Revues générales

Gammapathies monoclonales de signification cutanée

RÉSUMÉ : Les gammapathies monoclonales (GM) sont fréquentes dans la population générale. Leur prévalence est de 5 % après 70 ans et augmente avec l'âge. Elles peuvent être isolées sans conséquence clinique, on parle alors de gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou "MGUS", associées à une prolifération clonale dérégulée (myélome multiple, maladie de Waldenström, lymphome) et enfin associées à des manifestations cliniques indépendantes de la masse tumorale ou du taux de la gammapathie monoclonale. On parle de gammapathie monoclonale de signification clinique [1, 2]**.**

T. MAHEVAS
Service de Dermatologie,
hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les organes les plus concernés sont le rein, le nerf et la peau pour laquelle le terme de gammapathie monoclonale de signification clinique est désormais admis. Pour la peau on parle de gammapathie monoclonale de signification cutanée. Les mécanismes à l'œuvre sont multiples et peuvent résulter de dépôts vasculaires ou extravasculaires de la GM, d'une dysrégulation de production cytokinique, d'une activité biologique de la GM, de maladie de dépôt (mucinose) et/ou de fibrose induite par la GM de mécanisme inconnu.

Ne seront pas traitées ici les localisations spécifiques des hémopathies responsables de la GM.

Gammapathies monoclonales de signification cutanée, liées à des dépôts intravasculaires d'immunoglobuline

1. Cryoglobulinémie de type I [3]

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui ont la capacité de précipiter au froid. La cryoglobulinémie de type 1 résulte de la cryoprécipitation de la cryoglobuline monoclonale dans les vaisseaux responsables d'une vasculopathie thrombosante et non pas une vascularite leucocytoclasique. Il s'agit plus fréquemment d'une IgG que d'une IgM. Les pathologies sous-jacentes se répartissent en gammapathie monoclonale isolée (50 %), maladie de Waldenström (20 %), myélome multiple (18 %), lymphomes non hodgkiniens (principalement lymphome de la zone marginale) et leucémie lymphoïde chronique et il s'agit principalement de maladies lympho-prolifératives B. Les gammapathies IgM sont principalement associées aux maladies de Waldenström et lymphomes non hodgkiniens.

Cliniquement, les patients ont fréquemment du purpura vasculaire, associé volontiers à des lésions ulcérées et nécrotiques. Des formes de nécroses des extrémités sont décrites (***fig. 1*** et ***2***). Un livedo peut également être présent. S'associent à ce tableau, un syndrome de Raynaud, des polyarthralgies, une atteinte rénale avec glomérulonéphrite membrano-proliférative, une polyneuropathie sensitivo-motrice et plus rarement des ischémies digestives, des atteintes neurologiques centrales. Le typage de l'hémopathie sous-jacente est extrêmement important pour la prise en

Revues générales

Fig. 1 : Purpura vasculaire cryoglobulinémie de type 1.

Fig. 2 : Nécrose distales de cryoglobulinémie de type 1.

charge des patients. Le rituximab est efficace sur les formes liées aux maladies de Waldenström et LNH mais inefficace sur les formes liées à une "MGUS" IgG isolée ou un myélome multiple.

2. Maladie des agglutinines froides [4]

La maladie des agglutinines froides est une maladie liée à la capacité des immunoglobulines à activer la cascade du complément sous l'effet du froid, résultat de la présence d'une IgM dirigée contre l'antigène "I" ou "i" exprimé à la surface des globules rouges qui forme ensuite des complexes avec le C1 et secondairement responsable d'une anémie hémolytique à "anticorps froid". Des nécroses, principalement des extrémités, sont décrites par mécanisme de vasculopathie thrombosante. On note aussi parfois des livedos et un syndrome de Raynaud. L'IgM est parfois monoclonale et s'associe à des hémopathies de bas grade.

