

---

# 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](mailto: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 4ème envoi (Novembre 2012)**

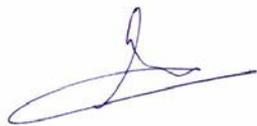
**Résultats statistiques : 359 réponses / 407 inscrits**

Nombre de réponses globalement en baisse par rapport à la confrontation précédente.  
Qualité des réponses honorable.

Vous recevrez en début d'année 2013 la note se rapportant aux 4 dossiers inclus dans la démarche qualité (2012 1 1, 2012 2 1, 2012 3 1, 2012 4 1) et une appréciation globale sur votre participation aux autres dossiers.

Ayez à l'esprit que l'observation 1 de chaque envoi est liée à l'assurance qualité et les 3 autres dossiers sont liés à la formation continue (DPC). Nous vous encourageons à répondre chaque trimestre en priorité à cette observation 1 pour pouvoir justifier en fin d'année d'une participation à une EEQ sur l'analyse "formule leucocytaire".

Merci de votre confiance, bonnes fêtes de fin d'année et heureuse année nouvelle



Dr Franck GENEVIEVE



Pr Marc ZANDECKI

## Dossier 2012-4/1: Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1 – FAB, ou LA myéloblastique sans maturation OMS)

### Exposé du cas (rappel) :

Femme de 60 ans présentant un surpoids notable. Asthénie depuis plusieurs mois, majorée depuis quelques semaines, et apparition récente de sueurs. Examen clinique : purpura pétéchial sur les membres inférieurs et ecchymoses sur l'abdomen ; hépatomégalie à 2 travers de doigt.

Hémogramme : leucocytes = 116 G/L, Hb = 11.5 g/dL, VGM = 85 fL, CCMH = 21 G/L, PLT = 21 G/L.

Bilan d'hémostase : TP = 70 %, TCA (M/T) = 28/29 sec, facteur V = 71 %, fibrinogène = 1.71 g/L, DDimères = 1909 ng/mL, Complexes solubles = négatif.

L'examen de l'étalement sanguin vous permet-il d'orienter le diagnostic de cette maladie, avant que ne soient réalisés d'autres examens complémentaires ?

(Rendre le résultat de la formule leucocytaire, et proposer le diagnostic qui vous semble le plus probable : une seule réponse)

Nombre de réponses analysées : 359 réponses

Les blastes ont été vus par tous les biologistes (parfois classés en "cellules diff à classer") avec un % superposable à celui attendu. La nature des blastes a par contre posé des interrogations à certains. Les blastes contenant un corps d'Auer étaient exceptionnels, ce qui explique que certains en ont vu et d'autres non : de nombreux biologistes ont donc répondu 2 fois (aspect de LAM et aspect de LA). Dix biologistes ont signalé des "fagots de corps d'Auer". La réponse LAM à promyélocytes a été proposée 40 fois, dont 21 en première hypothèse, le plus souvent soit par la présence de "fagots de corps d'Auer" soit parce que le bilan d'hémostase les orientait vers une CIVD. Il y a certes urgence pour cette patiente comme il y en a pour une LAM3, mais il n'est pas possible de considérer qu'il s'agisse ici d'une bonne réponse.

### Barème de notation:

Note A : diagnostic correct (Leucémie aiguë, LAM, LAM1 ou M2, M5) et % de blastes dans des limites convenables

Note B : diagnostic un peu différent de celui attendu (LAL), ou oubli de saisie d'un paramètre, ou saisie dans la mauvaise case, ou autre.

Note C (réponse de niveau insuffisant) : diagnostic de LAM3 (quand le diagnostic de LAM3 était proposé en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> position il n'a pas été retenu comme réponse insuffisante)

Note E : pas de réponse reçue

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	E-T
Polynucléaires neutrophiles	6 %	1	20	6,73	2,33
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0	2	0,06	0,24
Polynucléaires basophiles	0 %	0	3	0,15	0,42
Lymphocytes	2 %	0	89	4,81	5,17
Monocytes	1 %	0	45	1,59	2,55
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	86	0,25	4,53
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	10	0,82	1,04
Myélocytes neutrophiles	1 %	0	30	0,99	1,80
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	75	0,37	4,03
Blastes	90 %	0	96	83,96	10,80
Cellules anormales (préciser en	0 %	0	88	0,25	4,64
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	5	1,14	0,98

Commentaires morphologiques	Nombre	%
Neutrophiles hyposégmentés (anomalie type Pelger)	9	2,51
présence de « fagots » de corps d'Auer dans certains blastes	10	2,79
Neutrophiles hypogranuleux (grains peu visibles)	18	5,01
Neutrophiles avec corps de Döhle	1	0,28
Agrégats de leucocytes	1	0,28
ombres de Gumprecht (noyaux nus)	8	2,23
présence d'un corps d'Auer dans quelques blastes	88	24,51

Hypothèses diagnostiques (données en 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> intention)	Nombre	%
Suspicion de leucémie aiguë	135	37,60
Suspicion de leucémie aiguë myéloblastique (M1 ou M2)	270	75,21
Suspicion de leucémie aiguë promyélocytaire (M3)	40	11,14
Suspicion de leucémie aiguë monoblastique (M5)	2	0,56
Suspicion de leucémie aiguë lymphoblastique	12	3,34

## Dossier 2012-4/2: Leucémie aiguë lymphoblastique

### Exposé du cas (rappel) :

Patiente de 32 ans, qui consulte son médecin traitant pour asthénie persistant depuis 3 semaines.

Il n'existe ni syndrome tumoral, ni syndrome hémorragique, ni syndrome infectieux. L'hémogramme est réalisé : leucocytes = 9.7 G/L, Hb = 7.1 g/dL, VGM = 98 fL, CCMH = 34.6 g/dL, PLT = 87 G/L.

L'examen du frottis sanguin vous permet-il d'évoquer un diagnostic ?

Nombre de réponses analysées : 358 réponses

La quasi-totalité des biologistes a proposé un bon diagnostic (LA, LAL) ou un diagnostic assez proche (LNH à grandes cellules, LNH manteau); on peut considérer comme convenables: LNH folliculaire, suspicion de lymphome. Dans l'ensemble le % de blastes (parfois classés en cellules anormales) est bon. Quelques réponses à améliorer (lymphocytose réactionnelle, ou MNI, proposées respectivement 2 fois et 3 fois en première hypothèse diagnostique). Deux réponses évoquant une LAM6.

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	31 %	8	48	28,23	4,53
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0	30	0,98	1,72
Polynucléaires basophiles	0 %	0	3	0,15	0,39
Lymphocytes	39 %	0	75	36,59	7,38
Monocytes	1 %	0	12	1,47	1,30
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	38	0,29	2,66
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	2	0,10	0,36
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	2	0,13	0,39
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	30	0,16	2,13
Blastes	29 %	0	90	27,89	13,33
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	0	46	3,96	10,54
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	36	0,23	1,94

Diagnostic	Nombre	%
Suspicion de leucémie aiguë	185	51,68
Suspicion de leucémie aiguë myéloblastique (M1 ou M2)	15	4,19
Suspicion de leucémie aiguë myélomonocytaire (M4)	1	0,28
Suspicion d'érythroleucémie (M6)	3	0,84
Suspicion de leucémie aiguë lymphoblastique	215	60,06
Lymphocytose réactionnelle	2	0,56
Dissémination sanguine d'un lymphome à cellules du manteau	18	5,03
Suspicion de macroglobulinémie de Waldenström	1	0,28
Dissémination sanguine d'un lymphome à grandes cellules	4	1,12
Syndrome mononucléosique	4	1,12
Dissémination sanguine d'un lymphome	45	12,57
Dissémination sanguine d'un lymphome folliculaire	6	1,68
Suspicion de syndrome myélodysplasique	2	0,56
Evolution blastique d'un syndrome myélodysplasique	1	0,28
<b>Autre (préciser en clair)</b>	3	0,84

## Dossier 2012-4/3: Anémie macrocytaire carenentielle par déficit en vitamine B12 et folates dans le cadre d'une dénutrition sévère

### Exposé du cas (rappel) :

Ce patient de 45 ans, éthylique chronique et vivant seul, présente une altération de l'état général avec asthénie importante depuis quelques semaines. Il tarde à consulter son médecin traitant de peur d'une hospitalisation. Obèse, il a fortement restreint son alimentation depuis un an et a perdu "volontairement" 30 kg (70 kg ce jour). Il est finalement hospitalisé. Le médecin urgentiste note à l'admission une importante pâleur de la peau et des muqueuses ; l'examen cardio-pulmonaire est sans particularité notamment sans souffle systolique perçu. Fréquence cardiaque 95/mn. Examen neurologique normal et aires ganglionnaires libres. Abdomen souple dépressible et indolore, le patient se plaint d'alternance de diarrhée et de constipation depuis quelques semaines.

