

Dysglobulinémie monoclonale non myélomateuse du sujet âgé

Capacité de gériatrie 2008

Dr Hafsaoui (CCA med int)

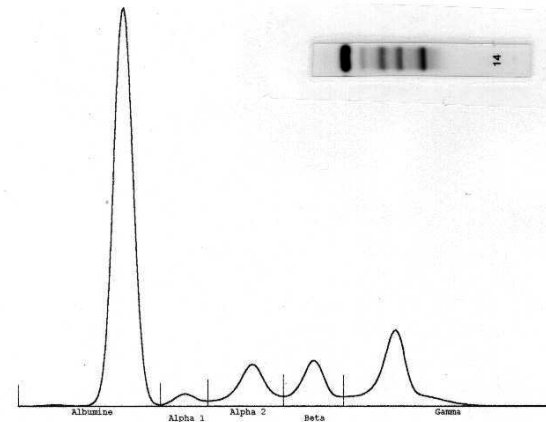
ÉPIDÉMIOLOGIE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

NOSOLOGIE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

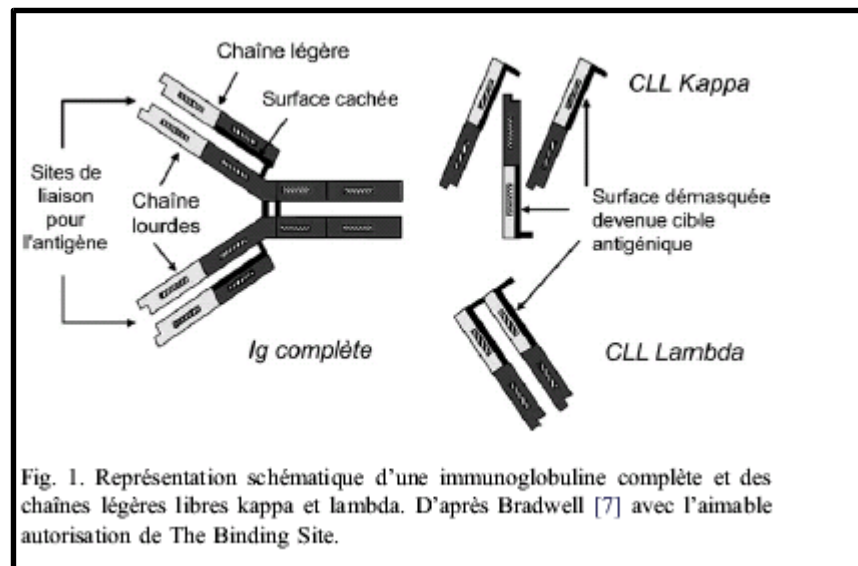
ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

FACTEURS PRÉDICTIFS DE TRANSFORMATION MALIGNNE

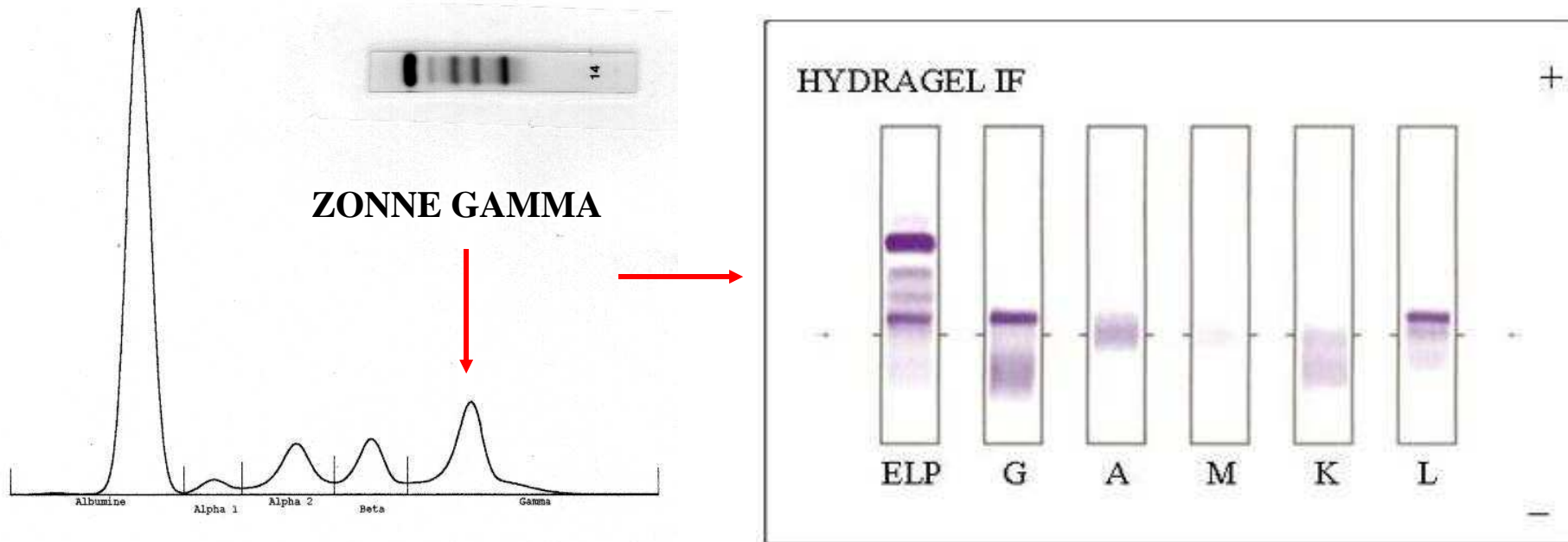
SURVEILLANCE DES GMSI



Définition : immunoglobulinémie monoclonale = découverte dans sang ou urine d'une Ig
Caractérisée par une seul type de chaîne lourde H et un seul type de chaîne légère L
Cette IG est parfois incomplète



