

# Myélome multiple à IgD- $\lambda$ avec excrétion excessive de chaînes légères libres : un piège diagnostique dans l'identification des gammopathies monoclonales

*IgD- $\lambda$  multiple myeloma with excessive excretion of free light chains: a diagnostic trap in the identification of monoclonal gammopathies*

Hanane Zahir<sup>1</sup>  
Abdelali Tali<sup>1</sup>  
Meryem Rachidi<sup>1</sup>  
Hanane Mouhib<sup>1</sup>  
Hayat Daif<sup>1</sup>  
Zohair Ait Ouzdi<sup>2</sup>  
Khalil Haouach<sup>2</sup>  
Laila Chabaa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de biochimie clinique, Hôpital Arrazi, Centre hospitalier universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc  
<hanan.zahir@gmail.com>

<sup>2</sup> Service d'hématologie, Hôpital Arrazi, Centre hospitalier universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc

**Résumé.** Le myélome multiple à immunoglobuline D (MM à IgD) est une entité rare de gammopathies monoclonales. Nous rapportons le cas d'un MM à IgD, associé à une excrétion excessive de chaînes légères libres lambda (CLL  $\lambda$ ) diagnostiqué et pris en charge au Centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech chez un adulte hospitalisé dans le service d'hématologie pour douleurs osseuses et altération de l'état général. En effet, le MM à Ig D se caractérise par sa sévérité clinique et son mauvais pronostic. La discrétion ou l'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques rend sa détection difficile. Le présent cas montre que le MM à IgD peut être associé à une production excessive de CLL et peut être donc diagnostiqué, à tort, en tant que MM à CLL. La connaissance de ce sous-type rare de MM et de ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques et surtout biologiques, est cruciale pour établir le bon diagnostic.

**Mots clés :** myélome multiple, IgD, chaînes légères, lambda, gammopathie monoclonale

**Abstract.** Immunoglobulin D multiple myeloma (IgD MM) is a rare entity of monoclonal gammopathies. We report the case of a IgD MM, associated with excessive excretion of lambda free light chains (FLL  $\lambda$ ) diagnosed and managed at the University Hospital Mohammed VI of Marrakech among an adult hospitalized in the hematology department for bone pain and alteration of the general condition. Indeed, IgD MM is characterized by its clinical severity and poor prognosis. The discretion or absence of a monoclonal peak in the electrophoresis of serum proteins makes detection difficult. The present case demonstrates that IgD MM may be associated with excessive production of CLL and may therefore be erroneously diagnosed as CLL MM. Knowledge of this rare subtype of MM and its epidemiological, clinical and especially biological characteristics is crucial for establishing the correct diagnosis.

**Key words:** multiple myeloma, IgD, light chains, lambda, monoclonal gammopathy

Article reçu le 03 juin 2018,  
accepté le 02 décembre 2018

## L'observation

Nous rapportons le cas d'un MM à IgD  $\lambda$ , associé à une excrétion excessive de chaînes légères libres lambda

**Tirés à part :** H. Zahir

(CLL  $\lambda$ ) diagnostiqué et pris en charge au Centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech chez un adulte hospitalisé au service d'hématologie pour douleurs osseuses et altération de l'état général.

Le MM à IgD est une entité rare de myélome multiple, ne constituant que 1 à 2 % de tous les cas rapportés. Il touche

habituellement une population plus jeune, à prédominance masculine. Par ailleurs, il est caractérisé par sa sévérité clinique et son mauvais pronostic expliqués essentiellement par une insuffisance rénale d'installation précoce, par des lésions tumorales extra-osseuses fréquentes, par une incidence plus élevée de la protéinurie de Bence Jones et par une amylose d'apparition relativement rapide [1].

