

A PROPOS D'UN CAS

Myélome multiple avec des inclusions en forme de corps d'Auer.

Multiple Auer Rod Like Inclusions in Multiple Myeloma.

Ines Ghariani¹
Zeineb Meddeb²
Najia Braham³
Leila Bekir¹

¹ Service laboratoire de biologie clinique (unité d'hématologie), CHU Mongi Slim de la Marsa, 2046 Tunisie.

² Service de médecine interne, CHU Mongi Slim de la Marsa, 2046 Tunisie.

³ Service laboratoire d'hématologie, CHU Farhat Hached, sousse 4000, Tunisie.

Auteur correspondant
Dr Ines Ghariani

Adresse :
Service laboratoire de biologie clinique (unité d'hématologie), CHU Mongi Slim de la Marsa, 2046 Tunisie

Courriel : gharianiines@gmail.com

Résumé

Le myélome multiple est caractérisé par une prolifération clonale des plasmocytes associée à des lésions des organes cibles. A part les variantes morphologiques classiques, différents types d'inclusions nucléaires et cytoplasmiques ont été décrits. Nous rapportons le cas d'un myélome multiple avec des plasmocytes contenant des inclusions intracytoplasmiques en forme de corps d'Auer, dont certains ont une disposition en fagot.

Mots-clés: myélome multiple, plasmocytes, corps d'Auer.

Abstract

Multiple myeloma is characterized by a clonal plasma cell proliferation associated with an end organ damage. In addition to classical morphological variants, several different types of nuclear and cytoplasmic inclusions have been described. We reported a case of multiple myeloma with numerous Auer rod-like cytoplasmic inclusions, with faggot bodies' morphology.

Keywords: multiple myeloma, plasma cell, Auer rod-like inclusions.

INTRODUCTION

Les critères diagnostiques, du myélome multiple (MM), recommandés par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) repris dans la classification de l'OMS 2017 sont précis et nécessitent un bilan clinique, biologique et radiologique exhaustif. Le pourcentage de plasmocytes médullaires, la concentration d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum et les urines, les signes CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses) et le bilan lésionnel osseux à l'imagerie sont autant d'éléments clés pour classer les différentes tumeurs plasmocytaires (1). La présence de corps d'Auer est une caractéristique distinctive pour le diagnostic de la leucémie myéloïde aiguë. Toutefois, des inclusions intracytoplasmiques en forme de corps d'Auer ont été décrites dans le MM, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et la leucémie plasmocytaire. Il est nécessaire d'étudier la composition de ces inclusions et de déterminer leurs implications pronostiques et thérapeutiques possibles (2- 4). Nous rapportons le cas d'un homme atteint d'un MM avec des plasmocytes médullaires contenant des inclusions intracytoplasmiques en forme de corps d'Auer, dont certains ont une disposition en fagot.

Observation

Un homme de 55 ans a consulté pour des douleurs osseuses évoluant depuis 6 mois associées à une asthénie sans antécédents d'hypertrophie gingivale ou de manifestations hémorragiques. L'examen clinique a révélé un syndrome anémique (pâleur, dyspnée d'effort)

