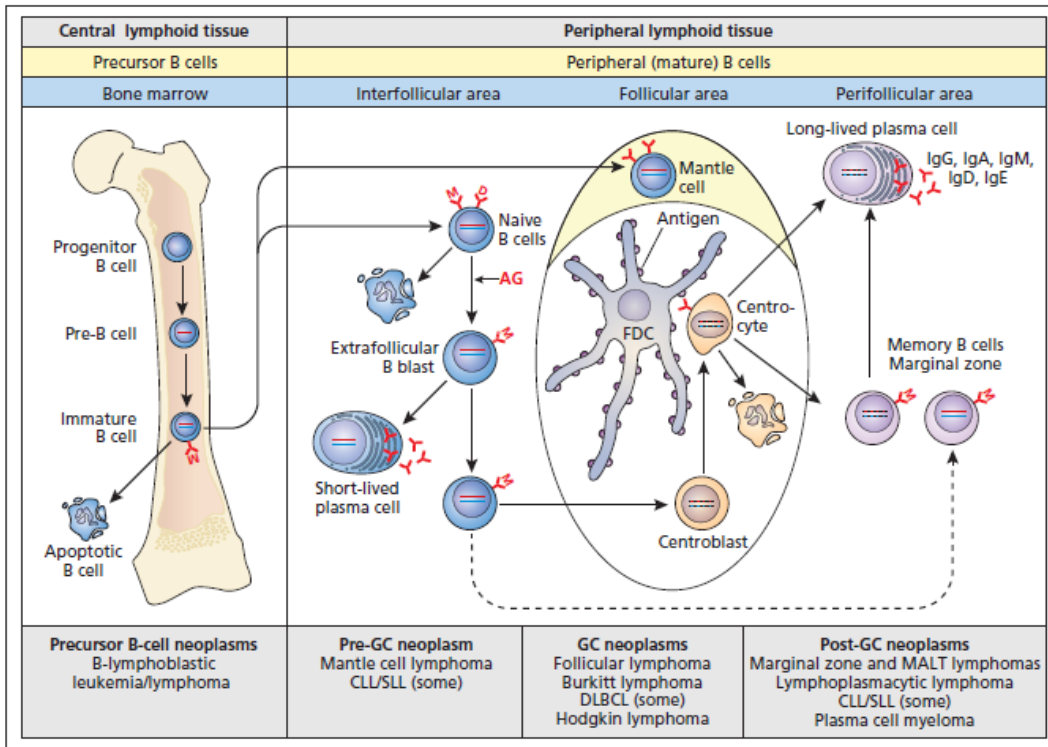


# MGUS et médecine de Famille

Dr Audrey Simon le 26 septembre 2019

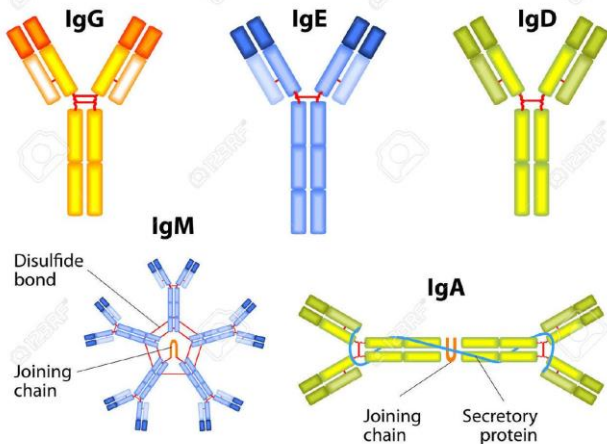


**Figure 21-1** Schematic representation of B-cell differentiation (WHO 2008). CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; GC = germinal center; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue. Reproduced with permission from Harald Stein.

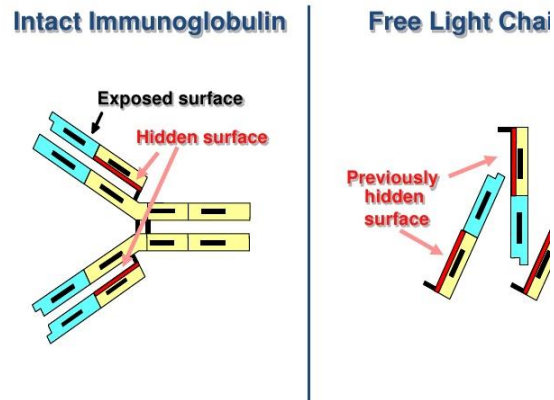
# Définition

- ▶ MGUS: gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- ▶ Prolifération monoclonale d'immunoglobulines: chaîne lourde et chaîne légère, seulement chaînes légères par des plasmocytes monoclonaux.
- ▶ Stade asymptomatique d'une dyscrasie plasmocytaire ou syndrome lymphoprolifératif ou associée à d'autres maladies.