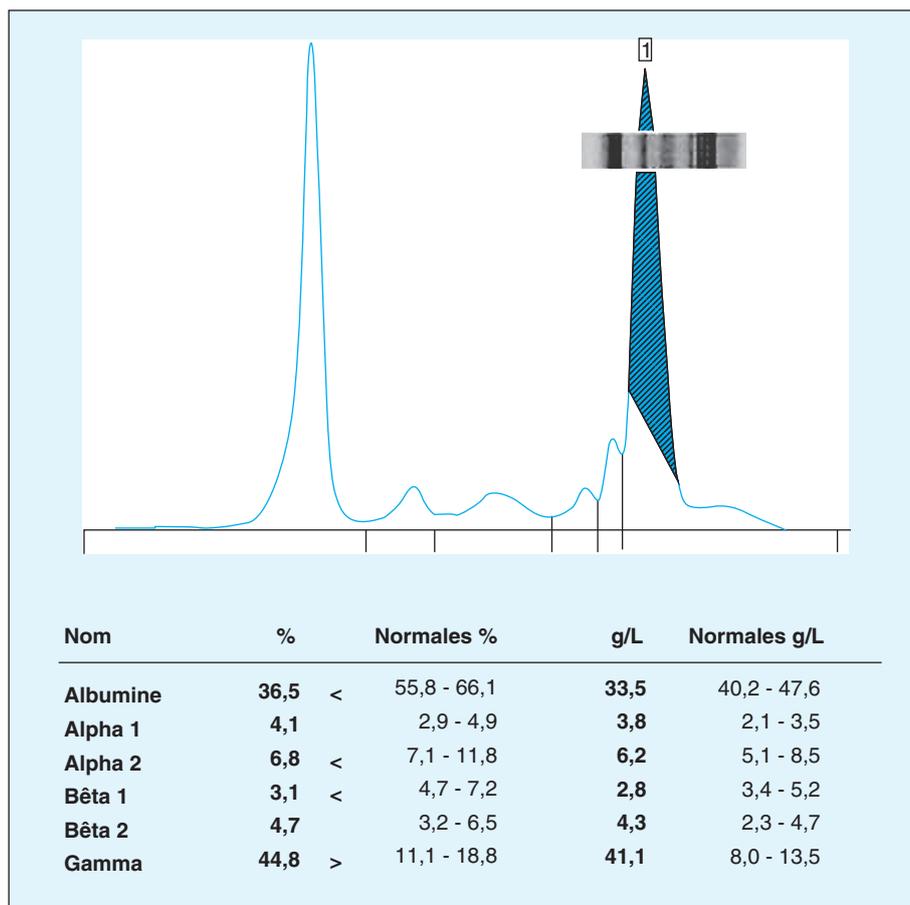
Le patient, âgé de 53 ans et ayant comme antécédents une tuberculose pulmonaire traitée il y a 30 ans, est admis pour prise en charge d'un syndrome anémique évoluant depuis 40 jours, associé à des douleurs osseuses diffuses et une altération de l'état général marquée par une asthénie profonde et un amaigrissement non chiffré. L'examen clinique de ce patient met en évidence une pâleur cutanéomuqueuse isolée sans autres signes associés notamment pas d'adénopathie, ni d'hépatosplénomégalie.

Le bilan biologique montre une anémie à 60 g/L d'hémoglobine (130-180) normocytaire normochrome arégénérative avec thrombopénie à 38 G/L (150-450) et une légère hyperleucocytose à 11,5 G/L (3,80-10) en faveur des lymphocytes (4,83 G/L) (1-4,1) et des monocytes (1,725 G/L) (0,15-1). Les tests biologiques objectivent une insuf-