L'hémogramme est le suivant :

GB 1.96 G/l, GR 1.21 T/l, Hgb 5.2 g/dl, VGM 123 fl, TCMH 43 pg, CCMH 34.9 g/dl, Plq 61 G/l, reticulocytes 8.5 G/l  
 Courbes de distribution volumétrique des plaquettes et des GR (impédance) : cf. image

On note par ailleurs dans le premier bilan biologique :

Protides 51 g/l, albumine 30 g/l, fer sérique normal, ferritinémie normale, LDH 3425 UI/l (210-390), Haptoglobine <0.20 g/l, bilirubine totale 24 µmol/l (L : 15, C : 9), gammaGT 15 UI/l (10-75)

**Quel est le diagnostic ?**

Nombre de réponses analysées : 358 réponses

L'établissement de la formule leucocytaire n'a pas posé de problème hormis quelques exceptions. L'hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles, l'aniso-poïkilocytose érythrocytaire et la présence de schizocytes sont rapportées dans deux tiers des réponses.

Le diagnostic d'anémie mégalo-blastique est retenu en première hypothèse par 261 participants.

Les signes biologiques d'hémolyse (dus à l'important avortement intramédullaire associé à la mégalo-blastose carenentielle) et la présence de schizocytes sur le frottis semblent avoir représenté un piège diagnostique pour 92 biologistes qui proposent en première intention le diagnostic d'anémie hémolytique (mentionnant pour 40 d'entre eux une carence vitaminique surajoutée empêchant la régénération) et le diagnostic de microangiopathie thrombotique est fréquemment évoqué.

5 réponses sont tout à fait inadaptées au dossier présenté.

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	67 %	47	83	61,43	4,83
Polynucléaires éosinophiles	2 %	0	6	1,64	1,13
Polynucléaires basophiles	0 %	0	2	0,11	0,35
Lymphocytes	30 %	10	47	34,41	4,87
Monocytes	1 %	0	9	2,25	1,30
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	4	0,03	0,25
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,01	0,07
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,00	0,05
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	1	0,00	0,05
Blastes	0 %	0	3	0,04	0,29
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	0	12	0,07	0,83
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	4	0,20	0,56

Commentaires morphologiques	Nombre	%
Neutrophiles hyposégmentés (anomalie type Pelger)	2	0,56
Neutrophiles hypersegmentés	252	70,39
Neutrophiles hypogranuleux (grains peu visibles)	5	1,40
Hypochromie	3	0,84
Hématies en cible	4	1,12
Schizocytes	232	64,80
Sphérocytes	4	1,12
Elliptocytes	7	1,96
Corps de Jolly	4	1,12
Ponctuations basophiles	9	2,51
Anisochromasie	14	3,91
Polychromatophilie	11	3,07
Macrocytose	135	37,71
Microcytose	6	1,68
Anisocytose	239	66,76
Poïkilocytose	230	64,25
Dacryocytes (Hématies en larme)	143	39,94
Echinocytes	1	0,28
Macroplaquettes	24	6,70
Présence de micromégacaryocytes	1	0,28

## Dossier 2012-4/4: Dissémination sanguine d'un lymphome à cellules T matures, avec hyperéosinophilie paranéoplasique

### Exposé du cas (rappel) :

Cette patiente de 49 ans présente depuis environ 10 mois une dermatose inflammatoire du tronc et du dos, (lésions papulo-squameuses, prurigineuses, érythémateuses), sans amélioration notable sous dermocorticoïdes. Le dernier examen clinique retrouve par ailleurs une adénomégalie axillaire bilatérale.

Alors qu'une hospitalisation en service spécialisé est programmée dans une quinzaine de jours - le dermatologue souhaitant la réalisation d'un bilan diagnostique plus exhaustif - la patiente est adressée en urgence à l'hôpital en raison de la survenue rapide de lombo-cruralgies L3-L4 bilatérales avec déficit moteur proximal, troubles vésico-sphinctériens (rétention aiguë d'urine).

L'hémogramme réalisé à l'admission est le suivant : GB 28 G/l, GR 3,7 T/l, Hb 10,3 g/dl, VGM 85, TCMH 28, 1 pg, CCMH 33 g/dl, Plq 250 G/l Réticulocytes 65 G/l

Quelles anomalies constatez-vous et quelle orientation diagnostique pouvez-vous donner ?

(L'IRM rachidienne révèle une épидурite multi-étagée lombaire et thoracique. Le LCR est stérile et montre une hypercellularité à 60/mm<sup>3</sup>, constituée essentiellement d'éléments lymphoïdes morphologiquement proches de ceux observables dans le sang)

Nombre de réponses analysées : 354 réponses

Les cellules anormales ont été en général, toutes ou en partie (les éléments à noyau cérébriforme surtout), bien repérées. Elles ont été rendues soit à part, soit intégrées aux lymphocytes : il faut dans ce cas mentionner en commentaire l'aspect anormal d'une partie (et combien) des lymphocytes.

Bien qu'il s'agisse d'un diagnostic particulièrement rare, plus de 80% des participants ont fait la juste hypothèse d'un syndrome de Sézary ou d'un LNH-T, souvent étayée d'un argumentaire bien conduit. Seulement 113 réponses ont mentionné ou commenté l'hyperéosinophilie associée, qui peut en elle-même poser un problème diagnostique au clinicien en charge de la patiente. Les particularités morphologiques des cellules ont conduit environ 10% des biologistes à privilégier d'autres entités de LNH à petites cellules matures (LNH à cellules du manteau ou de la zone marginale ou folliculaire..), qui pouvaient se discuter comme diagnostics différentiels.

29 réponses ont proposé la « dissémination sanguine d'un lymphome » sans autre développement, ce qui, sans être faux, pouvait apparaître insuffisant avec les données de l'exercice proposé. Il ne s'agissait pas ici d'affirmer formellement un diagnostic de lymphome T (ce qui était impossible sans des investigations spécialisées complémentaires) mais de dégager au mieux les éléments qui orientaient vers cette hypothèse.

5 réponses étaient sans rapport avec le dossier présenté.

Formule : analyse des réponses	% attendu	Mini	Maxi	Moyenne	Ecart-type
Polynucléaires neutrophiles	23 %	8	31	18,49	3,72
Polynucléaires éosinophiles	18 %	0	36	24,74	4,16
Polynucléaires basophiles	1 %	0	32	0,94	1,88
Lymphocytes	7 %	0	62	25,39	15,42
Monocytes	3 %	0	25	5,29	2,72
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	0	2	0,01	0,11
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	0	2	0,06	0,28
Myélocytes neutrophiles	0 %	0	2	0,08	0,31
Promyélocytes neutrophiles	0 %	0	0	0,00	0,00
Blastes	0 %	0	84	1,02	6,71
Cellules anormales (préciser en commentaire)	48 %	0	59	23,96	16,03
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	0	2	0,01	0,14

Hypothèses diagnostiques (évoquées en 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> intention)	Nombre	%
Anémie hémolytique	1	0,28
Suspicion de leucémie aiguë	2	0,56
Suspicion de leucémie aiguë myéloblastique (M1 ou M2)	1	0,28
Suspicion de leucémie aiguë lymphoblastique	3	0,85
Dissémination sanguine d'un lymphome à cellules du manteau	12	3,39
Dissémination sanguine d'un lymphome splénique à lymphocytes villeux	2	0,56
Dissémination sanguine d'un lymphome à grandes cellules	7	1,98
Syndrome de Sézary	259	73,16
Hémopathie lymphoïde chronique non classable	6	1,69
LLC forme prolymphocytoïde	1	0,28
Leucémie prolymphocytaire	5	1,41
Dissémination sanguine d'un lymphome	152	42,94
Autre (préciser en clair)	29	8,19
Lymphocytose réactionnelle	1	0,28
Dissémination sanguine d'un lymphome de la zone marginale à lymphocytes non villeux	4	1,13
Dissémination sanguine d'un lymphome folliculaire	2	0,56
Suspicion de syndrome myéloprolifératif (autre type)	2	0,56

## Dossier 2012-4/1: Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1 – FAB, ou LA myéloblastique sans maturation OMS)

### Données clinico-biologiques:

Femme de 60 ans présentant un surpoids notable. Asthénie depuis plusieurs mois, majorée depuis quelques semaines, et apparition récente de sueurs. Examen clinique : purpura pétéchial sur les membres inférieurs et ecchymoses sur l'abdomen ; hépatomégalie à 2 travers de doigt.

