

# Diagnostic cytologique, histologique et phénotypique de myélome

Le diagnostic cytologique ou histologique de myélome est fondé sur l'analyse morphologique et immunophénotypique des plasmocytes et la démonstration du caractère clonal de la prolifération. Le critère quantitatif n'est ni nécessaire ni suffisant, certains myélomes symptomatiques se présentant avec une plasmocytose médullaire inférieure à 10 % et certaines plasmocytoses réactionnelles excédant 20 % de plasmocytes.

Le diagnostic positif et le diagnostic différentiel doivent intégrer l'ensemble des données cliniques et biologiques. En effet les anomalies morphologiques ne permettent pas toujours d'affirmer la nature plasmocytaire des éléments, ni de distinguer formellement les différentes maladies plasmocytaires entre elles. L'étude histologique et immunophénotypique s'impose en cas de myélofibrose, de myélogramme non contributif et devant toute présentation atypique. Elle permet de suspecter un myélome dans certaines pathologies (plasmocytome solitaire, amylose...).

## Point de vue du cytologiste

### Plasmocytose médullaire

Il n'existe pas de critère quantitatif pour le diagnostic de myélome. Le seuil de 10 % est souvent utilisé puisqu'il correspond au taux maximum dans la définition des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS). Il ne constitue qu'un point de repère.

L'étude quantitative est plus juste en histologie qu'au myélogramme qui sous-estime l'infiltration plasmocytaire pour différentes raisons : dilution du prélèvement par le sang lors de l'aspiration, regroupement des plasmocytes en nids qui à l'instar des îlots érythroblastiques ne sont pas pris en compte par le cytologiste, confinement des plasmocytes au sein de la trame fibro-conjonctive dans les « grumeaux » de moelle. Il peut s'avérer utile de réaliser à côté des frottis classiques mieux adaptés à l'analyse morphologique, un écrasement de grumeau médullaire souvent

plus riche en plasmocytes. La présence d'une aspiration pauvre due à une myélofibrose n'est pas rare et impose alors l'étude histologique.

### Etude cytologique

L'analyse morphologique de la dystrophie plasmocytaire est essentiellement basée sur les anomalies nucléaires et dans une moindre mesure sur les anomalies cytoplasmiques, la taille des éléments et le rapport nucléo-cytoplasmique. Dans la plupart des cas la population plasmocytaire est inhomogène associant des éléments d'aspect mature permettant d'affirmer la nature plasmocytaire de la prolifération et des éléments immatures le plus souvent qualifiés de « dystrophiques » : ces derniers sont caractérisés par une dédifférenciation de la chromatine avec perte de la structure mottée et présence de nucléoles. Au maximum la chromatine prend un aspect blastique. Ces anomalies sont moins visibles dans les myélomes à petits

### Auteur



#### Christophe MARZAC

Laboratoire d'hématologie, hôpital Saint-Antoine, Paris, en charge de l'hématologie moléculaire.

**Expertise :** Outils de diagnostic et de suivi des hémopathies myéloïdes. Membre du Groupe Français des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes (GBMHM) et de l'équipe INSERM UMRs 872 (Université Pierre et Marie Curie)

#### Correspondance :

christophe.marzac@sat.aphp.fr

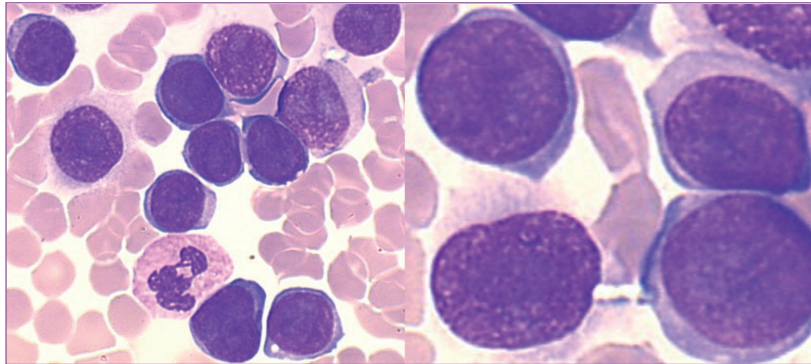
## MOTS CLÉS

MYÉLOME MULTIPLE  
CRITÈRES  
DIAGNOSTIQUES  
FACTEURS  
PRONOSTIQUES

Tableau 1 : Plasmocytoses médullaires non myélomateuses

Etiologie	Morphologie	Examen complémentaire utile
plasmocytose réactionnelle (virale, maladie auto-immune, etc..)	plasmocytes matures, petit nucléole et binucléarités possibles	phénotype polyclonal souvent transitoire
maladie de Castelman multicentrique	plasmocytes matures, éosinophiles	histologie, autre localisation
LNH-T type LAI	plasmocytes matures, éosinophiles	histologie, autre localisation
LNH de la zone marginale	Lymphocytes atypiques +/- lymphoplasmocytes associés	phénotypage, histologie
maladie des chaînes lourdes	plasmocytes dystrophiques	histologie, immunofixation