Gammapathies monoclonales de signification cutanée, fibrosantes et/ou liées à des dépôts de mucine (mucinoses)

1. Scléromyxœdème (lichen myxœdémateux généralisé ou mucinose papuleuse généralisée) [5]

Le scléromyxœdème associe une éruption papuleuse généralisée associée à un syndrome sclérodermiforme (***fig. 3***) avec, à l'histologie, une mucinose dermique, une prolifération fibroblastique

Fig. 3 : Scléromyxœdeme.

et une fibrose du derme. L'association à une GM est quasi constante, plutôt IgG lambda. L'association à un myélome multiple ou une autre hémopathie lymphoïde est rare. Outre l'atteinte cutanée caractéristique : de petites papules blanchâtres de quelques millimètres qui siègent sur le dos des mains, les oreilles, la glabelle et parfois plus profuses, on note parfois un fasciés léonin (30 % des cas), un aspect de pseudo *cutis laxa*.

Les atteintes extra-cutanées sont fréquentes : atteinte neurologique périphérique avec des syndromes canalaires (canal carpien), moins souvent une polyneuropathie sensitive, arthralgies inflammatoires. Deux atteintes engagent le pronostic vital :
– la forme neurologique centrale : le dermato-neuro-syndrome, une encéphalopathie idiopathique aiguë conduisant à des troubles de la conscience et un état de mal épileptique ;
– l'atteinte cardiaque à type de cardiomyopathie infiltrative (20 % des patients). Le traitement repose sur les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), il est souvent rapidement efficace. On discute parfois un traitement ciblant le clone plasmocytaire avec des protocoles apparentés à ceux utilisés dans le myélome ou dans l'amylose devant des formes du sujet jeune et/ou réfractaire aux IgIV et/ou graves.

La discussion avec les hématologues est alors guidée par le risque/bénéfice.

2. Sclérœdème de Buschke [6]

Le sclérœdème de Buschke est associé dans 25 % des cas à une GM le plus souvent isolée. Cliniquement, il existe un syndrome sclérodermiforme proximal, respectant les extrémités, volontiers en pèlerine (***fig. 4***), limitant les amplitudes articulaires. La peau est scléreuse, mais non papuleuse. Aux phases initiales, il peut exister un érythème dans les zones touchées. Le visage peut être touché. D'autres atteintes, telles que des syn-

Revues générales

Fig. 4 : Sclérœdème de Buschke.

Fig. 5 : Xanthomes plans.

dromes canalaires, des atteintes cardiaques à type de cardiomyopathie de surcharge mucineuse ont été décrites. L'histologie cutanée est pauvre, montrant le plus souvent une fibrose dermique avec des dépôts de mucine d'intensité modérée, parfois manquant. Les traitements sont décevants. Les formes associées aux GM semblent répondre au ciblage du clone plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire.

Gammapathies monoclonales de signification cutanée liées à une activité biologique de l'immunoglobuline monoclonale

1. Xanthodermies, xanthomes plans et xanthogranulomes nécrobiotiques [7]

Les xanthomes plans typiques (***fig. 5***), associés ou non à des xanthomes papuleux éruptifs, tubéreux, papulonodulaires ou tendineux sont rapportés dans les gammapathies monoclonales. Ils sont, ou non, associés à une dyslipidémie. Les xanthomes plans normolipidémiques s'associent dans 50 à 80 % à une GM (souvent une IgG), le plus souvent isolée. Le xanthogranulome nécrobiotique est plus rare et défini par des papules, des plaques ou des nodules, de couleur jaune-orangée, ou rougeâtre avec une disposition classiquement périorbitaire ou orbitaire (60 %), bien que des formes disséminées existent, avec l'atteinte du tronc (53 %). Les formes multiples sont présentes dans 90 % des cas. Les lésions peuvent s'ulcérer et être sources de douleur ou de prurit. L'atteinte oculaire est l'atteinte extra-cutanée la plus fréquente (25 % des cas). Elle résulte de perforation de la cornée, rétraction cicatricielle de la paupière, kératites, etc. Plus rarement ont été décrites des formes cardiaques, digestives, pulmonaires, hépatiques, ganglionnaires, cérébrales. Histologiquement, on retrouve des granulomes palissadiques associés à un infiltrat lymphoplasmocytaire, des zones de nécrobiose et des cellules géantes de Touton gorgées de cholestérol. L'association à une gammapathie monoclonale est retrouvée dans 82 à 90 % des cas, le plus souvent sans myélome. Il existe aussi des formes associées à des cancers solides. Il s'agit d'une GM IgG kappa dans 50 % des cas. La prévalence du myélome est estimée entre 5 et 36 %. Dans une série de 235 cas, le temps médian d'évolution vers un myélome multiple entre le diagnostic du XGN est estimée à 5,7 ans. La fraction C4 du complément est fréquemment abaissée. Les traitements vont de l'abstention thérapeutique dans les formes peu affichantes et ne gênant pas le patient, à des traitements locaux comme le laser, les injections locales de triamcinolone, à des traitements systémiques comme les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (extrêmement efficaces), l'hydroxychloroquine, le thalidomide et, plus rarement, un traitement ciblant le clone plasmocytaire dont l'indication repose alors sur la maladie de fond (myélome multiple symptomatique) et/ou les rares conséquences viscérales de la maladie. La physiopathologie, bien qu'inconnue, reposerait sur une activité anti-lipoprotéine et entraînerait une consommation du complément. Les xanthodermies et les xanthotrichies sont exceptionnelles et pourraient résulter d'une activité de la gammapathie monoclonale anti-riboflavine. La riboflavine (vitamine B2) s'accumule alors dans la peau.