MISE EN EVIDENCE DE LA GAMMAPATHIE MNOCLONALE



Électrophorèse des protéines Sériques

Ig monoclonale migre = pic à base étroite dans la Région gamma le plus souvent mais parfois pas de pic
Ou augmentation homogène zonz gama

Immunofixation

(après séparation électrophorétique
Dans le sérum et les urines pour la
Détection de la protéinurie de
Bence-jones)

CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE (1):

- Liés à hémopathie lymphoïde B maligne
 - Douleur os, ADP, SMG, pancytopénie, hyperlymphocytose, IR et hypercalcémie
- Liés propriétés physico-chimiques Ig
 - Sd hyperviscosité, augmentation VS, agglut froide et cryoglobulinémie
- Propriétés Ac Ig monoclonale
 - Neuropathie périph, AHAI, PTAI, ACC, réaction sérologique AN
- Signes généraux
- Bilan d'une augmentation de la VS souvent > 50mm pour une dysglobulinémie « maligne »

CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE, DIVERSES, SOUVENT FORTUITE (2) :

- Multiplication des analyses électrophorétiques (EPP)
- Amélioration de la qualité des EPP, Augmentation de leur résolution : mise en évidence d'Ig monoclonales minimales < 1g/l
- Vieillesse de la population : augmentation de la prévalence avec l'âge :
 - **1% dans la pop général**
 - **6,7% entre 80 et 90 ans**
 - **19% quand âge > 90 ans**

Table 3. Prevalence of MGUS According to Age Group and Sex among Residents of Olmsted County, Minnesota.

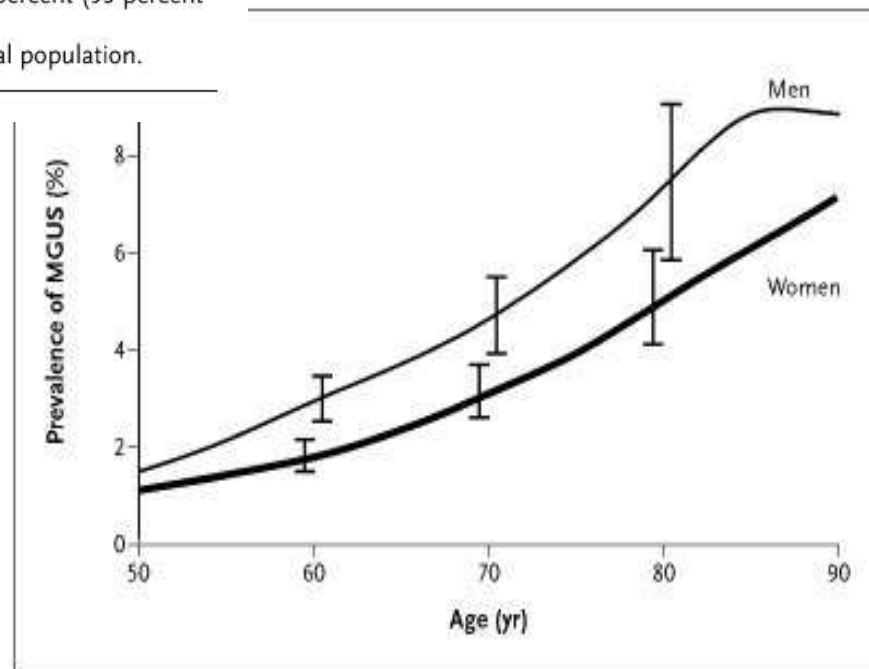
Age	Men	Women	Total
	number/total number (percent)*		
50–59 yr	82/4038 (2.0)	59/4335 (1.4)	141/8373 (1.7)
60–69 yr	105/2864 (3.7)	73/3155 (2.3)	178/6019 (3.0)
70–79 yr	104/1858 (5.6)	101/2650 (3.8)	205/4508 (4.6)
≥80 yr	59/709 (8.3)	111/1854 (6.0)	170/2563 (6.6)
Total	350/9469 (3.7)†	344/11,994 (2.9)†	694/21,463 (3.2)†‡

* The percentage was calculated as the number of patients with MGUS divided by the number who were tested.

† Prevalence was age-adjusted to the 2000 U.S. total population as follows: men, 4.0 percent (95 percent confidence interval, 3.5 to 4.4); women, 2.7 percent (95 percent confidence interval, 2.4 to 3.0); and total, 3.2 percent (95 percent confidence interval, 3.0 to 3.5).

