

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDETERMINÉE ET MALADIES AUTO-IMMUNES : ÉTUDE DE TROIS OBSERVATIONS SÉNÉGALAISES

Diallo S., Ndiaye F.S., Pouye A., Lèye A., Touré M.A., Diop S., Dièye T., Ka M.M., Thiam D., Diakhaté L., Diop T.M.

Med Trop 2008 ; 68 : 65-68

RÉSUMÉ • Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou « monoclonal gammopathy of undetermined significance » (MGUS) sont peu étudiées dans la littérature africaine. Nous en rapportons trois observations. Il s'agit de trois patientes âgées de 63, 59 et 64 ans, dont chacune présentait une affection auto-immune connue faite, respectivement, d'une thrombopénie auto-immune, un syndrome auto-immun multiple (composé d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), d'une polymyosite et d'un vitiligo) et d'un SGS. La MGUS avait été révélée par une électrophorèse des protéines sériques réalisée à titre systématique qui objectivait dans tous les cas un pic monoclonal dans la région des gammaglobulines. L'immuno-fixation des protéines sériques mettait en évidence une immunoglobuline de type IgG lambda (1 cas) et IgG kappa (2 cas). Le médullogramme était sans particularité, avec notamment un taux de plasmocytes non dystrophiques compris entre 1 et 4 %. Le traitement instauré était celui préconisé pour les affections auto-immunes sous-jacentes. L'évolution avait été favorable avec une stabilisation aussi bien des pathologies associées que du pic monoclonal aux différentes électrophorèses de contrôle. Le recul de suivi actuel est en moyenne de 3 ans. Les MGUS qui semblent rares en milieu hospitalier africain devraient être cherchées chez tout sujet âgé ou patient ayant une infection notamment virale ou une pathologie auto-immune, comme chez nos malades. Une réalisation plus systématique de l'électrophorèse des protéines sériques devrait révéler d'une augmentation de leur fréquence. Leur diagnostic impose un suivi clinicobiologique régulier compte tenu de leurs possibles complications en hémopathies malignes, principalement en myélome multiple.

MOTS-CLÉS • Gammopathies monoclonales - Pathologies autoimmunes.

MONOCLONAL GAMMAPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND AUTOIMMUNE DISEASE: DESCRIPTION OF THREE CASES IN SENEGAL

ABSTRACT • Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) has rarely been reported in African literature. The purpose of this article is to describe 3 cases of MGUS observed in women aged 63, 54, and 44 years in Senegal. All three patients had previously documented autoimmune disease, i.e., auto-immune thrombopenia, multiple auto-immune disease (comprising Sjögren's syndrome, polymyositis and vitiligo), and Sjögren's syndrome. Diagnosis of MGUS was made thanks to routine protein electrophoresis that demonstrated a monoclonal peak in the gammaglobulin area in all patients. Serum protein binding showed the IgG lambda subtype in one case and IgG kappa subtype in two cases. Medullogram findings were unremarkable with nondystrophic plasma cell rates ranging from 1 to 4%. Bisphosphonate therapy was undertaken along with the recommended treatments for the associated autoimmune diseases, i.e., prednisone, hydroxychloroquine, and methotrexate. Treatment was successful in all three patients with stabilization of the associated diseases and of the monoclonal peak on subsequent electrophoresis. As of this writing, the mean duration of follow-up was 3 years. MGUS that has been uncommon in the African hospital setting should be screened for in all older patients or in patients presenting infection (especially due to virus) or autoimmune disease (as in the three cases presented herein). More systematic use of serum protein electrophoresis should reveal an increased incidence of MGUS. Diagnosis of MGUS requires regular clinical and laboratory surveillance due to the risk for complications of malignant hemopathies, especially multiple myeloma.

KEY WORDS • Monoclonal gammopathy - Autoimmune disease.

