

MYELOME MULTIPLE COMPLIQUÉ D'UNE AMYLOSE AL AVEC MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES CHEZ UNE FEMME DE 58 ANS SUIVIE AU SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE DE DAKAR.

MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY AL AMYLOIDOSIS WITH SYSTEMIC MANIFESTATIONS IN A 58-YEAR-OLD WOMAN FOLLOWED AT THE CLINICAL HEMATOLOGY DEPARTMENT IN DAKAR

KEITA M^{1,2*}, KANE BS^{5,6}, SECK M^{1,2,3}, DIALLO AB^{1,2}, BOUSSO ES⁴, TOURÉ SA^{1,2,3}, GUEYE SM^{1,2},
DIENG F^{1,2}, DIENG N⁴, FAYE BF^{1,2,3}, DIOP S^{1,2,3}.

1 Centre National de Transfusion sanguine, Dakar, Sénégal

2 Service d'hématologie clinique, CNTS, Dakar, Sénégal

3 Service d'hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

4 Service d'hématologie clinique, Hôpital Principal de Dakar, Sénégal

5 Service de médecine interne, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

6 Service de médecine interne, Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal

Résumé

Les amyloses sont un groupe rare et hétérogène de maladies qui se caractérisent par le dépôt de protéines anormalement repliées dans les tissus. Le diagnostic précoce de l'amylose continue de poser un défi important et nécessite la participation de nombreuses spécialités cliniques et de laboratoire. La détermination du type de protéine est impérative avant qu'un traitement spécifique puisse être mis en place. L'atteinte cardiaque est à l'origine de la plupart des décès. Le myélome multiple est une cause non rare d'amylose AL. Nous rapportons le cas d'une patiente de 58 ans chez qui le diagnostic d'amylose AL a été posé au cours du suivi pour un myélome multiple

Mots-clés : Amylose AL, myélome multiple, chaînes légères, Afrique subsaharienne.

Summary

Amyloidosis is a rare and heterogeneous group of diseases characterized by the deposition of abnormally folded proteins in tissues. Early diagnosis of amyloidosis remains a major challenge, requiring the involvement of many clinical and laboratory specialties. Determination of protein type is imperative before specific treatment can be initiated. Cardiac involvement is the cause of most deaths. Multiple myeloma is a not uncommon cause of AL amyloidosis. We report the case of a 58-year-old female patient diagnosed with AL amyloidosis during follow-up for multiple myeloma.

Keywords: AL amyloidosis, multiple myeloma, light chains, sub-Saharan Africa.

INTRODUCTION

Les amyloses sont des maladies rares qui appartiennent aux maladies de surcharge mais également aux maladies du repliement protéique. Elles sont causées par le dépôt extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles pathologiques dans les organes et les tissus pouvant ainsi entraîner leur dysfonctionnement. Il existe actuellement 31 protéines qui peuvent être précurseurs de la pathologie amyloïde. Les précurseurs les plus fréquemment identifiés sont les chaînes légères d'immunoglobulines à l'origine de l'amylose AL (ou immunoglobulinique), la protéine inflammatoire sérum amyloïde A (SAA) à l'origine de l'amylose AA (ou inflammatoire) et la transthyrétine (ou pré albumine) à l'origine de l'amylose ATTR (forme mutée) et de l'amylose sénile (SSA) (forme non mutée de la transthyrétine) [1]. Par ailleurs, le myélome multiple (MM), caractérisé

par la prolifération maligne d'un seul clone de plasmocytes produisant une immunoglobuline monoclonale, est sans doute une cause d'amylose AL [2].

L'amylose AL (A pour amylose et L pour chaînes légères d'immunoglobuline) est une pathologie grave (médiane de survie d'un an sans traitement), se manifestant par des atteintes d'organes très variées et parfois sévères. L'évolution des traitements ces dernières années a permis une amélioration majeure du pronostic, conditionnée par une prise en charge rapide avant la constitution d'atteintes sévères, en particulier cardiaque. Un diagnostic précoce est donc un facteur majeur pour le pronostic des patients atteints et les généralistes sont en première ligne pour le faire.

Les amyloses seraient rares en Afrique subsaharienne. Si on exclut les séries africaines autopsiques, moins

Correspondance : Mohamed Keita, Service d'hématologie clinique, CNTS, Dakar, Sénégal, BP 5002 Dakar-Fann, Tel: +221 78 381 62 34, Email : mohamedkeita21520122017@gmail.com

Soumis le 05-10-2023

Révisé le 23-02-2024

Accepté le 21-09-2024

d'une centaine de cas d'amyloses ont été rapportés [3].