‡ Prevalence was age- and sex-adjusted to the 2000 U.S. total population.

KYLE RA NEJM 2006



ETIOLOGIES DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Tableau 3
Etiologies des gammopathies monoclonales identifiées

	Rennes	Blois
	Nombre (pourcentage)	Nombre (pourcentage)
GMSI	674 (64,1)	995 (77,6)
Myélome	148 (14,1)	155 (12,1)
Waldenström	91 (8,7)	56 (4,4)
Lymphome	44 (4,2)	41 (3,2)
LLC	22 (2,1)	23 (1,8)
Amylose	9 (0,9)	4 (0,3)
Plasmocytome	3 (0,3)	2 (0,2)
Autres	34 (3,2)	6 (0,5)
Pas de diagnostic	26 (2,5)	

Grobois et COLL rev med int 2007

Hémopathie maligne:

Ig G et Ig A

Dyscrasies plasmocytaires malignes

Myélome multiple

Ig M

Syndrome lymphoprolifératif malin

Maladie de Waldenström

Lymphome malin

Leucémie lymphoïde chronique

Gammapathie monoclonale associée à une pathologie non lymphoïde

- Infection (VIH, VHC, infections chroniques)
- Maladie hépatique chronique
- Maladie auto-immune
- Déficit immunitaire
- Néoplasie

GAMMAPATHIE MONOCLONALE ASSOCIEES AUX MALADIES AUTO-IMMUNES

Polyarthrite rhumatoïde	3,7 %
Lupus, SGS	2,2 – 3,3 %
Spondylarthrite ankylosante	1,3 %
Horton, ...	

DEFINITION DES GMSI

- **Absence d'arguments cliniques ou biologiques pour :**

Myélome

Maladie de Waldenström

Amylose

Autre hémopathie

- **Taux du composant monoclonal inférieur à 30 g/l**

- **Protéinurie de Bence-Jones négative ou inférieure à 1 g/24 h**

- **Calcémie, créatininémie, hémogramme normaux**

+/- Plasmocytose médullaire inférieure à 10 %

+/- Absence de lésions osseuses

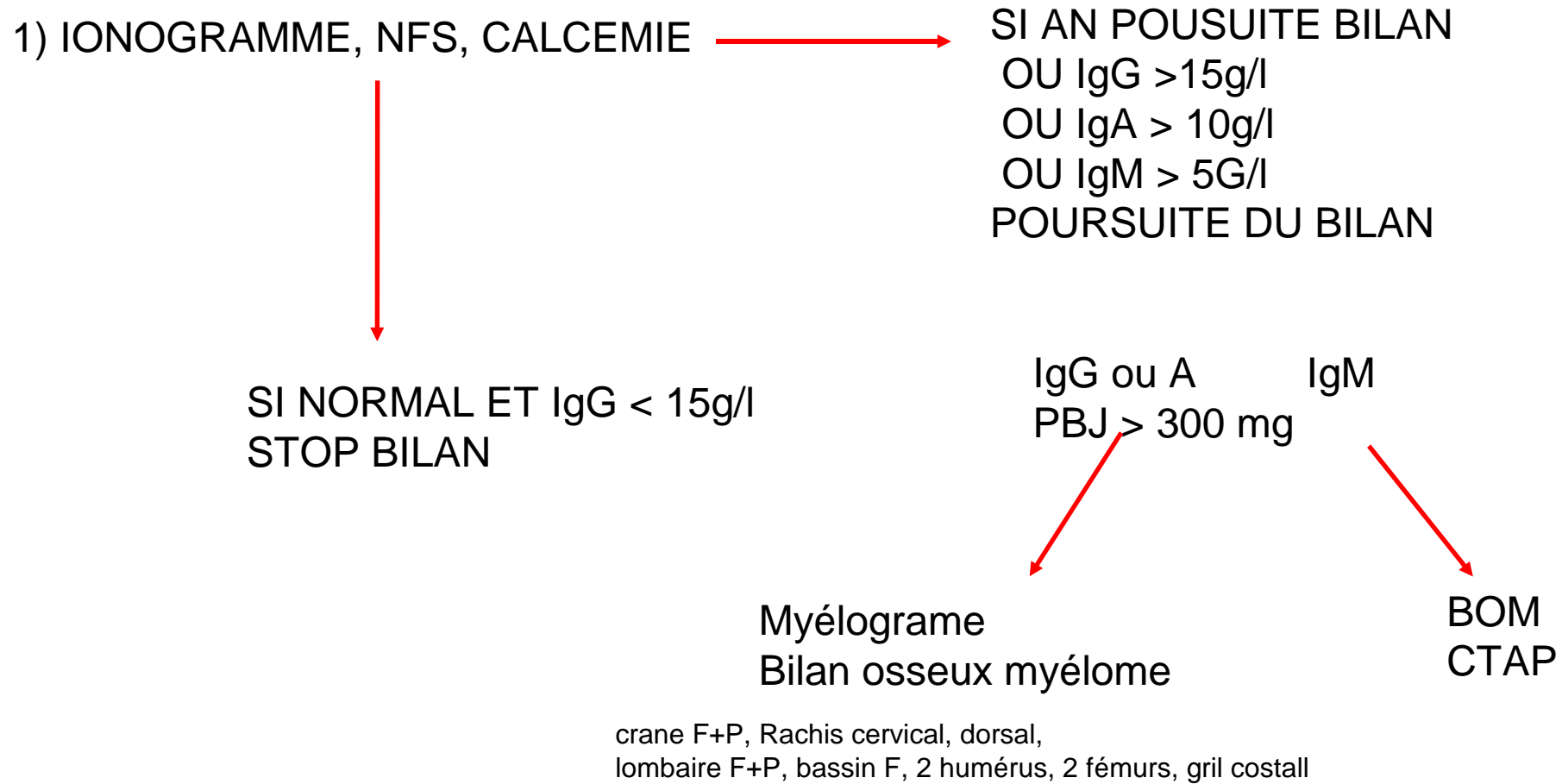
ENQUÊTE ETIOLOGIQUE (1)

