

Uw diagnose?

dr. K. van der Weide¹, dr. L. Laterveer², H.G. Nieuwenweg³ en dr. P.A. Kuiper-Kramer⁴

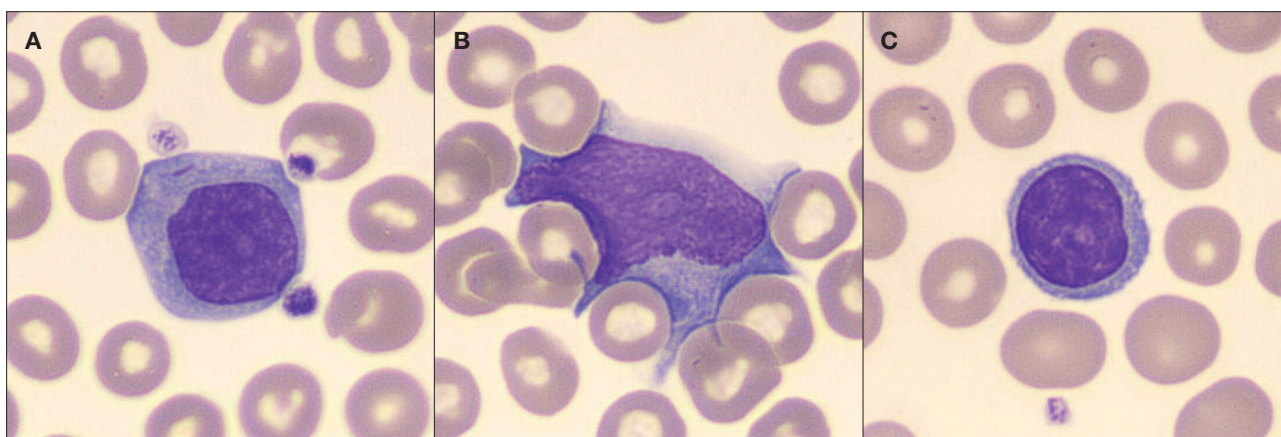
(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:401-2)

CASUS

Een 87-jarige man presenteerde zich in augustus 2016 met moeheid en verminderde energie; deze klachten bleken al langer te bestaan. Bij bloedonderzoek werd een hemoglobine van 8,8 mmol/l gevonden, een MCV van 89 fl, leukocyten van $14,2 \times 10^9/l$ en trombocyten van $159 \times 10^9/l$. Bij echografisch onderzoek bleek de milt iets vergroot (14 cm). Vergrote lymfeklieren werden niet gevonden. In het bloed is destijds een monoklonale B-celpopulatie ($6,55 \times 10^9/l$) gevonden met een fenotype passend bij chronische lymfati-

sche leukemie (CLL; CD5⁺, CD19⁺, CD23⁺), echter met een CD20⁻ en kappa⁺-expressie die hoger is dan bij CLL kan worden verwacht. Op basis van deze resultaten werd de diagnose atypische CLL RAI 0 gesteld. Bij een controlebezoek in mei 2017 waren het hemoglobine 8,9 mmol/l, het MCV 86 fl, de leukocyten $21,2 \times 10^9/l$ en de trombocyten $173 \times 10^9/l$. Bij morfologisch onderzoek op perifeer bloed werden de beelden gezien zoals weergegeven in *Figuur 1*.

TWIJFELT U AAN UW INITIËLE DIAGNOSE?



FIGUUR 1. May-Grünwald-Giemsa-kleuring op perifeer bloed.

¹aios klinische chemie, Klinisch Chemisch Laboratorium, ²internist, afdeling Interne Geneeskunde, ³analist hematologie, Klinisch Chemisch Laboratorium, ⁴laboratoriumarts, Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala. Correspondentie graag richten aan mw. dr. K. van der Weide, Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala, Postbus 10400, 8000 GK Zwolle, tel.: 038 424 24 76, e-mailadres: k.van.der.weide@isala.nl