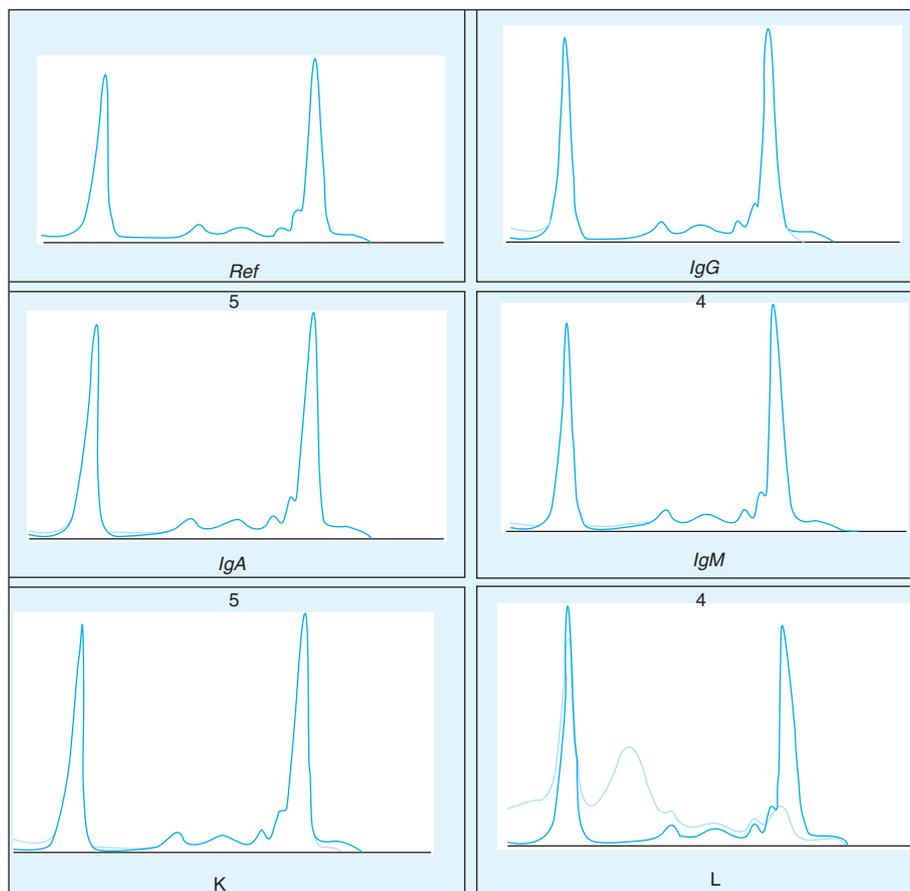
fisance rénale [urée à 24,28 mmol/L (2,5-7,5) ; créatinine à 167,9  $\mu$ mol/L (50-90), débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD (*modification of diet in renal disease*) à 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>] contrastant avec une calcémie à 2,44 mmol/L (2,12-2,55) et une protidémie à 70 g/L (60-80) normales, un syndrome inflammatoire attesté par une vitesse de sédimentation à 164 mm/h (< 20 mm/h) et une protéine C réactive (CRP) à 25,9 mg/L (0-5), une élévation de l'activité de la lactate déshydrogénase (LDH, EC 1-1-1-27) à 605 U/L (125-220) et de la  $\beta$ 2-microglobuline à 16,9 mg/L (0,7-1,8).

L'électrophorèse capillaire des protéines sériques (Capillarys 2- Sebia®) montre la présence d'un pic monoclonal très important au niveau des gammaglobulines quantifié à 36,6 g/L (*figure 1*).

En présence de ce pic, un immunotypage est fait, en utilisant des anti-sérums anti-immunoglobulines IgG, IgA, IgM et anti-chaînes légères lambda et kappa, objectivant une soustraction du pic monoclonal en présence d'antisérum anti-chaînes légères lambda (*figure 2*). Cet aspect est confirmé par une immunofixation des protéines sériques sur gel d'agarose (Hydrasys-Sebia®) avec des anti-sérums des



**Figure 1.** Électrophorèse des protéines sériques.



**Figure 2.** Immunotypage.

immunoglobulines IgG, IgA, IgM et des chaînes légères lambda et kappa, objectivant une bande étroite unique et importante au niveau des chaînes légères lambda. Or, devant l'importance du pic sérique, une deuxième immunofixation utilisant des antisérums dirigés contre les IgD et les IgE est réalisée. Ainsi une gammopathie monoclonale à IgD-λ est mise en évidence (*figure 3*). Une protéinurie de Bence Jones est demandée, montrant la présence de quantités importantes de CLL λ (*figure 4*). Le myélogramme montre une plasmocytose à 25 % faite de plasmocytes dystrophiques avec une diminution des différentes lignées sans infiltration blastique (*figure 5*).

