

Etude clinique et histopathologique de 45 cas de syndromes myéloproli fératifs

* Dr. Parvine mirbod

Le terme "syndrome myéloprolifératif a été proposé par DAMESHEK en 1951 (11) pour regrouper les maladies dûes à la prolifération irréversible d'une ou plusieurs lignées cellulaires de la moelle osseuse (lignées granulocytaire, mégacaryocytaire, erythroblastique et reticulohistoicytaire). Ce syndrome est composé en plus de lésions hépatiques, spléniques et lymphatiques.

Parmi les syndromes myéloprolifératifs plusieurs catégories sont reconnues: la leucémie myéloide chronique (L.M.C.), la maladie de vaquez, la splénomégalie myéloide primitive (ostéomyélosclérose) et la thrombocytemie primitive, cependant dans la littérature, ces maladies ont été désignées par au moins 28 différents termes et synonymes, ce qui a été la cause de maintes confusions diagnostiques et nosologiques (26).

Bien que les cas typiques de chacune d'elles soient bien caractérisés, ils existent des formes intermédiaires difficiles à classifier. En outre la transformation d'un certain tableau myéloprolifératifs à un autre n'est pas rare.

D'autre parts, comme l'aspect histologique de la moelle osseuse est parfois semblable, l'analyse de chaque cas nécessitera par force la synthèse de tous les renseignements (cliniques, hématologiques, cytochimiques etc).

Les études chromosomiques sur les leucocytes sanguins et médullaires, la mise en évidence de la phosphatase alcaline leucocytaire (P.A.L), ainsi que les études à l'aide de radiofer 59, peuvent aussi être dans certains cas appréciables.

Notre propos ici est d'étudier et de comparer l'aspect histologique de la moelle osseuse par rapport aux signes cliniques et paracliniques dans les différents tableaux du syndrome myéloprolifératif.

:::

Matériel et Méthode

Cette étude se base sur la revue des coupes histologiques confiées au service central d'anatomie pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire Henri-Mondor de Paris*, de Mai 1969 à la fin de 1971. Parmi 10000 biopsies et prélèvements opératoires, on trouve 539 biopsies médullaires et entre ceux-ci 68 cas de syndromes myéloprolifératifs concernant 60 malades. 45 de ces cas ont été choisis pour ce travail (tableau I-III). 7 malades ont eu des biopsies répétées. Après avoir étudié en particulier les aspects histologiques de la moelle osseuse, ainsi que les symptômes cliniques, hématologiques et les autres examens complémentaires, nous avons pu regrouper 14 cas de la L.M.C., 19 cas de splénomégalie myéloïde primitive (des trois types reconnus par JACQUILLAT et Coll.) (16) et 12 cas de maladie de Vaquez.

Technique histologique

Après la fixation du produit de prélèvement dans le liquide Bouin Hollande pendant 48 heures, la décalcification est faite dans une dilution aqueuse à 5 % de l'acide nitrique pendant 24 heures.

Une deuxième fixation est aussi effectuée dans le fixateur de Bouin Hollande pendant 24 heures.

Les coupes sont ensuite colorées successivement par l'hémateine-éosine-safran, Gomori et par la technique de Perls.

Résultats

Les résultats sont résumés dans les tableaux I à III. parmi 45 malades présentant des syndromes myéloprolifératifs, 22 sont des hommes et 23 des femmes. La plus âgée est une femme de 87 ans, porteuse d'une splénomégalie myéloïde du type I (tableau II No. 8), le plus jeune est un garçon de 14 ans, atteint de la L.M.C. (tableau II No 7). L'âge moyen est 58,4 ans. chez 44 malades il existe une splénomégalie modérée ou volumineuse. Mais il faut ajouter que l'hépatomégalie chez les malades atteint d'un syndrome myéloprolifératif, n'est pas toujours directement en rapport avec la maladie causale. Chez un de nos malades l'hépatomégalie était due à une cirrhose hépatique (tableau III No 2). et chez un autre, il s'agissait d'un syndrome de BUDD-CHIARI (Tableau III No 3), tous deux confirmés par l'autopsie. 7 malades avaient des adénopathies, l'un d'eux était porteur de splénomégalie myéloïde (ostéomyelosclérose) avec une métaplasie ganglionnaire sans métaplasie myéloïde splénique (Tableau II No I).

Sang périphérique:

Le chiffre de la numération de globules rouges était variable. Dans la splénomégalie myéloïde primitive et L.M.C., le chiffre était assez bas ou normal, sauf un cas de L.M.C., dans lequel la numération était élevée (tableau I No. 5). Dans la maladie de Vaquez elle était élevée entre 5,500,000 et 9,000,000. Les augmentations plus fortes des leucocytes étaient évidentes chez les cas porteurs de la L.M.C. (16,000 à 400,000) et dans les splénomégalies myéloïdes primitives (2100 à 186,000). Dans ces deux groupes la myélémie était évidente et dans les cas de transformation aiguë un nombre notable de cellules blastiques été noté dans le sang périphérique. La numération plaquettaire était élevée chez un cas de L.M.C. (2,000,000) (tableau I No 10) et par contre diminuée (10,000) chez un cas de ce groupe (tableau I No 11).

Phosphatase alcaline leucocytaire:

La phosphatase alcaline leucocytaire (P.A.L.) a été augmentée dans 12 cas porteurs de la splénomégalie myéloïde primitive, elle était diminuée ou élevée dans les cas de maladie de Vaquez et enfin insignifiante ou absente dans la L.M.C.

Chromosomes:

La recherche de chromosome philadelphie (Phi) a été positive dans 4 cas de la L.M.C. (tableau I No 1.2.5.13) et négative dans deux cas de ce groupe (tableau I No 7.12).

Dans 5 cas de splénomégalie myéloïde primitive et 2 cas de maladie de Vaquez cette recherche s'est avérée négative.

Examen radiofer:

L'examen par radiofer 59 pratiqué chez 9 malades porteurs de splénomégalie myéloïde primitive a montré dans 3 cas une activité érythropoïétique dans le foie (tableau II No. 4.5.8) et dans 7 cas au niveau de la rate (tableau II No 4.5.8.11.12.17.19).