Etiologie	Morphologie	Autres aspects
MGUS	coexistence normaux/dystrophiques	plasmocytes monoclonaux < 95%
syndrome POEMS	coexistence normaux/dystrophiques	plasmocytes monoclonaux < 95% clinique++
syndrome de Fanconi	cristaux quasi-pathognomoniques	tubulopathie caractéristique



**Figure 1 :** Myelome à plasmoblastes chromatine blastique, rapport N/C élevé

plasmocytes. Les multinucléarités sont fréquentes, les irrégularités des contours nucléaires plus rares. Le cytoplasme est en règle intensément basophile mais parfois inhomogène (aspect flammé) et peut contenir des inclusions de forme et de nature très variées. Aucune de ces anomalies n'est pathognomonique. Les localisations extra-médullaires peuvent se présenter sous un aspect pseudo-tumoral faisant discuter un lymphome à grande cellules

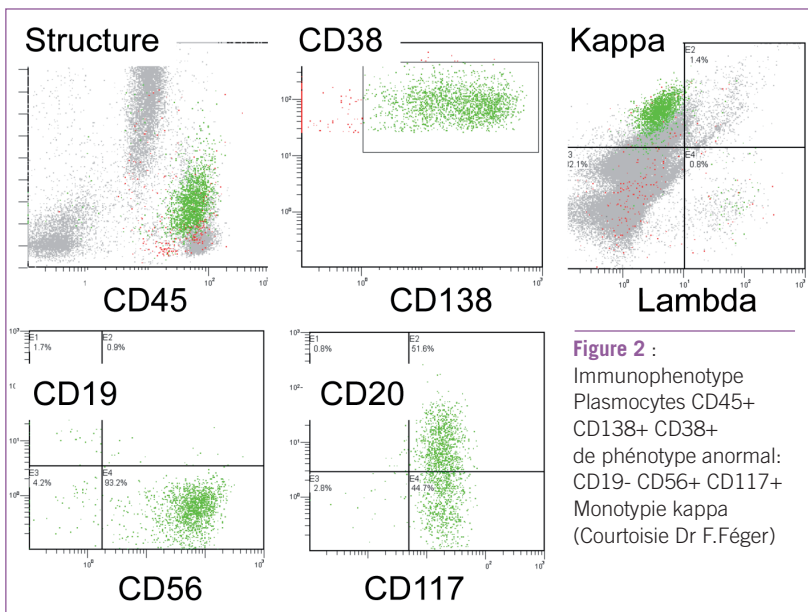
**Tableau 2 :**

Plasmocytes dystrophiques en dehors du myélome

ou même une métastase. Dans ces cas l'étude histologique, immuno-histochimique et/ou immuno-phénotypique prend toute son importance. Dans le cas particulier des leucémies à plasmocytes (> 2 G/L) survenant de novo l'étude médullaire reste indiquée.

### Immunophénotypage des plasmocytes (Fig. 1)

L'immunophénotypage fait désormais partie du bilan systématique de la plupart des myélomes du sujet jeune. Il permet d'affirmer la nature plasmocytaire (CD138, CD38) et la monotypie de la population et fournit quelques éléments pronostiques (CD27, CD28). La présence de marqueurs aberrants (CD117, CD56) ou la perte d'expression de certains marqueurs B (CD19) confirme le caractère pathologique des plasmocytes. Il est utile au suivi de la maladie résiduelle notamment après autogreffe. Néanmoins il ne peut être utilisé pour quantifier l'infiltration plasmocytaire en raison de l'hémodilution importante, d'un facteur 3 à 5 en général, liée au myélogramme.