Hémogramme : leucocytes = 116 G/L, Hb = 11.5 g/dL, VGM = 85 fL, CCMH = 21 G/L, PLT = 21 G/L.

Bilan d'hémostase : TP = 70 %, TCA (M/T) = 28/29 sec, facteur V = 71 %, fibrinogène = 1.71 g/L, DDimères = 1909 ng/mL, Complexes solubles = négatif.

L'examen de l'étalement sanguin vous permet-il d'orienter le diagnostic de cette maladie, avant que ne soient réalisés d'autres examens complémentaires ?

(rendre le résultat de la formule leucocytaire, et proposer le diagnostic qui vous semble le plus probable : une seule réponse)

### Résultats attendus:

- leucémie aiguë myéloblastique

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	6 %	6.96
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	2 %	2.32
Monocytes	1 %	1.16
Myélocytes neutrophiles	1 %	1.16
Blastes	90 %	104.4

### Commentaire:

#### La numération globulaire montre :

- une hyperleucocytose > 100 G/L = urgence (risque de leucostase)
- une thrombopénie sévère < 50 G/L = urgence (risque hémorragique : ici le syndrome hémorragique était déjà présent, risquant de s'accroître rapidement avec une N° PLT = 19 G/L)

#### L'examen du frottis sanguin va préciser la nature de l'hyperleucocytose

**Au faible grossissement :** présence d'une population cellulaire très majoritaire, de taille moyenne avec rapport N/C élevé : LLC ou LA ?

**Au fort grossissement :** les cellules anormales sont des blastes = taille assez homogène et petite (15-20 µm de diamètre au maximum), rapport N/C = 0.8-0.95, chromatine fine parfois nucléolée, contour nucléaire régulier ou non, cytoplasme modérément basophile.

**Examen plus attentif des blastes :** absence d'inclusion cytoplasmique (74 % des blastes), présence de fines granulations azurophiles (type myéloblastes ; 7 % des blastes) ; présence d'une inclusion arrondie ou ovale rosée (sans spécificité, habituellement peroxydase négative : 7 % des blastes) ; présence d'une inclusion « en coupelle » (12 % des blastes).

Les inclusions en coupelle s'observent dans une partie des LA myéloïdes (rares dans les LAL) et correspondent à un amas d'organites cytoplasmiques (mitochondries, parfois associées à des granulations azurophiles, voire un corps d'Auer) : taille 2 - 6 µm de diamètre, visibles car formant une zone moins colorée dans le cytoplasme, ou une zone claire posée sur le noyau. Elles s'observent en nombre significatif (> 3 % des blastes) en association à des anomalies génomiques : duplication en tandem interne du gène FLT3 (récepteur de facteur de croissance) et/ou du gène NPM1 (nucléophosmine). Elles sont souvent plus nettes dans le sang que dans la moelle osseuse. On n'observait pas ici de corps d'Auer indiscutable.

**Dysgranulopoïèse :** +/- nette ici (quand l'anomalie est peu nette elle n'est pas utilisée à la phase de diagnostic pour orienter vers une origine myéloïde de l'hémopathie, mais on peut la retenir pour des études protocolaires)

**Bilan :** le bilan d'hémostase était +/- évocateur de CIVD, mais on ne trouvait aucun argument cytologique en faveur d'une LA à promyélocytes. La cytologie sanguine évoquait une LA myéloblastique (blastes = myéloblastes peu différenciés, et pas d'excès de monocytes ou d'érythroblastes pouvant faire évoquer respectivement une LA myélo-monocytaire ou une érythroleucémie).

### **Examens complémentaires:**

**Myélogramme** : 91 % de blastes, d'aspect assez comparable à ceux du sang. Diagnostic de LAM1 - FAB (ou LA myéloblastique sans maturation - OMS). Si environ 7-10 % des blastes présentaient quelques petites granulations azurophiles, la cytochimie de la myéloperoxydase était positive dans 94 % des blastes.

### **Immunophénotypage : LA myéloblastique (pas de particularités)**

**Caryotype normal** : ce résultat impose aujourd'hui de réaliser une étude moléculaire de divers gènes :

- Taux d'expression de WT1 (pour le suivi de la maladie résiduelle),
- Recherche d'anomalie du gène FLT3 (duplication en tandem interne ou ITD pour internal tandem duplication) : présente ici
- Recherche d'anomalie du gène NPM1 : muté chez notre patiente
- Recherche de mutation CEBPA : absente ici

### **Remarque:**

Dans la classification OMS 2008 sont proposées 2 entités « provisoires » associées à un bon pronostic : les LAM avec mutation NPM1 et les LAM avec mutation CEBPA.

On observait ici des inclusions en coupelle dans un nombre significatif de blastes (> 3%). On pouvait donc évoquer une LAM avec duplication en tandem interne du gène FLT3 et/ou mutation du gène NPM1.

On retrouve en biologie moléculaire les anomalies attendues avec l'examen morphologique. Une mutation NPM1 est isolément de bon pronostic (id. CEBPA), mais l'existence d'une anomalie FLT3-ITD est de mauvais pronostic et gomme l'impact de NPM1 muté (ou de CEBPA muté).

Le classement dans l'entité provisoire « LAM avec mutation NPM1 » doit être proposé après étude moléculaire.

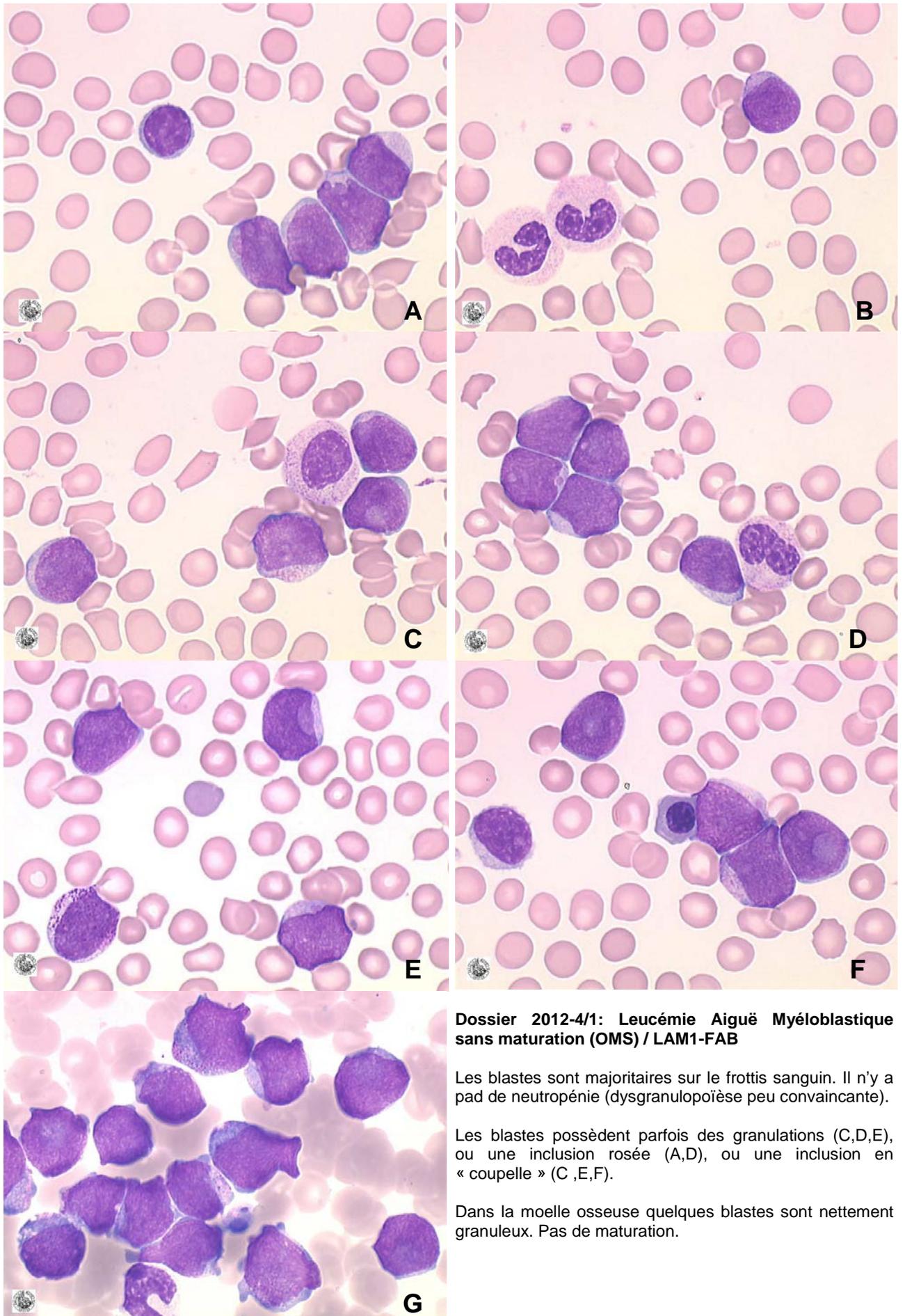
La patiente a été incluse dans un protocole thérapeutique (chimiothérapie), a obtenu une rémission et est maintenant en cours de 5<sup>ème</sup> cure de consolidation.