Il a été totalement négatif dans 2 cas (tableau II No. 1.14). Cet examen n'a été positif que chez un seul malade du groupe de la L.M.C. (tableau I No 13).

Myelogramme:

Le myélogramme a été fait chez 43 malades. Dans le groupe de la L.M.C. la moelle a été très riche sauf dans un où elle a été fibreuse (tableau I No. 13). Dans les splénomégalias myéloïdes primitives, dans 11 cas la moelle a été fibreuse, tandis que chez les malades porteurs de la polyglobulie, elle a été comme toujours riche.

Moelle osseuse:

L'interprétation de l'aspect histologique de la moelle osseuse des malades étudiées mérite quelques commentaires. Dans tous les cas de la splénomégalie myéloïde primitive, la charpente osseuse a été fragmentée ou dystrophique. Dans 9 cas les travées osseuses ont été épaissies, c'est à dire il y existait une certaine ostéosclérose (fig 1).

Dans les cas de splénomégalie myéloïde primitive des types I et II la moelle était riche en éléments cellulaires, surtout dans le type I où on trouvait une hyperplasie excessive d'éléments granulocytaires aux différents stades de maturation (fig. 2.3).

Au cours de l'évolution de la maladie, cette hyperplasie semblait diminuée, de telle manière que dans le type III, la moelle paraissait même pauvre (fig. 4).

Chez tous ces malades le nombre de mégacaryocytes était augmenté et leurs noyux étaient dystrophiques. Dans le type I, la fibrose collagène se montrait très discrète (tableau II No. 17), ou absents, tandis que dans le type II, il existait une fibrose collagène plus ou moins légère ou importante (tableau II No. 24.6.10.12). Notre seul cas correspondant au type III (tableau II No 15) présentait une fibrose collagène très importante de façon telle qu'elle remplaçait presque la totalité de la moelle osseuse et on ne trouvait à l'examen microscopique que quelques mégacaryocytes aux noyaux dystrophiques, des cellules blastiques (trastiques (transformation aiguë) et très rarement des granulocytes. Dans tous les cas de splénomégalie myéloïde primitive, la trame réticulinique se montrait densifiée et la densification la plus forte se trouvait dans les cas avec myéofibrose (fig. 5,6,7).

Dans les cas de L.M.C., la moelle osseuse paraissait riche en éléments cellulaires. Les travées osseuses étaient normales ou fragmentées. Les granulocytes aux différents stades de maturation étaient très nombreux (fig. 8), alors que les erythroblastes se montraient au contraire rares ou non reconnaissables. Les mégacaryocytes étaient normaux, diminués ou