## ANTIBODY CLASSIFICATION



## SERUM FREE LIGHT CHAIN ASSAY



# Histoire naturelle du myélome

<b>MGUS:</b> Monoclonal gammopathy of undetermined Significance	<b>SMM:</b> Smoldering myeloma Ou myélome indolent	<b>MM: Multiple Myeloma</b>
<p>Touche 3.5 % de la population âgée de plus de 50 ans. 5% population de plus de 70 ans. ≤0.3 % de la population de moins de 50 ans.</p> <p>Fréquence plus importante de trouver MGUS patient jeune d'origine africaine.</p> <p>Risque de progression 1% par an.</p> <p>En fonction de:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Type de protéine monoclonale IgG</li><li>-Ratio kappa/lambda N</li><li>-Plasmocytose médullaire &lt;10 %</li></ul>	<p>Risque d'évolution 10 % par an les 5 premières années.</p>	<p>1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année.</p> <p>Le second cancer hématologique après les lymphomes non hodgkinien.</p> <p>Age médian de diagnostic: 66 ans</p> <p>160 000 nouveaux cas et 106 000 décès par an dans le monde.</p> <p>sexe ratio H/F 1.4/1</p>

# IMWG 2014

## Critères et classification des MGUS

- ▶ MGUS non IgM:
  - ▶ Protéine monoclonale ou M-protéine < 30 g/l
  - ▶ Plasmocytose médullaire <10%
  - ▶ Pas atteinte d'organe du à la dyscrasie plasmocytaire ou amyloïde (pas de critère du CRAB...)
  
- ▶ PBM peut être différée chez les patients à faible risque
  - ▶ IgG
  - ▶ Protéine monoclonale < 15g/l
  - ▶ FLC ratio normal

# IMWG 2014

## Critères et classification des MGUS

- ▶ **MGUS IgM:**
  - ▶ Protéine monoclonale ou M-protéine < 30 g/l
  - ▶ Infiltration lymphoplasmocytaire médullaire <10%
  - ▶ Pas atteinte d'organe du à l'infiltration lymphoplasmocytaire (hépatosplénomégalie, adénopathies, hyperviscosité, anémie, thrombocytopénie....)
  
- ▶ Risque de progression 1 à 5 % par an
- ▶ Evolution en Maladie de Waldenström ou autre syndrome lymphoprolifératif (LLC...), rarement un myélome à IgM

# IMWG 2014

## Critères et classification des MGUS

- ▶ MGUS chaîne légère:
  - ▶ FLC ratio  $< 0.25$  ou  $> 1.65$
  - ▶ Chaîne légère impliquée augmentée au niveau sanguin
  - ▶ Plasmocytose médullaire  $< 10\%$
  - ▶ Pas atteinte d'organe du à la dyscrasie plasmocytaire ou amyloïde
  - ▶ Protéine monoclonale urinaire  $< 500\text{mg}/24\text{H}$
  - ▶ Pas de chaîne lourde d'immunoglobuline à l'immunofixation
  
- ▶ Risque de progression 0 à 3% par an
- ▶ Evolution en myélome à chaîne légère ou amyloïdose AL.

# IMWG 2014

## Critères et classification SMM

### ▶ Smoldering Myeloma

- ▶ Protéine monoclonale ou M-protéine  $\leq 30$  g/l
- ▶ Plasmocytose médullaire entre 10%-60%
- ▶ Protéine monoclonale urinaire  $< 500\text{mg}/24\text{H}$
- ▶ FLC ratio  $< 0.125$  ou  $> 3$
- ▶ Pas atteinte d'organe du à la dyscrasie plasmocytaire ou amyloïde.