sans syndrome tumoral associé. L'hémogramme a montré une bicytopénie: une anémie normochrome normocytaire arégénérative (hémoglobine 8,2 g/dL, VGM 90,5 fL, TCMH 29,8 pg, réticulocytes $55 \times 10^9/L$) et une thrombopénie (plaquettes $95 \times 10^9/L$). Le frottis sanguin a révélé la présence d'hématies en rouleaux (Figure 1). La vitesse de sédimentation était très élevée (120 mm à la première heure). Une hypercalcémie (3,5 mmol/L) et une hypercréatininémie (195 $\mu\text{mol/L}$) étaient également notées. L'électrophorèse des protéides a montré une augmentation des protéides totaux (89 g/L), avec une albumine de 30 g/L, des gammaglobulines de 6,7 g/L et un pic monoclonal dans la région des β_2 -globuline (35 g/L). L'immunofixation a mis en évidence la présence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgA Kappa (k). La moelle était infiltrée par des plasmocytes (47%) avec des signes de dystrophies (formes binucléées, cytoplasme vacuolé et contour cytoplasmique irrégulier). De nombreux plasmocytes (25%) présentaient des inclusions intracytoplasmiques en forme de corps d'Auer dont certains étaient en fagot (Figure 2). La coloration cytochimique à la myéloperoxydase (Kit Myéloperoxydase, coloration par l'alphanaftol-pyronine, RAL Diagnostics®) était négative (Figure 3). L'examen radiologique a révélé de multiples lésions lytiques osseuses diffuses. Le diagnostic d'un MM au stade IIIB selon la classification de Durie et Salmon a été retenu. Le patient a été traité par des cycles de Melphalan + Prednisone +Thalidomide (MPT) et l'évolution était marquée par le décès du patient suite à un état de choc septique.

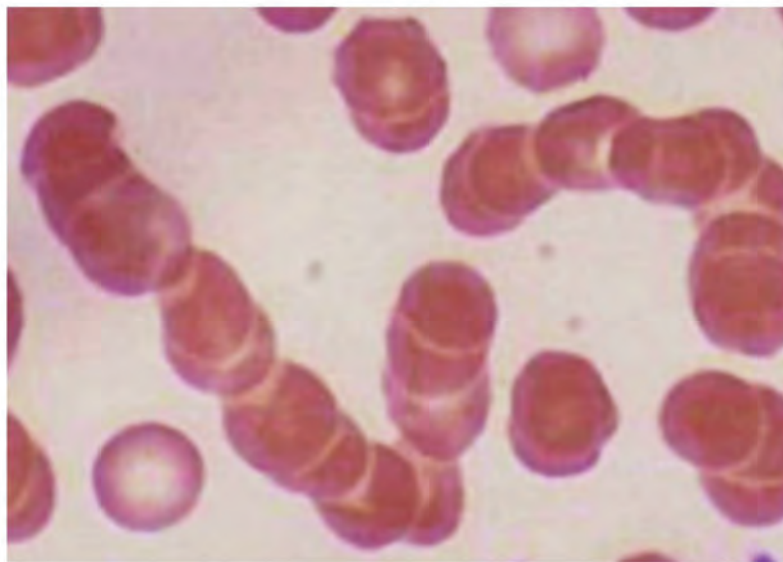


Figure 1 : hématies en rouleaux sur frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa ($\times 100$)

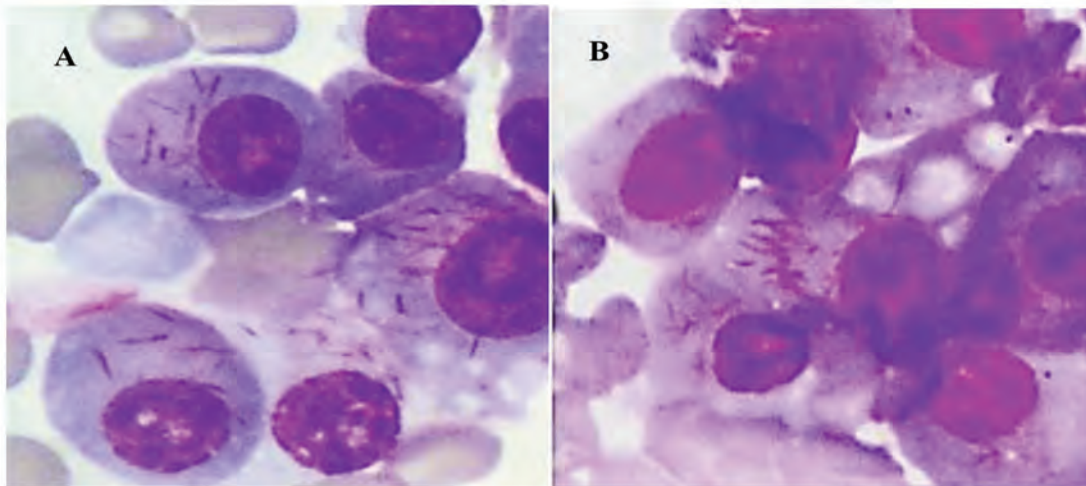


Figure 2 : Frottis médullaire coloré au May Grunwald Giemsa ($\times 100$)