Interrogatoire et examen clinique +++
recherche de signes cliniques orientant vers
une **hémopathie maligne** :

- asthénie,
- sueurs nocturnes,
- douleurs osseuses,
- adénopathies,
- splénomégalie,
- hépatomégalie,...
- neuropathie et atteinte cutanée
(POEM Sd)

ENQUÊTE ETIOLOGIQUE (2)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

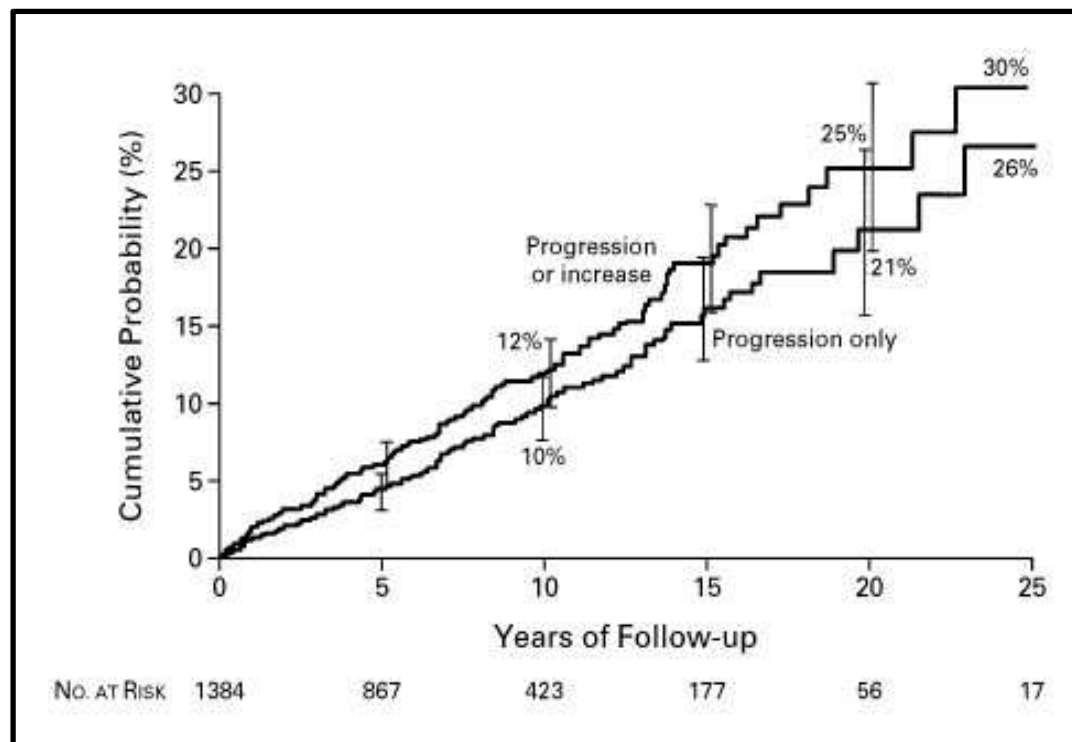


D'après Grobois et col rev med int 2007

Facteurs prédictifs de la transformation maligne des GMSI:

- Isotype : Ig G < IgA < IgM
- Taux du composant monoclonal > 15g/l
- Rapport kappa/lambda AN
- Plasmocytose médullaire > 5%
- Âge < 65ANS