# IMWG 2014

## Critères et classification MM

- ▶ Protéine monoclonale  $\geq 30$  g/L
- ▶ Protéine monoclonale urinaire  $> 500$  mg/24 h
- ▶ Pourcentage de cellules plasmocytaires médullaires  $> 10\%$
- ▶ FLC (Kappa/lambda) ratio  $< 0.125$   $> 8$
- ▶ CRAB
  - ▶ Hypercalcémie :  $> 2.75$  mmol/l
  - ▶ Insuffisance rénale: clairance de la créatinine  $< 40$  ml/min
  - ▶ Anémie normochrome normocytaire:  $< 100$ g/l or  $> 20$  g/l sous l'hémoglobine habituelle du patient
  - ▶ Atteintes osseuses: lésions lytiques  $> 5$  mm à MRI, CT low dose, PET-CT
- ▶ SMM, avec un de ses critères: pourcentage de cellules plasmocytaires médullaires  $\geq 60\%$ , FLC ratio  $\geq 100$ , or  $> 1$  lésion focale sur l'IRM



## Disorders associated with the presence of a monoclonal gammopathy

<b>Plasma cell disorders</b>
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
Biclonal gammopathy of undetermined significance
Idiopathic Bence Jones proteinuria
Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)
POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma
Castleman disease
AL (light chain) amyloidosis, light chain and heavy chain deposition diseases
Solitary plasmacytoma
Multiple myeloma, smoldering multiple myeloma
<b>B cell lymphoproliferative disorders</b>
Non-Hodgkin lymphoma
Chronic lymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma (Waldenström macroglobulinemia)
Post-transplant monoclonal gammopathies
Heavy chain diseases
<b>Connective tissue disorders*</b>
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Sjögren syndrome
Scleroderma
Psoriatic arthritis
Polymyalgia rheumatic
<b>Infections*</b>
Hepatitis C virus infection
HIV/AIDS
<b>Dermatologic disorders</b>
Sclerodema (scleromyxedema), lichen myxedematosus
Diffuse plane xanthomatosis
Urticaria and IgM (Schnitzler's syndrome)
Subcorneal pustular dermatosis
Necrobiotic xanthogranuloma
Pyoderma gangrenosum
<b>Renal disorders</b>
Antiglomerular basement membrane disease
C3 glomerulonephritis
Dense deposit disease
Fibrillary glomerulonephritis
Light chain proximal tubulopathy
Membranous nephropathy
Monoclonal immunoglobulin deposition disease
Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits
<b>Neurologic disorders</b>
CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies)
Sensorimotor neuropathy with MGUS
Sporadic late-onset nemaline myopathy
Corneal copper deposition
Crystalline keratopathy
<b>Miscellaneous disorders*</b>
Acquired von Willebrand disease
Acquired C1 esterase inhibitor deficiency (angioedema)
Cryoglobulinemia
Capillary leak syndrome
Cold agglutinin disease
Insulin autoimmune syndrome
TEMP1 (telangiectasias, erythrocytosis with elevated erythropoietin, MGUS, perinephric fluid collections, and intrapulmonary shunting)
Crystal-storing histiocytosis
Gaucher disease

\* Some of the disorders listed here may be associated with the presence of an underlying lymphoproliferative disorder.

# Cas Clinique 1

- ▶ Patient de 65 ans
- ▶ BPCO, tabagisme actif
- ▶ Pneumopathies au mois de juin et juillet associée à une anémie à 125g/L.
- ▶ *Hémogramme du 5 aout 2017* :Hémoglobine 130 g/l, MCV 92 fl, leucocytes 6 G/L avec 4.5 G/L de neutrophiles et 1,61 G/L de lymphocytes, plaquettes 335 G/L.
- ▶ Calcium de 2.4 mmol/l, créatinine 74  $\mu$ mol/l, protéines totales 76 g/l.
- ▶ Electrophorèse des protéines sériques : gammopathie monoclonale IgG kappa.
- ▶ IgG dosage pondérale 17 g/L, IgA et IgM normales, rapport kappa/lambda 1,96, chaîne légère lambda 6 mg/l, chaîne légère kappa 9 mg/l.