**Figure 2 :** Immunophénotype Plasmocytes CD45+ CD138+ CD38+ de phénotype anormal: CD19- CD56+ CD117+ Monotypie kappa (Courtoisie Dr F.Féger)

### Diagnostic différentiel pour le cytologiste (Fig. 2)

En raison de la fréquence des MGUS il se pose essentiellement pour les infiltrations plasmocytaires (avec dystrophie) inférieures à 10-15 % (**tableau 2**). Dans une moindre mesure il concerne certains aspects morphologiques particuliers (**tableau 3**) ou bien des plasmocytoses non myélomateuses.

**Tableau 3 :** variants morphologiques de diagnostic difficile

Variant morphologique	Morphologie	Examen complémentaire utile
formes plasmoblastiques	lymphoblastes	phénotypage, histologie
formes pseudo-tumorales	cellules géantes, hyperbasophiles	histologie
aspect lymphoplasmocytaire	lymphoplasmocytes	histologie pic monoclonal non-IgM
petits plasmocytes	anomalie de taille isolée	phénotypage, histologie
irrégularités nucléaires	variable, pseudo ATLL	phénotypage, histologie
Double hémopathie	Myélome + LLC ou LAM etc..	phénotypage, histologie

## Point de vue du pathologiste

La biopsie ostéo-médullaire s'impose en cas de myéloblastose, myélogramme non contributif, formes atypiques et protocoles de recherche. Un plasmocytome solitaire, une amyloïdose primaire, une biopsie rénale avec dépôts éosinophiles doivent faire rechercher un myélome.

### Indications de la BOM dans le diagnostic de myélome :

Elle est indispensable dans 3 circonstances : **1** – Myélogramme non contributif : (raisons techniques, tissu osseux dense... etc).

**2** – Myéloblastose médullaire (aspiration médullaire rapportant insuffisamment de cellules), observé dans 2 variétés de myélome plasmocytaire (MP) : (a) forme indolente de MP (smoldering myeloma) d'évolution lente, de découverte tardive à un stade associant fibrose et aplasie médullaire, et, (b) variante rares de MP caractérisée par une fibrose collagène périossseuse associée à une ostéogénèse endostale et métamorphique pouvant accompagner un syndrome de POEMS. (Associant dans sa forme complète : polyneuropathies, organomalie, endocrinopathie -myélome – lésions cutanées).

**3** – Des associations (fortuites) de MP associés à une myéloblastose idiopathique ont été décrites (15 cas publiés).

**4** – La BM s'impose dans les formes atypiques et dans les protocoles thérapeutiques pour évaluer des facteurs pronostics.

L'avantage de la BOM et de disposer d'un matériel tissulaire plus abondant que la cytologie, pouvant être archivé et sur lequel il est possible de réaliser des techniques ultérieures.

NB : De rares équipes réalisent systématiquement un myélogramme et une BOM considérant qu'ils sont complémentaires en raison de la distribution plasmocytaire hétérogène.

### Diagnostic anatomopathologique de MP :

Le diagnostic de myélome repose sur des critères histologiques et immunophénotypiques :

#### A – Critères morphologiques :

**1** – le type d'infiltration plasmocytaire : en cas d'infiltration massive le diagnostic est évident, mais elle est souvent hétérogène (interstitielle ou focale). Le pourcentage et/ou volume occupé par les plasmocytes n'est pas suffisant pour porter le diagnostic de MP (celui-ci peut s'observer à partir de 10 %). Par contre, l'importance de l'infiltrat est un élément pronostic.

**2** – la morphologie des cellules néoplasiques

• Selon le degré de différenciation :

**1** – *plasmocytes matures* de type Marschalko (cytoplasme basophile, zone claire juxta-nucléaire, noyaux excentré à chromatine mottée : « rayon de roues, écaille de tortue », petit nucléole. (Fig. 1).

**2** – *Plasmocytes lymphocytoïdes* : petits à noyau rond, chromatine condensée, cytoplasme peu abondant (diagnostic différentiel : LMNH B variété lympho-plasmocytoïde).

**3** – *Proplasmocytes* : gros noyau, chromatine fine centrée par un nucléole de taille moyenne.

**4** – *Plasmocytes à noyau irréguliers*, encoché, parfois multilobé : rares (2 %), difficile à identifier.

**5** – *Grandes cellules blastiques* : variétés rares survenant parfois d'emblée, représentant souvent une transformation d'un MP connu en une variété plus agressive.

• Selon les anomalies de la sécrétion des Ig : Les plasmocytes néoplasiques avec corps de Russel (inclusions cytoplasmiques d'Ig) (Fig. 2), de corps de Dutcher-Fahey (vacuole intranucléaire) ou cellules de Mott (multiples vacuoles cytoplasmiques) et parfois de plasmocyte en bague à chaton (inclusions correspondant à des Ig monotypiques).