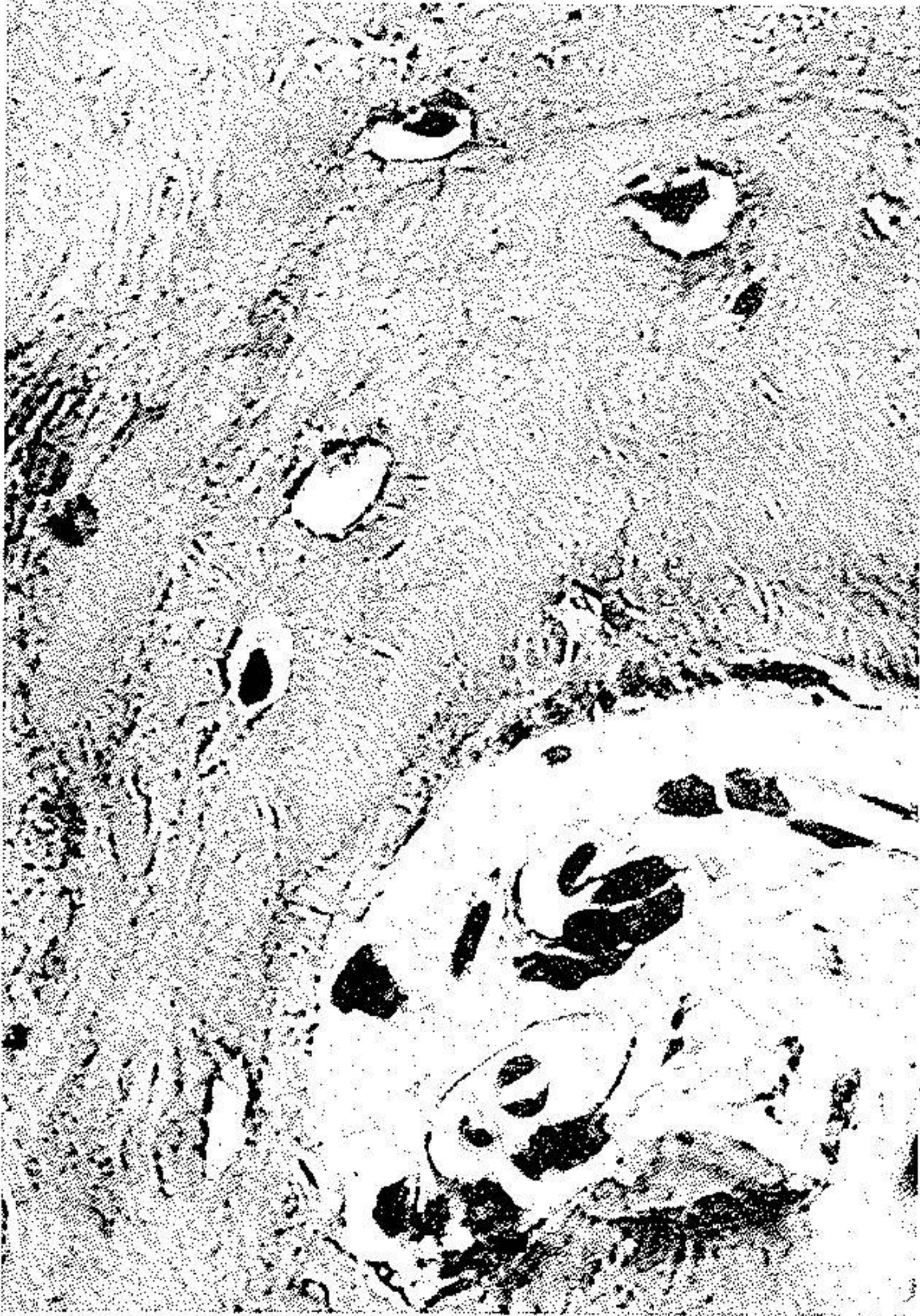


Fig 1

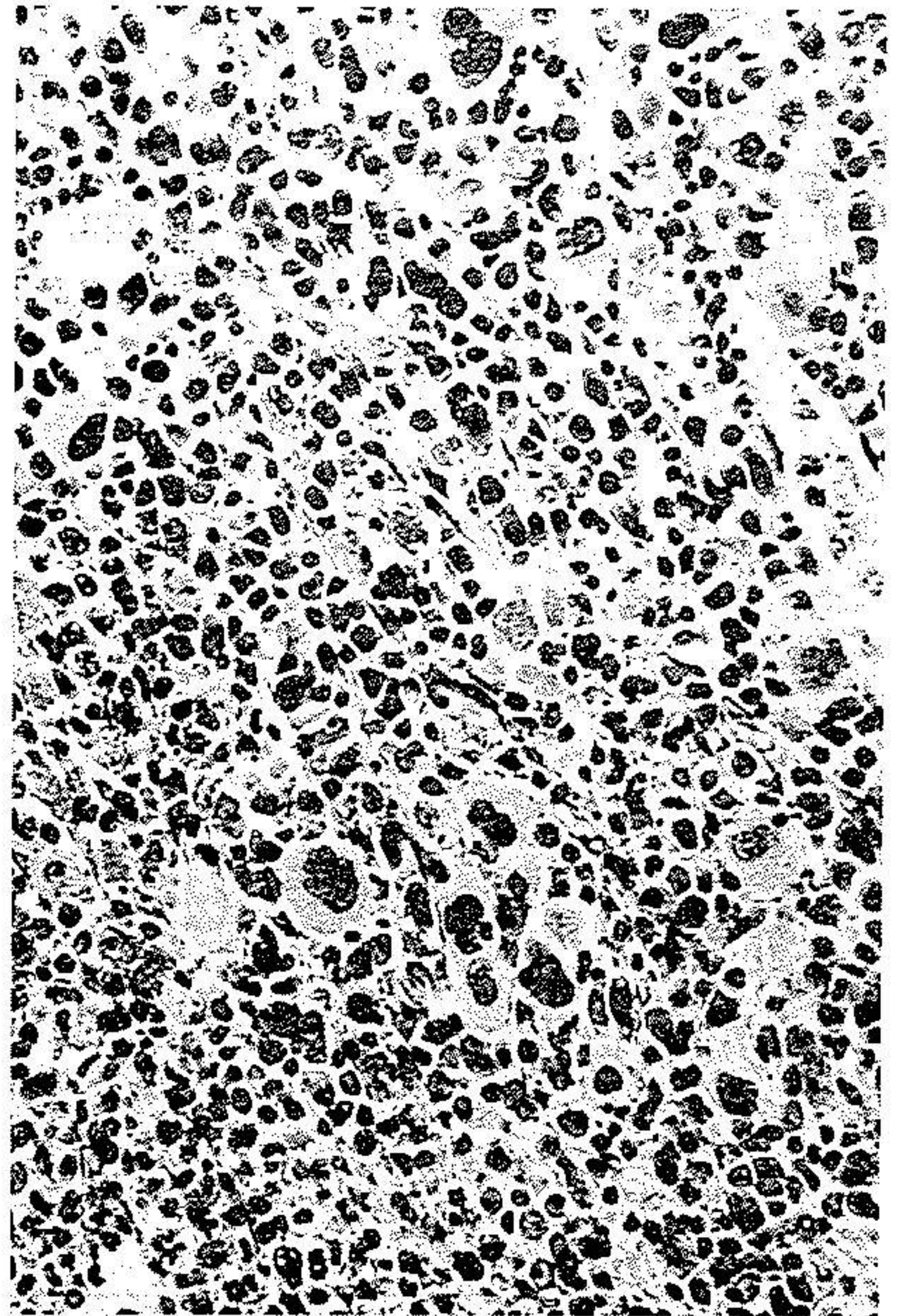


Fig 2

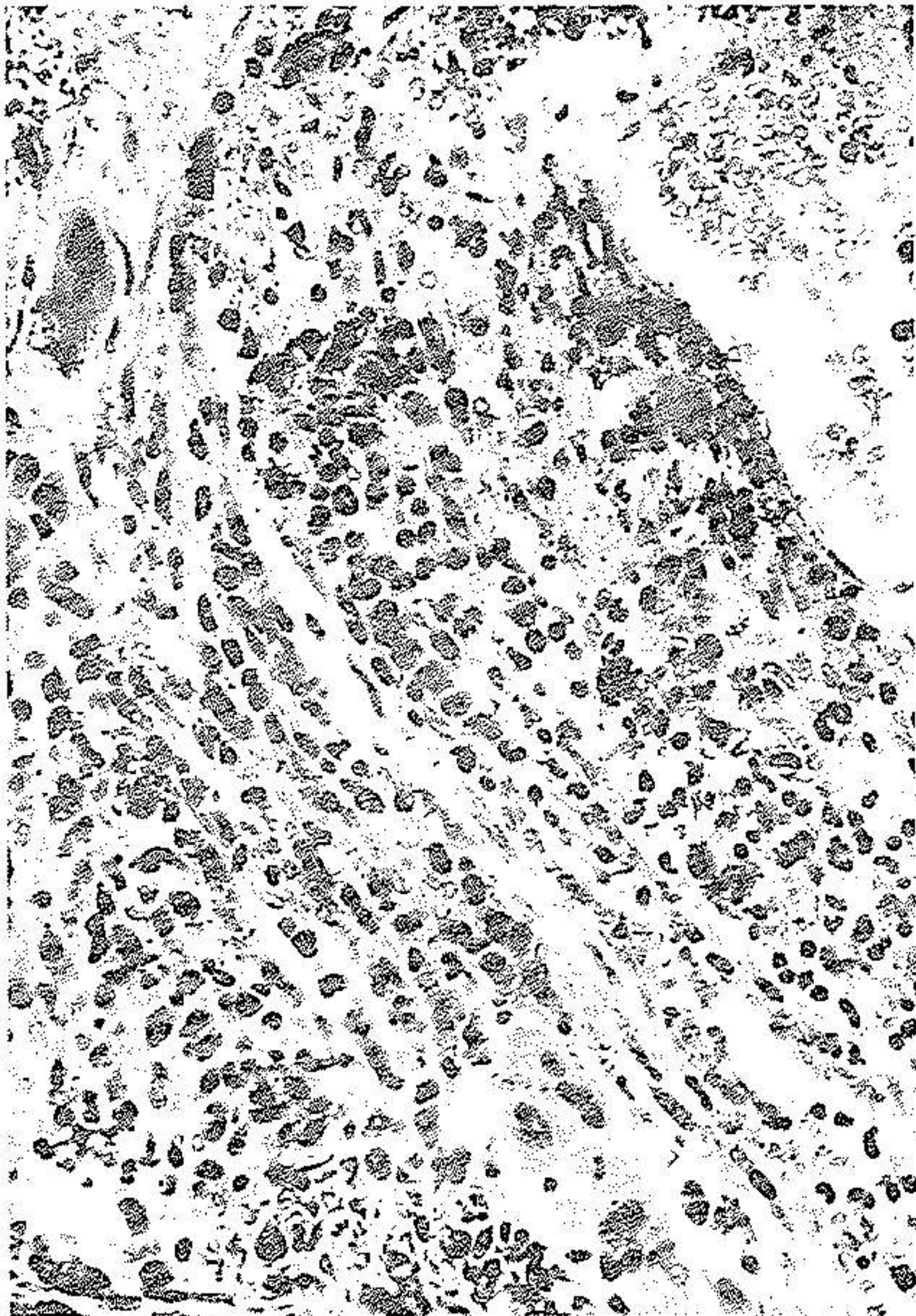


Fig 3

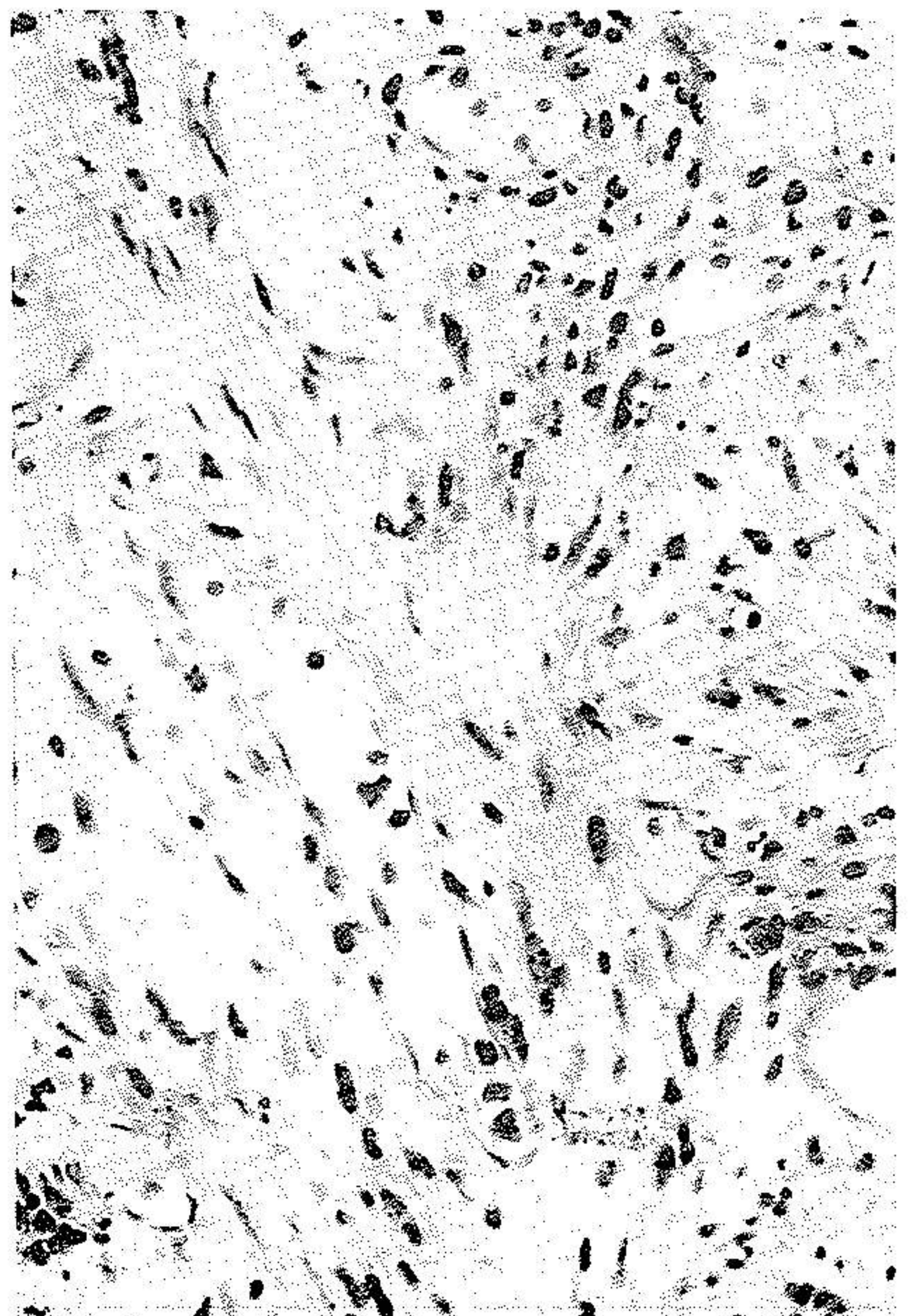


Fig 4



Fig 5

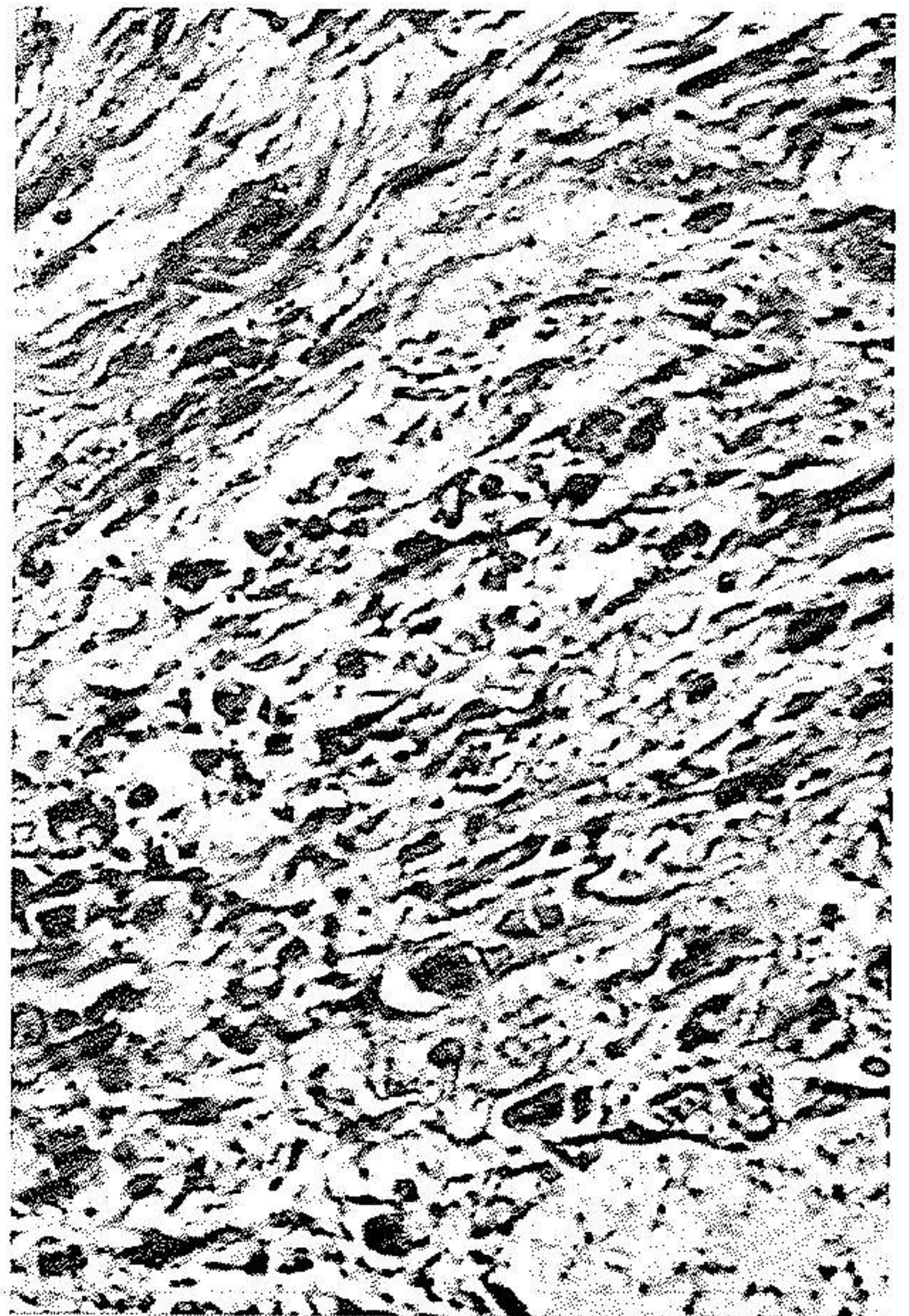


Fig 6



Fig 7

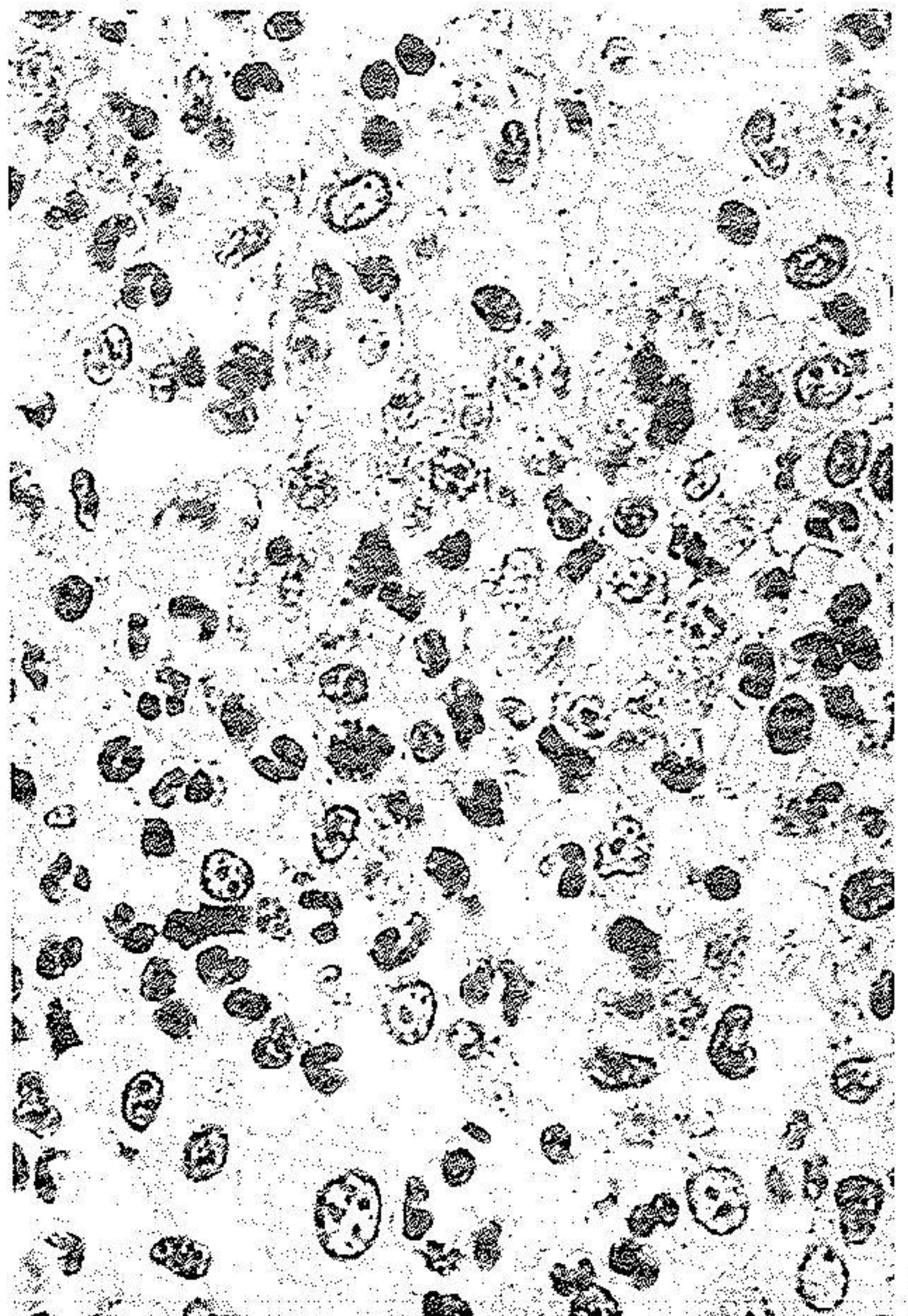


Fig 8

augmentés de nombre (fig. 9). La trame réticulinique se montrait densifiée dans 6 cas, mais chez deux malades (tableau