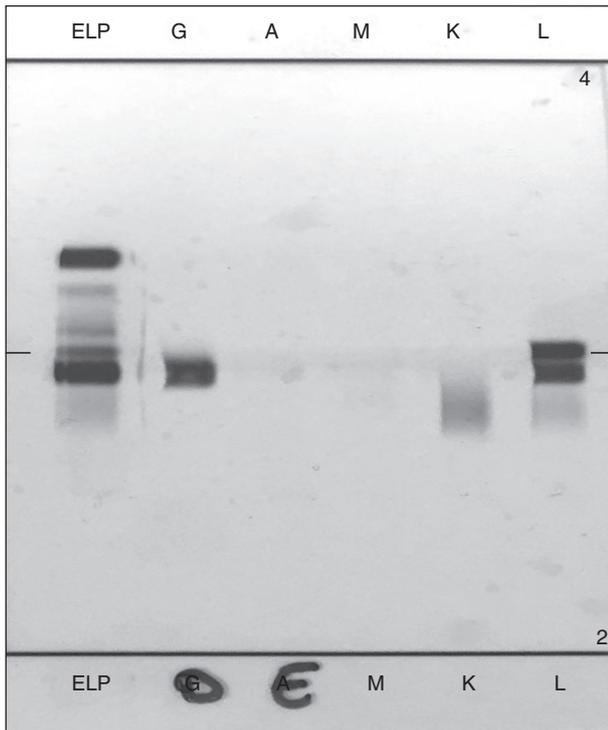
Le patient est décédé dans les suites immédiates du diagnostic dans un tableau de défaillance multiviscérale suite à une infection grave. Aussi, la quantification des chaînes légères et l'étude histologique et immuno-histochimique de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'ont pu être réalisées.

### Le point de vue du clinicien

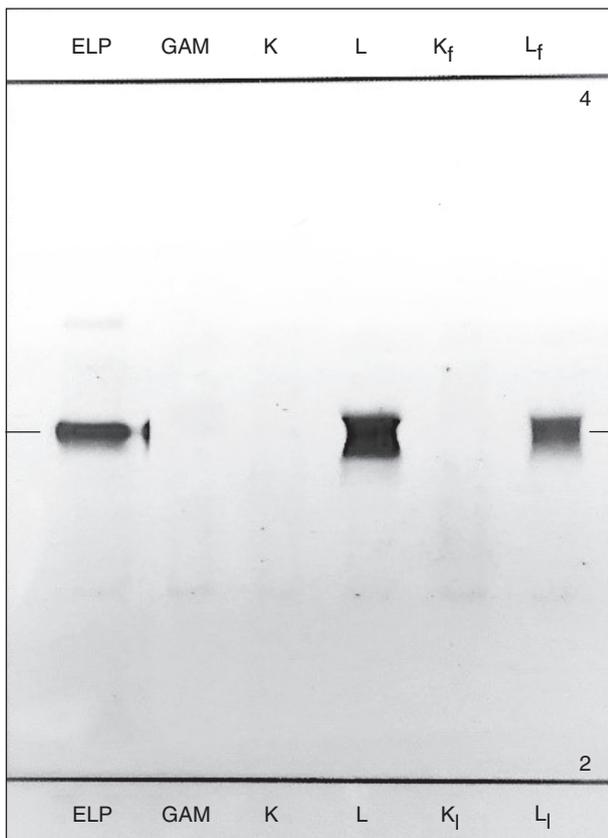
Le MM à IgD est une forme rare de myélome multiple ne représentant que moins de 2 % des cas [2]. Cette entité

nosologique se distingue par la sévérité de ses signes cliniques et par son pronostic très défavorable [3]. Le sexe masculin et le jeune âge semblent être plus fréquents dans ce type de myélome [2]. L'âge moyen de survenue était de moins de 58 ans dans la série de Benckroun *et al.* [4]. La symptomatologie clinique est dominée par une altération profonde de l'état général, des douleurs osseuses et par la fréquence des localisations tumorales extramédullaires, estimée entre 19 et 55 %, en particulier l'hépto-splénomégalie et les adénopathies [1]. Ce mode de présentation peut être le seul mode d'expression du myélome au stade initial avec parfois des localisations tumorales atypiques, testiculaires ou épidermales responsables de compression médullaire [5].