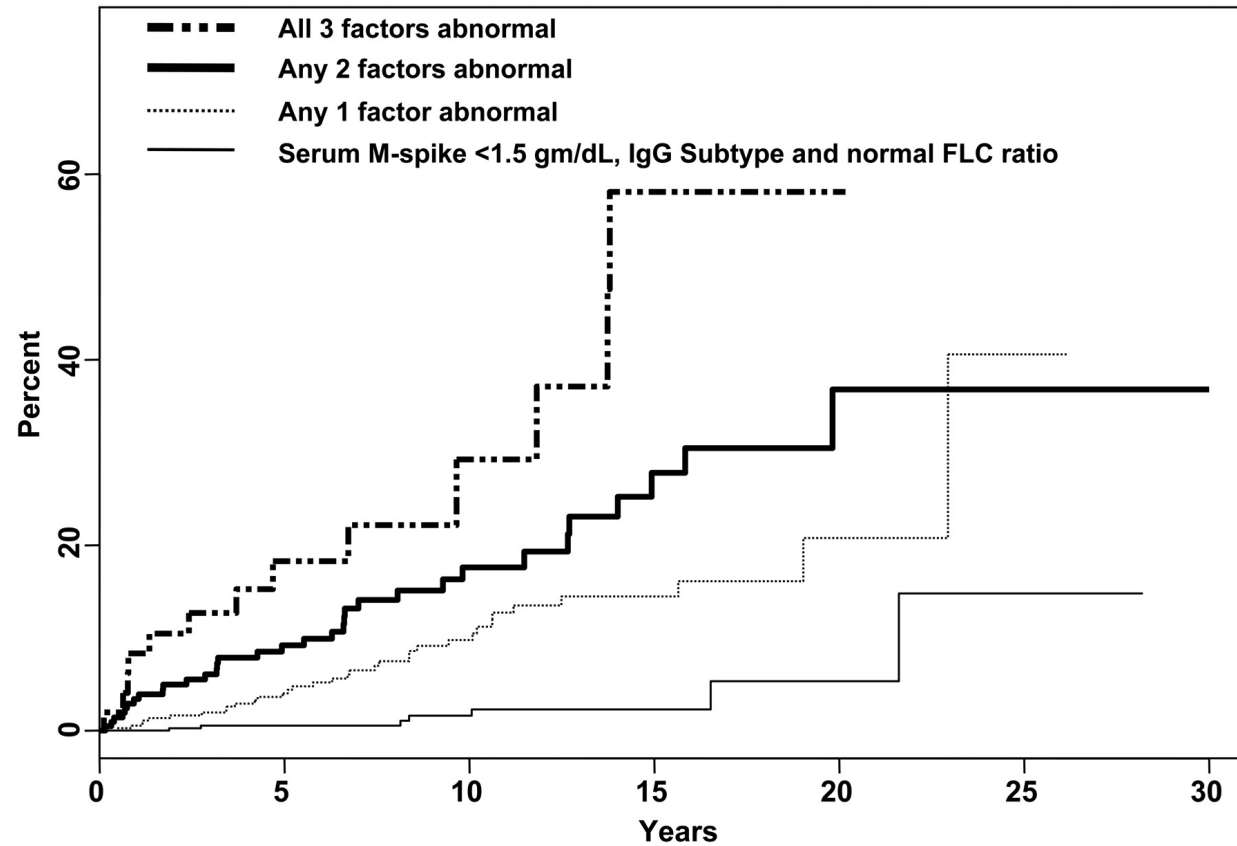
Mayo Clinic
1384 MGUS
Dg 1960-1994
Age médian 72 ans
KYLE RA 1993



RISQUE TRANSFORMATION 1% PAR AN ET PERSISTE AVEC LE TEMPS

Évolution en fonction du temps d'une GMSI en fonction des FDR

- rapport des chaînes légères dans le sang
- Ig > 15g/l
- Ig M ou A



Rajkumar, S. V. et al. Blood 2005;106:812-817

SURVEILLANCE

- 1^{ière} année tous les 6 mois
- Puis tous les ans :
 - Clinique
 - Bio : NFS, calcémie, créatinémie, dosage pondéral Ig

Absence de consensus de surveillance d'une GMSI adapter en fonction :

- de l'age,
- du sous type d'Ig,
- de la valeur du pic
- des Ig polyclonales résiduelles
- +/- du ratio K/L des chaînes légères sériques