A : Plasmocytes avec des inclusions dispersées en forme de corps d'Auer

B : Plasmocytes avec des inclusions en forme de corps d'Auer disposées en fagot

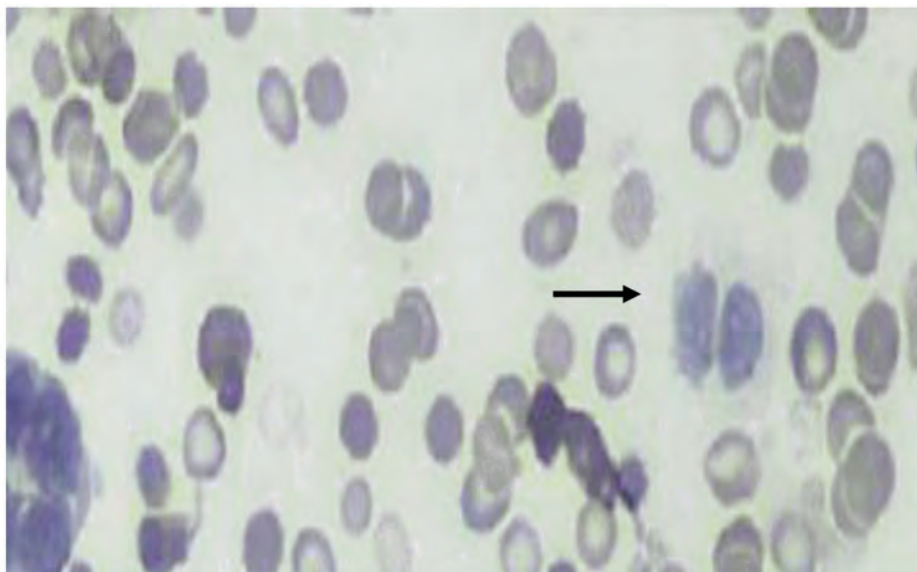


Figure 3 : Plasmocyte binucléé négatif à la myéloperoxydase (flèche)

DISCUSSION

Des inclusions en forme de corps d'Auer ont déjà été décrites dans le MM, la leucémie prolymphocytaire, l'anémie aplasique, la leucémie lymphoblastique aiguë à

cellules B, la leucémie lymphoïde chronique et l'hypogammaglobulinémie (5- 8). La plupart des cas publiés jusqu'à présent ont révélé que ce phénomène est principalement limité aux myélomes sécrétant des IgA ou des IgG kappa (Tableau 1) (2, 3, 9- 21). Notre cas a égale-

Tableau 1 : Revue de la littérature des cas de myélome multiple avec des inclusions intracytoplasmiques en forme de corps d'Auer.