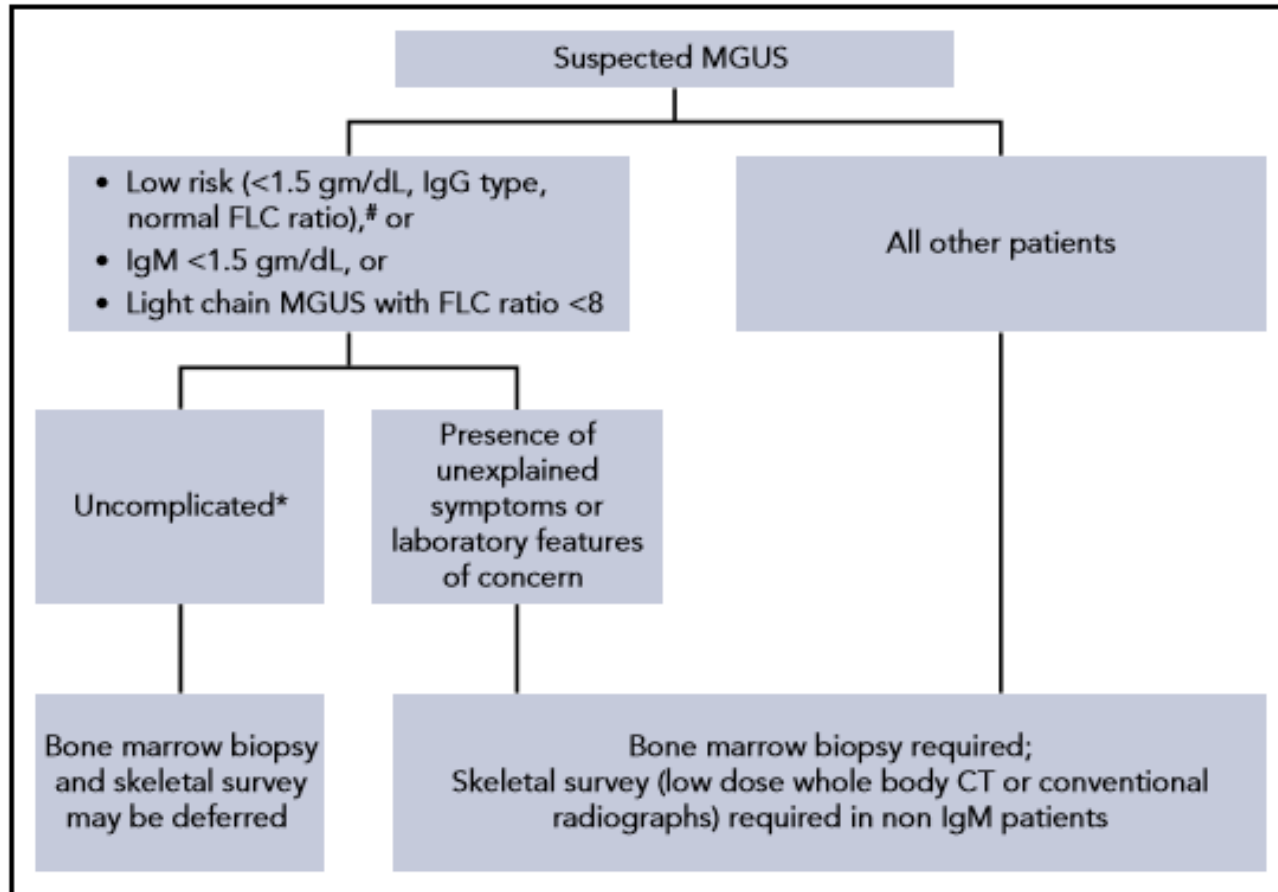
# Cas Clinique 1

- ▶ Pas d'immunoparésie
- ▶ Pas de critère du CRAB
- ▶ Pic IgG kappa à 7g/l, avec FLC ratio ok
- ▶ Conduite à tenir pour ce patient:
  
- ▶ Evolution du patient: stable depuis deux ans

# Bilan à faire

- ▶ Electrophorèse et immunofixation sanguine et urinaire
- ▶ Dosage des immunoglobulines pondérales
- ▶ Dosage des chaînes légères sanguines et urinaires
- ▶ Dosage des protéines totales, albumine, calcium, phosphate, créatinine, hémogramme, LDH,  $\beta$ 2microglobuline, CRP.
- ▶ PBM et l'évaluation osseuse : en fonction de certains critères