I No. 2.3.) il y avait une fibrose collagène discrète. Dans le cas No. 13 de ce groupe, les travées osseuses étaient épaissies, les mégacaryocytes aux noyaux dystrophiques étaient nombreux et la trame réticulinique très densifiée avec une importante fibrose collagène (fig. 10, 11). L'aspect histologique correspondait donc à une splénomégalie myéloïde du type II. chez ce malade une activité érythropoïétique extramedullaire a été observée par l'examen radiofer 59 et la recherche du chromosome Phi a été positive.

Chez les malades porteurs de la polyglobulie primitive la charpente osseuse était normale ou fragmentée, mais dans deux cas, il existait en même temps une ostéosclérose (tableau III No. 6.12). Chez toutes les malades de ce groupe, la moelle osseuse était très riche en éléments cellulaires (figure 12).

Les érythroblastes et les mégacaryocytes aux noyaux dystrophiques étant particulièrement nombreux, et le nombre des granulocytes était tantôt augmenté, tantôt diminué. Dans la plupart des cas, la trame réticulinique était légèrement ou notablement densifiée, seul un malade présentait une fibrose collagène très densifiée avec une ostéosclérose et diminution d'éléments cellulaires (tableau III No. 12). Ce cas a été classifié comme une splénomégalie myéloïde de type II (fig. 13).