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée dénommée en anglais par l'acronyme MGUS

• Travail du Service de médecine interne du CHU Le Dantec (D.S., Docteur en médecine ; N.F.S., Chef de clinique Assistant ; P.A., Professeur de Médecine interne ; L.A., Maître Assistant ; K.M.M., Chef de clinique Assistant en hématologie ; D.T.M., Professeur de médecine interne, Chef de service), Dakar, du Centre de transfusion sanguine du CHU Fann (D.S., Professeur en hématologie clinique ; D.T., Professeur d'immunologie ; K.M.M., Professeur de Médecine Interne ; T.D., Professeur d'hématologie ; D.L., Professeur d'hématologie, Chef de service), Dakar, Sénégal.

• Correspondance : S. DIALLO, Maître Assistant en rhumatologie Clinique Médicale I, CHU Aristide le Dantec, BP 16757, Dakar Fann, Dakar, Sénégal. • Fax : +221 822 38 68

• Courriel : sdiallo@refer.sn

• Article reçu le 3/10/2005, définitivement accepté le 16/10/2007.

(monoclonal gammopathy of undetermined significance) se présentent comme un clone plasmocytaire de faible quantité et non évolutif (taux d'immunoglobuline inférieur à 20 ou 30 g/l, pour les IgA et IgG ; absence de tout symptôme osseux, hématologique, rénal ; absence d'hypercalcémie ; et pic stable). Elles représentent la principale forme étiologique des gammopathies monoclonales dans les pays occidentaux (1-5). Leur diagnostic n'est établi qu'après élimination des autres formes étiologiques de gammopathies monoclonales, principalement les plasmocytomes (myélome multiple, plasmocytome solitaire) et les hémopathies lymphoïdes notamment B (la maladie de Waldenström, certains lymphomes non hodgkiniens et surtout la leucémie lymphoïde chronique).

Les MGUS sont peu étudiées dans la littérature africaine (6). Nous en rapportons 3 observations caractéristiques entre autres par leur co-existence avec une pathologie auto-immune.

Observation n°1

Une patiente de 63 ans, qui présentait une thrombopénie diagnostiquée en 1991 lors d'un bilan de santé. En 1997, survenait une aggravation de la thrombopénie traitée par corticothérapie sans succès puis par splénectomie également sans succès. En juillet 2003, des douleurs sterno-claviculaires droites d'horaire plutôt mécanique étaient notées. L'électrophorèse des protéines sériques réalisée à titre systématique objectivait un pic monoclonal dans l'aire des gammaglobulines. La patiente était alors hospitalisée pour explorations complémentaires. A l'entrée, l'examen clinique ne révélait rien de particulier en dehors d'une douleur à la mobilisation de l'épaule droite et de lésions d'ecchymose et de purpura à la face d'extension des membres inférieurs. L'hémogramme mettait en évidence une thrombopénie à $47\,000/\text{mm}^3$, un taux d'hémoglobine normal (à 12,5 g/l), taux normal des leucocytes ($8000\text{ GB}/\text{mm}^3$). La VS était à 14 mm 1^e h, la CRP < 5 mg/l, l'électrophorèse des protéines dans le sang confirmait la gammopathie monoclonale sous la forme d'un pic monoclonal, homogène dans l'aire des gamma-globulines (Gamma globulines à 8,5 g/l : N entre 6 et 10), l'immunoélectrophorèse des protéines montrait une dysglobulinémie monoclonale IgG lambda, sans chaînes libres dans le sérum (le dosage pondéral n'a pas été fait). Les bilans phosphocalcique, rénal (créatininémie, recherche de protéinurie de Bence-Jones), hépatique et de l'hémostase étaient normaux. Le test de Coombs direct était positif. La radiographie du squelette corps entier ne montrait aucune lésion d'ostéolyse notamment au niveau du crâne, du bassin et rachis lombaire. Le scanner sterno-claviculaire droit était normal en dehors d'images arthrosiques, le scanner abdominal était normal et ne montrait pas non plus de rate accessoire. Le médullogramme ne révélait pas de plasmocytose atypique ; le taux de plasmocytes était à 3 % ; les mégacaryocytes étaient présents.