# PBM et évaluation osseuse



# Cas clinique 2

- ▶ Homme originaire du Nigeria de 40 ans
- ▶ Bon état général mais fièvre pendant un semaine au Nigeria et réactivation herpétique fréquente.
- ▶ Le médecin traitant fait un bilan biologique:
- ▶ *Hémogramme du 22 novembre 2018* : Hémoglobine 133 g/l, MCV 88 fl, leucocytes 3,8 G/L avec 1,77 G/L de neutrophiles et 1,61 G/L de lymphocytes, plaquettes 249 G/L.
- ▶ Calcium de 2.33 mmol/l, créatinine 85 µmol/l, protéines totales 70 g/l.
- ▶ Electrophorèse des protéines sériques : gammopathie monoclonale IgA lambda.
- ▶ IgA dosage pondérale 4.53 g/L, rapport kappa/lambda 0.8, chaîne légères lambda 6 mg/l, chaîne légère kappa 5 mg/l.
- ▶ LDH 201 U/L

# Cas clinique 2

- ▶ Pas d'immunoparésie
- ▶ Pas de critère du CRAB
- ▶ Pic IgA lambda à 4g/l, avec FLC ratio ok
- ▶ Conduite à tenir pour ce patient:

**Table 3. MGUS follow-up recommendations from clinical practice guidelines**

<b>MGUS risk/recommended tests</b>	<b>UK Myeloma Forum/Nordic Study Group (2009)<sup>14</sup></b>	<b>International Expert Consensus (2010)<sup>16</sup></b>	<b>International Myeloma Working Group (2010)<sup>15</sup></b>	<b>European Myeloma Network (2014)<sup>17</sup></b>
Low-risk MGUS (IgG, <1.5 gm/dL, and normal FLC ratio)	First year, every 3-4 mo; then every 6-12 mo if stable	First 2 y, every 4-6 mo; then every 6-24 mo	At 6 mo; then every 2-3 y if stable	At 6 mo; then every 1-2 y if stable or no follow-up
All other MGUS	At least every 3-4 mo	First 2 y, every 4-6 mo; then every 6-24 mo	At 6 mo; then every year if stable	At 6 mo; then every year thereafter
Life expectancy <5 y	Can consider discontinuing follow-up	Not mentioned	Not mentioned	No follow-up
Recommended tests	Quantification of M-protein Serum urea nitrogen CBC Calcium Creatinine Electrolytes Immunoglobulin levels	Quantification of M-protein	Quantification of M-protein CBC	Quantification of M-protein CBC Calcium Creatinine

CBC, complete blood count.



**Table 4. Clinical and laboratory findings that might herald malignant progression**

<b>Clinical signs/symptoms (unexplained)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Anemia</li><li>2. Cardiomyopathy (restrictive)</li><li>3. Diarrhea</li><li>4. Fracture</li><li>5. Hepatomegaly</li><li>6. Hypercalcemia</li><li>7. Hyperviscosity (in the setting of IgM M-protein)</li><li>8. Intestinal pseudo-obstruction</li><li>9. Lytic lesion</li><li>10. Macroglossia</li><li>11. Nephrotic syndrome</li><li>12. Neuropathy (autonomic, sensory, or motor)</li><li>13. Purpura</li><li>14. Renal insufficiency</li></ol>
<b>Monoclonal protein studies</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Serum M-protein: IgG or IgA <math>\geq 3.0</math> g/dL</li><li>2. Urine M-protein <math>\geq 500</math> mg in 24 h</li><li>3. Serum <math>\kappa</math> or <math>\lambda</math> free light chain <math>\geq 100</math> mg/dL and involved/uninvolved FLC <math>&gt; 100</math></li><li>4. 50% increase in serum monoclonal protein (absolute increase of <math>\geq 0.5</math> g/dL)</li></ol>

# Comment suivre Un MGUS?

- ▶ Dépend du patient:
  - ▶ Age, ethnie
  - ▶ Ig en cause
- ▶ Clinique
- ▶ Biologie
- ▶ Patients jeunes ou avec un pic d'immunoglobulines élevé
  - ▶ Tous les 3 mois la première année.
  - ▶ Tous les 6 mois la deuxième année.
  - ▶ Puis tous les ans.
- ▶ Pour les MGUS low risk ou patient plus âgé
  - ▶ Tous les 6 mois première année
  - ▶ Puis tous les ans

