Patient de 83 ans avec un rash cutané au visage

Une hyperprotéinémie troublante

Tim Beltraminelli[a,b], Giulia Casutt[a,b], Lorenzo Alberio[c], Gérard Waeber[d], Claudio Sartori[d]

[a] Ecole de médecine, Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne
[b] Les deux auteurs ont contribué de manière égale
[c] Service et Laboratoire central d'Hématologie, CHUV, Lausanne
[d] Service de Médecine Interne, CHUV, Lausanne

Ce patient de 83 ans, connu pour une cardiopathie ischémique et hypertensive, mentionne la survenue depuis un mois d'une asthénie, d'une perte pondérale, de sudations nocturnes, de troubles de l'équilibre et d'une dyspnée. Il consulte son médecin traitant en raison d'un rash cutané au visage. Traité empiriquement par acide fusidique, amoxicilline et acide clavulanique pendant 2 jours, il est hospitalisé pour l'apparition d'un état confusionnel.

A son admission, l'anamnèse est impossible en raison de l'état confusionnel. A l'examen clinique, le patient est déshydraté, avec une tension artérielle à 140/80 mm Hg, une fréquence cardiaque à 112 pulsations/minute, une température de 36,4 °C et une saturation en O_2 à l'air ambiant à 94%. Une éruption vésiculo-papuleuse avec des lésions d'âge différent, localisée sur la face droite du nez, est constatée. Hormis l'état confusionnel hyperactif, le status neurologique est dans les limites de la norme. A l'examen cardiaque un souffle systolique éjectionnel $^3/_6$ et un souffle diastolique $^2/_6$, déjà connus, sont décrits. Des petites adénopathies cervicales et inguinales non douloureuses sont palpées bilatéralement. Le reste de l'examen clinique est non contributif.

Sur le plan paraclinique, l'hémoglobine est mesurée à 124 g/l (MCV à 86 fl, MCHC à 330 g/l), les leucocytes à 6,8 G/l dont 3,9 G/l lymphocytes (norme: 1,5–4,0). La natrémie est à 136 mmol/l, la kaliémie à 3,8 mmol/l, la créatininémie à 120 µmol/l, la calcémie corrigée à 2,62 mmol/l, albuminémie à 24 g/l, et le taux de protéines sériques à 132 g/l.

1) A ce stade, quelle analyse complémentaire vous semble la plus indiquée?

a) Electrophorèse des protéines
b) Immuno-soustraction des protéines
c) Immuno-fixation des protéines
d) Mesure da la viscosité sanguine
e) Biopsie de moelle osseuse

La présence d'une hyperprotéinémie, d'une hypercalcémie et d'une anémie chez ce patient âgé évoquent en premier lieu le diagnostic de myélome multiple.

Une électrophorèse des protéines serait utile pour le dépistage d'un myélome mais ne permettrait pas la quantification précise et l'identification des paraprotéines. Ainsi une éventuelle gammapathie monoclonale requiert le rajout d'une immuno-fixation (méthode de choix car plus sensible) ou une immuno-soustraction pour confirmer le diagnostic [1–2].

La recherche de chaînes légères libres (CLL) dans le sérum et la mesure du rapport κ/λ auraient dû également être prises en considération dans cette situation [3]. La recherche de CCL remplace la détection des protéines de Bence-Jones dans les urines, moins fiable. En outre, le dosage de CCL permet d'assurer un suivi étroit suite à une chimiothérapie car les CCL ont une très courte demi-vie. Ainsi la réponse thérapeutique en suivant les taux des CCL permet d'évaluer une réponse précoce au traitement. Néanmoins, il faut considérer qu'une insuffisance rénale augmente la rétention des chaînes légères et altère le rapport κ/λ [3].

Une biopsie de la moelle osseuse est nécessaire pour confirmer le diagnostic de myélome, mais à ce stade du processus diagnostic, cette procédure est jugée prématurée.

Le syndrome d'hyperviscosité est une possible complication rencontrée dans plusieurs maladies comme les polyglobulies, le myélome multiple, certaines leucémies ou dans la maladie de Waldenström. La mesure de la viscosité sanguine, qui ne donne aucun renseignement quant à l'origine de l'hyperprotéinémie, est réalisée grâce à un viscosimètre qui mesure le temps d'écoulement du sérum par rapport au temps d'écoulement de l'eau. La valeur normale se situe entre 1,08 et 1,51 mPas (milliPascal secondes).