Nous rapportons une observation d'amylose AL révélée par une atteinte systémique et discutons ses particularités.

PRESENTATION DU CAS

Il s'agissait d'une patiente de 58 ans, suivie dans le service d'hématologie clinique du Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar depuis 2013 pour un myélome multiple symptomatique dont la base diagnostique était une plasmocytose médullaire à 34 %. De plus, elle présentait des critères de mise sous traitement notamment une anémie à 9,8 g/dl ainsi que de multiples lésions ostéolytiques à la tomодensitométrie dorso lombaire. Par ailleurs l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires avait mis en évidence un pic monoclonal de type Kappa. Sur le plan thérapeutique, elle avait reçu plusieurs lignes de chimiothérapie depuis le diagnostic qui étaient intercalées de phases de surveillance sans traitement de fond. Au décours de neuf ans de suivi, elle a été reçue pour asthénie physique, œdème des membres inférieurs dans un contexte d'altération de l'état général qui aurait évolué deux mois avant son admission. L'examen d'entrée avait objectivé : un syndrome anémique mal toléré sur le plan hémodynamique avec une tachycardie régulière à 120 battements par minute, un souffle systolique diffus à tous les foyers d'auscultation cardiaque d'allure fonctionnelle ; un syndrome œdémateux de type rénal avec une protéinurie à deux croix retrouvées à la bandelette urinaire. Il existait un syndrome du canal carpien bilatéral avec une hypertrophie de la face palmaire du poignet (figure 2 D, E), des papules périorbitaires, une macroglossie qui laissait les empreintes des dents. Les épaules étaient douloureuses à la mobilisation avec une hypertrophie du galbe avec le signe de l'épaulette (figure 2 A et B), une asymétrie mammaire sans écoulement (figure 2 C). En outre, elle présentait un syndrome sec oculo-buccal confirmé par le test de Schirmer et celui de la quantification du flux salivaire. L'électrocardiogramme avait mis en évidence un micro voltage dans les dérivations périphériques et des ondes Q dans les dérivations précordiales. L'échographie cardiaque n'avait pas été réalisée. La protéinurie des 24 heures était à 5 g sans hématies au compte d'Addis. L'échographie de l'arbre urinaire avait objectivé des reins de tailles augmentées sans perte de la différenciation cortico médullaire. L'échographie des articulations avait objectivé une infiltration hypoéchogène bilatérale des parties molles des deux épaules et du canal carpien. La biopsie des glandes salivaires accessoires avec étude immunohistochimique avait mis en évidence des dépôts amorphes colorés par

le rouge Congo en microscopie optique (figure 1 B) et présentant un dichroïsme et une biréfringence jaune/vert en lumière polarisée ; ces dépôts étaient anti chaînes légères Kappa positif. Le diagnostic d'une amylose AL secondaire à un myélome avait été retenu avec une atteinte systémique (rénale, cardiaque, neurologique périphérique et rhumatologique). Elle a reçu un traitement symptomatique ainsi qu'une polychimiothérapie associant le bortézomib, la cyclophosphamide et la dexaméthasone (Cyclophosphamide : 300 mg/ m²/ jour en intraveineuse à J1-J8-J15 ; Bortézomib : 1,3 mg/m²/jour en sous cutanée à J1-J8-J15-J22 ; Dexaméthasone : 40 mg en intraveineuse J1-J8-J15-J22). Après deux semaines de traitement, l'évolution a été marquée par l'aggravation du tableau clinique avec un syndrome d'insuffisance cardiaque globale suivie du décès.