2. Angioœdèmes liés à des anticorps anti C1-inhibiteurs

Des GM, le plus souvent IgM qu'IgG, isolées ou associées à un lymphome de la zone marginale, peuvent être responsables d'angioœdèmes bradykiniques, par anticorps anti C1 inhibiteurs qui sont détectables dans plus de 50 % des cas. Ces atteintes peuvent engager le pronostic vital par atteinte de filière laryngée. Le traitement repose sur le traitement de la crise par C1-inhibiteur recombinant et traitement de l'hémopathie (splénectomie et/ou chimiothérapie ciblant le clone plasmocytaire).

Gammapathies monoclonales de signification cutanée, liées à des dépôts extravasculaires d'immunoglobuline

1. Amylose AL systémique [2, 9]

Amyloses à chaine légère d'immunoglobuline (AL) : les lésions cutanées et muqueuses sont fréquentes, estimées entre 29 et 40 % des cas (***fig. 6*** et ***7***). Le purpura par fragilité capillaire est le plus fréquent. Les localisations aux paupières, aisselles, ombilic, région anogénitale sont classiques. Des grains de milliums sont parfois associés. Les formes bulleuses, muqueuses pures, chalazodermiques sont parfois décrites. Une fragilité unguéale prend volontiers un aspect pseudo-lichénien. Une alopécie peut survenir. Des aspects sclérodermiformes sont aussi décrits. L'atteinte par infiltration péribuccale est assez classique dans ses formes. Une sclérose distale est parfois observée avec un signe de la prière. L'atteinte muqueuse intéresse la langue avec la macroglossie. Elle se rencontre dans 20 % des cas. Il s'agit de la manifestation clinique la plus évocatrice avec l'empreinte dentaire présente sur les bords latéraux de la langue.

2. Amylose AL localisée [10]

Amylose cutanée nodulaire primitive : c'est la forme la plus rare d'amylose. Il s'agit d'une amylose tumorale à chaîne légère (AL) avec une fréquente restriction IgG kappa. Le clone plasmocytaire n'est retrouvé que dans la peau, dans 50 % des cas. Elle doit donc être considérée comme un plasmocytome extra-médullaire. La clinique est dominée par des nodules, parfois des tumeurs de couleur érythémateuse, violacée ou ambrée qui s'ulcèrent volontiers. Le risque exact d'atteinte systémique n'est pas connu, certains auteurs le situant à moins de 15 %. Il est nécessaire de pratiquer un bilan approfondi pour éliminer une maladie systémique, telle qu'un myélome et d'effectuer un suivi au long cours des patients atteints d'une amylose cutanée nodulaire primitive. Des associations avec un lymphome de la zone marginale cutané sont retrouvées dans moins de 10 % des cas. La prise en charge repose sur la chirurgie en cas de localisation unique, la radiothérapie (même si souvent inefficace) et rarement, le ciblage du clone plasmocytaire.