### **Barème de notation:**

Note A : Formule leucocytaire : il faut avoir rendu > 75 % de blastes. Diagnostic proposé : leucémie aiguë myéloblastique

Note B : Formule leucocytaire : > 75 % de blastes. Diagnostic proposé : leucémie aiguë ... (pas de précision, autre hypothèse sauf LAM3)

Note C ou D : Formule leucocytaire : autres résultats. Diagnostic proposé : leucémie aiguë promyélocytaire, autres diagnostics



**Dossier 2012-4/1: Leucémie Aiguë Myéloblastique sans maturation (OMS) / LAM1-FAB**

Les blastes sont majoritaires sur le frottis sanguin. Il n'y a pas de neutropénie (dysgranulopoïèse peu convaincante).

Les blastes possèdent parfois des granulations (C,D,E), ou une inclusion rosée (A,D), ou une inclusion en « coupelle » (C,E,F).

Dans la moelle osseuse quelques blastes sont nettement granuleux. Pas de maturation.

## Dossier 2012-4/2: Leucémie aiguë lymphoblastique

### Données clinico-biologiques:

Patiente de 32 ans, qui consulte son médecin traitant pour asthénie persistant depuis 3 semaines. Il n'existe ni syndrome tumoral, ni syndrome hémorragique, ni syndrome infectieux. L'hémogramme est réalisé : leucocytes = 9.7 G/L, Hb = 7.1 g/dL, VGM = 98 fL, CCMH = 34.6 g/dL, PLT = 87 G/L. L'examen du frottis sanguin vous permet-il d'évoquer un diagnostic ?

### Résultats attendus:

- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- Commentaire morphologique (GR) : Hématies en larme

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	31 %	3.0
Polynucléaires éosinophiles	0 %	
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	39 %	3.8
Monocytes	1 %	0.1
Blastes	29 %	2.8

### Commentaire:

#### **Frottis sanguin : 29 % de cellules anormales, aisément reconnaissables.**

85 % d'entre elles ont une taille moyenne (12-15 µm de diamètre) avec un rapport N/C élevé > 0.9. 15 % de ces cellules sont plus grandes (jusque 25 µm de diamètre), avec un peu plus de cytoplasme, de basophilie moyenne. Pas de granulations. Environ 3 % des cellules anormales possèdent quelques (1 à 10) vacuoles cytoplasmiques.

Le noyau n'est pas toujours nucléolé (souvent 1 ou 2 micronucléoles); le contour nucléaire est régulier ou non (encoches ou bourgeons). La chromatine ne présente pas de condensations notables.

#### **Le diagnostic de « blastes » est envisageable d'emblée. Deux autres hypothèses morphologiques éventuelles : LNH zone manteau ? LA sans signe de différenciation ?**

Les cytopénies (surtout l'anémie importante) évoquent un processus leucémique (maladie se développant dans la moelle osseuse, inhibant la croissance des cellules normales en parallèle de la prolifération blastique) plutôt qu'un développement tumoral extramédullaire (maladie se développant d'abord hors de la moelle osseuse : la colonisation secondaire de la MO (dissémination de la maladie) induisant une insuffisance médullaire moins prononcée en regard d'une maladie évoluée).

La présence de vacuoles est possible dans tous les types de LAL, et pas seulement dans les cellules de Burkitt : ici la taille cellulaire, la basophilie cytoplasmique, la chromatine (non mottée peu ou pas nucléolée) étaient autant de critères en défaveur d'un LNH Burkitt disséminé.

#### **Ici, sans renseignement clinique, le diagnostic d'hémopathie aiguë ou de phase de dissémination d'un lymphome pouvait se concevoir.**

**La ponction médullaire** est difficile (os de dureté normale, mais aspiration très difficile), et les frottis médullaires pauvres en cellules. On retrouve cependant 91 % de blastes, dont la morphologie est comparable à celle des blastes sanguins. La cytochimie de la MPO est négative.

**L'immunophénotypage** retrouve une prolifération B CD19+, exprimant le CD10, mais pas d'Ig de surface ou intracytoplasmique, et pas d'antigène lymphoïde T ou myéloïde.

**L'étude cytogénétique** retrouve un caryotype normal. L'étude en FISH élimine un chromosome Ph1 masqué et une éventuelle anomalie MLL.

### **Commentaires généraux sur la maladie:**

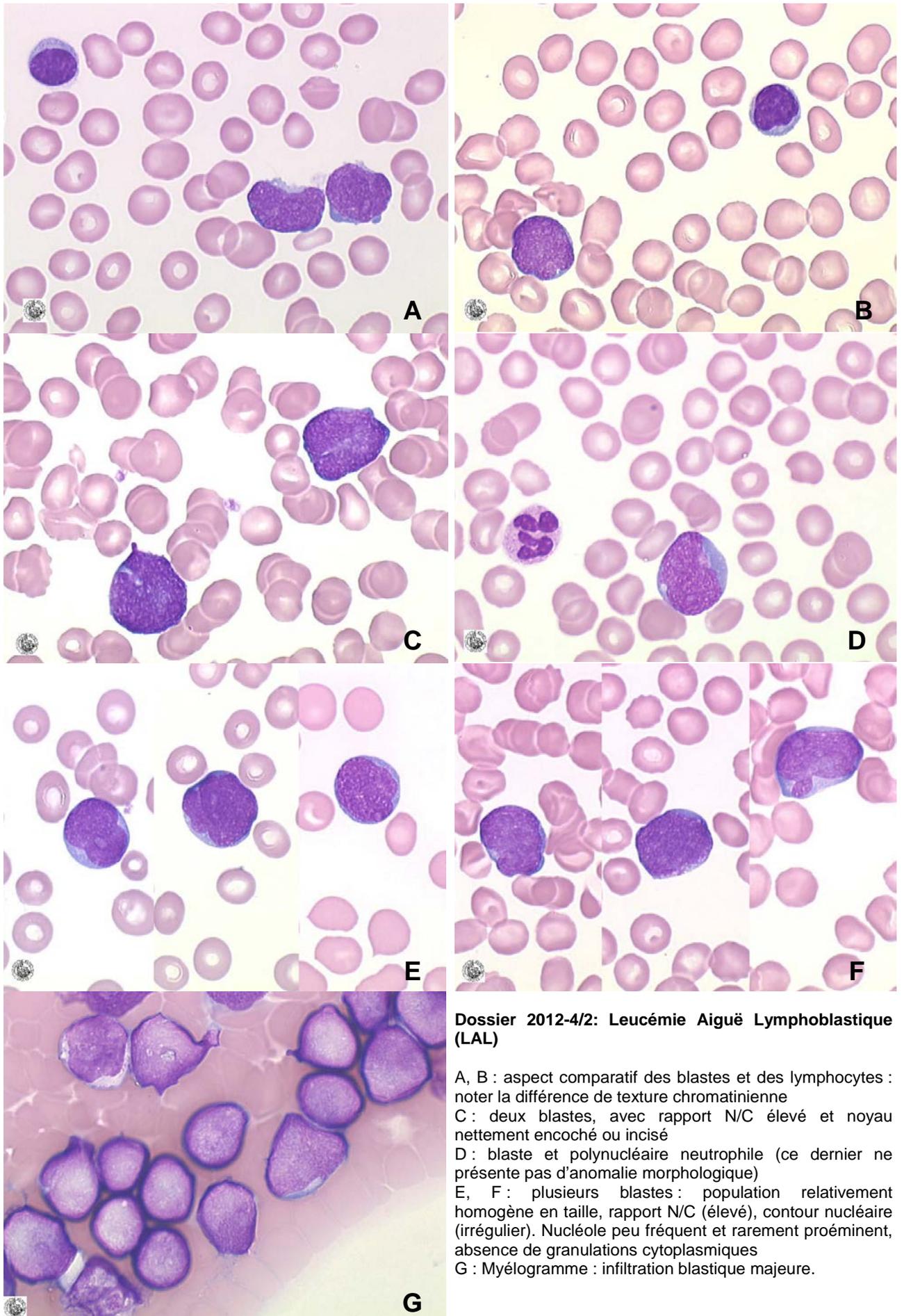
Nouveaux cas de LAL en France : environ 1200 dont les ¼ chez l'enfant

Au moins 80 % des enfants seront guéris de leur maladie, contre < 40 % des adultes.