Le diagnostic retenu était celui d'une MGUS, IgG lambda, associée à un purpura thrombopénique autoimmun chronique et une arthrose sterno-claviculaire droite.

Le traitement instauré visait exclusivement les affections associées. Avaient été réalisées des infiltrations cortisoniques sterno-claviculaires et une mise en route d'un traitement de fond qui associait hydroxychloroquine (400 mg par jour) et prednisone : 10 mg par jour.

L'évolution avait été favorable au plan clinique et biologique : remontée du taux des plaquettes à $132\,000/\text{mm}^3$ et absence de modification du pic monoclonal (contrôle Août 2007). Le recul de suivi est de 3 ans et 2 mois.

Observation 2

Une patiente de 59 ans, sans antécédent personnel particulier, sœur du cas n°3, consultait en juin 2004, pour des arthromyalgies inflammatoires dont le début remonterait à 25 ans auparavant. Ces douleurs s'étaient intensifiées depuis 4 ans et prédominaient aux chaînes cervico-scapulaire et lombo-pelviennes ainsi qu'aux poignets, mains, chevilles et pieds. Au plan extra-articulaire, existaient une asthénie intense et un syndrome sec oculo-buccal attesté au plan oculaire par le test de Schirmer. L'examen clinique objectivait une synovite des poignets, et chevilles, ainsi que de nombreux points de fibromyalgie et des lésions de vitiligo des membres inférieurs. Les paramètres de l'inflammation (VS, CRP et hémogramme) étaient normaux. L'EP des protéines sériques objectivait un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines (taux du pic était normal). Le taux des autres globulines était normal. L'immunofixation des protéines sériques individualisait la présence d'une immunoglobuline monoclonale de type G kappa (dosage pondéral non effectué). Les bilans phosphocalcique, rénal (créatininémie, recherche de protéinurie de Bence-Jones), hépatique et de l'hémostase étaient normaux. Les CPK étaient augmentées à 143 UI/l (N entre 30 et 135), avec à l'EMG un aspect de processus myogène des ceintures associé à une multinévrite axonale à prédominance sensitive. Le bilan hormonal objectivait une insuffisance surrénalienne : la cortisolémie était basse à 6 ng/ml à 8 heures (N entre 60 et 285). Le bilan hormonal thyroïdien (TSH, T3 et T4) était normal. La recherche de facteurs rhumatoïdes et d'Ac anti-nucléaires était négative. L'Ag HLA B27 était absent. Les radiographies pulmonaires, des poignets, mains, rachis lombaire, bassin et le scanner abdominal étaient sans particularité. Le scanner thoracique mettait en évidence un syndrome interstitiel associé à des micronodules. La recherche de BAAR était négative. Le médullogramme objectivait une moelle de richesse normale avec un aspect cytologique normal (taux des plasmocytes était de 1 %). La biopsie des glandes salivaires accessoires montrait une sialadénite de grade 3 de Chisholm et de grade 3 de Chomette. Le diagnostic retenu était celui d'un syndrome auto-immun multiple (composé d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, d'une polymyosite et d'un vitiligo) associé à une insuffisance surrénalienne lente (d'origine auto-immune possible), une multinévrite et d'une MGUS IgG kappa.

Le traitement visait essentiellement les affections associées. Avait été instaurée une association de prednisone (5mg/jour), méthotrexate (7,5 mg par semaine), et hydroxychloroquine (400 mg par jour), ainsi qu'un traitement alternatif avec l'édidonate (Didronel 400 mg) et calcium-D3 et du Syncortyl. Ce traitement permettait d'obtenir une amélioration notable sur la symptomatologie rhumatologique et sur l'asthénie. Les consultations de contrôle et les électrophorèses semestrielles de contrôle étaient sans particularités. Le recul actuel de suivi est de 3 ans et 3 mois.

