



Myélome multiple à immunoglobuline monoclonale M comme diagnostic différentiel de la maladie de Waldenström : à propos d'un cas

Multiple myeloma with monoclonal immunoglobulin M as a differential diagnosis of Waldenström macroglobulinemia: a case report

Mohamed Keita¹, Elimane Seydi Bousso²,
Alioune Badara Diallo¹, Moussa Seck¹, Saliou
Diop¹

Auteur correspondant

Mohamed Keita

Courriel:

mohamedkeita21520122017@gmail.com

Service d'hématologie clinique, Centre
National de Transfusion Sanguine, Dakar,
Sénégal.

BP 5002 Dakar-Fann

Téléphone: +221 78 381 62 34

Summary

Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma (MM) has rarely been described in sub-Saharan Africa and is difficult to distinguish from other IgM-related malignant hemopathies such as Waldenström macroglobulinemia (WM). We present here the case of a 67-year-old patient with IgM monoclonal gammopathy in the Clinical Hematology Unit of the National Center of Blood Transfusion in Dakar, Senegal. Medical investigations allowed excluding pathologies such as chronic lymphocytic leukemia, WM and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clinical manifestations, elevated serum IgM levels and bone marrow plasmacytosis associated with osteolytic bone disease suggested a diagnosis of IgM multiple myeloma. This diagnostic was established according to the 2014 International Myeloma Working Group criteria. Diagnostic confusion between IgM MM and other causes of IgM monoclonal gammopathy had to be avoided. Indeed, IgM MM had a different prognosis and management compared to other causes. A multidisciplinary approach and follow-up were important to improve the prognosis.

Keywords: IgM multiple myeloma; Waldenström macroglobulinemia; differential diagnosis

Received: March 12th, 2024

Accepted: October 10th, 2024

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i1.11>

1. Service d'hématologie clinique, Centre National de Transfusion Sanguine, Dakar, Sénégal
2. Service d'hématologie clinique, Hôpital Principal de Dakar, Sénégal.

Résumé

Le myélome multiple (MM) à immunoglobuline M était rarement décrit en Afrique subsaharienne. Cette pathologie était difficile à distinguer des autres hémopathies liées aux immunoglobulines M comme la maladie de Waldenström. Nous rapportons le cas d'un patient de 67 ans qui présentait une gammopathie monoclonale à IgM au Service d'Hématologie Clinique du Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar, Sénégal. Les explorations médicales ont permis d'exclure la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Les manifestations cliniques en corrélation avec un taux élevé d'immunoglobuline M sérique ainsi qu'une plasmocytose médullaire et les lésions ostéolytiques étaient suggestives du diagnostic de myélome multiple à immunoglobuline M en se basant sur les critères du groupe de travail international sur le myélome 2014. Une démarche diagnostique adéquate était nécessaire pour éviter toute confusion diagnostique entre le myélome multiple à IgM et les autres causes de gammopathie monoclonale à IgM. En effet, le MM à IgM a un pronostic et une prise en charge différente de celle des autres causes. Par conséquent, les cliniciens ne doivent en aucun cas méconnaître le MM à IgM malgré sa rareté.

Mots-clés : Myélome multiple à Immunoglobuline M ; Maladie de Waldenström ; diagnostic différentiel

Reçu le 12 mars 2024

Accepté le 10 octobre 2024

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i1.11>



Introduction

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse et la production d'immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Il représente 1 % de toutes les tumeurs et 10 % des hémopathies malignes. C'est la deuxième tumeur maligne hématologique la plus courante (1). Le MM à immunoglobuline M est difficile à distinguer des autres hémopathies malignes liées aux immunoglobuline M comme la maladie de Waldenström (2). Dans certains pays à ressources limitées comme l'Afrique subsaharienne, la distinction entre ces deux pathologies demeure un réel challenge. Nous rapportons un cas de myélome multiple à IgM afin d'attirer l'attention des cliniciens sur les difficultés diagnostiques.

