

# Myélome Multiple Atypique – la gammopathie monoclonale à ne pas banaliser

Paola Chevallier-Ruggeri, Jakob R. Passweg, Jean-François Lambert

Service d'Hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

## Summary

### Atypical multiple myeloma – the monoclonal gammopathy not to be underestimated

*We describe a case of IgD myeloma presenting with light chain accumulation and terminal renal failure despite a small monoclonal peak on SPEP. The current knowledge of this pathology, the prognostic features and the recommended diagnostic procedures in presence of a new monoclonal gammopathy (MGUS) are discussed. This case illustrates the importance of a complete diagnostic approach in presence of a new MGUS in order to avoid severe light-chain complications such as terminal renal failure or myeloma-induced bone fractures.*

## Introduction

Un clone plasmocytaire produit habituellement une immunoglobuline monoclonale (protéine-M), pouvant parfois se résumer à une chaîne légère (lambda ou kappa). Cette anomalie biologique est souvent mise en évidence à l'occasion d'une consultation ambulatoire au cabinet médical. Un MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) peut se transformer en myélome. Le challenge pour le médecin praticien est de le diagnostiquer à temps.

## Présentation du cas

Il s'agit d'un homme de 70 ans qui présente une asthénie depuis plusieurs mois. Une semaine avant son hospitalisation, il est traité par amoxicilline/clavulanate pour une bronchopneumonie, qui se complique par un rash, des démangeaisons et des nausées. Il est hospitalisé pour baisse de l'état général, toux et tachypnée. A son admission, il est en anasarque. La radiographie du thorax montre une pneumonie lobaire. Au laboratoire, on met en évidence une anémie (Hb 113 g/l), une leucocytose (GB 11,8 g/l), une insuffisance rénale avec acidose métabolique, hyperkaliémie (7 mmol/l) et créatininémie >2000 µmol/l, une hypercalcémie, une hyperphosphatémie et une hypoalbuminémie avec des protéines sériques totales en nombre normal. Il n'y a pas de protéinurie. La fonction rénale du patient avait toujours été normale jusqu'à cette hospitalisation et l'insuffisance rénale avec oligo-anurie (responsable de l'anasarque) est d'abord attribuée à une néphrite immuno-allergique confirmée par une biopsie rénale. On débute donc un traitement par corticothérapie et hémofiltration.

Le patient évoque alors de vagues antécédents de MGUS. On pratique une électrophorèse des protéines qui montre un petit pic gamma et une diminution des immunoglobulines totales (fig. 1 ).

A l'immunoélectrophorèse, on met en évidence une IgD kappa monoclonale dont le taux s'élève à 6100 UI/l (norme <100). La chaîne légère kappa est à 5600 mg/l (norme <80), avec une proportion kappa/lambda à 160:1 (norme 0,26-1,65). La biopsie rénale est alors revue et confirme un myélome de rein.

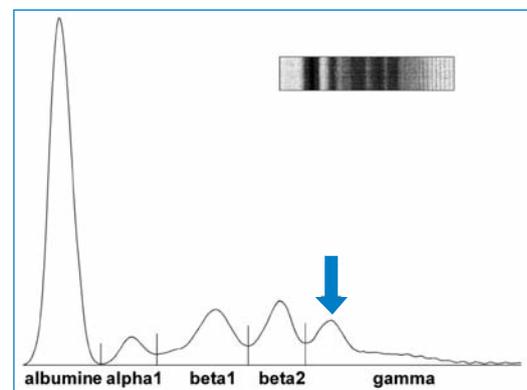
L'aspiration et la biopsie médullaires révèlent une infiltration massive par des plasmocytes, ce qui confirme un myélome multiple IgD, de stade IIIB selon Durie-Salmon.

Des plasmaphèreses itératives ne permettent pas une récupération de la fonction rénale. On administre également quatre cycles de chimiothérapie de type VAD (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone) à dose standard, suivis d'une transplantation de cellules souches autologues (après conditionnement par melphalan). On obtient une réponse complète avec normalisation des chaînes kappa et du ratio kappa/lambda. Plus de deux ans après le diagnostic, le patient va bien mais est toujours en hémodialyse.

## Discussion

### Caractéristiques du myélome de type IgD

Les myélomes multiples de type IgD représentent 2% de tous les myélomes. Le sexe masculin, le jeune âge, l'hypercalcémie, l'atteinte de la fonction rénale, les adénopathies et un envahissement extramédullaire semblent être plus fréquents [1]. La protéine-M se trouve habituellement en petite quantité et est invisible à l'électrophorèse sérique.



**Figure 1**

Electrophorèse des protéines sériques au moment du diagnostic de myélome à IgD. La flèche indique le petit pic IgD dans la région gamma. Notez l'importante diminution des immunoglobulines normales représentée par l'aplatissement de la courbe dans la région gamma.

Il y a à cela plusieurs raisons: la concentration d'IgD ne représente que 0,25% des immunoglobulines sériques totales; les IgD migrent plus rapidement que les IgG sur l'électrophorèse, souvent avec le groupe des  $\beta$ -globulines; les IgD sont sujettes à une dégradation post-synthèse et peuvent apparaître plus diffusément à l'électrophorèse [2].