REFERENTIES

Antwoord: De bloeduitstrijk toont enerzijds cellen die morfoloogisch aan CLL doen denken en anderzijds grote cellen met een fijne kern met een nucleolus, een ruime cytoplasmairand en azurofiele, naaldvormige cytoplasmatische inclusies die doen denken aan een Auerse staaf. Auerse staven zijn cytoplasmatische kristallen van azurofiele granulen die worden gezien bij acute myeloïde leukemie. Daarnaast kunnen ze worden gezien bij andere myeloïde maligniteiten, zoals hooggradige myelodysplastische syndromen (MDS-EB-2) en myelodysplastische/myeloproliiferatieve neoplasmata (zoals chromosomale/myleloproliiferatieve leukemie). Bij MDS en CML is het vinden van een Auerse staaf van grote diagnostische waarde, omdat deze maligniteit dan ongeacht het blastenpercentages als MDS-EB-II of CML-II wordt geclassificeerd, wat directe behandelconsequenties heeft. Gezien de eerder gestelde diagnose van de patiënt, het ontbreken van trombopenie en anemie, en de slechts lichte stijging in het aantal leukocyten, is het onwaarschijnlijk dat het insluitel in *Figuur 1A* een Auerse staaf is. Hoewel een getraind morfooloog de cellen in *Figuur 1A* niet zal verwarmen met myeloïde blasten, kan een dergelijke bevinding in een bloedbeeld zonder aanvullende klinische informatie voor een minder getrainde morfooloog verwarend zijn. Het insluitel in *Figuur 1A* wordt een pseudo-Auerse staaf of een Auerse-staafachtig insluitel genoemd. Pseudo-Auerse staven zijn cytoplasmatische kristallen die worden gezien bij myeloproliiferatieve ziekten. Dit zijn (pseudo)kristallen van andere eiwitten, zoals immunoglobulinen of lysosomale eiwitten. Pseudo-Auerse staven zijn waargenomen bij CLL, prolymfocytair leukemie, folliculair lymfoom, nodale marginale zone lymfoom, B-lymfoblastaire leukemie/lymfoom en

multipl myeloom.¹ Interessant gegeven is dat het bij alle bekende casus multipl myeloom met Auerse-staafachtige insluitels ging om kappa-immunoglobuline-producerende patiënten, hoewel niet in alle gevallen immunoglobulines in de kristallen konden worden aangevonden.² Aan de andere kant lijken immunoglobuline-bevattende kristallen bij CLL meestal niet op Auerse staven – ze zijn eerder bolvormig (Russell-'bodies') of staafvormig in plaats van naaldvormig – en is de kappa lichte keten bijna nooit gezien in kristallijne structuren.³ Desalniettemin zouden de pseudo-Auerse staven in onze casus kunnen passen bij de relatief hoge expressie van sig-kappa. Het is belangrijk Auerse-staafachtige insluitels juist te identificeren; een echte Auerse staaf is immers een diagnostisch zeer relevante bevinding. Zeker als de cellen lijken op blasten, zoals in deze casus, kan het onderscheid lastig zijn. Puur morfoloogisch is het zeer moeilijk de typen insluitels te onderscheiden. Door middel van een myeloperoxidase of Sudan-black-B-kleuring kan onderscheid worden gemaakt of de Auerse staven zich bevinden in cellen van myeloïde oorsprong of dat het gaat om pseudo-Auerse staven. Het bepalen van immunoglobulines is een andere manier om onderscheid te maken, echter een negatieve immunoglobulinestatus sluit pseudo-Auerse staven niet uit. Indien beschikbaar op het laboratorium, kan immunofluorescentie worden gebruikt om onderscheid te maken tussen cellen van myeloïde oorsprong. De prognostische waarde van de pseudo-Auerse staven is onbekend, echter van dergelijke inclusies bij multipl myeloom wordt gedacht dat ze geassocieerd zijn met een slechtere prognose, met name door het optreden van progressief nierfalen door het Fanconi-syndroom.² De diagnose bleef een atypische CLL RAI 0. De gevonden pseudo-Auerse staven hadden geen invloed op het te volgen beleid, dat vanwege de leeftijd van de patiënt experimenteel was. Hoewel Auerse staven vaak een belangrijke morfoloogische bevinding zijn, geeft deze casus het belang aan van het getuigterd toepassen van morfoloogisch, histochemisch en immunofluorescentie onderzoek om onderscheid te kunnen maken tussen een lymfoïde of myeloïde hematologische maligniteit en zo tot de juiste pathologische diagnose te komen.

1. Soiffra P, et al. Auer rod-like inclusions in monoclonal B-cell lymphoproliferative disorder: a potential diagnostic pitfall. *Pathol Int* 2017;67:113-5.
 2. Hutter G, et al. Auer rod-like intracytoplasmic inclusions in multiple myeloma. A case report and review of the literature. *Int J Lab Hematol*. 2009;31:236-40.
 3. Den Ottolander, et al. Intracellular immunoglobulin G 'Pseudocrytals' in a patient with chronic B-cell leukemia. *Cancer* 1986;58:43-51.