Observation clinique

Il s'agissait d'un patient de 67 ans qui était référé au service d'hématologie clinique du Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar pour une recherche étiologique d'un pic monoclonal à IgM. Il se plaignait de douleur lombaire subaiguë (depuis environ 3 semaines), isolée d'installation progressive, d'intensité modérée à type de décharge électrique, par salves, impulsives à la toux d'horaire inflammatoire. Il présentait aussi une impotence fonctionnelle absolue des membres inférieurs et une perte spontanée des urines avec une altération de l'état général. Ses antécédents personnels retiennent l'hypertension depuis 2010 sous perindopril / amlodipine (4mg/10mg) et le diabète de type 2 bien équilibré (HbA1c : 6%) sous metformine 1000 mg par jour.

A l'entrée, sa tension artérielle était à 120/70 mm Hg, la fréquence cardiaque à 88 battements/min, la fréquence respiratoire à 18 respirations/min, une température de 37 °C, un indice de pression systolique à 1,1 et un indice de masse corporelle à 21,1 kg/m². L'examen physique a retrouvé par ailleurs une déformation segmentaire (scoliose), avec une douleur accrue lors de la percussion des épineuses et/ou à la palpation appuyée de la musculature paravertébrale en regard de L3, une paraplégie flasque des membres inférieurs (cotation musculaire 0/5) associée à une anesthésie en selles. Les réflexes ostéotendineux étaient abolis. Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Aux examens complémentaires, la numération formule sanguine avait mis en évidence une anémie normochrome normocytaire à 10,5 g/dl associée à une thrombopénie à 99 G/L alors que le taux de leucocytes était dans les limites de la normale. On retrouvait des rouleaux érythrocytaires au frottis sanguin sans plasmocytes circulants ; le taux de LDH était normal. L'électrophorèse des protéines sériques montrait un pic de 48,7 g/l dans la zone des bêta globulines d'allure monoclonale ainsi qu'une hypogammaglobulinémie à 4g/l. L'immunofixation des protéines sériques a présenté la présence d'une IgM type Kappa. Le medullogramme révélait une moelle de richesse normale avec la présence de toutes les lignées. On notait une surreprésentation plasmocytaire faite de plasmocytes dysmorphiques à 29 % de grande taille au cytoplasme en flammèche donnant un aspect d'œuf sur le plat (29%) (**figure 1a**).