Intérêt au diagnostic pour les patients jeunes

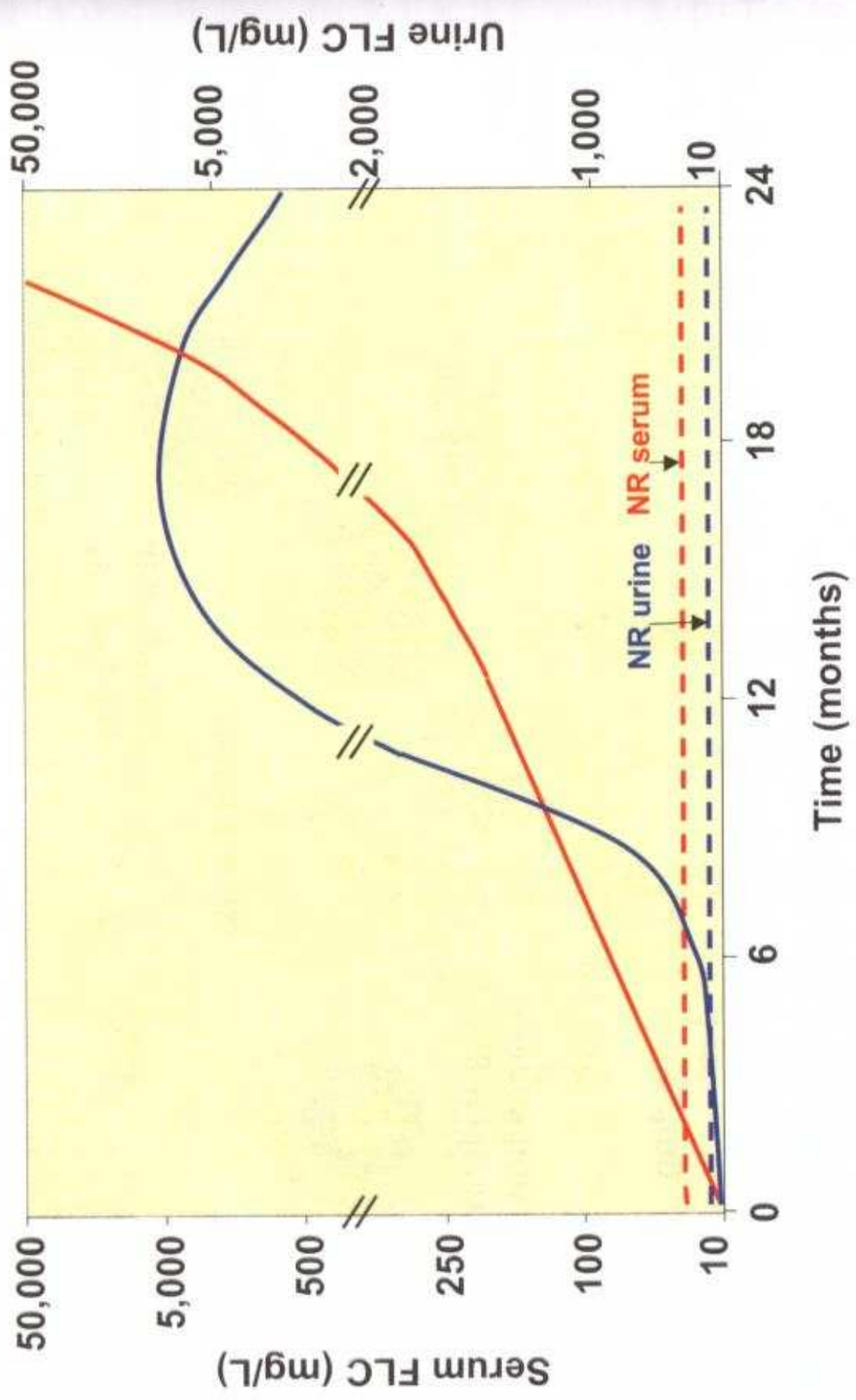
Intérêt si définition d'un consensus de stratégie de surveillance en fonction du risque

CONCLUSION

- **Fréquence du diagnostic d' immunoglobuline monoclonale**
- **Contexte le plus souvent asymptomatique GMSI**
- **Evaluation du risque d'évolution vers une hémopathie maligne**
- **Intérêt limité du myélogramme en pratique au diagnostic**

Examens complémentaires :

- NFSpq: cytopénies, cellules lymphoïdes circulantes anormales
- Créatinine sérique, CALCEMIE
- Bilan hépatique
- Echo abdo et RP +/- TDM TAP
- LDH
- *Cryoglobulinémie, Test de Coombs, Agglutinines froides, Hémostase, Ac anti-myéline...en fonction du contexte*



Multiple Myeloma

- Bone marrow plasma cells $\geq 10\%$,
- Serum and/or urinary monoclonal protein (except in patients with true non-secretory multiple myeloma),
- Evidence of lytic bone lesions, anemia, hypercalcemia, or renal failure that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder.