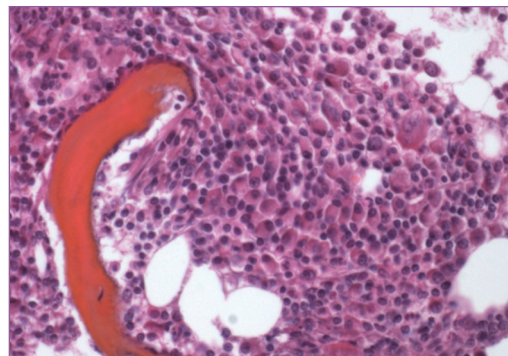
• Selon les **atypies cellulaires** : Plasmocytes ou proplasmocytes géants, avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique : **arguments en faveur d'un MP**. Un index mitotique élevé est un facteur de mauvais pronostic.

**3** – Les modifications associées du tissu hématopoïétique : La BOM permet l'analyse du tissu hématopoïétique (fibrose médullaire [intensité], résorption des lames osseuses (ostéoclastes), appréciation qualitative et quantitative des différentes lignées hématopoïétiques : aplasie, dysmyélopoïèse.

**4** – Découverte d'une autre pathologie associée : métastase d'un carcinome, sarcoïdose, pathologie infectieuse... ect.

#### B – Critères immunophénotypiques :

C'est l'étude immunohistochimique (IHC) qui confirme le diagnostic de PM en affirmant le caractère clonal monotypique (phénotype) de la prolifération plasmocytaire, élimine un lymphome à différenciation plasmocytaire, per-



### ■ Auteur



**Joël CUCHEROUSSET**  
Anatomopathologist,  
Chef de Service  
de Pathologie

#### Expertise :

Référent secteur  
hématologie,  
Membre du  
GELA-GOELAMS,  
Président du Collège  
National des  
Pathologistes des  
Hôpitaux Généraux  
(CNPHG),  
Membre du conseil  
scientifique de  
l'Association Française  
d'Assurance  
Qualité en Anatomie  
Cytologie Pathologique  
(AFAQAP),  
Membre du conseil  
d'administration de  
la Société Française  
de Pathologie  
Française (SFP)

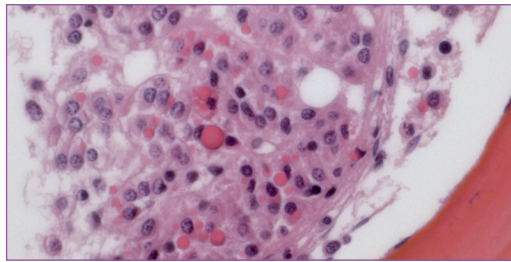
#### Correspondance :

GHI  
Raincy-Montfermeil  
10, rue du Général  
Leclerc  
93370 Montfermeil  
Tél : 01 41 70 80 00  
Fax : 01 4170 83 08  
[jcucherousset@ch-montfermeil.fr](mailto:jcucherousset@ch-montfermeil.fr)

**Figure 1 :**  
Infiltration  
plasmocytaire massive



**Figure 2 :**  
Plasmocytes avec  
cops de Russel



met de quantifier l'importance de l'infiltrat néoplasique (par rapport aux lymphocytes réactionnels parfois associés), et, d'apprécier la prolifération résiduelle (dans le suivi de la maladie).

Les plasmocytes sont issus des lymphocytes B arrivés au stade mature terminal de différenciation. Ils ont perdu le récepteur de surface CD20 et sont marqués par l'anticorps anti CD79a, (rarement CD20 – CD45). Ils présentent un marquage membranaire avec les anticorps de différenciation plasmocytaire anti-CD38 et anti-CD138 (Syndécan-1).

Les plasmocytes néoplasiques monotypiques expriment une seule chaîne légère  $\kappa$  ou  $\lambda$  et une seule chaînes lourde : IgG (55 %) IgA (25 %), plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Dans 15 % des cas une chaîne légère est isolée sans chaînes lourdes (MP à chaîne légère). Ces marquages peuvent être effectués en IHC et/ou en hybridation in situ (HIS) plus facile à interpréter car donnant moins de bruits de fond, dû aux Ig libérées dans le tissu interstitiel.

Le pourcentage de cellules en cycle apprécié grâce à l'anticorps anti-Ki67 (Mib1) est corrélé avec le degré d'agressivité de la prolifération plasmocytaire.