Observation 3

Une patiente de 64 ans, sans antécédent personnel, était reçue dans le service en octobre 2004, pour des arthromyalgies d'horaires inflammatoires dont le début remonterait à 1992. Ces arthromyalgies évoluaient par poussées, et prédominaient lors des poussées aux chaînes cervico-scapulaire et lombo-pelvienne ainsi qu'au niveau des poignets et chevilles où les douleurs s'accompagnaient de gonflement. Au plan extra-articulaire, on notait un syndrome sec orculo-buccal. L'examen clinique mettait en évidence une ténosynovite des extenseurs aux poignets et une synovite des chevilles. Le reste de l'examen était normal. La biologie objectivait un syndrome inflammatoire avec une VS à 33 mm 1^e h, une augmentation de la CRP à 48 mg/l (N<5), l'hémogramme était sans particularités : les leucocytes étaient à 6000/mm³, le taux de l'hémoglobine était à 12,9 g/dl, les plaquettes à 309 000/mm³ (N entre 200 et 400 000). L'électrophorèse des protéines sériques mettait en évidence un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines ; l'immuno-fixation des protéines sériques mettait en évidence un pic monoclonal de type IgG kappa (dont le dosage pondéral n'a pas été effectué). Les bilans phospho-calcique, rénal (créatininémie, recherche de protéinurie de Bence-Jones), hépatique et de l'hémostase étaient normaux. Les radiographies de crâne, bassin, rachis lombaire, poignets et mains, poumons étaient sans particularités. La recherche de facteurs rhumatoïdes et d'auto-anticorps anti-nucléaires était négative. Le médullogramme montrait une moelle de richesse normale avec une plasmocytose à 4 % sans dystrophie plasmocytaire. La biopsie des glandes salivaires accessoires était positive avec une sialadénite lymphocytaire de grade 3 de Chisholm et grade 4 de Chomette.

Le diagnostic retenu était celui d'un syndrome de Gougerot Sjögren primitif associé à une MGUS de type IgG kappa.

Comme pour les cas précédents, le traitement instauré visait essentiellement la pathologie sous-jacente, le SGS notamment. Sous association, étidronate (Didronel 400mg) et calcium-D3, prednisone (10 mg par jour), méthotrexate (7, 5 mg par semaine), et hydroxy-chloroquine (400 mg par jour), l'évolution était favorable. Le recul actuel de suivi est de 3 ans.

DISCUSSION

Nous rapportons trois observations de MGUS associée dans la 1^e observation à une thrombopénie auto-immune encore appelée purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), dans la seconde à un syndrome auto-immun multiple, une insuffisance surrénalienne et une multinévrite, dans la 3^e observation à un SGS. Le diagnostic de MGUS repose ici sur la présence d'un pic monoclonal révélé par l'électrophorèse des protéines systématique, confirmé par l'immuno-électrophorèse dans la 1^e observation et

l'immunofixation dans les 2 autres et l'exclusion après un bilan aussi exhaustif que possible des principales autres formes étiologiques des gammopathies monoclonales.