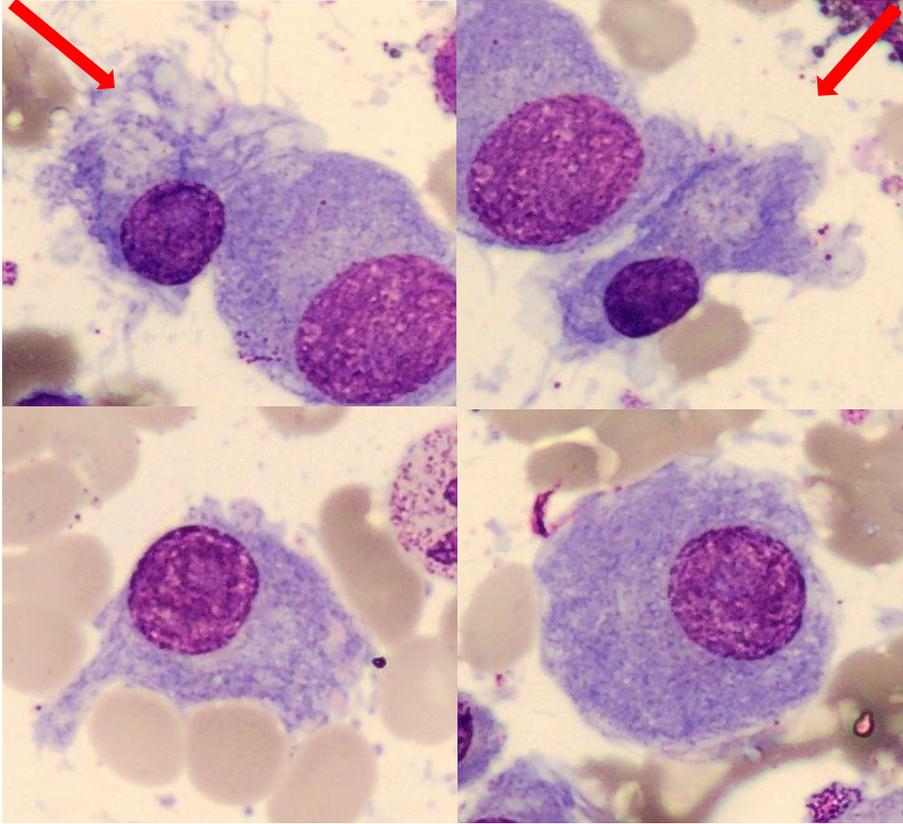


Figure 1a. Frottis médullaire coloré au May Grunwald Giemsa au fort grossissement (x 100) : plasmocytes dysmorphiques en flammèche (flèche rouge)

Il n'y avait pas d'infiltration lymphoplasmocytaire ; l'étude cytogénétique n'était pas disponible. La biopsie ostéo-médullaire n'a pas été réalisée. La tomодensitométrie dorso lombaire montrait des

lésions ostéolytiques associées à un tassement vertébral ; l'imagerie par résonance magnétique dorso lombaire n'avait pas retrouvé d'épidurite mais a confirmé l'atteinte osseuse à la tomодensitométrie (**figure 1b**).

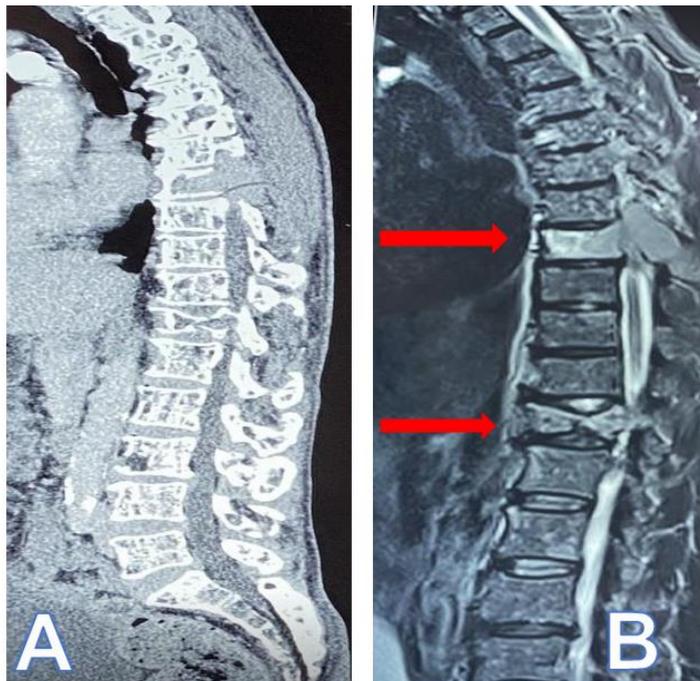




Figure 1b. Explorations radiologiques

A : Tomodensitométrie du rachis dorsolombaire (coupe sagittale) : lésions ostéolytiques diffuses

B : IRM du rachis dorsolombaire (coupe sagittale) : tassements vertébraux de T12 et T8 (flèche rouge)

Le scanner thoraco-abdominopelvien était sans particularité; il ne notait ni la présence d'adénopathies profondes ni la présence d'une

masse suspecte. Aux termes de données cliniques et paracliniques, le diagnostic de MM à immunoglobuline M avait été posé selon les critères de l'International Myeloma Working Group 2014 (**tableau 1**) ; les critères de mise sous traitement retrouvés chez le patient étaient une hypercalcémie à 115 mg/l, une anémie à 10,5 g/dl et des lésions ostéolytiques.

Tableau 1. Critères diagnostiques de myélome multiple selon International Myeloma Working Group (IMWG) 2014 (11).