# Mais attention aux Gammopathies monoclonales avec signification clinique

- ▶ Atteinte rénale
  - ▶ MIDD: monoclonale immunoglobuline deposition disease (LCDD, HCDD; LHCDD)
  - ▶ Syndrome de Fanconi acquis
  - ▶ PGNMID
- ▶ Atteinte neurologique
  - ▶ Polyneuropathies
  - ▶ POEMS
- ▶ Rares atteintes oculaires

# Mais attention aux MGCS

- ▶ Atteinte cutanée
  - ▶ Cryoglobulinémie
  - ▶ Schnitzler syndrome
  - ▶ Pyoderma gangrenosum
  - ▶ Necrobiotic xanthogranuloma
  - ▶ Scleromyxedema
  - ▶ Cutis laxa

**Table 2. Nonmalignant diseases associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance and may respond to lymphoplasmacytic cell-directed therapy**

Primary organ involved	Clinical presentation	Role of monoclonal protein/pathophysiology	Reference
<b>Dermatologic</b>			
Acquired C1 inhibitor deficiency	Recurrent angioedema without urticaria or pruritus	Antibody to C1 esterase inhibitor	69
Cryoglobulinemia	Acrocyanosis, purpura, cutaneous ulcer, peripheral neuropathy, arthralgia, glomerulonephritis	Immunoglobulin precipitation or antibody binding to antigens causing hyperviscosity or vasculitis	70
Necrobiotic xanthogranuloma	Yellow-orange papules/plaques with frequent ulcerations; may have proptosis and cardiopulmonary involvement	Unclear	71
Schnitzler syndrome	Chronic urticaria, fever, bone pain, IgM-MGUS	Unclear	72
<b>Endocrinologic</b>			
Insulin autoimmune syndrome	Episodic confusion, diaphoresis, dizziness, lethargy, palpitation, seizure	Antibody to insulin causing its inactivation	73
<b>Hematologic</b>			
Acquired von Willebrand syndrome	Easy bruising, mucosal bleeding; may have soft tissue bleeding due to decreased factor 8 level	Antibody to von Willebrand factor causing its clearance or interference with platelet or collagen binding	74
Cold agglutinin disease	Acrocyanosis, C3 <sup>-</sup> autoimmune hemolytic anemia, red cell agglutination, mostly IgMκ-MGUS	Antibody to red cell I antigen-causing agglutination and hemolysis	75
TEMPI	Telangiectasias, erythrocytosis, elevated erythropoietin level, MGUS, perinephric fluid collections, and intrapulmonary shunting	Unclear	76
<b>Rheumatologic</b>			
Scleromyxedema	Waxy papules or plaques, arthralgia, restrictive lung disease, seizure	Unclear	77
<b>Nephrologic</b>			
Antiglomerular basement membrane disease	Hematuria, proteinuria	Antibody to glomerular basement membrane	78
C3 glomerulonephritis	Hematuria, proteinuria	Antibody to C3 convertase or complement factors B, H, or I causing C3 deposition in glomeruli	79
Dense deposit disease	Hematuria, proteinuria	Antibody to C3 convertase or complement factors B, H, or I causing C3 deposition in glomeruli	80
Fibrillary glomerulonephritis	Hematuria, proteinuria, renal impairment, mostly IgG-MGUS	Fibrillary deposition of immunoglobulin in glomeruli	81
Immunotactoid glomerulonephritis	Hematuria, hypertension, proteinuria, renal impairment, IgG-MGUS	Microtubular deposition of immunoglobulin in glomeruli	82
Light-chain proximal tubulopathy	Aminoaciduria, hyperphosphaturia, normoglycemic glycosuria, proximal renal tubular acidosis, uricosuria, mostly κ-MGUS	Direct light-chain toxicity to proximal renal tubules	83
Membranous nephropathy	IgG3κ-MGUS	Antibody to phospholipase A2 receptor	84
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Hematuria, hypertension, proteinuria, renal impairment, mostly κ-MGUS	Granular deposition of immunoglobulin in glomeruli	85
Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits	Hematuria, hypertension, proteinuria, renal impairment, mostly IgG3κ-MGUS	Granular deposition of immunoglobulin in glomeruli	86
<b>Neurologic</b>			
CANOMAD	Chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM-MGUS, cold agglutinin, and disialosyl antibodies	Antibody to disialosyl ganglioside	87
POEMS	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, mostly λ-MGUS, skin changes	Unclear	88
Sensorimotor neuropathy	Distal, acquired, demyelinating, symmetric neuropathy (sensory ataxia, motor involvement typically mild), IgM-MGUS	Antibody to myelin-associated glycoprotein, ganglioside, or asialo-GM1	25
Sporadic late-onset nemaline myopathy	Muscular weakness and atrophy frequently resulting in "head drop," respiratory insufficiency, congestive heart failure	Unclear	89

