

Les pièges des gammopathies monoclonales

Pitfalls of monoclonal gammopathy

N. Meuleman

Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet

RESUME

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est une anomalie biologique fréquente dans la population générale dont l'incidence est évaluée à au moins 3 % au-dessus de 50 ans et dont la fréquence continue à augmenter avec l'âge. Le diagnostic d'une MGUS est souvent posé lors d'un bilan réalisé en routine ou pour d'autres symptômes que ceux requérant cette analyse. Bien que la présence d'une protéine monoclonale chez un patient asymptomatique soit la plupart du temps une anomalie biologique bénigne, il a bien été établi qu'elle peut être un état pré-néoplasique et que le risque d'évolution vers un myélome ou une autre hémopathie maligne est de 1 % par an. Une MGUS peut aussi être associée à des pathologies non malignes telles que des infections et des maladies auto-immunes. Dans certains cas, elle sera le reflet d'autres maladies rares et graves dont il est capital de ne pas rater le diagnostic.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 335-8

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a frequent condition affecting at least 3 % of the general population over 50 years. Usually, the diagnosis of MGUS is made accidentally during a biological assessment for other conditions. Although MGUS is most frequently a benign and asymptomatic disorder, it has well been described that MGUS could be a premalignant status and that the risk of transformation into myeloma or other lymphoproliferative disorders is estimated at 1 % per year. MGUS can also be associated with other diseases than malignant disorders such as infections, autoimmune diseases. In some case it could reflect rare but severe disorders that will be crucial not to miss the diagnosis.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 335-8

Key words : monoclonal gammopathy, amyloidosis, POEMS, neuropathy

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est une anomalie fréquente dont le diagnostic est souvent posé de manière fortuite. Son incidence après 50 ans est d'au moins 3 % et jusque 5 à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans^{1,2}. Les MGUS sont divisées en trois sous-groupes en fonction du type de protéine monoclonale : non IgM, IgM et chaînes légères. Les critères diagnostiques des MGUS sont :

- la présence d'une protéine monoclonale < 3 g/dl et pour les MGUS à chaîne légère, un rapport des chaînes légères libre perturbé (< 0,26 ou > 1,65) avec une protéinurie monoclonale < 500 mg/24 h ;
- un taux de plasmocytes monoclonaux médullaires < 10 % ;
- l'absence d'atteinte organique liée à une prolifération plasmocytaire (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, lésions osseuses) ou lympho-plasmocytaire (symptômes constitutionnels, hyperviscosité, adénomégalie, hépato-splénomégalie)³.

Chez le patient asymptomatique, dans une grande partie des cas, la présence d'une MGUS est une anomalie bénigne, mais on sait qu'il existe un risque d'évolution de 1 % par an vers une hémopathie maligne. L'échelle de stratification de la *Mayo Clinic* permet de préciser cette probabilité d'évolution en fonction de trois facteurs de risque : la taille du pic monoclonal (> 1,5 g/dl) ; le sous-type de protéine monoclonale (non IgG) et le rapport des chaînes légères (< 0,26 ou > 1,65)^{4,5}. C'est aussi le type de protéine monoclonale et la taille du pic qui guideront le bilan à effectuer (tableau 1). S'il est important de connaître le risque d'évolution vers une hémopathie, il ne faut pas oublier que la présence d'une MGUS peut être associée, dans certains cas, à des maladies rares et graves dont il faut rapidement établir le diagnostic⁶ (tableau 2). De la même manière, la présence de différents symptômes doit faire évoquer une complication directement liée à la présence d'une paraprotéine et donc la recherche de celle-ci. Nous

Tableau 1 : Les signaux d'alerte dans la gammopathie monoclonale.