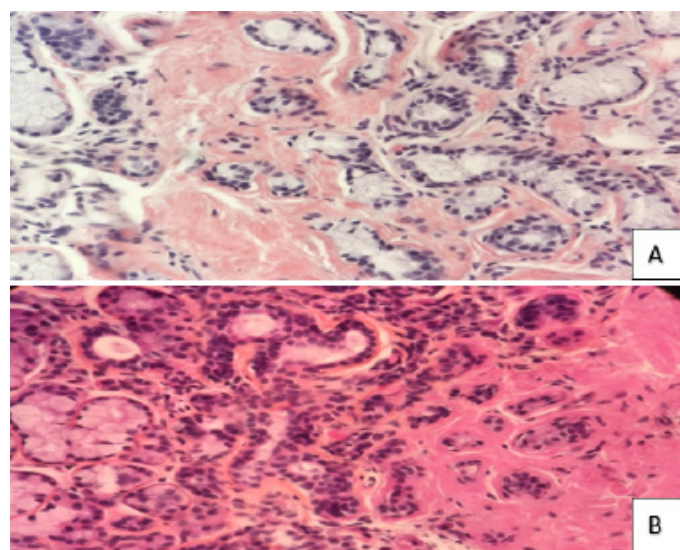


Figure 1 : Biopsie d'une glande salivaire accessoire chez une patiente atteinte d'un myélome. HES (A) et rouge Congo (B), X400





Figure 2 : Manifestations cliniques de l'amylose AL chez notre patiente

A : Signe de l'épaulette (vue de face)

B : Signe de l'épaulette (vue de profil)

C : Asymétrie mammaire probablement liée à une infiltration amyloïde

D, E : Syndrome du canal carpien

DISCUSSION

L'amylose AL est le plus souvent primitive mais peut compliquer une hémopathie maligne évoluant le plus souvent sur un mode indolent comme le montre le cas de notre patiente de la soixantaine qui était suivie pour un myélome multiple [4].

Après neuf ans de suivi, notre patiente a consulté pour des signes d'atteinte rénale, cardiaque, neurologique et musculosquelettique. D'après la littérature, la présentation clinique de l'amylose AL est très variable et parfois d'emblée systémique. Les atteintes rapportées sont rénales (syndrome néphrotique, insuffisance rénale), digestives (macroglossie, hépatomégalie, splénomégalie, ascite, diarrhée chronique), articulaires (polyarthrite), cardiaques (péricardite, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie réfractaire aux digitaliques et aux diurétiques), pulmonaires (pneumopathie interstitielle, pleurésie), neurologiques (syndrome du canal carpien bilatéral, multinevrite, paraparésie), et cutanées (purpura des paupières, lésions nodulaires, papules) [5]. Ce polymorphisme clinique rend indispensable les examens paracliniques. L'échographie articulaire a permis de montrer chez notre patient une infiltration non spécifique, hypoéchogène bilatérale des parties molles des deux épaules et du canal carpien. La réalisation d'une IRM articulaire nous aurait donné une cartographie plus nette de ces dépôts articulaires.

Notre patiente présentait une nette macroglossie qui laissait paraître les empreintes des dents. Cette dernière est la seule spécifique d'une amylose AL [6].

Les atteintes rénales et cardiaques sont les plus fréquemment retrouvées au cours de l'amylose AL (environ 70 % des cas). Cependant des manifestations atypiques de l'amylose AL ont été rapportées par certains auteurs d'où son nom « Amylose AL : une grande simulatrice » [7]. Le diagnostic d'amylose doit être suspecté chez les patients présentant une protéinurie néphrotique non diabétique, une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, une neuropathie non diabétique [8]. Néanmoins, à l'exception des patients ayant une scintigraphie au pyrophosphate positive (et absence de para protéine), le diagnostic d'amylose repose sur la détection tissulaire des dépôts [9]. Les voies d'abord pour la biopsie sont multiples (lèvre, graisse abdominale, ponction biopsie rénal ...) mais on privilégie le prélèvement le moins invasif possible, dans la lèvre ou dans la graisse abdominale, afin de limiter les risques de complication. Ainsi, notre patiente a bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires sans incident. Une étude histologique et l'immunohistochimie de la pièce sur coupes en paraffine avaient permis le typage amyloïde AL même si la spectrométrie de masse s'est imposée comme la méthode de choix pour le typage des protéines amyloïdes, en particulier sur coupes en paraffine [10]. Plus récemment, l'application de l'immunofluorescence en coupe de paraffine a été rapportée comme supérieure à l'immunohistochimie de routine en coupe de paraffine, en particulier pour la détection de l'amylose AL [11]. La présentation clinique pourrait faire errer le diagnostic vers le syndrome de Gougerot Sjogren (SGS) : syndrome sec, signes généraux, arthralgies mais la biopsie et la négativité des marqueurs immunologiques ont permis de redresser le diagnostic. L'amylose fait partie des critères d'exclusion du SGS selon les critères ACR/EULAR du SGS.