Etude	Age	Sexe (ans)	Type Ig monoclonal	Formes des inclusions intracytoplasmiques et colorations cytochimiques	Traitement	Evolution
Tejwani <i>et al.</i> 2017 (2)	54	H	IgG- κ	Bâtonnets et fagots azurophiles MPO, NS, PAS, CAE : -	NP	NP
Gajendra <i>et al.</i> 2017 (3)	52	F	IgG- κ	Formes granulaires, rectangulaires et bâtonnets azurophiles PAS, Perls : -	Abstention	Bénigne (MGUS)
Stavemet <i>et al.</i> 1975 (9)	62	H	IgG- κ	Structures cristallines azurophiles	Abstention	Bégnine
Castoldi <i>et al.</i> 1999 (10)	64	F	IgG- κ	Bâtonnets azurophiles	NP	NP
Gruszecki <i>et al.</i> 2002 (11)	56	F	K	Bâtonnets incolores au Wright-Giemsa	NP	NP
Metzgeroth <i>et al.</i> 2003 (12)	59	H	IgA- κ	Bâtonnets azurophiles ANAE : +MPO, NS, CAE, PAS : -	NP	NP
Mahesha <i>et al.</i> 2005 (13)	50	F	IgA- κ	Formes ovales, rondes et bâtonnets azurophiles ANAE : + (sensible NaF)MPO, NS, CAE, PAS, : -	NP	NP
Hütter <i>et al.</i> 2009 (14)	77	H	IgG- κ	Bâtonnets et fagots azurophiles	5 cycles MP	RP
Ali <i>et al.</i> 2009 (15)	45	H	IgG- κ	Granules azurophiles NS, PAS : -	NP	NP
Ho <i>et al.</i> 2014 (16)	NP	F	IgG- κ	Formes arrondies et bâtonnets azurophiles	NP	NP
Abdulsalam <i>et al.</i> 2014 (17)	47	F	IgG- κ	Formes cristallines et bâtonnets azurophiles	NP	NP
Zhu <i>et al.</i> 2014 (18)	65	H	IgG- κ	Bâtonnets et fagots azurophiles MPO : +NS, PAS, CAE, PA : -	VTD	RP
Dass <i>et al.</i> 2017 (19)	56	H	IgA- κ	Bâtonnets azurophiles MPO : -	NP	bénigne
Enko <i>et al.</i> 2018 (20)	73	F	κ	Bâtonnets azurophiles	NP	NP
Fekih Salem <i>et al.</i> 2020 (21)	64	F	IgA- κ	Formes rectangulaires, carrées, fusiformes et bâtonnets azurophiles	NP	NP
Kulbacki <i>et al.</i> 2009 (22)	70	H	IgG- λ	Formes rondes azurophiles BP : -	6 cycles LD	Réduction du pic IgG
Mathur <i>et al.</i> 2021 (23)	60 45	F H	IgM-IgA- κ IgM-IgG- κ	Bâtonnets et fagots azurophiles MPO, NS : - Bâtonnets et fagots azurophiles MPO : -	VRD VCD	NP Perdu de vue
Notre cas	55	H	IgA- κ	Bâtonnets et fagots azurophiles MPO : -	MPT	Décès

ANAE = l' α -naphtyl acétate estérase; BP = bleu de Prusse; CAE = chloroacétate estérase; Ig = Immunoglobuline; LD = lénalidomide + dexaméthasone; MGUS = gammopathie monoclonale de signification indéterminée; MP = melphalan + prednisone; MPO = myéloperoxydase; MPT = melphalan + prednisone + thalidomide; NaF = fluorure de sodium; NP = non précisé; NS = noir de Soudan; PA = phosphatase acide; PAS = acide périodique de Schiff; RP = réponse partielle; VCD = bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone; VRD = bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone; VTD = bortézomib + thalidomide + dexaméthasone.

ment montré une restriction aux chaînes IgA- κ . L'association de ces inclusions avec des MM à IgG- λ ou des formes combinées (IgM-IgG/IgM-IgA) a été exceptionnellement décrite (Tableau 1) (22, 23). Ces inclusions intracytoplasmiques ont un aspect très hétérogène. En effet, elles peuvent prendre la forme de bâtonnets dispersés ou regroupés en fagot, mimant les corps d'Auer de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), comme ce fut le cas pour notre patient. Dans d'autres cas, ces inclusions peuvent prendre une forme granulaire, ovale, ronde, sphérique, rectangulaire ou carrée fusiforme (Tableau 1) (3, 13, 21). Quel que soit leur structure, ces inclusions sont azurophiles au May Grünwald Giemsa (MGG). De plus, Gruszecki *et al.* ont rapporté des inclusions incolores au Wright-Giemsa (11). La nature de ces inclusions en forme de corps d'Auer dans le MM a suscité la controverse. Certains auteurs ont montré que ces inclusions étaient constituées par des dépôts d'excès d'immunoglobulines assemblées ou de sous-unités de chaînes libres (24- 26). D'autres études ont révélé que ces inclusions étaient composées de dépôts d'enzymes lysosomales cristallisées du plasmocyte comme la phosphatase acide, l'alpha-N-estérase ou la bêta-glucuronidase (14, 23). Morphologiquement, il est difficile de différencier ces inclusions en forme de corps d'Auer de celles observées dans les cellules myéloïdes immatures. Les colorations cytochimiques et l'immunophénotypage constituent des éléments capitaux du diagnostic biologique. En effet, ces inclusions sont généralement négatives pour la myéloperoxydase, le noir de Soudan B, la chloroacétate estérase et l'acide périodique de Schiff (14, 16). La justification d'une telle différence entre les colorations cytochimiques peut être expliquée par la différence de la nature chimique des deux types d'inclusions. Cependant, une myéloperoxydase positive et une estérase non spécifique (sensible au traitement au fluorure de sodium) ont été rapportées dans certaines inclusions associées au MM (13, 18).

