

Difficultés d'interprétation des gammopathies monoclonales de découverte fortuite : cas d'une gammopathie transitoire au cours d'un syndrome inflammatoire important

Difficulties in interpreting the monoclonal gammopathy of chance discovery: transitional gammopathy case in a significant inflammatory syndrome

Raoul Karfo¹
Laila Benchekroun¹
Alban Zohoun²
Layachi Chabraoui¹

¹ Laboratoire central de biochimie, Ibn Sina, Rabat, Maroc
<rkarfo006@yahoo.fr>

² Laboratoire de biochimie, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Résumé. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale est habituellement le signe d'un syndrome lymphoprolifératif malin, mais cela peut être parfois une manifestation transitoire au cours des infections virales, bactériennes ou fongiques et au cours d'un syndrome inflammatoire. La réalisation de l'électrophorèse chez une patiente âgée de 55 ans ayant une anémie à 63 g/L d'hémoglobine a montré un profil compatible avec un syndrome inflammatoire intense atypique et chronique, avec une élévation de la protéine C réactive (CRP) supérieure à 300 mg/L (valeurs normales : 0-8 mg/L) associée à la présence de deux bandes minces d'aspect monoclonal migrant en position gamma. L'immunofixation a révélé une IgM kappa monoclonale, confirmée par l'utilisation de la bêtamercaptoéthanol (BME). Les résultats radiologiques et hématologiques n'ont rien révélé. La reprise du bilan sanguin à distance du syndrome inflammatoire sur un autre prélèvement a présenté une CRP à 5 mg/L et un profil subnormal à l'électrophorèse ; l'immunofixation n'a rien révélé. La confrontation des résultats d'explorations biochimique, hématologique, radiologique et clinique, et le contrôle du profil électrophorétique à distance d'un syndrome inflammatoire permettent d'exclure les cas de gammopathies transitoires.

Mots clés : électrophorèse, immunofixation, gammopathie monoclonale

Abstract. The discovery of a monoclonal immunoglobulin is usually witnessed a malignant lymphoproliferative disease, but sometimes it is a transient event during viral, bacterial or fungal infections and during an inflammatory syndrome. Achieving electrophoresis performed in an elderly patient aged 55 with anemia to 63 g/L hemoglobin showed a consistent profile with intense inflammatory syndrome and chronic atypical with elevated C-reactive protein (CRP) greater than 300 mg/L (normal values: 0-8 mg/L) associated with the presence of two thin appearance monoclonal migrating bands in gamma position. Achieving immunofixation showed IgM kappa monoclonal confirmed by using betamercaptoethanol (BME). Radiological findings, hematological, revealed nothing. The recovery of blood away from the inflammation on another sample report presented a CRP at 5 mg/L and a subnormal profile electrophoresis and immunofixation revealed nothing. The comparison of the results of biochemical investigations, haematological and clinical and radiological control of the electrophoretic profile of a remote inflammatory syndrome to exclude cases of transient gammopathies.

Key words: electrophoresis, immunofixation, monoclonal gammopathy

Article reçu le 04 août 2014,
accepté le 01 octobre 2014

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale est une situation fréquente et souvent fortuite au-delà de 60 ans. La prévalence des immunoglobulines monoclonales croît en fonction de l'âge, passant de 1 % à 50 ans à 3 % au-delà de 70 ans, puis 10 % au-delà de 80 ans. La découverte d'un pic sur l'électrophorèse des protéines doit conduire à la nécessaire réalisation d'explorations biochimique, hématologique et radiologique complémentaires afin d'asseoir un diagnostic de certitude. À travers notre pratique quotidienne au laboratoire central de biochimie du Centre hospitalier universitaire (CHU) Ibn Sina de Rabat-Salé (Maroc), nous rapportons le cas d'une immunoglobuline monoclonale transitoire et soulignons une fois encore la nécessité de la confrontation des résultats biochimiques, hématologiques, radiologiques et cliniques pour le diagnostic d'une gammopathie monoclonale.