Notre patiente était décédée dans un tableau clinique d'insuffisance cardiaque globale. Le principal déterminant de l'issue de l'amylose est l'étendue de l'atteinte cardiaque dont la définition précise a évolué au cours des trois dernières décennies [12]. Des études ont montré que l'amylose cardiaque est associée à un taux de mortalité élevé, un long délai entre les premiers signes et le diagnostic mais un court intervalle entre le diagnostic et le décès. Ainsi une évaluation approfondie doit être effectuée, comprenant une histoire détaillée, un examen physique complet, des tests de laboratoire et des études d'imagerie cardiovasculaire. Les tests de détection de la troponine T sérique et du N-terminal pro-brain natriuretic (NT-pro BNP) sont largement disponibles et sont de puissants prédicteurs de la survie des patients [13]. Le but de la chimiothérapie au cours de l'amylose AL est la normalisation du taux de chaînes légères impliquées. Il est important de souligner qu'une fois que l'amylose AL est confirmée,

les patients doivent être envisagés pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (seule une minorité est éligible) ou des essais de chimiothérapie systémique. Les agents actifs comprennent les corticostéroïdes (dexaméthasone, prednisone), les agents alkylants (Méphalan, cyclophosphamide), les médicaments immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib) et le daratumumab [12]. Notre patiente avait débuté le premier cycle de chimiothérapie suivant le protocole VCD ; le décès est survenu après une semaine de traitement. Ce dernier pourrait être expliqué par l'étendue des dépôts amyloïdes notamment au niveau cardiaque et le retard diagnostic.

CONCLUSION

L'étude de ce cas clinique nous a permis de constater que l'amylose est une pathologie sous diagnostiquée. Ceci est le reflet de la variabilité clinique conduisant à une errance diagnostique. L'atteinte cardiaque est redoutable puisqu'elle est responsable de la plupart des décès liés à l'amylose. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de première intention ; la chimiothérapie vise à réduire le clone plasmocytaire. De nouvelles traitements ont été proposés pour augmenter la clairance des chaînes légères.

REFERENCES

- [1] **Magy-Bertrand N.** Actualités sur les amyloses. *La Revue de Médecine Interne* 2016;37:529–35. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.029>.
- [2] **MacDougall KN, Rafay Khan Niazi M, Rehan M, Xue W, Dhar M.** Immunoglobulin D Multiple Myeloma: A Rare Variant. *Cureus* 2022. <https://doi.org/10.7759/cureus.21912>.
- [3] **LekpaFK, NdongoS, PouyeA, TiendrebeogoJW, Ndao AC, Ka MM,** et al. Amyloidosis in sub-Saharan Africa. *Médecine et Santé Tropicales* 2012;22:275–8. <https://doi.org/10.1684/mst.2012.0085>.
- [4] **Picken MM.** The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol* 2020;143:322–34. <https://doi.org/10.1159/000506696>.
- [5] **Diallo S, Diouf B, Ka F,** et al. Amylose AL chez le noir africain : A propos de 4 cas Senegalais. 2008.
- [6] **Jacobs P, Sellars S, King HS.** Massive macroglossia, amyloidosis and myeloma. *Postgraduate Medical Journal* 1988;64:696–8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.64.755.696>.
- [7] **Salvador B, Cypierre A, Allenbach Y, Liozon E, Fauchais AL, Ly KH,** et al. Amylose AL : une autre grande simulatrice. *La Revue de Médecine Interne* 2019;40:A167. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.220>.
- [8] **Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN,** et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>.
- [9] **Flaherty KR, Morgenstern R, Pozniakoff T, DeLuca A, Castano A, Maurer MS,** et al. 99mTechnetium pyrophosphate scintigraphy with cadmium zinc telluride cameras is a highly sensitive and specific imaging modality to diagnose transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2020;27:371–80. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01831-8>.
- [10] **Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD,** et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021;268:2109–22. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>.
- [11] **GonzalezSuarezML, ZhangP, NasrSH, Sathick IJ, Kittanamongkolchai W, Kurtin PJ,** et al. The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry. *Kidney International* 2019;96:1005–9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.027>.
- [12] **Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment: GERTZ. *Am J Hematol* 2018;93:1169–80. <https://doi.org/10.1002/ajh.25149>.
- [13] **Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK,** et al. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 2012;119:1117–22. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-370031>.