La plupart des études rapportent une prédominance des chaînes lambda [1]. Cette prédominance semble être expliquée par une association favorable entre chaînes delta et lambda dans les cellules lymphocytaires sécrétantes.

De manière générale dans le myélome multiple, l'insuffisance rénale a un impact sur l'évolution des patients. Selon le «Nordic myeloma study group», la dialyse est corrélée avec un mauvais pronostic et l'insuffisance rénale réversible est un meilleur facteur de bon pronostic que la réponse à la chimiothérapie [3]. Dans le myélome à IgD, un tiers des patients ont une insuffisance rénale au moment du diagnostic et plus de la moitié finiront en dialyse. Le taux élevé d'atteinte rénale est dû à une importante protéinurie de type Bence-Jones et à l'amyloïdose. Elle a un impact direct sur la survie des patients.

Un mauvais pronostic et un comportement plus agressif sont souvent rapportés, mais il existe des patients qui survivent et qui ont bien répondu au traitement après un myélome à IgD. Cette contradiction peut être expliquée par plusieurs faits: les publications rapportant une mauvaise évolution sont anciennes comparées à de récentes études traitant du myélome en général; les séries sont petites et le diagnostic est retardé (du fait que le pic IgD peut passer inaperçu à l'électrophorèse).

#### Outils pronostiques

Le système de «staging» pronostique de Durie-Salmon est basé sur la masse cellulaire du myélome déterminée à partir de valeurs biologiques et cliniques. Il est encore le plus communément utilisé, mais ne devrait pas être employé pour le myélome IgD dont la survie n'est corrélée à aucun paramètre clinique ou stade.

Dans une série de 165 patients japonais avec myélome à IgD, les chaînes kappa et un taux de globules blancs  $<7$  G/l étaient associés à une survie prolongée avec 66% de survie à 5 ans [4].

Le nouveau ISS (International Scoring System) peut être appliqué à la plupart des myélomes. Il définit trois groupes I, II et III de la façon suivante:  $\beta$ 2-microglobuline  $<3,5$   $\mu$ g/ml et albumine 35 g/l

pour le stade I,  $\beta$ 2-microglobuline 5,5  $\mu$ g/ml pour le stade III et les valeurs restantes entre les deux pour le stade II. Les stades I à III confèrent respectivement une survie de 62, 44 et 29 mois. Cependant, l'ISS n'est pas adéquat en cas d'insuffisance rénale en raison de l'élévation de la  $\beta$ 2-microglobuline.

#### Détection de la transformation d'un MGUS

La transition entre le MGUS et le myélome représente un continuum et la limite entre l'un et l'autre n'est pas toujours évidente. Cela apparaît particulièrement lors d'un myélome à IgD qui se présente habituellement avec un petit pic à l'électrophorèse. 2% des MGUS évoluent en myélome chaque année avec un risque de 15% et 30% à 10 et 15 ans respectivement.

Récemment, le rôle des chaînes légères a été souligné dans une étude qui a analysé la transformation de MGUS en myélome chez plus de mille patients. Au moment du diagnostic de MGUS, une protéine-M  $>15$ g/l, un sous-type non-IgG et une proportion de chaînes légères anormale ( $<0,26$  ou  $>1,65$ ) ont été démontrés comme étant des facteurs de risque indépendants de la transformation en myélome. La présence de 0 à 3 de ces facteurs conférait un risque de progression de 5, 21, 37 et 58% respectivement à 20 ans [5].

#### Conclusions

Nous décrivons ici un patient avec un myélome à IgD. Le petit pic à l'électrophorèse des protéines sériques est responsable d'un retard diagnostique et a favorisé une insuffisance rénale terminale. Dans le tableau 1 , nous proposons des règles simples permettant une détection précoce d'un myélome à IgD qui peut être confondu avec un MGUS.

**Tableau 1. Diagnostic et suivi d'un MGUS.**

Electrophorèse des protéines sériques et urinaires pour tout patient se présentant avec fatigue, anémie, douleurs dorsales, ostéoporose, augmentation de la vitesse de sédimentation, insuffisance rénale, hypercalcémie, infections récurrentes ou neuropathie périphérique.

Immunofixation dans les cas de petit pic protéique à l'électrophorèse, diminution des immunoglobulines totales ou paraprotéinurie.

Suivi des immunoglobulines totales et des chaînes légères sériques libres tous les trois mois, puis chaque semestre si aucun changement.

#### Références

- Blade J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol.* 1994;12(11):2398-404.
- Sinclair D. IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. *Clin Lab.* 2002;48(11-12):617-22.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2000;65(3):175-81.

- Shimamoto Y, Anami Y, Yamaguchi M. A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. *Eur J Haematol.* 1991;47(4):262-7.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-7.

Correspondance:  
Dr Jean-François Lambert  
Service d'Hématologie  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
jean-francois.lambert@chuv.ch