L'immunophénotypage réalisé par cytométrie de flux montre l'expression de CD38, CD138, CD 56, CD117, CD20 et CD28 sur les plasmocytes des gammopathies monoclonales (23). Selon les données de la littérature, la signification pronostique de ces inclusions en formes de corps d'Auer dans le MM n'a pas pu être établie à cause du nombre restreint de cas rapportés. Selon certains auteurs, la présence des inclusions intracytoplasmiques n'influence pas la survie des patients. En effet, l'évolution était bénigne dans deux cas de myélomes indolents et un cas de MGUS (3, 9, 19). Par contre, Kurabayashi *et al.* (27), qui ont étudié les anomalies ultrastructurales des plasmocytes, ont observé qu'un groupe de patients ayant des plasmocytes avec des inclusions intracytoplasmiques avait une survie significativement plus courte, ce qui a été notée dans notre observation. Par ailleurs, une association du MM comportant des inclusions en forme de corps d'Auer et le syndrome de Fanconi chez l'adulte a été décrite par Hutter *et al.* (14). En effet, il semble que les chaînes légères Kappa peuvent provoquer des lésions rénales proximales. Il en résulte la formation de cristaux dans les cellules tubulaires rénales et le développement d'un syndrome de Fanconi (16, 28). Chez notre patient, les données sur l'hypophosphatémie ou l'acidose n'ont pas été documentées ce qui ne nous permet pas de déterminer l'association des inclusions en forme de corps d'Auer dans le MM et le syndrome de Fanconi.

CONCLUSION

Le MM avec inclusions en forme de corps d'Auer est une entité rare. Ces inclusions ne sont pas pathognomoniques des hémopathies myéloïdes et doivent être interprétées en fonction des données cliniques et biologiques. L'impact pronostique de ces inclusions intracytoplasmiques en forme de corps d'Auer associées au MM est encore à élucider.