**Table 2. (continued)**

Primary organ involved	Clinical presentation	Role of monoclonal protein/pathophysiology	Reference
<b>Ophthalmologic</b>			
Corneal copper deposition	Decreased visual acuity, diffuse brownish discoloration of cornea, hypercupremia, IgG-MGUS	Corneal deposition of antibody with strong affinity to copper	90
Crystalline keratopathy	Decreased visual acuity, corneal opacity, IgGκ-MGUS	Corneal deposition of antibody forming a crystalline structure	91
<b>Other</b>			
Capillary leak syndrome	Recurrent hypovolemic shock with generalized edema	Unclear	92
Crystal-storing histiocytosis	Mass or tissue infiltration, which may involve the bone marrow, breast, gastrointestinal tract, kidneys, lymph node, skin, or spleen	Accumulation of light-chain crystals in histiocytes	93

# Comment diagnostiquer ces MGCS ?

- ▶ Biopsie rénale avec infiltration caractéristique
- ▶ Biopsie nerveuse
- ▶ Biopsie cutanée
- ▶ Taux d'immunoglobulines, auto-immunité, complément
- ▶ Si suspicion forte, lien est démontré car l'efficacité du traitement
- ▶ Diagnostic d'élimination

# Quelques exemples



# Cas Clinique 3

- ▶ Patiente de 80 ans avec ATCD de polyarthrite rhumatoïde sous MTX, diabète avec insuffisance rénale et polyneuropathie.
- ▶ Aggravation de la polyneuropathie et aggravation de l'anémie.
- ▶ Réalisation bilan biologique en 2016: hémoglobine:100g/l, MCV:90 fl, plaquettes: 180 G/L, GB: 5.7 G/L
- ▶ Immunoélectrophorèse des protéines sériques est normale
- ▶ Chaîne légère kappa 200 mg/l, Chaîne légère lambda 65 mg/l, rapport K/l: 3
- ▶ Calcium: 2.5 mmol/l, créatinine : 200 µmol/l (habituellement à 180 )
  
- ▶ MGUS ou autre?
- ▶ CAT

# Cas clinique 4

- ▶ Patient de 76 ans , lors d'un contrôle annuel on retrouve une hypercalcémie
- ▶ Douleurs au niveau lombaire chroniques.
- ▶ Hémogramme: pas anémie, pas neutropénie ou de thrombopénie, créatinine est normale,
- ▶ Calcium est à 2.65 mmol/l, PTH à 72 pg/mL (15-65), et le phosphate 1.20 mmol/l.
- ▶ Immunoélectrophorèse des protéines sériques est normal . Dosage quantitative des Ig sont normales.
- ▶ Chaines légères k 44 mg/L, Chaines légères l 10mg/L, and k:l 4.
- ▶ Radio lésions dégénératives sans fracture pathologique ou ostéolyse.
- ▶ Hypercalcémie attribuée à l'hyperparathyroïdie.

# Cas clinique 4

- ▶ Diagnostic ?
- ▶ Bilan complémentaire
- ▶ Suite

# Take Home messages

- ▶ MGUS fréquent
- ▶ Associé à des nombreuses maladies.
- ▶ Evolution possible en maladies malignes.
- ▶ Peut être référé au moins une fois chez l'hématologue pour les patients jeunes avec/ou non des pics importants pour un bilan étiologique
- ▶ Evolution biologique ou clinique du patient

# Questions?

Merci pour votre attention

## Sources:

-Uptodate

-How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance, GO and  
RAJKUMAR. Blood. 2018;131(2):163-173

-International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of Multiple  
Myeloma. Rajkumar et al. Lancet Oncol.2014;15(12)e538-e548.

-Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with  
therapeutic implications, FERMAND et al. Blood. 2018;132(14):1478-1485