- Hémopathies malignes
 - Anémie
 - Douleurs osseuses
 - Insuffisance rénale
 - Symptômes B
 - Adénopathies
- Amyloïdose
 - Orthostatisme
 - Neuropathies périphériques
 - Asthénie inexpliquée
 - Syndrome néphrotique
 - Insuffisance cardiaque
 - Diarrhées, inappétence, perte de poids
 - Saignements
 - Organomégalie, cholestase
- POEMS
 - Neuropathie
 - Endocrinopathie
 - Douleurs osseuses
 - Organo-mégalie
- Symptômes cutanés
 - Urticaire inexpliqué
 - Myxœdème avec fonction thyroïdienne normale
 - Angioœdème acquis
 - Purpura, ischémie, acrocyanose, ... (cryosyndrome)
- Syndrome de Fanconi
 - Hypouricémie
 - Hypophosphatémie
 - Hypokaliémie
 - Glycosurie avec glycémie normale

discuterons ici principalement ces deux derniers aspects qui représentent les pièges des MGUS.

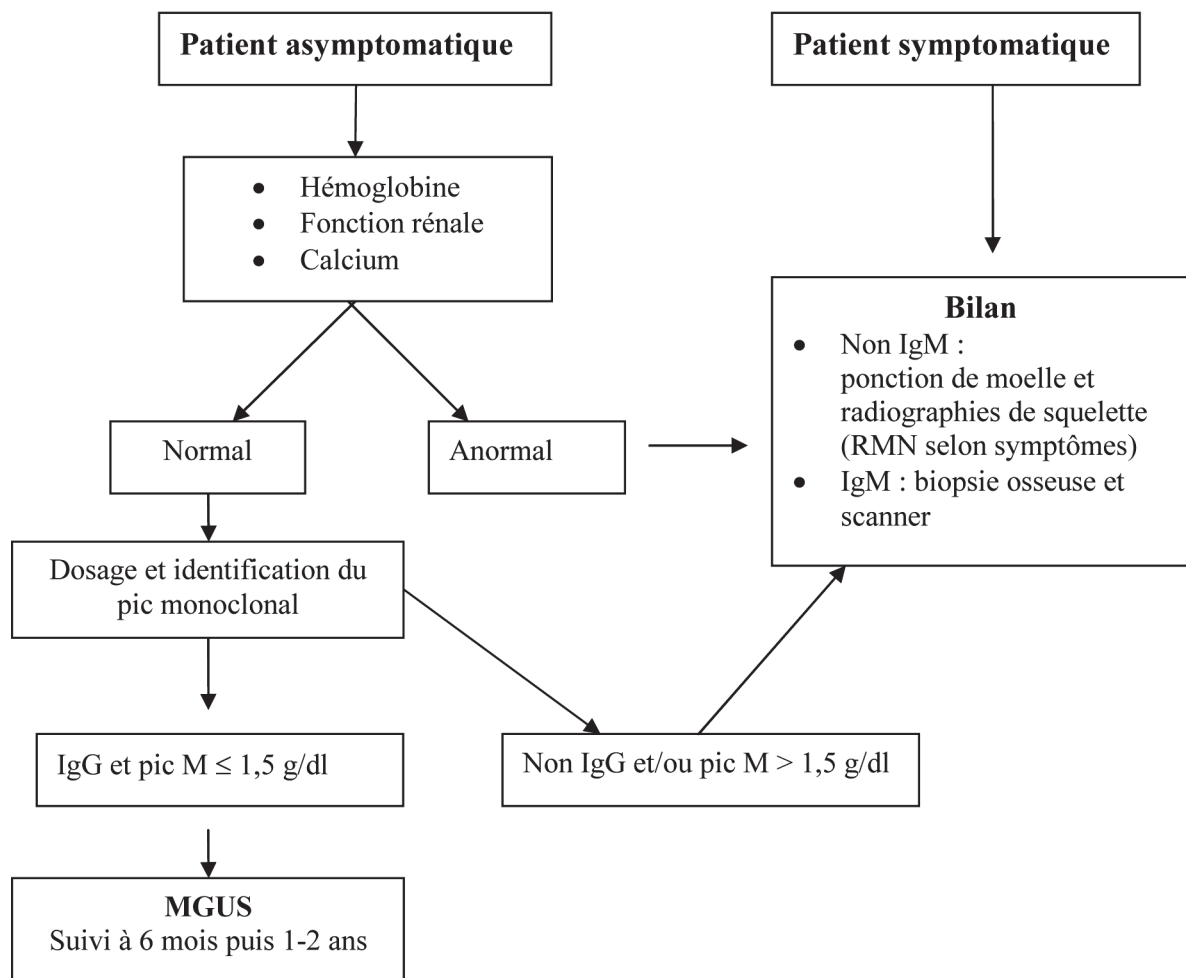
PETIT PIC ET GRANDS SYMPTOMES

La taille du pic monoclonal est associée de façon claire au risque de progression vers une hémopathie maligne ; cependant, dans certains cas, un pic de faible amplitude peut être associé à d'autres maladies. L'anamnèse des patients présentant une MGUS devra rechercher les symptômes évocateurs de ces maladies afin de les diagnostiquer de façon précoce et d'améliorer leurs pronostics⁶.

L'amyloïdose AL

L'amyloïdose est une maladie caractérisée par le dépôt intra-tissulaire de protéines fibrillaires qui provoque des atteintes organiques. Dans l'amyloïdose AL, il s'agit d'une protéine monoclonale, le plus souvent une chaîne légère de type lambda. Il existe différents symptômes pathognomoniques de l'amyloïdose AL (macroglossie, purpura périorbitaire bilatéral, pseudo-hypertrophie musculaire, signe de l'épaulette, élargissement des glandes salivaires). Cependant, ceux-ci surviennent tard dans l'évolution, lorsque le pronostic est sombre à court terme et que la probabilité

Tableau 2 : Bilan d'une gammopathie monoclonale.



d'une réponse organique au traitement est faible^{6,7}. Lors du diagnostic d'une MGUS, les signes cliniques qui doivent entraîner l'exclusion d'une amyloïdose sont : tout signe d'atteinte cardiaque, une protéinurie majoritairement non monoclonale, une insuffisance rénale, une atteinte du système nerveux autonome et surtout l'orthostatisme, une neuropathie périphérique, des épanchements pleuraux, une hépatomégalie mais aussi des symptômes beaucoup moins spécifiques tels qu'une asthénie, des œdèmes périphériques, un dégoût alimentaire, des diarrhées chroniques^{6,7}.