Le diagnostic de thrombopénie auto-immune ou PTAI a été retenu chez notre 1^e patiente sur son caractère acquis, son mécanisme périphérique attesté par la présence de méacaryocytes au médullogramme, le purpura associé, la positivité du test de Coombs ainsi que l'absence de tout autre facteur étiologique de thrombopénie périphérique en particulier une prise médicamenteuse (7). Le diagnostic de SGS a été retenu ici (dans les observations 2 et 3) en accord avec les critères de classification du SGS du Groupe de Consensus Américano-Européen (8). En effet, ces 2 patientes valident 4 critères (xérostomie et xérophtalmie symptomatiques, xérophtalmie attestée par test de Schirmer, présence à la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) d'une sialadénite lymphoplasmocytaire répondant au moins au grade 3 de Chisholm) des 6 édités dans cette classification. Quatre critères au moins sont requis par la classification du groupe de consensus pour porter le diagnostic de SGS. Le diagnostic de syndrome auto-immun multiple (SAM) est retenu ici en accord avec les critères de Humbert *et al.* (9) sur l'association d'au moins trois maladies auto-immunes différentes à savoir co-existence SGS, polymyosite (PM) et un vitiligo. Le diagnostic de PM est établi ici sur l'existence de 5 critères (myalgies spontanées, élévation des CPK, un tracé myogène à l'EMG, arthrites non érosives, syndrome inflammatoire biologique) des 9 critères de la classification de Tanimoto *et al.* (10). Au moins 4 critères doivent être validés pour le diagnostic de PM selon cette classification (sensibilité de 98,9 % et spécificité de 95,2 %). Quant au vitiligo dont le diagnostic est essentiellement clinique, son origine auto-immune n'est plus controversée et il est comme chez notre patiente souvent associé aux syndromes auto-immuns multiples (11). Outre la MGUS et le SAM, notre 2^e patiente présente aussi d'autres signes qui la rapprochent du « POEMS syndrome », entité composée d'une polyneuropathie (P), d'une organomégalie (O), d'une endocrinopathie (E), d'une gammopathie monoclonale (monoclonal protein) (M) et de manifestations cutanées (skin changes) (S) (12). Chez notre patiente les arguments qui font évoquer cette affection sont : la gammopathie monoclonale, la neuropathie périphérique à type de multinévrite attestée par l'EMG et une endocrinopathie à type d'insuffisance surrénalienne lente.

Les MGUS sont surtout décrites en Occident où elles occupent la 1^e place au sein de l'ensemble des gammopathies monoclonales. En effet, sur une série américaine de 21079 pics d'immunoglobuline monoclonale colligés par Kyle et coll entre 1960 et 1995, les MGUS avec une prévalence de 62 % venaient en tête, immédiatement suivies par le myélome multiple (21 % des cas) (2). Dans une étude européenne équivalente de 1275 pics d'immunoglobulines monoclonales, Ong *et al.* (3), trouvent des résultats comparables : les MGUS avec 56 % des cas occupent la 1^e place et le myélome multiple avec 17 % des cas la seconde place. En Afrique,

l'essentiel des travaux sur les gammopathies monoclonales est centré en raison sans aucun doute du retard au diagnostique sur le myélome multiple (13-15). Seule une étude, réalisée en Tunisie (6), relate les MGUS qui représentent 27 % des cas dans cette étude portant sur un total 270 observations de gammopathies monoclonales. La rareté des MGUS en milieu hospitalier africain pourrait être liée à leur sous-évaluation, étant donné leur caractère asymptomatique et une limite d'accès aux explorations qui permettent leur dépistage, en particulier l'électrophorèse des protéines, l'immuno-électrophorèse et l'immunofixation (15).

L'incidence des MGUS semble augmenter avec l'âge (1-5) : la fréquence des MGUS est de 1 % dans une population de donneurs de sang en bonne santé apparente âgés de 25 à 60 ans, entre 0,7 et 1,2 % de la population hospitalisée, entre 0,72 % et 1,6 % des patients de 50 ans à 59 ans, à 3 % chez les patients de 70 ans, entre 5 et 10 % après 80 ans et plus de 19 % chez les plus de 90 ans.

L'âge moyen de nos malades est de 62 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature où l'âge moyen de survenue des MGUS est de 60 ans avec une prédominance de l'affection chez les hommes (1-5). Tous nos malades sont de sexe féminin, ce qui suggère l'intervention des hormones sexuelles dans l'auto-immunité. Le SGS, présent chez deux de nos malades, semble la pathologie auto-immune la plus pourvoyeuse de MGUS : la fréquence des MGUS au cours du SGS varie entre 45 et 75 % des cas (1).