Conflits d'intérêt: Aucun

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cornet E. Classification OMS 2017 des tumeurs plasmocytaires. *RFL*. 2019;511:34-40.
2. Tejwani N, Tyagi S, Dass J. Multiple Auer rod like inclusions in multiple myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33:121-122.
3. Gajendra S, Sharma R, Jain S, Sachdev R, Sood N. Intracytoplasmic inclusions in plasma cells: A diagnostic adjunct in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Indian J PatholMicrobiol*. 2017;60:618-619.
4. Alkhayat A. Plasma cell leukemia with a multiple Auer rod-like. *J Appl Hematol* 2018;9:37-38.
5. Castoldi G, Piva N, Tomasi P. Multiple myeloma with Auer-rod-like inclusions. *Haematologica*. 1999;84:859-860.
6. Zhao Y, Lv J. Auer Rod-Like Inclusions in B-Cell Prolymphocytic Leukemia. *Turk J Haematol*. 2019;36:280-281.
7. Gao Z, Cui F, Liu M, Guo Y, Hu Y, Shi M. Auer rod-like inclusions in the cytoplasm of B-cell lymphoma cells with bone marrow infiltration. *Exp Hematol*. 2019;77:6-11.
8. Galiacho VR, Olmedo AL, Del Castillo LA, Arzuaga-Mendez J, García-Ruiz JC. Lymphocytes with auer rod-like inclusions in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Transfus. Cell Ther*. 2021; S2531-1379 (21):130-139.
9. Stavem P, Vandvik B, Skrede S, Hovig T. Needle-like crystals in plasma cells in a patient with a plasma cell proliferative disorder. *Scand J Haematol*. 1975;14:23-34.
10. Castoldi G, Piva N, Tomasi P. Multiple myeloma with Auer-rodlike inclusions. *Haematologica*. 1999;84:859-860.
11. Gruszecki AC, Reddy VVB. Plasma cell crystalline inclusions. *Arch Pathol. Lab Med*. 2002;126:755.
12. Metzgeroth G, Back W, Maywald O, Schatz M, Willer A, Hehlmann R, *et al*. Auer rod-like inclusions in multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2003;82:57-60.
13. Mahesha V, BalMeenu M, Varma N, Sakhuja V. Auer rod-like inclusions in immunoglobulin a multiple myeloma. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:706-707.
14. Hütter G, Nowak D, Blau IW, Thiel E. Auer rod-like intracytoplasmic inclusions in multiple myeloma. A case report and review of the literature. *Int J Lab Hematol*. 2009;31:236-240.
15. Ali N, Moiz B. Azurophilic inclusions in plasma cells. *Singapore Med J*. 2009;50:e114-5.
16. Ho WK, Zantomio D. Auer rod-like inclusions in plasma cells in multiple myeloma. *J Clin Pathol*. 2014;67:547-548.
17. Abdulsalam AH, Bain BJ. Auer-rod like inclusions in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2014;89:338.
18. Zhu L, An L, Zhang XY, Ren XR, Song JW. Peroxidase-positive Auerbodies in plasma cells in multiple myeloma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:15301-1536.
19. Dass J, Kotwal J. Plasma cells with Auer rod-like inclusions in a patient with myeloma. *Blood Res*. 2018;53:7.
20. Enko D, Kriegshäuser G. Light Chain Myeloma with Highly Atypical Plasma Cells and Extensive Auer Rod-Like Inclusions. *Turk J Haematol*. 2019;36:61-62.
21. Fekih Salem S, Borgi WE, Ben Lakhel F, Kefi S, Meddeb M, Meddeb B, *et al*. Multiple myeloma with Auer-rod-like inclusions. *Ann Biol Clin*. 2021;79:253-256.
22. Kulbacki EL, Wang E. Ig G-k plasma cell myeloma with cytoplasmic azurophilic inclusion bodies. *Am J Hematol*. 2010;85:516-517.
23. Mathur A, Bansal S, Sharma U, Talwar A. Auer rod-like inclusions in multiple myeloma: Report of two diagnostically challenging cases. *Indian J Cancer*. 2022;59:110-114.
24. Goldberg AF, Deane HW. A comparative study of some staining properties of crystals in a lympho-plasmocytoid cell, of Russell bodies in plasmocytes, and of amyloids—with special emphasis on their isoelectric points. *Blood*. 1960;16:1708-1721.
25. Nomura S, Kanoh T, Uchino H. Intracellular formation of amyloid fibrils in myeloma. *Cancer*. 1984;54:303-307.
26. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*. 2015;99:38-62.
27. Kurabayashi H, Kubota K, Tamura J, Naruse T, Murakami H, Tsuchiya J. Clinical analysis of the prognostic value of ultrastructural abnormalities of plasma cells in patients with multiple myeloma. *Ultrastruct Pathol*. 1998;22:439-442.
28. Déret S, Denoroy L, Lamarine M, Vidal R, Mougnot B, Frangione B *et al*. Kappa light chain associated Fanconi's syndrome: Molecular analysis of monoclonal immunoglobulin light chains from patients with and without intracellular crystals. *Protein Eng*. 1999;12:363-369.