Syndrome de POEMS

Le syndrome de POEMS est une maladie rare associant une polyneuropathie (P), une organomégalie (O), une endocrinopathie (E), un pic monoclonal (M) de faible amplitude (presque toujours lambda) et des altérations cutanées (S). Pour diagnostiquer un syndrome de POEMS, la présence d'une neuropathie et d'un pic monoclonal sont deux des éléments indispensables^{8,9}. Devant une MGUS, il faut toujours se poser la question de l'existence d'une neuropathie. Si ces deux éléments sont associés, le diagnostic différentiel ne sera pas toujours facile devant deux anomalies fréquentes, dont l'incidence augmente avec l'âge et qui peuvent n'avoir aucun lien. Toutefois, outre les causes classiques de neuropathies, il faudra aussi envisager les diagnostics de neuropathies ayant un lien avec la MGUS : auto-immunitaires, amylose et syndrome de POEMS¹⁰. Pour exclure un syndrome de POEMS, l'ensemble des signes biologiques et cliniques seront recherchés ainsi qu'une radiographie de squelette à la recherche de lésions ostéosclérotiques.

Le syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par des anomalies des transports tubulaires proximaux. La présence d'une MGUS (surtout kappa) associée à une hypo-uricémie, une glycosurie en présence d'une glycémie normale, une hypophosphatémie doivent faire évoquer ce syndrome. La difficulté réside en la présence fréquente de douleurs osseuses dans le cadre de micro-factures sur hyperparathyroïdie secondaire. Un diagnostic de myélome avec atteinte osseuse pourrait être faussement posé, impliquant des traitements lourds inutiles^{9,11,12}.

Syndrome dermatologique

Différentes atteintes cutanées liées à la présence d'une protéine monoclonale ont été décrites telles que : un scléro-myxœdème, une xanthomatose non lipidique, une mucinose papuleuse, un angio-œdème acquis, un syndrome de fuite capillaire paroxystique, un syndrome de Schnitzler^{6,9,14}. Le syndrome de Schnitzler associe la présence d'une IgM monoclonale, d'un urticaire à certains de ces signes : pyrexie, syndrome inflammatoire, douleurs articulaires et parfois adéno-organomégalies¹⁵.