Chez ce patient, une électrophorèse et une immunofixation ont été demandées.

La viscosité sanguine est mesurée à 2,25 mPas.

2) Devant ce tableau clinique, quelle est la prise en charge optimale de l'hyperviscosité chez ce patient?

a) Plasmaphérèse
b) Chimiothérapie
c) Hydratation
d) Corticothérapie
e) Saignées

Une plasmaphérèse est indiquée en cas d'hyperviscosité avec signes de gravité, tels de l'angor, un œdème

pulmonaire, une insuffisance rénale aiguë, un atteinte neurologique et/ou rétinienne [4].

Bien qu'importante pour la prise en charge d'une éventuelle hémopathie maligne, la chimiothérapie est inefficace à court terme pour la prise en charge d'un syndrome d'hyperviscosité.

Les saignées sont le traitement de choix en cas de polyglobulies symptomatiques, ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

Les corticoïdes n'ont pas d'indication pour le traitement d'un syndrome d'hyperviscosité même en cas de gammapathie poly- ou monoclonale d'origine «inflammatoire».

Une bonne hydratation est le traitement de premier choix si le tableau clinique est stable.

Ce patient de 83 ans a bien répondu à une hydratation adéquate avec une amélioration de la clinique notamment neurologique et normalisation de la fonction rénale.

Entretemps l'électrophorèse et l'immuno-fixation ont révélé la présence d'une *hypergammaglobulinémie* à 67 g/l (norme: 7,00–14,50) *polyclonale* avec IgM à 5,14 g/l (norme: 0,34–2,41), IgA à 1,12 g/l (norme: 0,71–4,07), IgG-κ à 52,88 g/l (norme: 5,7–12,5), IgG-λ à 21,51 g/l (norme: 3,06–7,00) et un rapport κ/λ à 2,46 (norme: 0,70–3,00).

3) En général, quelle est la cause la plus fréquente de gammapathie polyclonale?

a) Affections hépatiques chroniques
b) Hémopathies malignes ou non
c) Tumeurs malignes (non hématologiques)
d) Connectivites
e) Infections sévères

Les gammopathies polyclonales résultent d'une stimulation chronique du système immunitaire dont l'origine peut être très variable. Dispenzieri et co-auteurs ont décrit que l'origine la plus fréquente d'une gammapathie polyclonale est la présence d'une maladie du foie, suivie dans l'ordre de fréquence par les connectivites, les hémopathies malignes, les tumeurs solides et finalement les infections [5]. Le tableau 1 résume les observations de ces auteurs. Bien que les hépatopathies soient la cause la plus fréquente de gammapathies polyclonales le mécanisme physiopathologique induisant la stimulation des cellules B dans cette condition reste peu claire.

Chez ce patient, les tests hépatiques et les LDH sont dans les normes et il ne présente aucun symptôme articulaire, oculaire ou cutané évocateurs d'une éventuelle connectivite. Les auto-anticorps anti-nucléaires sont négatifs. Un frottis sanguin est effectué et se révèle sans particularités.

Tableau 1: Principale étiologie de gammapathies polyclonales.

Hépatopathies Hépatites (autoimmune, virale, toxique), cirrhoses, cholangite sclérosante, hémochromatose
Connectivites Syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, connectivite mixte, syndrome CREST
Maladies hématologiques Maladie lympho-proliférative bénigne, lymphome, leucémie, syndrome myélodysplasique, purpura thrombopénique idiopathique
Néoplasies non hématologiques Carcinomes (hépatocellulaire, ovarien, pulmonaire, pancréas)
Infections Endocardite, abcès, mucoviscidose, nombreux virus y compris HIV et microbes

Une radiographie du thorax et un CT thoraco-abdominal mettent en évidence des infiltrats alvéolo-interstitiels diffus et des adénopathies thoraciques et abdominales bilatérales, sans organomégalie ni lésion suspectes d'une néoplasie. Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire dévoile une forte lymphocytose alvéolaire mais sans germes et des biopsies d'une lymphadénopathie thoracique ont été pratiquées.