<p>Plasmocytose médullaire > 10%</p> <p>ou</p> <p>Plasmocytome médullaire ou extra médullaire à la biopsie</p>	<p>Signe CRAB</p> <p>C = augmentation du taux de calcium (supérieur à 11,5 mg/dl)</p> <p>R = insuffisance rénale (créatinine supérieure à 2 mg/dl ou clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min)</p> <p>A = anémie (hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou 2 g/dl inférieure à la normale)</p> <p>B = présence de lésions osseuses (présence d'une ou plusieurs lésions ostéolytiques observées sur une radiographie squelettique, une IRM du corps entier ou une TEP/TDM au FDG du corps entier)</p> <p>Marqueurs de malignité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmocytose médullaire > 60 % • Rapport chaîne légère libre impliquée / non impliquée > 100 (FLC impliquée étant supérieure ou égale à 100 mg/L) • Plus d'une lésion focale retrouvée à l'IRM
<p>Diagnostic de myélome multiple symptomatique retenu si :</p> <p>Plasmocytose médullaire > 10% ou plasmocytome médullaire ou extra médullaire à la biopsie</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Au moins 1 critère CRAB</p> <p style="text-align: center;">et / ou</p> <p>Au moins 1 marqueur de malignité</p>	

La classification pronostique de l'International Staging System avait permis de classer le patient au stade II (bêta 2 microglobulinémie à 4,6 mg/l et albuminémie à 38,5 g/l). Sur le plan thérapeutique, il a bénéficié d'un bolus de corticoïdes (dexaméthasone 40 mg par jour pendant 4 jours) pour réduire la masse tumorale ainsi qu'une laminectomie décompressive indiquée devant la compression médullaire. Après une réunion de concertation pluridisciplinaire, le protocole CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone) associé aux mesures thérapeutiques adjuvantes lui a été proposé. Au

décours de 4 cycles de CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone), son état clinique s'était amélioré avec une récupération de la force musculaire (3/5 au niveau de chaque membre inférieur), de la tonicité sphinctérienne (disparition de l'anesthésie en selles et de la perte involontaire d'urine) ainsi qu'un amendement de la symptomatologie douloureuse. La numération formule sanguine et la calcémie de contrôle avaient retrouvé respectivement un taux d'hémoglobine à 11,1 g/dl et une calcémie corrigée à 89 mg/l. L'électrophorèse des protéines sériques a objectivé une rémission partielle avec



une réduction du pic bêta de 73,1% (**figure 1c**). Le medullogramme de contrôle n'était pas fait.