L'une des caractéristiques du MM à IgD est l'importance des manifestations extra-osseuses [4, 6], dont la plus fréquente est l'atteinte rénale, retrouvée également chez notre patient. De manière générale dans le MM, l'insuffisance rénale a un impact sur l'évolution des patients. Selon le *Nordic myeloma study group*, le recours à la dialyse est un facteur de mauvais pronostic, avec une survie médiane de 3,5 mois. L'insuffisance rénale dans le myélome



**Figure 3.** Immunofixation des protéines sériques.



**Figure 4.** Immunofixation des protéines urinaires.

multiple est réversible dans environ la moitié des cas et sa réversibilité améliore la survie à long terme [7].

Selon la littérature, l'atteinte rénale existe dans 52 % des cas de MM à IgD contre 16 % des MM à IgG et 17 % des MM à IgA. Cette fréquence est probablement en rapport avec la présence dans le sérum d'un excès de chaînes légères, surtout de type lambda, qui seraient douées d'une néphrotoxicité supérieure à celle des chaînes légères kappa [8].

Malgré l'avènement de nouveaux schémas thérapeutiques au cours des deux dernières décennies, le traitement reste décevant. La durée moyenne de survie est de 18,5 mois [9]. Chez notre patient, le décès est survenu dans les suites immédiates du diagnostic.

## Le point de vue du biologiste

Le MM à IgD présente des particularités biologiques. L'anémie est présente chez 79 % des patients atteints de MM à IgD contre 58 % pour les autres myélomes [10]. Cette anémie est le plus souvent normocytaire normochrome arégénérative traduisant un envahissement médullaire.

L'hypercalcémie est relativement fréquente, elle est retrouvée chez 37 % des patients dans la série de Djidjik *et al.* [6], alors qu'elle est normale chez notre patient.

La CRP est un marqueur très précoce de l'inflammation. Au cours du MM, l'interleukine 6, produite en grande quantité par le microenvironnement tumoral, stimule sa synthèse [11]. La CRP est élevée chez ce patient à 25,9 mg/L.

La  $\beta$ 2-microglobuline, témoin indirect de la masse tumorale et marqueur de réponse thérapeutique des MM, est très élevée et largement supérieure à 5,5 mg/L chez ce patient, et s'est avérée être un facteur pronostique péjoratif (index pronostique international) [12].

Le diagnostic biologique est parfois délicat, l'hyperprotidémie est rare, le composant monoclonal n'est pas toujours repérable à l'électrophorèse des protéines sériques ou migre dans une position distincte de la classique bande des bêta- et gammaglobulines, la baisse des autres globulines n'est pas constante. Dans cette observation, l'électrophorèse des protéines sériques objective la présence d'un pic monoclonal très important au niveau de la zone des gammaglobulines quantifié à 36,6 g/L.

La recherche de la protéinurie de Bence-Jones est positive, de type lambda. Selon la littérature, la protéinurie de Bence-Jones est quasi constante dans le MM à IgD, traduisant l'excès de production des chaînes légères par les plasmocytes. Elle est très évocatrice du MM à IgD ou de

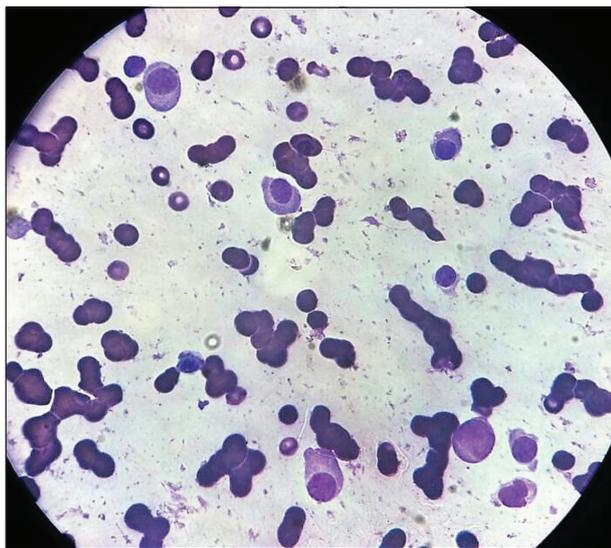


Figure 5. Myélogramme.