Des différences biologiques dans la leucémogénèse des LAL de l'enfant et de l'adulte en sont responsables, et les anomalies du génome sont mises en avant : la classification OMS sépare les LAL en 2 catégories B et T. Pour les LAL - T il n'y a pas de sous classification cytogénétique, alors que pour les LAL B (80 % du total des LAL) plusieurs sous classes sont proposées en fonction du caryotype.

Chez l'enfant la majorité des caryotypes sont « favorables » notamment l'hyperdiploïdie ou la t(12 ;21) [50 % des cas] et les caryotypes « défavorables » sont rares [chromosome Ph1 = 3 % des cas, t(1 ;19) = 5 % des cas].

Chez l'adulte les caryotypes « défavorables » [Ph1 = 1/3 des cas, -7, +8, 11q23, complexe] sont retrouvés chez la moitié des patients. Quand le caryotype ne présente pas les anomalies précédentes ou est « normal » le pronostic est dit « standard » (50 % de survivants à 5 ans)



**Dossier 2012-4/2: Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)**

A, B : aspect comparatif des blastes et des lymphocytes : noter la différence de texture chromatinienne  
 C : deux blastes, avec rapport N/C élevé et noyau nettement encoché ou incisé  
 D : blaste et polynucléaire neutrophile (ce dernier ne présente pas d'anomalie morphologique)  
 E, F : plusieurs blastes : population relativement homogène en taille, rapport N/C (élevé), contour nucléaire (irrégulier). Nucléole peu fréquent et rarement proéminent, absence de granulations cytoplasmiques  
 G : Myélogramme : infiltration blastique majeure.

## Dossier 2012-4/3: Anémie macrocytaire carenentielle par déficit en vitamine B12 et folates dans le cadre d'une dénutrition sévère

### Données clinico-biologiques:

Ce patient de 45 ans, éthylique chronique et vivant seul, présente une altération de l'état général avec asthénie importante depuis quelques semaines. Il tarde à consulter son médecin traitant de peur d'une hospitalisation. Obèse, il a fortement restreint son alimentation depuis un an et a perdu "volontairement" 30 kg (70 kg ce jour). Il est finalement hospitalisé. Le médecin urgentiste note à l'admission une importante pâleur de la peau et des muqueuses ; l'examen cardio-pulmonaire est sans particularité notamment sans souffle systolique perçu. Fréquence cardiaque 95/mn. Examen neurologique normal et aires ganglionnaires libres. Abdomen souple dépressible et indolore, le patient se plaint d'alternance de diarrhée et de constipation depuis quelques semaines.

L'hémogramme est le suivant :

GB 1.96 G/l, GR 1.21 T/l, Hgb 5.2 g/dl, VGM 123 fl, TCMH 43 pg, CCMH 34.9 g/dl, Plq 61 G/l, reticulocytes 8.5 G/l

Courbes de distribution volumétrique des plaquettes et des GR (impédance) :



On note par ailleurs dans le premier bilan biologique :

Protides 51 g/l, albumine 30 g/l, fer sérique normal, ferritinémie normale, LDH 3425 UI/l (210-390), Haptoglobine <0.20 g/l, bilirubine totale 24 µmol/l (L : 15, C : 9), gammaGT 15 UI/l (10-75)

Quel est le diagnostic ?

### Résultats attendus:

- Anémie mégalo-blastique probable
- Macrocytose, macro-ovalocytes, hématies fragmentées
- Hypersegmentation nucléaire des polynucléaires neutrophiles

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	67 %	1.3
Polynucléaires éosinophiles	2 %	0.04
Polynucléaires basophiles	0 %	
Lymphocytes	30 %	0.6
Monocytes	1 %	0.02

### Commentaire:

#### Que montrent les données biologiques de l'énoncé ?

L'hémogramme montre une pancytopenie et une macrocytose franche.

**Les histogrammes des volumes plaquettaire et érythrocytaire sont anormaux :** absence de retour à la ligne de base de la courbe plaquettaire, courbe des GR très déformée avec pic aux environs de 140 fl et épaulement très important à gauche, se poursuivant en deçà des 50 fl. Cet aspect, très caractéristique de la carence en vitamine B12, fait présager l'observation d'une grande anisocytose sur le frottis, associant des formes très macrocytaires, des microcytes, des fragments, des plaquettes de grande taille.

**Les dosages biochimiques** montrent une franche hypoprotidémie et une hypoalbuminémie, à mettre en rapport avec l'état de **dénutrition sévère** du patient. Il y a des **stigmates biologiques d'hémolyse** (LDH très augmentées, hyperbilirubinémie modérée, haptoglobine très basse) alors que l'anémie n'est pas régénérative (reticulocytes très bas) : Les mégalo-blastes sont fragiles et meurent souvent précocement par apoptose : cette hémolyse intra médullaire se traduit par des signes cliniques (ictère) et biologiques (bilirubine, LDH augmentées) d'hémolyse alors que l'anémie n'est pas régénérative

#### Analyse du frottis sanguin

**Le frottis confirme en effet l'existence de nombreuses anomalies érythrocytaires :** hématies macrocytaires normochromes (macro-ovalocytes), anisocytose marquée, poikilocytose avec présence d'hématies fragmentées ressemblant à des schizocytes, des hématies en larme

**Il y a une neutropénie modérée et l'hypersegmentation nucléaire des polynucléaires neutrophiles est nette** : la formule d'Arneth montre 62% d'éléments à 5 lobes ou plus (souvent 6 ou 7 lobes), 32% à 4 lobes, 6% à trois lobes.

**L'ensemble de ces anomalies est très évocateur d'un état carencé en folates et/ou en vitamine B12. Il faut proposer des dosages vitaminiques, à réaliser avant tout apport transfusionnel ou traitement.**

### Investigations complémentaires

**Le myélogramme**, réalisé ici dans le cadre de l'urgence avant transfusion et avant traitement vitaminique, montre **l'aspect typique d'une mégalo blastose carencielle** : moelle riche avec une dysmyélopoïèse majeure associant une nette hyperplasie érythroblastique, un nombre important de mégalo blastes et de métamyélocytes géants (Cf. images).

**Les dosages vitaminiques** montrent un taux sérique de la vitamine B12 à 110 ng/l (N : 197-866), et un taux de folates sériques à 0.5 µg/l (N : 2.7-34). Par ailleurs le taux de 25 OH vitamine D est également effondré : **il s'agit donc d'une carence vitaminique globale.**

### Enquête étiologique

Elle met en évidence de graves erreurs alimentaires et un état de **dénutrition sévère** sur fond d'intoxication **éthylque chronique**.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale et les biopsies dirigées montrent un **aspect atrophique** de la muqueuse fundique et une **gastrite** pétychiale avec présence d'assez nombreux **Helicobacter pylori**.

La recherche des anticorps anti estomac et anti FI est négative (élimination d'une maladie de Biermer)

### Conduite du traitement :

**Transfusion** de deux culots érythrocytaires aux urgences, puis deux autres le lendemain.

**Supplémentation vitaminique débutée** : hydroxocobalamine 1000 µg/j tous les 2j x 6 par voie intramusculaire (reconstitution des réserves) puis 1000 µg/mois en IM **à poursuivre à vie** du fait de la malabsorption très probable, acide folique au long cours avec contrôle dans 3 à 6 mois, Vitamine D 100 000UI une ampoule tous les 15 j pendant deux mois.