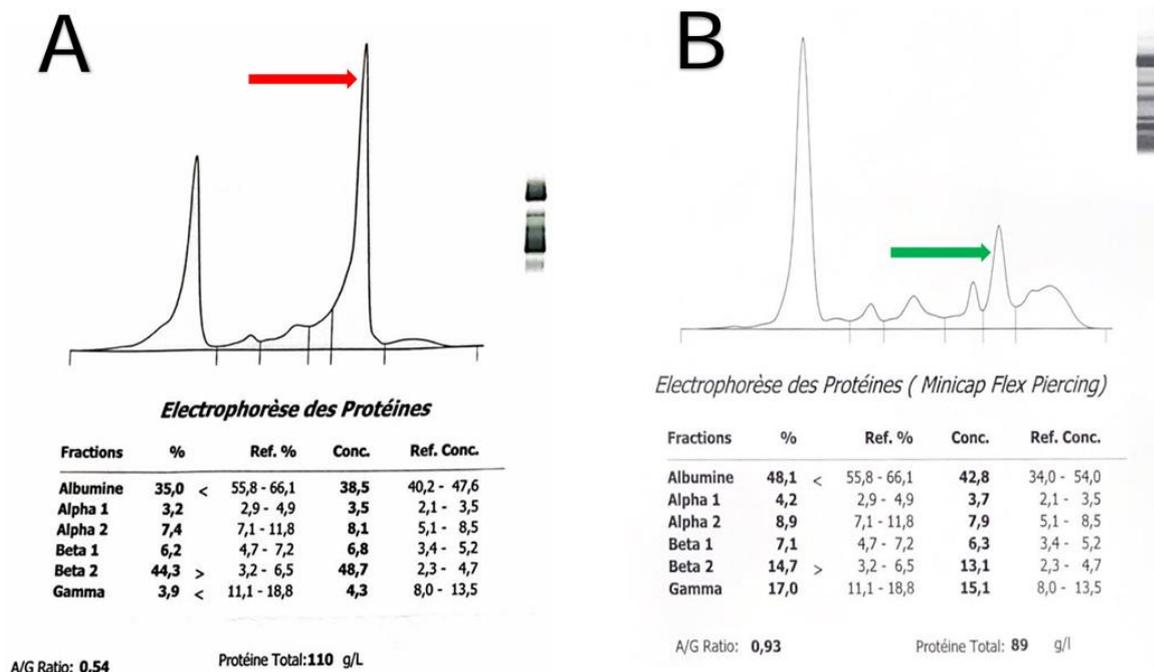


Figure 1c. Électrophorèse des protéines sériques

A : Pic monoclonale dans la zone des Beta globulines au diagnostic (flèche rouge)

B : Pic monoclonale dans la zone des Béta globulines après 4 cycles de cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone (flèche verte)

Discussion

Le myélome multiple à IgM était une pathologie grave pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital des patients. Un diagnostic différentiel correct entre le myélome multiple à IgM et la maladie de Waldenstrom représente toujours un défi pour les cliniciens en raison du petit nombre de cas de myélome multiple à IgM rapportés dans la littérature (3). Néanmoins, ces deux entités hématologiques nécessitent une prise en charge différente et ont des pronostics différents. Par conséquent, la présence d'une IgM à l'immunofixation des protéines sériques avait permis de considérer les autres causes de gammopathies monoclonales à IgM en l'occurrence la maladie de Waldenstrom, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM et la leucémie lymphoïde chronique. Le taux de plasmocytes supérieur à 10 % chez notre patient avait permis d'exclure la MGUS à IgM. En effet, la MGUS à IgM est définie par une protéine monoclonale IgM sérique < 30 g/L, une plasmocytose médullaire < 10% sans signe d'anémie, de symptômes

constitutionnels, d'hyperviscosité, de lymphadénopathie, d'hépatosplénomégalie ou d'autres lésions des organes cibles pouvant être attribuées au trouble de prolifération des plasmocytes (4). Par ailleurs la splénomégalie est fréquente chez les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique (71% des cas). De même une lymphocytose supérieure à 5 G/L est un des critères diagnostiques obligatoires de la leucémie lymphoïde chronique (5). Par conséquent, l'absence de syndrome tumoral et de lymphocytose chez notre patient avait récusé la leucémie lymphoïde chronique. Par ailleurs, la maladie de Waldenström était le principal diagnostic différentiel. Elle était éliminée d'une part devant l'absence des syndromes d'hyperviscosité et tumoral et d'autre part à travers les résultats du myélogramme montrant une surreprésentation plasmocytaire exclusive. Au cours de la maladie de Waldenström le myélogramme montre une infiltration par des cellules lymphoplasmocytaires et de mastocytes, ce qui n'était pas le cas chez notre patient. De plus les lésions osseuses lytiques retrouvées chez notre patient étaient une preuve objective de lésions des organes cibles et peuvent être considérées comme spécifiques au myélome multiple (6). Toutefois, il n'a pas été possible de rechercher la mutation MYD88 L256P. De nombreux rapports soulignent