myélome à chaînes légères. Dans le MM à IgG, la protéinurie de Bence-Jones n'est présente que dans 35 % des cas, 20 % des cas dans la variante à IgA [8]. Dans la série de Bladé *et al.* [2], les chaînes légères étaient de type lambda chez 60 % des patients et de type kappa dans 38 % des cas. En considérant que la sécrétion d'IgD intacte (ou complète) par les cellules myéломateuses est très faible et que l'immunofixation sérique avec antisérum anti-IgD n'est pas établie comme moyen de diagnostic standard dans tous les laboratoires, cette forme rare de gammopathie monoclonale peut facilement être confondue avec un MM à chaînes légères [2, 9]. L'observation de notre patient illustre l'intérêt de la recherche des IgD et IgE, avant de conclure à un myélome à chaînes légères devant la présence de bandes monoclonales au niveau de la piste des chaînes légères totales et en absence de chaînes lourdes G, A et M.

Fondamentalement, trois types de gammopathies monoclonales peuvent se présenter sous forme de gammopathie IgD associée à une élévation marquée des chaînes légères libres (CLL) : MM à IgD avec un degré variable de production de CLL, MM à IgD avec fuite urinaire de CLL ou une association exceptionnelle de gammopathie monoclonale de type IgD de signification indéterminée (MGUS) et d'un MM à CLL. Outre leurs intérêts pronostiques, l'étude quantitative des chaînes légères sériques et urinaires, l'étude histologique et immuno-histochimique de la BOM et l'étude cytogénétique permettent de déterminer la présence ou l'absence d'un clone sécrétant des CLL à côté du clone sécrétant les IgD.

## Conclusion

Le présent cas démontre que le MM à IgD peut être associé à une production excessive de CLL et peut être donc diagnostiqué, à tort, en tant que MM à CLL. La connaissance de ce sous-type rare de MM et de ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques et surtout biologiques, est cruciale pour établir le bon diagnostic.

En cas de suspicion d'un MM chez un sujet jeune présentant une des caractéristiques de myélome à IgD, ou en cas de mise en évidence d'une chaîne légère isolée à l'immunofixation, un sérum anti-IgD et anti-IgE doit systématiquement être testé avant de conclure à un myélome à chaînes légères.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W. IgD multiple myeloma : review of 133 cases. *Arch Intern Med* 1975 ; 135 : 87-93.
2. Bladé 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 : 2398-404.
3. Djibrilla A, Malam-Abdou B, Jamai I, Ech-Chouiyakh N, Squaili T, Brah S, *et al.* Myélome multiple à IgD lambda révélé par une insuffisance rénale. *Health Sci Dis* 2018 ; 19 : 92-4.
4. Benchekroun L, Ouzzif Z, Bouabdillah M, Jaouhar N, Aoufir F, Aoufi F, *et al.* Myélome multiple à immunoglobuline D. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 : 581-7.
5. Chebbi W, Berriche O. Myélome à IgD kappa révélé par des lombosciatiques bilatérales. *Pan Afr Med J* 2014 ; 18 : 314.
6. Djidjik R, Lounici Y, Chergeulaine K, Berkouk Y, Mouhoub S, Chaib S, *et al.* IgD multiple myeloma : clinical, biological features and prognostic value of the serum free light chain assay. *Pathol Biol* 2015 ; 63 : 210-4.
7. 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 : 175-81.
8. Alcalay M, Gombert J, Frocrain C, Bontoux D. Le myélome à IgD. À propos d'un cas. *Sem Hop* 1975 ; 51 : 1227-34.
9. Kim MK, Suh C, Lee DH, Min CK, Kim SJ, Kim K, *et al.* Immunoglobulin D multiple myeloma : response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 411-6.
10. Nestler JE. Immunoglobulin D multiple myeloma with thrombocytosis. *Ann Intern Med* 1981 ; 94 : 412.
11. San Miguel JF, Blade Creixenti J, Garcia-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999 ; 84 : 36-58.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3412-20.