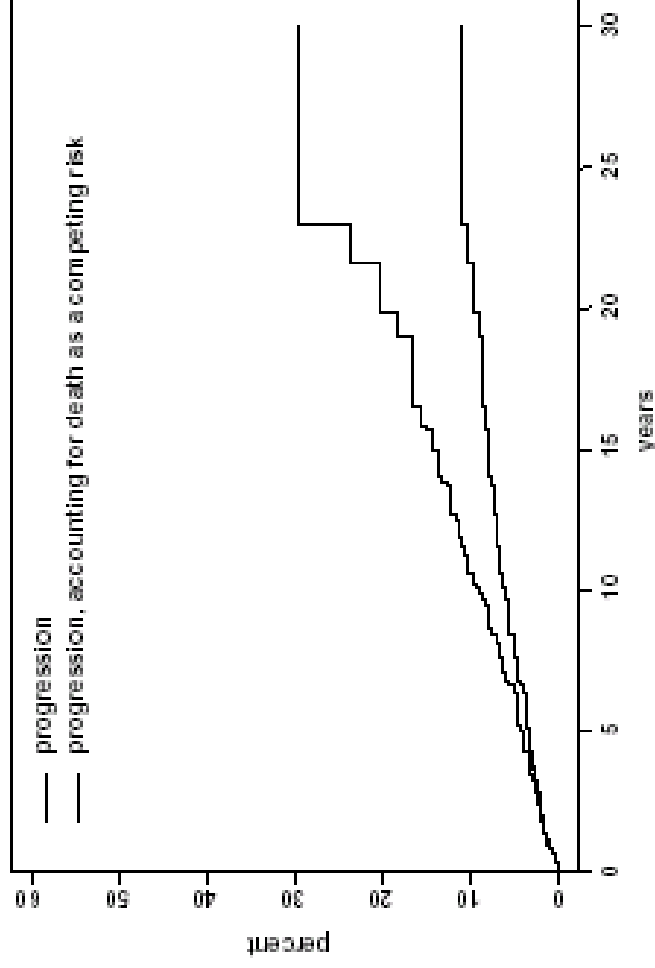


Figure 1 *Risk of Progression to Myeloma or Related Disorder in 1148 patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance.* The upper curve illustrates risk of progression of all patients without taking into account competing causes of death. The lower curve illustrates risk of progression after accounting for other competing causes of death. (This figure was originally published in Blood. Rajkumar SV et al., Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) Blood. 2005; 106:812-817. © the American Society of Hematology).

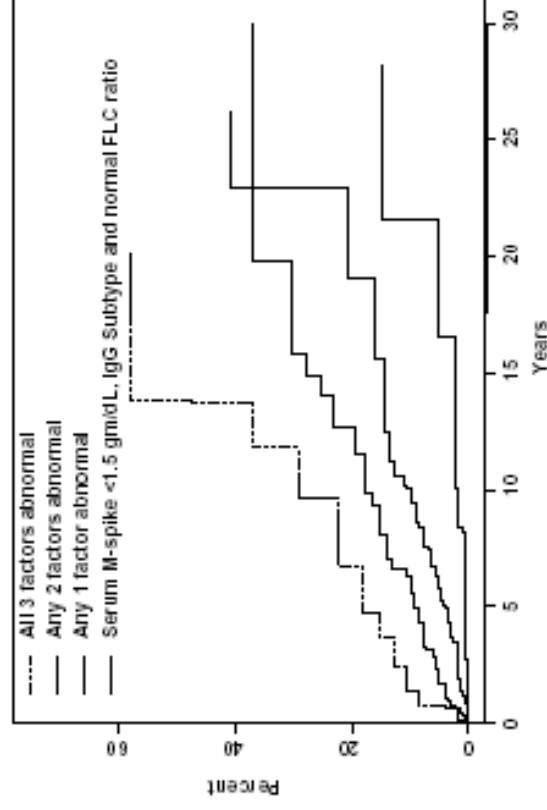


Figure 3 Risk of Progression of MGUS to Myeloma or Related Disorder Using a Risk Stratification Model that Incorporates the Free Light Chain Ratio and the Size and Type of the Serum Monoclonal Protein. The top curve illustrates risk of progression with time in patients with all 3 risk factors, namely an abnormal serum kappa lambda free light chain ratio (<0.26 or >1.65), a high serum monoclonal protein level (≥ 1.5 gm/dL), and non-IgG MGUS; the second gives the risk of progression in patients with any two of these risk factors; the third curve illustrates the risk of progression with one of these risk factors; the bottom curve is the risk of progression for patients with none of the risk factors. (This figure was originally published in Blood. Rajkumar SV et al., Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) Blood. 2005; 106:812-817. © the American Society of Hematology).

Table 2 Risk-Stratification Model to Predict Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Myeloma or Related Disorders.

Risk Group	No. of patients	Relative risk	Absolute risk of progression at 20 years (%)	Absolute risk of progression at 20 years accounting for death as a competing risk (%)
<i>Low-risk</i> (Serum M protein <1.5 gm/dL, IgG subtype, normal FLC ratio (0.26-1.65))	449	1	5	2
<i>Low-Intermediate-risk</i> (Any 1 factor abnormal)	420	5.4	21	10
<i>High-Intermediate-risk</i> (Any 2 factors abnormal)	226	10.1	37	18
<i>High-risk</i> (All 3 factors abnormal)	53	20.8	58	27

This Table was originally published in Blood. Rajkumar SV et al., Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) Blood. 2005; 106:812-817. © the American Society of Hematology.

Table 1. Prevalence of MGUS in Reported Studies.

Location	Age (yr)	No. of Persons Studied	Prevalence of MGUS (%)	Test Used to Identify Monoclonal Protein	Population Based	Reference
Swedish nursing home	≥70	294	3.1	Paper electrophoresis Immunoelectrophoresis	No	Hallen ⁶
Southern Sweden	≥25	6,995	0.9	Paper electrophoresis Immunoelectrophoresis	No	Axelsson et al. ⁷
Finistère, France	≥50	17,968	1.7	Cellulose acetate Immunoelectrophoresis	No	Saleun et al. ⁸
Ragiora, New Zealand	>21	2,192	0.5	Cellulose acetate	No	Carrell et al. ¹²
Northern Minnesota	≥50	1,200	1.2	Cellulose acetate Immunoelectrophoresis	No	Kyle et al. ¹³
North Carolina (1 urban and 4 rural counties)	≥70	816	3.6	Agarose gel Immunofixation	No	Cohen et al. ¹⁴
Large city hospital, United States	Not given	73,630	1.2	Agarose gel Immunoelectrophoresis	No (inpatient)	Vladutiu ⁹
General hospital, Italy	Not given	102,000	0.7	Cellulose acetate Immunoelectrophoresis	No (inpatient)	Malacrida et al. ¹⁰
Provincial hospital, Italy	11 to >75	35,005	2.9	Cellulose acetate Immunofixation	No (inpatient and outpatient)	Aguzzi et al. ¹¹
Olmsted County, Minnesota	≥50	21,463	3.2	Agarose gel Immunofixation	Yes	Current study

Table 3. Prevalence of MGUS According to Age Group and Sex among Residents of Olmsted County, Minnesota.