Une échocardiographie montre la présence d'un ventricule gauche non dilaté avec une fraction d'éjection estimée à 63%, une insuffisance valvulaire aortique et mitrale sans signes d'endocardite. Une importante hypertension pulmonaire estimée à 66 mm Hg est mentionnée lors de cet examen.

Chez ce patient, les hémocultures sont restées stériles et les diagnostics d'hépatopathie ou de connectivite ou de processus oncologiques furent initialement écartés. L'origine infectieuse de l'hypergammaglobulinémie polyclonale fut à ce stade retenue.

4) Parmis les infections suivantes, quelle est la cause la plus probable de l'hypergammaglobulinémie chez ce patient?

a) CMV
b) Tuberculose
c) HIV
d) Histoplasma
e) Toxoplasmose

Toutes ces maladies infectieuses peuvent induire une hypergammaglobulinémie polyclonale avec des symptômes systémiques.

Les examens suivants ont été pratiqués: sérologies pour HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, Rubéole, Borrelia, Leishmania, Toxoplasma et Histoplasma: toutes négatives. L'elispot pour la tuberculose fut négatif. Le lavage broncho-alvéolaire n'a pas dévoilé la présence de kystes de Pneumocystis, et la PCR urinaire pour Chlamydia et Gonocoque était négative.

Finalement, une sérologie (IgG et IgM) pour Varicella-Zoster fut positive ainsi qu'un test HIV.
La virémie a été mesurée 8,7× 10^4 copies/ml et le compte des lymphocytes T CD4+ à 444 cellules/mm^3.
Avec ces informations, une infection HIV au stade CDC B2 a été diagnostiquée, dont l'origine peut être liée anamnestiquement à des rapports homosexuels non protégés.
L'infection à HIV est souvent associée avec une gammapathie polyclonale dont la physiopathologie est complexe et encore en partie inconnue [6–8]. Le taux des gammaglobulines est généralement corrélé avec l'évolution des adénopathies.
La dysphonie/dysphagie ont finalement été mises sur le compte d'une candidose oro-pharyngée à *Candida glabrata*; le rash cutané associé à un zona causé par l'atteinte initiale du nerf crânien V. En absence d'atteinte cardiaque et d'embolies pulmonaires récidivantes, un ultérieur élément compatible avec l'infection HIV est la mise en évidence d'une importante hypertension artérielle pulmonaire à l'échocardiographie [9].
Une trithérapie d'emtricitabine/tenofovir/raltegravir a été rapidement débutée. Par la suite, l'état général du patient s'est amélioré. La HAART (*highly active anti-retroviral therapy*) a permis d'obtenir une survie presque normale des patients HIV. Ceci a progressivement dévoilé l'apparition de nouvelles pathologies à long terme (en particulier néoplasiques) associées avec cette infection.
Chez ce patient, les résultats définitifs de toutes les investigations laissent encore quelques points en suspens. En effet, la biopsie du ganglion thoracique montre une prolifération lymphoïde B monoclonale CD23+ (en absence de coexpression evidente de CD5), tandis que la cytopathologie du liquide broncho-alvéolaire présente (en plus de la forte lymphocytose alvéolaire) a montré une population lymphoïde B monoclonale CD5+. Ces deux populations sont suggestives de possibles néoplasies lymphoïdes sous-jacentes.

5) Parmi les néoplasies suivants, laquelle n'est pas associée avec une infection HIV?

a) Lymphomes Hodgkiniens
b) Myélome multiple
c) Maladie de Castleman
d) Léiomyosarcome
e) Syndrome de POEMS