#### Diagnostic différentiel :

**1 – Une hyperplasie plasmocytaire réactionnelle :** peut s'observer dans certaines pathologies :

*1 – infectieuse* (septicémie bactérienne, syphilis, VIH, parasitose),

*2 – maladies dysimmunitaires immunitaire* (maladie de Castleman). L'infiltration plasmocytaire (parfois majeure : 30 à 50 %) est périvasculaire, sans plasmocytes anormaux, ni signes de résorption osseuse, et polyclonale.

**2 – Un lymphome lymphoplasmocytaire, une LLCB variante lymphoplasmocytoïde, un lymphome B de la zone marginale ou une maladie de Waldenström.**

**3 – Un localisation médullaire d'un lymphome B diffus à grandes cellules B ou un lymphome**

à grandes cellules anaplasiques (problèmes diagnostique avec les MP à grandes cellules blastiques).

#### Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)

On observe une augmentation modérée du nombre de plasmocytes sur la BOM (5 à 10 %), en position interstitielle, dispersés en petits amas, soit le long des capillaires. Il n'y a pas de plages purement plasmocytaires. Il s'agit de plasmocytes matures, sans atypies.

#### Les pathologies devant faire rechercher un myélome :

##### 1 – Plasmocytome solitaire :

###### a – Le plasmocytome osseux solitaire (POS)

C'est une pathologie rare (4 % des proliférations plasmocytaires) qui se présente comme une lésion ostéolytique solitaire en imagerie, atteignant le squelette axial (vertèbres, côte, crâne, bassin, fémur, clavicule et omoplate). Le diagnostic repose sur l'histologie et l'absence d'atteinte médullaire. 55 % des cas évoluent vers un myélome, 10 % récidivent localement ou développent un POS à distance.

###### b – Le plasmocytome solitaire extra-osseux

Forme rare (3-5 % des proliférations plasmocytaires) de l'adulte (pic 55 ans), de localisation aérodigestives supérieures dans 80 % des cas (oro-naso-pharynx, sinus et larynx), également décrit : tractus digestif (TD), vessie, SNC, sein, thyroïde, testicule, ganglions lymphatiques et peau. Dans le TD il peut s'associer à un lymphome du malt avec différenciation plasmocytaire.

##### 2 – Amylose :

La découverte fortuite d'amylose sur des prélèvements tissulaires (cutané, digestif, salivaire.) doit faire rechercher un MP. C'est une substance éosinophile amorphe prédominant autour des vaisseaux ou interstitielle (parfois discrète) colorée en rose orangé par le rouge Congo, avec biréfringence verte en lumière polarisée, parfois mieux visible avec la thioflavine T en lumière ultra-violette.

##### 3 – Anomalies sur une ponction biopsie rénale (PBR) :

la présence de cylindres hyalins sur une PBR chez un patient ayant une insuffisance rénale d'origine inconnue peut-être la 1<sup>ère</sup> manifestation d'un myélome indolent et/ou d'une MGUS.

##### 4 – Diagnostic différentiel des lésions ostéolytiques :

– Tumeurs osseuses primitives ou métastase ostéolytique secondaires à un autre cancer  
– Ostéoporose

#### ■ Principales anomalies cytogénétiques observées dans le myélome :

Les techniques d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) permettent l'analyse de certaines anomalies, indépendamment du statut prolifératif.

Ces analyses ont mis en évidence plusieurs anomalies récurrentes ayant une incidence défavorable sur le pronostic.

- La 1<sup>ère</sup> anomalie rapportée est la del (13), essentiellement une monosomie 13, observée chez 40 % à 50 % des patients et associée avec une survie plus courte  
- La 2<sup>ème</sup> anomalie décrite est la translocation t(4;14), retrouvée chez 15 % des patients, cette anomalie aggrave très significativement le pronostic.

- Deux autres anomalies ont un poids pronostique équivalent : la del (17p) et la translocation t(14;16), observées chez 7 % et 5 % des patients. Ces trois dernières anomalies sont associées à une del (13) dans plus de 75 % des cas. Des analyses multivariées ont ainsi montré que tout le poids pronostique de la del (13) était en fait lié à ces trois anomalies

#### ■ Références

WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissues - IARC – 4th Edition – 2008

Baur Chaubert A. et col. Myélome multiple. Schweiz Med Forum – 2005 ; 5 : 309-316  
Biopsie ostéomédullaire osseuse en pratique quotidienne - Elsevier, Collection J. Diebold , 2004