L'observation

Madame MA, 55 ans, est admise dans le service de médecine A de l'Hôpital Avicenne de Rabat (Maroc) pour une anémie à 63 g/L mal tolérée avec une fièvre à 39 °C. Le bilan sanguin pratiqué ne montre pas de troubles électrolytiques avec la natrémie à 135 mmol/L et la kaliémie à 3,6 mmol/L. La glycémie est de 5,2 mmol/L. Un syndrome inflammatoire important est mis en évidence, avec protidémie à 50 g/L avec albuminémie à 12,35 g/L, CRP supérieure à 300 mg/L, ferritine à 4 787,26 µg/L, haptoglobine (HPT) à 5,49 g/L, transferrine à 0,65 g/L, C3 à 0,91 g/L et orosomucoïde (ORO) est à 3,89 g/L. Les immunoglobulines (Ig) G sont mesurées à 7,56 g/L, les IgM à 0,86 g/L, les IgA à 1,34 g/L. La réalisation de l'électrophorèse a montré un profil compatible avec un syndrome inflammatoire associé à la présence de deux bandes minces d'aspect monoclonal migrant en position gamma. La réalisation de l'immunofixation a révélé une IgM kappa monoclonale, confirmée par l'utilisation de la bêtamercaptoéthanol (BME). La radiologie a montré une image de lithiase rénale droite, l'échographie abdominale a conclu à une splénomégalie. La tomodensitométrie abdominale a conclu à un abcès splénique en pré-suppuration. L'échographie trans-thoracique a conclu à un épaississement des valves mitrales. La biopsie ostéomédullaire a montré d'importants artefacts hémorragiques avec une hyperplasie de la lignée érythroblastique. Face à ce tableau clinico-biologique, il a été évoqué un syndrome inflammatoire intense atypique et chronique : le complément C3 ne suit pas les protéines de l'inflammation et est à une concentration normale. Après confrontation de tous ces résultats, aucune conclusion n'a été possible d'emblée, et nous avons alors convenu avec le médecin traitant de faire un autre prélèvement. Deux mois après, nous avons reçu le prélèvement du même patient,

avec cette fois la CRP à 5 mg/L. L'électrophorèse a révélé un profil subnormal et l'immunofixation réalisée est sans anomalie.

Discussion

Selon la classification proposée récemment par le Groupe international du myélome, la gammopathie monoclonale bénigne ou *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) est caractérisée par la présence d'une immunoglobuline monoclonale à un taux sérique inférieur ou égal à 30 g/L ; l'absence d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie, de lésions osseuses et d'autres signes (hyperviscosité symptomatique, plus de deux infections bactériennes en 12 mois, amylose) et une plasmocytose médullaire inférieure ou égale à 10 % [1, 2]. Le diagnostic de MGUS est finalement un diagnostic d'exclusion. L'évolution peut toujours se faire vers un myélome multiple s'il s'agit d'une IgG ou d'une IgA ou vers une lymphopathie maligne, surtout s'il s'agit d'une IgM. De cette définition, le MGUS est le diagnostic le plus probable de notre patient en prenant en considération l'exploration biochimique après l'utilisation du bêtamercaptoéthanol (BME) à l'immunofixation. L'utilisation du BME lors de la suspicion de la présence d'immunoglobulines monoclonales polymérisées permet de couper les ponts disulfures et d'obtenir une molécule monomérique et finalement d'homogénéiser sa mobilité électrophorétique [3, 4]. Les résultats du bilan hématologique caractérisé par une anémie et l'absence de plasmocytose, nous ont conduits à suggérer la reprise des bilans à visée diagnostique et étiologique. La disparition du pic monoclonal à l'électrophorèse a été constatée de façon concomitante à la disparition du syndrome inflammatoire. L'instabilité du double pic monoclonal à l'électrophorèse nous permet d'exclure une MGUS. Une infection aiguë peut être à l'origine de cette gammopathie monoclonale transitoire, correspondant à une hyperstimulation antigénique due à des infections virales, infections bactériennes ou parasitaires. La présence de deux pics étroits lors de la première exploration biochimique à l'électrophorèse correspondant à une IgM kappa à l'immunofixation et non à une double IgM kappa nous amène à penser que le deuxième pic de l'électrophorèse non observé à l'immunofixation correspondrait probablement à la CRP et/ou au fibrinogène, en corrélation avec la manifestation du syndrome inflammatoire. Les données de la littérature notent que la présence sur le tracé de petits pics dans la zone des gammaglobulines sans que l'immunofixation ne mette en évidence d'immunoglobuline monoclonale, la position des pics visibles en particulier s'il existe une hypogammaglobulinémie, l'observation de l'échantillon et l'interprétation du reste du bilan biologique du patient peuvent signifier