Toutes les maladies ici mentionnées, sauf le syndrome de POEMS, peuvent être liées et/ou causées par l'infection HIV (tab. 2).
Les lymphomes non Hodgkiniens (notamment du SNC) ont été classiquement associés au SIDA [10–12]. Avec l'introduction de la HAART et l'augmentation de l'espérance de vie des patients HIV, une progressive augmentation des cas de lymphomes Hodgkiniens dans cette population a été observée.
Dans la Swiss HIV Cohort Study, le myélome multiple a été démontré être une autre potentielle conséquence de cette infection [11].
La maladie de Castleman (ou hyperplasie angio-folliculaire) est une tumeur des ganglions lymphatiques caractérisée par une prolifération de lymphoplasmocytes polyclonaux ainsi que des structures vasculaires des follicules ganglionnaires. Deux entités différentes existent: la maladie de Castleman unicentrique et multicentrique, qui se différencient par leur présentation clinique et leur pronostique. La maladie de Castleman multicentrique est associée à de la fièvre, des adénopathies, une hépato-splénomégalie et une atteinte pulmonaire. Les patients atteints de la maladie de Castleman unicentrique sont par contre souvent asymptomatiques (sauf dans les variantes plus sévères) et la maladie est souvent découverte fortuitement lors de l'examen clinique ou à l'imagerie. La pathogenèse de cette maladie est encore mal connue, mais une co-infection HIV et HHV8 semblent jouer un rôle important [13].
Plusieurs tumeurs solides ont une incidence augmentée chez les patients HIV comparés à la population générale, à titre d'exemple: le sarcome de Kaposi («standardized incidence ratio» par rapport à la population générale; SIR = 3640), les cancers de l'anus (SIR = 50), du col utérin (SIR = 22), du foie (SIR = 22), du pénis (SIR = 8).
Le léiomyosarcome est une entité en forte augmentation surtout dans la population pédiatrique [14].
Le syndrome de POEMS est une maladie systémique qui se caractérise par la présence de Polyneuropathies (surtout une neuropathie périphérique), Organomégalies (adénopathies et hépatosplénomégalie), Endocrinopathies (comme une gynécomastie, une impuissance, une hypothyroidie, une intolérance au glucose et une aménorrhée), une gammapathie Monoclonale et une atteinte dermatologique (Skin: hyperpigmentation, hirsutisme, hyperhydrose), mais qui n'a jamais été mise en relation avec une infection HIV.

Tableau 2: Principales causes des gammapathies monoclonales.

MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
Hématopathies malignes – IgG: myélome, plasmocytome – IgM: maladie de Waldenström, syndrome lympho-prolifératif
Syndrome de POEMS
Amyloïdose
Maladies des chaînes lourdes

Correspondance:
Tim Beltraminelli, BSc
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 21
CH-1011 Lausanne
tim.beltraminelli[at]unil.ch

Chez ce patient, compte tenu de l'âge et de la bonne évolution clinique, aucune investigation complémentaire n'a été proposée sauf un suivi sur le plan hématologique au vu des deux potentiels clones lymphoïdes dans deux localisations différentes. Le patient a pu quitter l'hôpital sous trithérapie antivirale pour rentrer à domicile.

Remerciements
Nous aimerions remercier les doctoresses E. Gauthiez, Y. Apostolova et N. Wenger pour aide et soutien dans le suivi et la rédaction de cet article.

Disclosure statement
Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Réponses:

Question 1: c. **Question 2:** c. **Question 3:** a. **Question 4:** c. **Question 5:** e.

Références

1 Cairoli A, Duchosal MA. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. Forum Med Suisse. 2013;13(38):746–51.
2 Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. Arch Pathol Lab Med. 1999 Féb;123(2):126–32.
3 Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. Clin Chem. 2008 Nov;54(11):1823–30.
4 Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. Blood. 2012 Mar 8;119(10):2205–8.
5 Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. Mayo Clin Proc. 2001 Mai;76(5):476–87.
6 De Milito A, Nilsson A, Titanji K, Thorstensson R, Reizenstein E, Narita M, et al. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection. Blood. 2004 Mar 15;103(6):2180–6.
7 Coker WJ, Jeter A, Schade H, Kang Y. Plasma cell disorders in HIV-infected patients: epidemiology and molecular mechanisms. Biomark Res. 2013;1(1):8.
8 Mailankody S, Landgren O. HIV, EBV, and monoclonal gammopathy. Blood. 2013 Oct 24;122(17):2924–5.
9 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec;62(25, Supplement):D34–41.
10 Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. Blood. 2006 Jan 1;107(1):13–20.
11 Kaplan LD. HIV-associated lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2012 Mar;25(1):101–17.
12 Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Maso LD, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 16;97(6):425–32.
13 Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. AIDS Rev. 2008 Mar;10(1):25–35.
14 Purgina B, Rao UNM, Miettinen M, Pantanowitz L. AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases. Pathol Res Int. 2011 Mar 10;2011:e561548.