échappement thérapeutique à court terme.



Dossier 2011-4/4: Leucémie aiguë biphénotypique à chromosome Philadelphie, transformation aiguë d'emblée d'une probable leucémie myéloïde chronique

A et B : Blastose importante (environ 50% des leucocytes) constituée de deux populations morphologiquement assez distinctes : grands blasts et cellules plus petites (10 à 15 µm), à rapport N/C très proche de 1 et chromatine dense et mottée, volontiers d'aspect pseudo-lymphocytaire

Cet D : myélogénie qui représente entre 20 et 25 % des leucocytes, constituée essentiellement de myélocytes et métamyélocytes et de quelques promyélocytes

E et F : petit pourcentage de polynucléaires basophiles et éosinophiles

G : aspect du frottis médullaire