une CRP élevée [5-8]. Nous avons conclu que dans le cas de notre patient, il s'agit de la CRP car elle a une valeur supérieure à 300 mg/L et que sa baisse coïncide avec la disparition du pic à l'électrophorèse. La CRP est une protéine de l'inflammation à cinétique très rapide. La concentration plasmatique augmente dès la 6^e heure et peut varier d'un facteur 10 à 400. Du fait d'une demi-vie courte de 6 h, la CRP redevient rapidement normale dès la fin de la réaction inflammatoire [5]. La réalisation d'une immunofixation anti-CRP qui mettrait en évidence une bande au même niveau de migration que celle observée dans le couloir révélant les protéines totales, confirmerait la responsabilité de la CRP dans l'anomalie du profil électrophorétique mise en évidence chez le patient [5]. L'intensité de la fraction gammaglobulinique dans une gammaglobulinémie peut masquer la CRP, alors qu'une hypogammaglobulinémie favorise sa détection. L'apparition de la CRP sur les tracés électrophorétiques s'explique par sa grande amplitude de variation lors du syndrome inflammatoire. À la différence des autres protéines de l'inflammation, sa concentration peut se trouver multipliée par un facteur 100 et plus, devenant ainsi détectable par des techniques de plus en plus résolutive. Certaines observations montrent également que la position de la CRP sur le tracé varie en fonction de la position du dépôt sur le gel, ce qui peut expliquer des différences de profil pour un même patient, ou entre deux patients dont les taux de CRP sont élevés et comparables [5]. Lorsqu'il existe un reliquat de fibrinogène (analyse d'un plasma ou du sérum d'un patient sous traitement anticoagulant), un pic surnuméraire apparaît au début de la zone gamma, simulant un pic monoclonal [7].

Conclusion

La confrontation des résultats du bilan biologique nous a permis d'exclure une gammopathie monoclonale. La mise en œuvre de méthodes électrophorétiques plus résolutive nous permet de diagnostiquer des dysglobulinémies de plus en plus discrètes, et de plus en plus précocement, d'où

un gain indiscutable pour le diagnostic et le suivi des patients. Parallèlement, nos critères d'interprétation doivent aussi évoluer, prendre en compte les interférences induites par des techniques plus résolutive et éviter les examens complémentaires inutiles et coûteux : la signalisation d'une anomalie reliée de façon probable à l'augmentation de la CRP, un contrôle du profil électrophorétique à distance du syndrome inflammatoire. . . La diminution de la concentration de la CRP s'accompagnera alors de la disparition de la bande homogène et permettra ainsi l'élimination d'une gammopathie monoclonale

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

Références

1. Maud J. Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Rev Rhum* 2008 ; 75 : 358-61.
2. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, *et al.* Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders : a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003 ; 121 : 749-57.
3. Ghraïri N, Bouakkez H, Dahmouni A, Nahdi I, Mechmeche L, Boughnim L, *et al.* Différents problèmes en immunofixation électrophorèse. *IBS* 2009 ; 24 : 100-3.
4. Onraed B, Nguyen M, Lerche B, Hennache B. Difficultés d'interprétation de l'immunofixation. *Ann Biol Clin* 2004 ; 2 : 103-9.
5. Onraed B, Faucompre JL, Hennache B. Difficultés d'interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques : cas de la protéine C réactive. *Ann Biol Clin* 1999 ; 57 : 224-8.
6. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, *et al.* Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin* 2006 ; 64 : 367-80.
7. Le Carrer D, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. *Spectra Biologie* 2005 ; 146 : 47-52.
8. Gay-Bellile C, Bengoufa D, Houze P, Le Carrer D, Benlakelal M, Bousquet B, *et al.* Automated multicapillary electrophoresis for analysis of human serum proteins. *Clin Chem* 2003 ; 49 : 1909-15.