Les MGUS en elles-mêmes ne requièrent en général aucun traitement. Soulignons que les différents traitements instaurés chez nos malades visaient essentiellement les affections auto-immunes associées.

Malgré la stabilité actuelle de la composante monoclonale chez nos malades, une surveillance semestrielle par électrophorèse des protéines sériques est instaurée, compte tenu de la possibilité de complications évolutives tumorales en particulier. En effet, les données de la littérature montrent que :

- les MGUS sont susceptibles de se transformer à la longue (dans au moins 25 % des cas) en hémopathies malignes, notamment en myélome (16) ;

- la co-existence MGUS et SGS serait prédictive d'un risque de survenue de lymphomes non hodgkiniens (17).

CONCLUSION

Les MGUS semblent rares en Afrique Noire, en raison sans aucun doute de l'absence de recherche systématique. Leur diagnostic est un diagnostic d'élimination, imposant d'écarter une hémopathie maligne, principalement le myélome multiple.

Leur découverte impose un suivi clinicobiologique régulier compte tenu de leurs possibles complications en hémopathies malignes (principalement en myélome multiple) ou en amylose.

RÉFÉRENCES

- 1 - SIBILIA J, FERMAND JP - Les gammopathies monoclonales « bénignes ». *Rev Prat* 1993 ; **43** : 289-92.
- 2 - KYLE RA - Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hemat Oncol Clin North Am* 1997 ; **11** : 71-87.
- 3 - ONG F, HERMANS J, NOORDIJK EM *et al.* - A population based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. *Br J Haematol* 1997 ; **99** : 914-20.
- 4 - ZANDECKI M, GENEVIEVE F, JEGO P, GROBOIS B - Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Med Interne* 2000 ; **21** : 1060-74.
- 5 - DECAUX O, CAZALETS-LACOSTE C, CADOR-ROUSSEAU B *et al.* - Gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; suivi évolutif de 51 patients âgés de plus de 70 ans. *Rev Med Interne* 2002 ; **23** : 751-8.
- 6 - MSEDDE-HDIJI S, HADDOUK S, BEN AYED M *et al.* - Monoclonal gammopathies in Tunisia: epidemiological, immunochemical and etiological analysis of 288 cases. *Pathol Biol* 2005 ; **53** : 19-25.
- 7 - LEFRERE F. Thrombocytopénies auto-immunes. *Rev Prat* 2001 ; **51** : 1558-63.
- 8 - VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R *et al.* - Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002 ; **61** : 554-8.
- 9 - HUMBERT P, DUPOND JL - Les syndromes auto-immuns multiples (SAM). *Ann Med Interne* 1988 ; **139** : 159-68.
- 10 - TANIMOTO K, NAKANO K, KANO S *et al.* - Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995 ; **22** : 668-74.
- 11 - KLISNICK A, SCHMIDT J, DUPOND JL *et al.* - Le vitiligo au cours des syndromes auto-immuns multiples : étude rétrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 1998 ; **19** : 348-52.
- 12 - ROSE C, MAHIEU M, HACHULLA E *et al.* - Le POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997 ; **18** : 553-62
- 13 - SANKALE M, FRAMENT T, DIOUF S - La maladie de Kahler dans un service de médecine générale à Dakar. *Med Afr Noire* 1972 ; **19** : 679-84.
- 14 - MUBIIBI I, MKWANANDJI JB - Multiple myeloma in Zimbabweans. *East Afr Med* 1987 ; **64** : 471-81.
- 15 - DIOP PA, HAUDRECHY D, SYLLA-NIANG M *et al.* - Diagnostic au laboratoire des gammopathies monoclonales. Etude prospective de 14 cas à Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 1998 ; **91** : 242-6.
- 16 - KYLE RA, THERNEAU TM, RAJKUMAR SV *et al.* - A long-term study prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 564-9.
- 17 - GROBOIS B, JEGO P, LEBLAY R - Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes lymphoprolifératifs malins. *Rev Med Interne* 1998 ; **19** : 319-24.