Fig 9



Fig 10



Fig 11

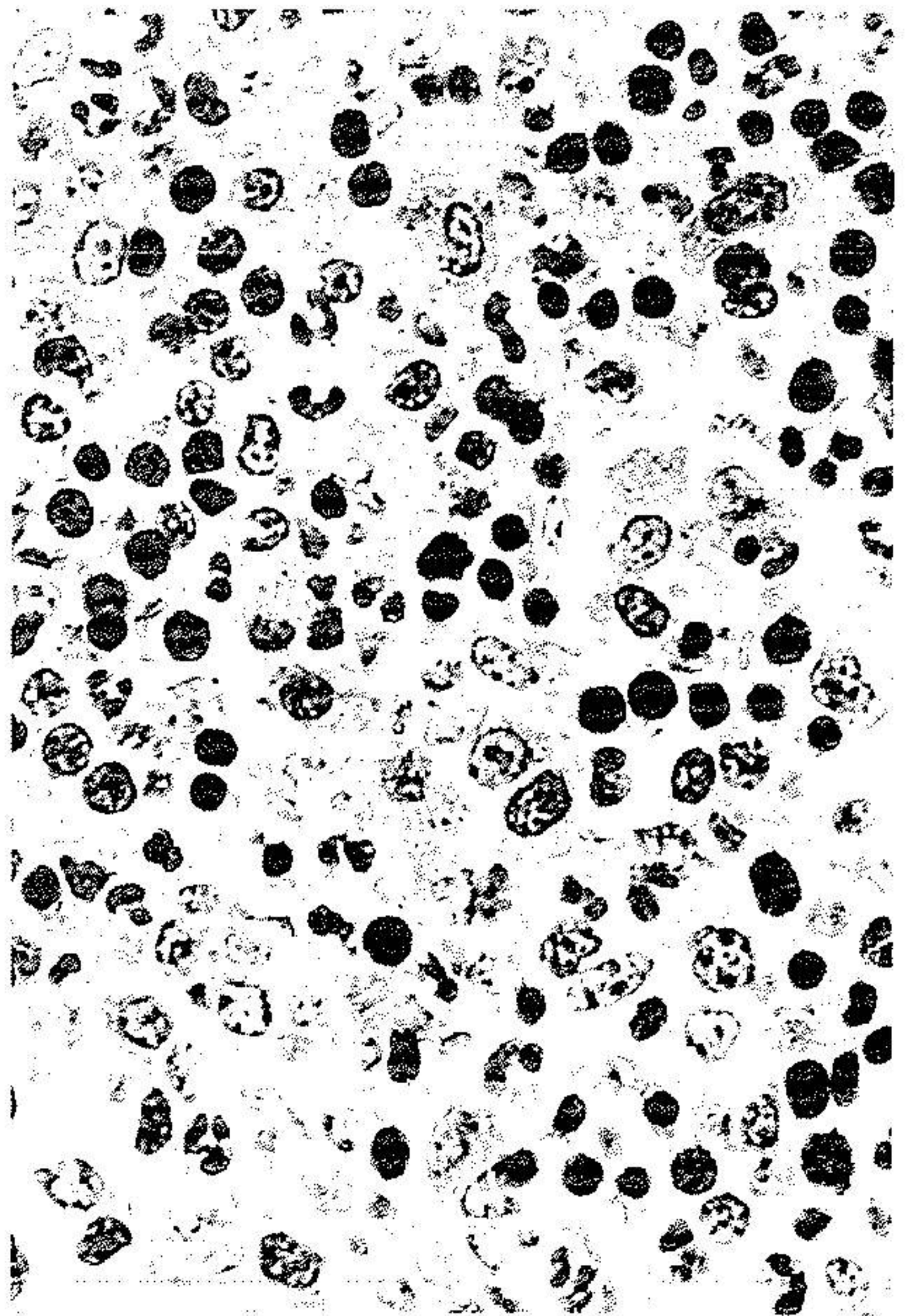


Fig 12



Fig 13

syndromes, la présence d'une myélofibrose est très importante au cours de la maladie. Plusieurs auteurs ont travaillé sur la myélofibrose dans ces groupes de maladie. Dans la L.M.C. et la maladie de Vaquez on ne voit pas habituellement la myélofibrose et la trame réticulinique n'est pas densifiée (13). Mais la densification de la trame réticulinique et la myélofibrose n'est pas rares dans la moelle osseuse de ces deux groupes de maladie. TANZER et Coll (31) ont observé la myélofibrose dans 19 % des cas de la L.M.C., non encore traités.

Chez 9 cas de nos malades atteints de la L.M.C. une densification de la trame réticulinique a été observée dont trois cas avec une myélofibrose plus ou moins importante. Dans la maladie de Vaquez la transformation fibrose est considérée comme fréquente (29,4). DUHAMEL et Coll. (14) ont étudié la myélofibrose médullaire au cours de l'évolution de cette maladie.

Chez nos malades, ma trame réticulinique n'était normal que dans deux cas et dans cas (tableau III No. 12), la myélofibrose était très importante. La myélofibrose, la densification et la disturbance de la trame réticulinique de la moelle osseuse sont très importantes au cours de l'évolution de la splénomégalie myéloïde primitive et sont accompagnées par l'ostéosclérose. Cette myelofibrose devient plus accentuée au cours de l'évolution de la maladie en étouffant les éléments nobles médullaires, ce qui fait que JAQUILLAT et Coll (16) ont classifié la splénomégalie myéloïde primitive en trois types plus ou moins différents au cours de son évolution.

Chez nos malades, nous avons observé 3 cas de type I, 5 cas du type II, 8 cas du type II-III et un cas très évolué du type III. La cellularité de la moelle osseuse est variable dans les différents tableaux du syndrome myéloprolifératif. Dans la L.M.C., la moelle est très riche en éléments granulocytaires aux différents stades de maturation, les mégacaryocytes plus ou moins augmentées en nombre, mais les érythroblastes peu reconnaissables. Dans la splénomégalie myéloïde primitive du type I et II, la moelle osseuse est très riche avec des nombreuses mégacaryocytes aux noyaux dystrophiques.

Dans le type III la moelle est pauvre contenant quelques méga-

caryocytes, rares granulocytes avec nombreux éléments fibrocytaires. Dans la maladie de Vaquez on voit une hyperplasie importante des éléments myéloïdes. Le tableau IV montre l'aspect histologique des malades présentées.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel dans la plupart des cas de ces groupes de maladie la biopsie médullaire peut bien nous guider, mais il faut noter la difficulté diagnostique entre L.M.C. et la splénomégalie myéloïde primitive de type I.

Au sujet des transformations des syndromes myéloprolifératifs, on voit parfois une transformation aiguë au cours de l'évolution surtout dans la L.M.C. Nous avons observé 6 transformations aiguës de la L.M.C. 2 cas de la splénomégalie myéloïde primitive et un seul de la maladie de Vaquez.

Parfois on voit le passage d'un syndrome myéloprolifératif à un autre (3). BILSKI-PASQUIER et Coll. (5) ont observé 6 cas certains de la métaplasie myéloïde sur 66 cas de la maladie de Vaquez. Ainsi que MARCHAL et Coll (21) qui ont observé la transformation érythromyéloïde au cours de cette maladie. Nous avons observé un cas de L.M.C. (tableau I No 13) et un cas de la maladie de Vaquez (tableau III No. 12) en passage vers une splénomégalie myéloïde du type II.

Enfin il faut signaler que les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies frontières. L'aspect histologique peut être plus ou moins semblable, il y a des cas intermédiaires et le passage d'un tableau myéloprolifératif à un autre.

R é s u m é

En tenant compte des données cliniques, hématologiques et cytochimiques, 45 cas atteints d'un syndrome myéloprolifératif sont classifiés selon l'aspect histologique de la moelle osseuse. Nos malades étaient classés comme ci-dessous :

La leucémie myéloïde chronique 14 cas,

La splénomégalie myéloïde primitive ou ostéomyélosclérose 19 cas et la maladie de Vaquez 12 cas.

La transformation aiguë a été observée dans plusieurs cas et le passage de la maladie Vaquez et de la L.M.C. vers une splénomégalie myéloïde dans deux cas.

La revue de la littérature médicale à propos de ce sujet, supporte la thèse d'une relation très possible entre les différents tableaux cliniques du syndrome myéloprolifératif.