Age	Men	Women	Total
	<i>number/total number (percent)*</i>		
50-59 yr	82/4038 (2.0)	59/4335 (1.4)	141/8373 (1.7)
60-69 yr	105/2864 (3.7)	73/3155 (2.3)	178/6019 (3.0)
70-79 yr	104/1858 (5.6)	101/2650 (3.8)	205/4508 (4.6)
≥80 yr	59/709 (8.3)	111/1854 (6.0)	170/2563 (6.6)
Total	350/9469 (3.7)†	344/11,994 (2.9)‡	694/21,463 (3.2)†‡

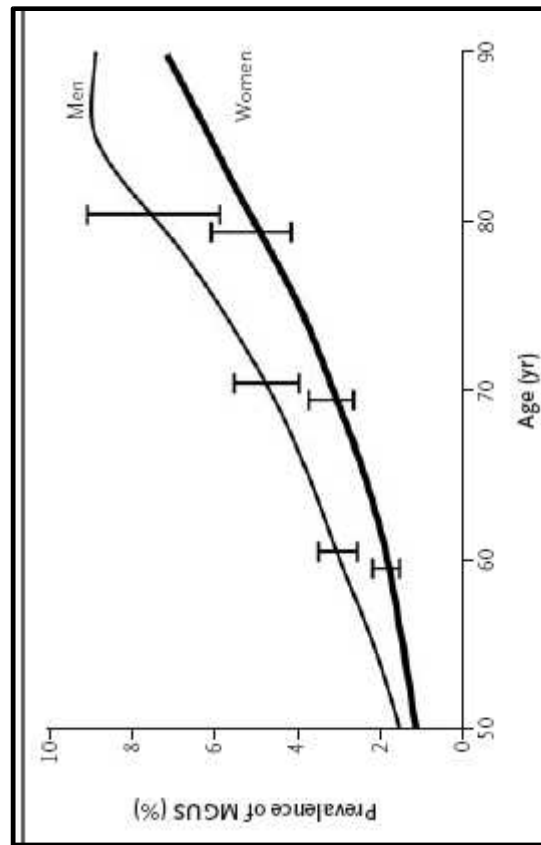


Figure 1. Prevalence of MGUS According to Age. The I bars represent 95 percent confidence intervals. Years of age greater than 90 have been collapsed to 90 years of age.

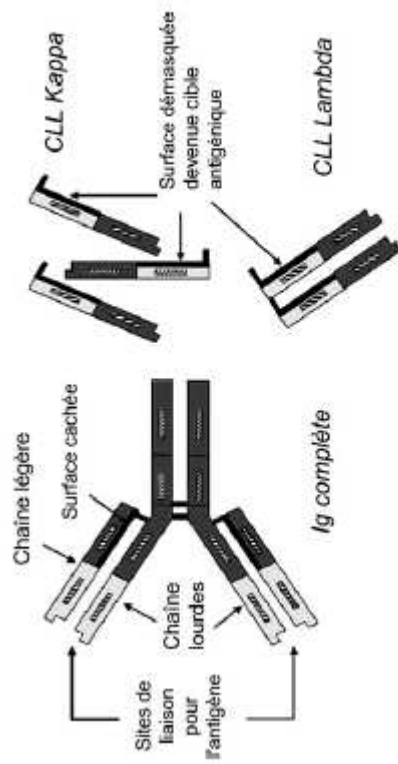


Fig. 1. Représentation schématique d'une immunoglobuline complète et des chaînes légères kappa et lambda. D'après Bradwell [7] avec l'aimable autorisation de The Binding Site.

- le dosage des CLL sériques est un facteur prédictif de la transformation maligne des GMSI. Cependant, sa mesure systématique en cas de GMSI conduirait à un coût important actuellement non justifié. Il faut réserver ce dosage aux GMSI avec facteurs de mauvais pronostic (isotype non IgG, taux de composant monoclonal supérieur à 15 g/l, plasmocytose médullaire supérieure à 5 %) ou au cas de GMSI diagnostiqués chez des sujets de moins de 65 ans .

- **Déterminer le sous type d'Ig monoclonale :**
Immunofixation

Chaîne lourde: IgG, IgA ou IgM

Chaîne légère Kappa > Lambda

- **Estimer le pic d'Ig monoclonale sur l'EPP**

IgG au niveau des Gammaglobulines

IgM et IgA au niveau des Béta2 et/ou
Gammaglobulines

- **Recherche de chaînes légères dans les urines :**

protéinurie des 24h et IEPH urinaire

- **Apprécier les fractions d'Ig polyclonales résiduelles**

Dosage pondéral des Ig (ne pas tenir compte de
la fraction contenant le pic)