Après la première injection de vit B12 on observe une normalisation des LDH en 24-48 heures, une crise réticulocytaire au 8ème jour de traitement, et une normalisation plus tardive de l'hémoglobine (6 à 10 semaines) avec normalisation progressive du VGM.

**Remarque** : un bilan martial (fer + ferritinémie) est préconisé après 6 - 8 semaines de traitement pour rechercher une éventuelle carence (épuisement des réserves martiales par reprise d'une érythropoïèse efficace) et traiter celle-ci.

### Pour en savoir plus :

#### **Métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique**

<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/31-les-carences-en-acide-folique>

#### **Anémies macrocytaires et anémies mégalo blastiques**

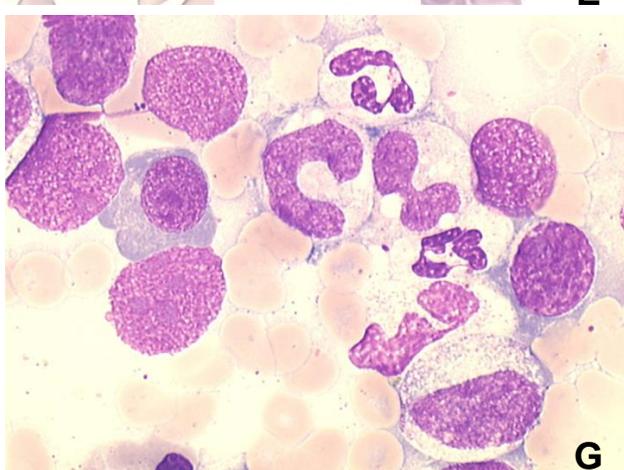
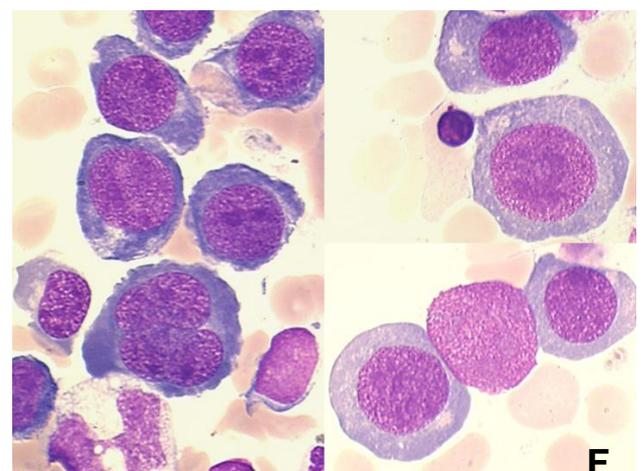
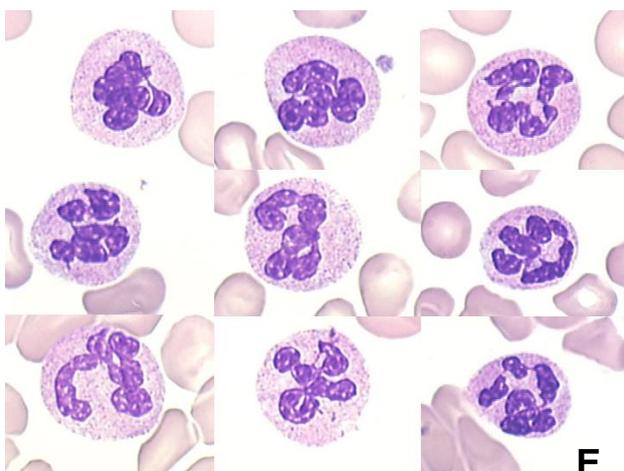
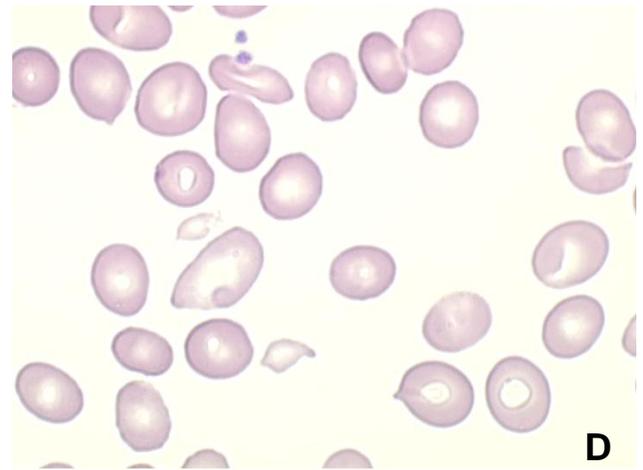
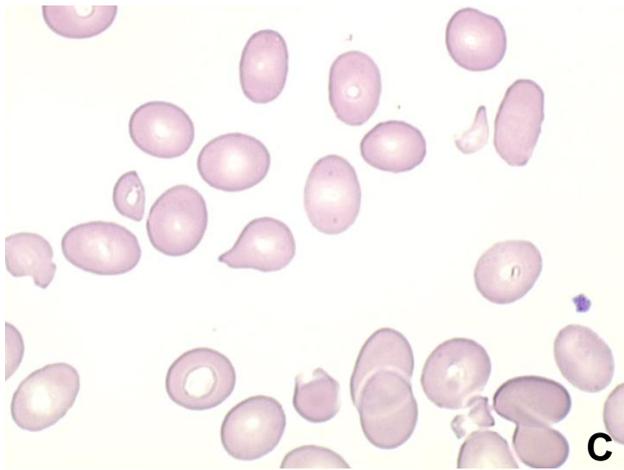
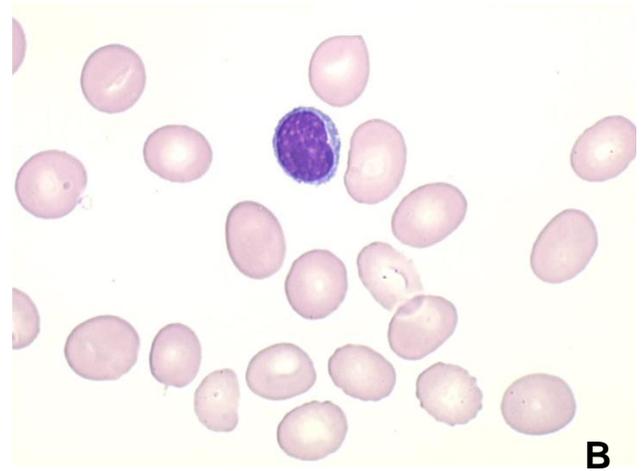
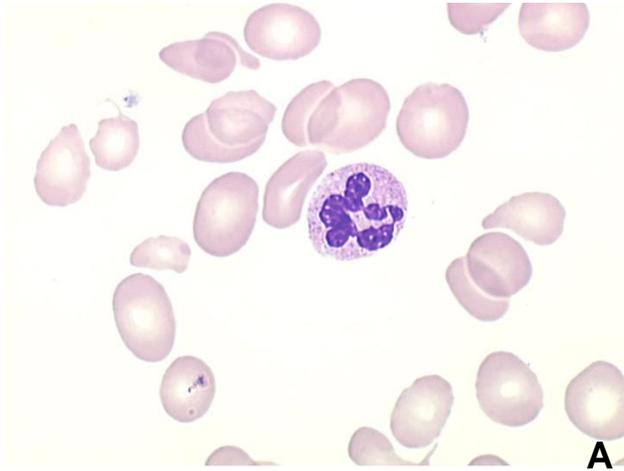
<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/29-anemies-macrocytaires>

#### **La maladie de Biermer (et autres carences en vitamine B12)**

<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/30-la-maladie-de-biermer-et-autres-carences-en-vitamine-b12>

#### **Les carences en acide folique**

<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/51-metabolisme-de-la-vitamine-b12-et-de-lacide-folique>



**Dossier 2012-4/3: Anémie macrocytaire carencielle par déficit en vitamine B12 et folates dans le cadre d'une dénutrition sévère**

- A- Polynucléaire neutrophile hypersegmenté, macro-ovalocytes, dacryocytes
- B- Pour comparaison, petit lymphocyte (environ 11µm) avec macro-ovalocytes
- C et D - Nombreuses anomalies érythrocytaires : hématies macrocytaires normochromes (macro-ovalocytes), anisocytose marquée, poikilocytose avec présence d'hématies fragmentées ressemblant à des schizocytes, des hématies en larme
- E- Galerie d'images : hypersegmentation nucléaire des polynucléaires neutrophiles
- F- MO : mégakaryoblastes, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.
- G- MO : Dysgranulopoïèse : grands myélocytes et métamyélocytes.