Cette relation si proche expliquerait l'existence des tableaux intermédiaires et aussi le fait que l'aspect histologique de la moelle osseuse est fois peu spécifique.

Bibliographie

- ALTER, A.A., et al.: Studies of leucocyte alkaline phosphatase in Mongolisme. *Blood*, 22:165, 1963
2. BEARA, A.F. et Coll.: Serum concentration of vitamine B12 in patients suffering from leukemia. *Blood*, 9:79, 1954.
3. BEAU, G.E.: La biopsie de la moelle osseuse intérêt et principales indications en hémato-
logie. Thèse No 260, université de Bordeaux II, 1971.
4. BERNADOU, A. et Coll.: La maladie de Vaquez, étude clinique et évolutive à propos de
144 observations. *Sem. Hôp. Paris.*, 44: 101, 1968.
5. BILSKI-PASQUIER, G., PERLES, S.: Les transformations de l'érythémic de Vaquez
en splénomégalie myéloïde: *Sem. Hôp. Paris*, 38: 1774, 1962.
6. BEUTHER, E.: Autosomal inactivation. *Lancet*, 1: 1242, 1963.
7. BOWDLER, A.J.: Radio-isotope investigations in primary myeloid metaplasia. *J.
Clin. Path.*, 14: 595, 1961.
8. BOUSSER, J. et Coll. Confrontation des données de l'étude chromosomique avec le
taux de phosphatase alcaline leucocytaire et de la vitamine B12 sérique dans les
syndromes myéloprolifératifs. *Nouv. Rev. franc. Hémat.*, 10: 75, 1970.
9. BOUSSER, J., BROUSSER, M.G.: Leucémie myéloïde chronique. *Rev. Med.*, 1:19,
1970.

10. BOUSSER, J.: Données récentes sur la leucémie myéloïde chronique. *G.M. de France*, 19: 29 97, 1971.
11. DAMESHEK, W.: Some speculations of the myéloprolifératif syndrome. *Blood*, 6:372, 1951.
12. DOUG, L. WOODLIFF, H.J. ONESTI, P.: Cytogenetic studies in megacaryocytic myelosis. *Med. J. Aust.*, 1: 62, 1967.
13. DUHAMEL, G.: Principaux aspects histologiques des syndromes myéloprolifératifs. *Sem. Hôp. Paris*, 38: 2763, 1962.
14. DUHAMEL, G., NAJMAN, A., ANDER, R.: L'histologie de la moelle osseuse dans la maladie de Vaquez et le problème de la myélosclérose. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.*, 2: 209, 1970.
15. FORRESTER, R.H., LOURO, J.M.: Philadelphia chromosome abnormality in agnogenic myeloid metaplasia. *Ann. Int. Med.*, 64: 622, 1966.
16. JACQUILLAT, Cl., et Coll.: Etude histologique de la moelle osseuse prélevée par biopsie dans les splénomégalias myéloïdes primitives. *Ext. Sem. Hôp.*, 43: 2269, 1964.
17. KAUER, G.L., ENGLE, R.L.: EOSINOPHILIC Leukemia with Phi-positive *Lancet*, 2: 1340, 1964.
18. KEMP, N.H., STAFFORD, J.L., TANNER, R.: Chromosome studies during early and terminal chronic myeloid leukemia. *Brit. Med. J.*, 1: 1010, 1964.
19. KHANS, M.H., MARTIN, H.: Multiple chromosomal aberrations in a case of malign myelosclerosis. *Acta, Haemat. (Basel)*, 39: 299, 1968.
20. KIOSSOGLOW, K.A., MITUS, W.J., and DAMESHEK, W.: Chromosomal aberrations in acute leukemia. *Blood*, 26: 610, 1965.
21. MARCHAL, G., MALLET, L., BEAU, H., DUHAMEL, G.: Sur les transformations erythromyeloïdes de l'erythémie de Vaquez. *Bul. Mem. Soc. Med. Hop.* 105: 822, 1954.
22. MEISLIN, A.G., LEE, S.L., WASSERMAN, L.R.: Leucocyte alkaline phosphatase activity in hematopoïetic disorders. *Cancer*, 12: 760, 1959.
23. MITUS, W.J., BERGNA, L.J., MEDNICOFF, L.B., DAMESHEK, W.: A.P. of mature neutrophils in forms of myeloproliferative syndrome. *Am. J. clin. Path.*, 30: 285, 1958.
24. MOLLIN, D.L., ROSS, G.I.M.: Serum vitamine B12 concentration in leukemia and in some other haemathological conditions. *Brit. J. Haemat.*, 1:155, 1955.
25. NAJEAN, Y., DRESCH, C.: Diagnostic rapide de l'erythropoïese extramedullaire par enregistrement continu de l'activité osseuse, hépatique et splénique après injection de radiofer. *Nouv. Rev. franc. Hémat.* 6: 399, 1966.

26. NELSON, R.N., et coll.: myeloproliferative disease. clinical and pathologic study of 69 cases. *Am. J. Clin. Path.*, 3: 222, 1959.
27. NOWELL, P.C., HUNGERFORD, D.A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 132: 1497, 1960.
28. PROPP, S., LIZZI, F.A.: Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukemia. *Blood*, 36: 353, 1970
29. ROBERTS, B., MILES, D., WOOD, C.: Polycythemia vera and myelosclerosis. *Brit. J. Haemat.*, 16: 75, 1969.
30. TANZER, J., ET Coll.: Evolution cytochimique de la P.A.L. dans la leucémie myéloïde chronique. *Nouv. Rev. franc. Hémat.*, 5: 873, 1965.
31. TANZER, J., et Coll.: Fibrose medullaire et erythroblastose splénique dans la leucémie myeloïde chronique; *Nouv. Rev. franc Hémat.*, 7: 801, 1967.
32. WACHSTEIN, M.: Alkaline phosphatase activity in normal and abnormal blood and marrow cells. *J. Lab. clin. Med.*, 31: 1, 1946.
33. WIENER, L.: A family with a high incidence leukemia and unique Phl chromosome findings. *Blood*, 26: 871, 1965.