QUAND RECHERCHER UNE PROTEINE MONOCLONALE ?

Outre les signes classiques du myélome (anémie, insuffisance rénale, douleurs ou lésions osseuses ostéolytiques, hypercalcémie), d'un syndrome lymphoprolifératif (symptômes B : fièvre depuis au moins 7 jours, sudations nocturnes profuses, amaigrissement de plus de 10 % du poids en moins de 6 mois, adénopathies, organomégalies)⁴, la recherche d'une paraprotéine devra aussi être effectuée devant la présence de différents signes : une neuropathie périphérique, une atteinte du système nerveux autonome, des symptômes d'hyperviscosité, des infections à répétition, une hypogamma-globulinémie (peut-être le reflet d'un myélome à chaîne légère, recherche de Bences Jones urinaire), une anémie hémolytique (agglutinines froides), une ostéoporose anormale (âge/sexe), un syndrome cryopathique (manifestation cutanée au froid, purpura vasculaire, ischémie périphérique, etc.), une maladie de VonWillebrand acquise ainsi que dans les symptômes évoqués dans les maladies ci-dessus.

CONCLUSION

La présence d'une MGUS est un phénomène fréquent dont l'incidence augmente avec l'âge. La majorité des patients ne présenteront pas une évolution vers une hémopathie maligne. Il est important d'évaluer ce risque et d'en rechercher les symptômes et les anomalies biologiques, mais il ne faudra pas oublier de rechercher les signes évoquant d'autres pathologies plus rares dont le diagnostic pourrait être raté. Il sera également important de ne rechercher une MGUS que dans certaines circonstances, le premier piège à éviter étant de réaliser cette analyse chez des patients asymptomatiques. Ceci évitera des investigations et un stress pour le patient la plupart du temps inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV *et al.* : Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1362-9
2. Cherry BM, Costello R, Zingone A *et al.* : Immunoparesis and monoclonal gammopathy of undetermined significance are disassociated in advanced age. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 89-92
3. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O : Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM) : novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011 ; 117 : 5573-81
4. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV *et al.* : Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma : IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010 ; 24 : 1121-7
5. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM *et al.* : Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005 ; 106 : 812-7

6. Merlini G, Palladini G : Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012 ; 2012 : 595-603
7. Sanchorawala V : Light-Chain (AL) Amyloidosis : Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1331-41
8. Dispenzieri A : POEMS syndrome : update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012 ; 87 : 804-14
9. Gertz M, Buadi FK : Case vignettes and other brain teasers of monoclonal gammopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012 ; 2012 : 582-5
10. Dispenzieri A : POEMS Syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005 ; 2005 : 360-7
11. Nishida Y, Iwama K, Yamakura M, Takeuchi M, Matsue K : Renal Fanconi syndrome as a cause of chronic kidney disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance : partially reversed renal function by high-dose dexamethasone with bortezomib. *Leuk Lymphoma* 2012 ; 53 : 1804-6
12. Messiaen T, Deret S, Mougenot B *et al.* : Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine* 2000 ; 79 : 135-54
13. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR : Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 507-35
14. Decaux O, Laurat E, Perlat A, Cazalets C, Jegou P, Grosbois B : Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009 ; 20 : 457-61
15. Simon A, Asli B, Braun-Falco M *et al.* : Schnitzler's syndrome : diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013 ; 68 : 562-8
16. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I *et al.* : Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006 ; 134 : 485-90
17. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM *et al.* : Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections : a population-based study. *Haematologica* 2012 ; 97 : 854-8
18. Lambole V, Zabraniecki L, Sie P, Pourrat J, Fournie B : Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review. *Joint Bone Spine* 2002 ; 69 : 62-7
19. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society : first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010 ; 15 : 185-95

Correspondance et tirés à part :

N. MEULEMAN
 Institut Jules Bordet
 Service d'Hématologie
 Boulevard de Waterloo 121
 1000 Bruxelles
 E-mail : nathalie.meuleman@bordet.be

Travail reçu le 1^{er} mai 2013 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2013.