## Dossier 2012-4/4: Dissémination sanguine d'un lymphome à cellules T matures, avec hyperéosinophilie paranéoplasique

### Données clinico-biologiques:

Cette patiente de 49 ans présente depuis environ 10 mois une dermatose inflammatoire du tronc et du dos, (lésions papulo-squameuses, prurigineuses, érythémateuses), sans amélioration notable sous dermocorticoïdes. Le dernier examen clinique retrouve par ailleurs une adénomégalie axillaire bilatérale.

Alors qu'une hospitalisation en service spécialisé est programmée dans une quinzaine de jours - le dermatologue souhaitant la réalisation d'un bilan diagnostique plus exhaustif - la patiente est adressée en urgence à l'hôpital en raison de la survenue rapide de lombo-cruralgies L3-L4 bilatérales avec déficit moteur proximal, troubles vésico-sphinctériens (rétention aiguë d'urine).

L'hémogramme réalisé à l'admission est le suivant : GB 28 G/l, GR 3,7 T/l, Hb 10,3 g/dl, VGM 85, TCMH 28, 1 pg, CCMH 33 g/dl, Plq 250 G/l Réticulocytes 65 G/l

### Quelles anomalies constatez-vous et quelle orientation diagnostique pouvez-vous donner ?

(L'IRM rachidienne révèle une épidurite multi-étagée lombaire et thoracique. Le LCR est stérile et montre une hypercellularité à 60/mm<sup>3</sup>, constituée essentiellement d'éléments lymphoïdes morphologiquement proches de ceux observables dans le sang)

### Résultats attendus:

- **Dissémination sanguine d'un LNH à cellules matures de type T**
- **Syndrome de Sézary**
- **Hyperéosinophilie paranéoplasique, syndrome hyperéosinophilique lymphoïde**

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	23 %	8.1
Polynucléaires éosinophiles	18 %	5.0
Polynucléaires basophiles	1 %	0.3
Lymphocytes	7 %	2.0
Monocytes	3 %	0.8
Cellules anormales (préciser en commentaire)	48 %	13.4

### Commentaire:

L'hémogramme montre une hyperleucocytose à 28 G/l, une anémie encore modérée, normocytaire, normochrome et non régénérative, l'absence de thrombopénie.

### Que montre le frottis sanguin ?

1) Des polynucléaires neutrophiles et des monocytes en nombre normal et sans anomalie morphologique notable, quelques dacryocytes sont visibles parmi les hématies (splénomégalie ?)

### 2) une population lymphoïde anormale (48% soit 13.4 G/l)

Quelques lymphocytes normaux sont visibles, permettant une comparaison.

Les cellules anormales ont pour la plupart une taille légèrement supérieure à celle des lymphocytes normaux (entre 12 et 15 µm). Le cytoplasme est très souvent bien visible, modérément basophile et sans grains visibles. Quelques cellules montrent de petites vacuoles en chapelet périnucléaire (signification non déterminée). Le noyau présente une chromatine d'aspect mature, de texture non mottée mais plutôt mouchetée. Un ou deux petits nucléoles clairs sont inconstamment visibles. Enfin le contour nucléaire est d'aspect variable : rond et régulier pour une partie des cellules, légèrement déformé ou échancré pour d'autres, ou encore très profondément encoché ou avec de nets replis chromatiniens conférant à certaines cellules un aspect très sézaryforme.

3) une hyperéosinophilie importante (18% soit 5 G/l) : les polynucléaires éosinophiles ont une morphologie normale

### Comment interpréter et relier les éléments en notre possession ?

#### 1) La population lymphocytaire mature anormale permet d'affirmer l'existence d'une hémopathie maligne

- les cellules sont des cellules lymphoïdes d'aspect mature n'orientant a priori pas vers une leucémie aiguë et plus évocatrices d'un syndrome lymphoprolifératif à cellules matures. En outre, on ne retient pas en premier intention une LLC commune : absence de noyaux nus, lymphocytes de taille augmentée, cytoplasme bien visible, chromatine non mottée, nucléoles visibles, encoches nucléaires ou replis chromatiniens : tous ces éléments vont contre ce diagnostic.

- On s'oriente donc vers la dissémination sanguine d'un LNH à petites cellules matures :

- **Que suggère l'analyse morphologique ?**

L'aspect des cellules ne correspond pas à des lymphocytes villeux ou des cellules de type centro-folliculaire (cellules trop grandes, cytoplasme visible, encoches multiples) ; une maladie de Waldenström ou une leucémie à tricholeucocytes peuvent également être écartées. Un LNH de la zone marginale à cellules non villeuses ne peut pas être complètement exclu. Les cellules à noyau très encoché peuvent faire évoquer un LNH du manteau ou un LNH à cellules T (notamment les éléments sézaryformes)

- **Que suggère le contexte clinique ?**

Mises à part les lésions purpuriques ou ecchymotiques dans les cas de thrombopénies, les manifestations cutanées associées à des hémopathies sont relativement rares : ce sont surtout les LNH de type T qui ont un tropisme cutané (Mycosis fungoides, Syndrome de Sézary, autres LNH-T ) sous forme d'érythème tel qu'en présente notre patiente (cf. images). Des leucémies sont parfois observées au cours des LA (myéломonocytaires ou monoblastiques surtout), ou encore des lésions/infiltrats peu spécifiques au cours de la LLC , du LNH lymphocytaire ou du LH folliculaire.

**L'association des caractéristiques morphologiques et du contexte clinique de dermatose permet donc de suspecter ici une pathologie lymphoïde de type T**

## **2) Comment interpréter l'hyperéosinophilie ?**

Les situations s'accompagnant d'une hyperéosinophilie sont très nombreuses et variées : allergies, dermatoses, parasitoses, médicaments, maladies de système et pathologies dysimmunitaires, cancers, hémopathies malignes...

La démarche diagnostique prend généralement en compte l'importance de l'hyperéosinophilie, son caractère transitoire ou chronique et surtout les antécédents et autres signes cliniques et biologiques associés.

### **Dans le cas présent :**

- Nous n'avons pas de renseignement quant à l'ancienneté de l'hyperéosinophilie.

- On note qu'elle est plutôt importante (elle est généralement plus modeste dans les pathologies allergiques, <1.5 G/l).

- Elle n'est pas isolée et peut être reliée à deux éléments :

- **Il y a une dermatose:** outre les dermatoses d'origine allergique (eczéma, urticaire), d'autres dermatoses prurigènes peuvent s'accompagner d'hyperéosinophilie: pemphigus, psoriasis, dermatite herpétiforme, maladies de système (sclérodermie, vascularite), hémopathies malignes (Mycosis fungoides, Sézary, LNH-T)...
- **Il y a une hémopathie lymphoïde associée (adénopathies, cellules anormales circulantes):** une hyperéosinophilie associée peut s'observer au cours de certaines hémopathies lymphoïdes, le clone tumoral produisant des facteurs stimulant l'éosinophilie: certaines LAL- B, Maladie de Hodgkin , LNH de type T (Sézary, Mycosis fungoides, ATLV, Lymphadénopathie angio-immunoblastique, ATL lié au rétrovirus HTLV-1, LNH-t périphériques...)

**Si l'on fait la synthèse de ces éléments d'orientation, c'est donc l'hypothèse d'un LNH-T qui se dégage.** On peut, au regard de l'aspect de certaines cellules et du contexte d'érythème chronique prurigineux et de la polyadénopathie, faire l'hypothèse d'un syndrome de Sézary.

### **Les investigations complémentaires confirment-elles cette hypothèse ?**

**L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins montre une population T anormale** avec expression du CD3 et profil monotypique CD4+CD8-CD5+CD2+TCR $\alpha\beta$  et absence aberrante d'expression du CD7. Ce profil est compatible avec un syndrome de Sézary.

**Le myélogramme montre une infiltration de 50%** par des cellules lymphoïdes identiques à celles observées dans le sang, ainsi qu'une hyperéosinophilie médullaire de 29% associant formes matures et précurseurs : une telle infiltration est inhabituelle au cours du Sézary.