l'importance de la mutation MYD88 L256P chez les patients atteints de maladie de Waldenström comme signe pathognomonique. Cependant, selon les directives de pratique clinique de la Société Européenne d'Oncologie Médicale, la mutation MYD88 L256P à elle seule ne peut pas être considérée comme un diagnostic de la maladie de Waldenström. Cette mutation est également retrouvée dans la MGUS IgM et peut également être retrouvée dans d'autres cas de lymphomes, tels que les lymphomes de la zone marginale. De plus, environ 5 à 10 % des patients qui remplissent les critères de diagnostic de la maladie de Waldenström n'ont pas la mutation MYD88 L256P (3). La différence entre le myélome et la maladie de Waldenström est recherchée jusqu'au niveau cytogénétique et moléculaire à travers la mutation MYD88 et la translocation (11,14). Au total, malgré l'absence de test cytogénétique et moléculaire, le diagnostic de myélome multiple à immunoglobuline M avait été retenu selon les critères de l'International Myeloma Working Group 2014 ; les critères de mise sous traitement retrouvés chez le patient étaient une hypercalcémie à 115 mg/l, une anémie à 10,5 g/dl et des lésions ostéolytiques. Sur le plan thérapeutique le traitement des jeunes patients éligibles à une greffe est composé d'un traitement d'induction à base de bortézomib (par exemple, bortézomib, thalidomide et dexaméthasone), suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un traitement d'entretien. Par contre les patients non éligibles à une chimiothérapie à haute dose peuvent recevoir différents schémas thérapeutiques, tels que le bortézomib, le melphalan et la prednisone (8). Le patient en discussion avait des comorbidités, donc il n'était pas éligible à la greffe, en plus il avait un problème péculaire. Ainsi le protocole CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone) était proposé selon une approche multidisciplinaire (9). Cependant, par erreur de diagnostic, le patient aurait reçu un traitement de la MW qui était à base d'immunochimiothérapie (10).

Ce cas clinique devrait exhorter les cliniciens à penser à un myélome multiple devant une immunoglobuline monoclonale à IgM malgré la non-disponibilité des études moléculaires dans notre contexte.

Conclusion

A partir de ce cas clinique nous pouvons retenir que le myélome multiple doit être évoqué parmi

les étiologies de la gammopathie monoclonale à IgM. Le myélome multiple à IgM était un piège diagnostique classique de la maladie de Waldenström. Les cliniciens ne doivent pas méconnaître cette pathologie. Une approche multidisciplinaire était nécessaire pour améliorer la prise en charge.

Contribution des auteurs

Conception : Mohamed KEITA

Collection de données : Alioune Badara DIALLO, Elimane Seydi Bousso

Correction du cas clinique : Pr Moussa Seck, Pr Saliou Diop

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Abou KOUNDIO, Laboratoire d'hématologie HALD et le Dr Aissatou KEBE, Service de neurochirurgie, FANN pour leur précieux apport.

Références

1. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, *et al.* Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;**24**:133-137.
2. Lu H, Durkin L, Zhao X, Nakashima MO. IgM Plasma Cell Myeloma. *Am J Clin Pathol* . 2022;**157**(1):47-53.
3. Elba S, Castellino A, Soriasio R, Castellino C, Bonferroni M, Mattei D, *et al.* Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma versus Waldenström macroglobulinemia: diagnostic challenges and therapeutic options: two case reports. *J Med Case Rep* 2020;**14**(1):75-82.
4. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, Bandi PS, Varma S, Onwughalu CJ, *et al.* Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;**23**(5):195-212.
5. Padaro E, Layibo Y, Kueviakoe IDM, Agbétiafa K, Magnang H, Koudokpo NDA, *et al.* Caractéristiques de la leucémie lymphoïde chronique au Togo. *Pan Afr Med J* 2019 ; **34** :84.
6. Masson P, Chutova E, Oris C, Dannus LT, Sapin V, Bouvier D. [Waldenström's macroglobulinemia highlighted by turbidity interference: a case report]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2022 ;**80** (5):487-493.
7. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, *et al.* Lenalidomide,



- Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 2017;**376**(14):1311-1320.
8. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, *et al.* Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;**118** (5):1231-1238.
 9. Kapoor P, Paludo J, Abeykoon JP. Frontline Management of Waldenström Macroglobulinemia with Chemoimmunotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023;**37**(4):671-687.
 10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ;**15** (12): 538-548.

Voici comment citer cet article : Keita M, Bousso ES, Diallo AB, Seck M, Diop S. Myélome multiple à immunoglobine monoclonale M comme diagnostic différentiel de la maladie de Waldenström : à propos d'un cas. *Ann Afr Med* 2024; **18** (1): e5849-e5855. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i1.11>