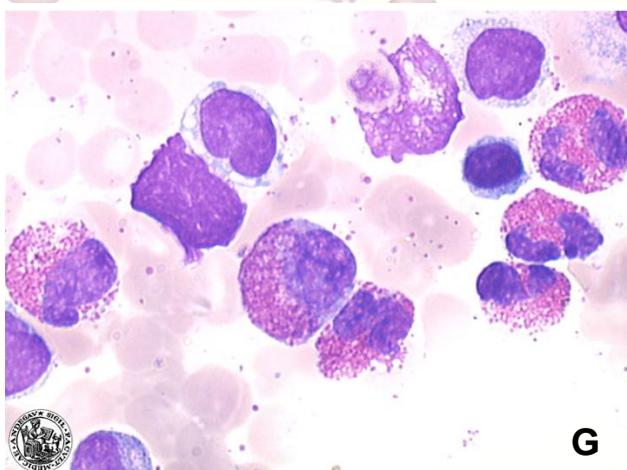
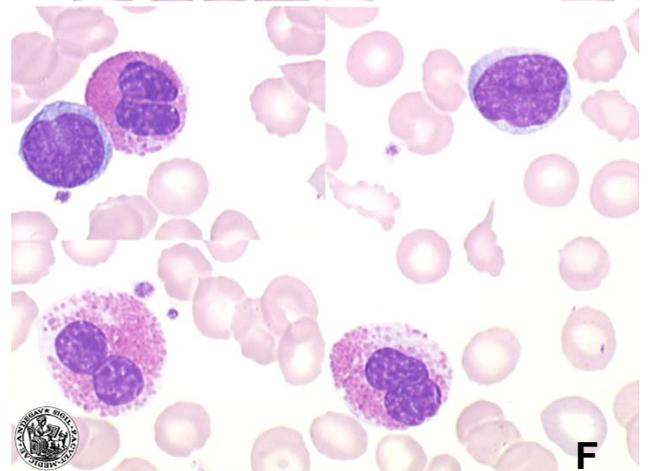
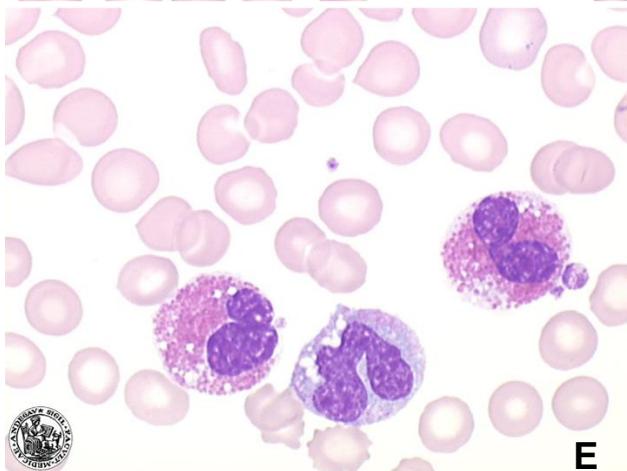
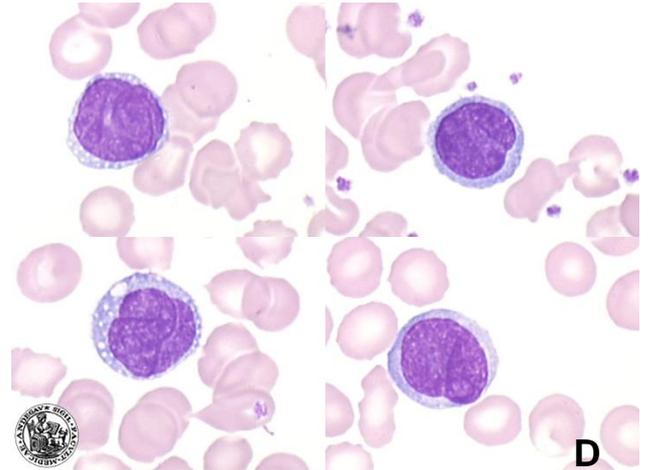
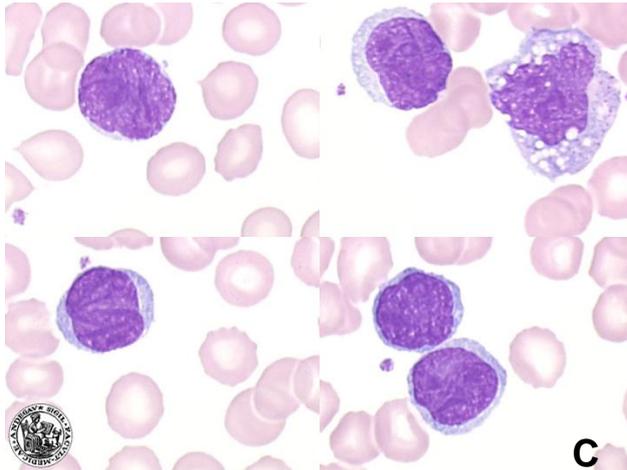
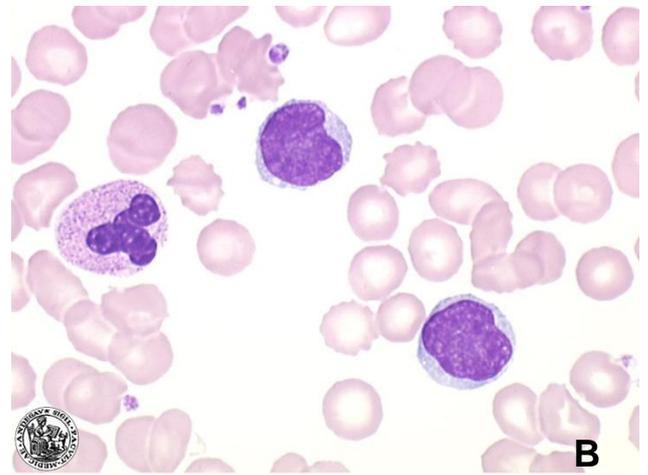
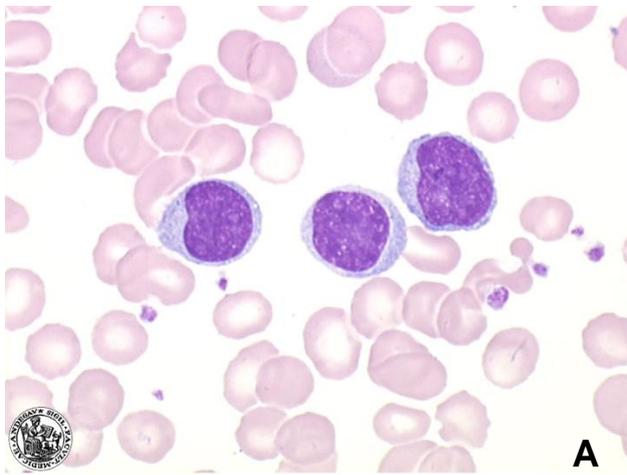
**Le caryotype est très complexe** montrant de nombreux remaniements chromosomiques (additions, délétions, insertions, translocations...).

**La biologie moléculaire montre un réarrangement clonal des gènes du TCR**

**La biopsie cutanée** révèle un infiltrat lymphoïde dense du derme papillaire à petites et moyennes cellules de type T, mais ne réalisant pas l'aspect habituel d'un mycosis fungoides ou d'un syndrome de Sézary. **La biopsie ostéo-médullaire** confirme l'envahissement médullaire de l'ordre de 50% par des cellules T matures.

**Le diagnostic finalement retenu est celui d'un lymphome T périphérique à petites/moyennes cellules T CD4 positives, révélé par une dermatose en plaques infiltrées du dos et du tronc, avec dissémination sanguine et médullaire, atteinte ganglionnaire et méningée. Une polychimiothérapie est débutée, avec un pronostic réservé compte tenu du caractère agressif de l'hémopathie.**

*Merci au Dr Y Le Corre, Dermatologie, CHU d'Angers, pour l'iconographie des lésions cutanées et son aide dans la préparation de ce dossier.*



**Dossier 2012-4/4: Dissémination sanguine d'un lymphome à cellules T matures, avec hyperéosinophilie paranéoplasique**

A-B-C-D : Divers aspects des cellules lymphomateuses (Cf. description)

E-F : hyperéosinophilie

G : moelle osseuse : infiltration lymphomateuse et hyperéosinophilie (précurseurs et éléments matures)