3. Macroglobulinose cutanée

La maladie de Waldenström est la conséquence d'une prolifération lympho-plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse ou au niveau des ganglions et de la rate, associée à des mutations du gène *MYD88*. Ces lymphocytes anormaux produisent une IgM monoclonale. L'atteinte cutanéo-muqueuse spécifique est représentée par la macroglobulinose cutanée, caractérisée par des petites papules rosées ou de couleur peau normale, souvent asymptomatiques, qui peuvent se disposer sur tout le tégument, avec néanmoins une préférence pour les faces d'extension des membres. La biopsie cutanée met en évidence des dépôts cutanés de l'immunoglobuline monoclonale.

4. Spicules folliculaires hyperkératosiques [11]

Des spicules folliculaires filiformes du visage (le nez souvent), du tronc et des membres ont été rapportés au cours des myélomes. Extirpables facilement, ils laissent place à un orifice cratériforme. On note histologiquement la présence de matériel compact éosinophile dans l'orifice pilaire qui correspond à l'immunoglobuline monoclonale, détectable en IFD. Ils disparaissent avec le traitement étiologique.

Gammapathies monoclonales de signification cutanée, liées à une dysrégulation de production cytokinique

1. POEMS syndrome (*Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes*) [12]

Le POEMS syndrome est une maladie systémique rare résultant de la présence d'un clone responsable de la production d'une GM, le plus souvent IgG lambda. Il s'associe fréquemment avec les myélomes multiples et plus rarement avec une maladie de Castleman. Il s'associe quasi constamment à une polyneuropathie (inaugurale dans la majeure partie des cas), une organomégalie (hépatomé-

Fig. 6 : Amylose AL.

Fig. 7 : Amylose AL2.

Revues générales

galie, splénomégalie, adénopathies), une ou des endocrinopathies (dysthyroïdie, diabète) et des manifestations cutanéo-muqueuses. Des signes généraux sont possibles (fièvre, amaigrissement). Les signes cutanés sont multiples, tels que : des angiomes gloméruloïdes, une hypertrichose, une mélanodermie, une lipoatrophie faciale avec fonte des boules de Bichat, un syndrome sclérodermiforme, des ongles blancs, des télangiectasies…

La maladie est liée à une surproduction de VEGF, dans une moindre mesure d'IL6.

2. AESOP (*Adenopathy and extensive skin patch overlying plasmacytoma syndrome*)

Une autre entité, décrite dans la littérature comme AESOP, qui se caractérise par la présence d'un plasmocytome osseux avec en regard de la peau de contiguïté, des lésions "en patch" érythémateuse. Le VEGF est aussi en cause et cette entité est considérée comme une forme de POEMS.

3. Syndrome TEMPI (Syndrome Télangiectasie – érythrose-gammapathie monoclonale, collections périrénales, shunt intrapulmonaire) [13]

Il s'agit d'un syndrome exceptionnel (moins de 20 cas décrits) se caractérisant par des télangiectasies éruptives, associées à une hypersécrétion d'EPO : une polyglobulie, une gammapathie monoclonale IgG kappa, des collections périrénales et des *shunt*s intra-pulmonaires. Des cas d'efficacité du bortezomib et du daratumumab ont été rapportés.

4. Syndrome de Schnitzler [14]

Il s'agit d'un syndrome auto-inflammatoire acquis de l'adulte de plus de 50 ans, se traduisant par une gammapathie IgM (90 % des cas), plus rarement IgG, associée à une éruption urticarienne, faite de papules œdémateuses volontiers fixes, peu prurigineuses (***fig. 8***) qui, lorsqu'elle est biopsiée, met en évidence un aspect de caractéristiques, bien que non spécifiques, de dermatose urticarienne neutrophilique, un syndrome inflammatoire biologique, des douleurs osseuses et/ou articulaires d'horaire inflammatoire et de la fièvre. Une hyperostose radiologique est parfois notée. Des critères diagnostiques ont été proposés par l'équipe de Strasbourg, dits critères de Lipsker. La gammapathie monoclonale est souvent isolée mais une authentique hémopathie comme une maladie de Waldenström avec mutation de *MYD88* ou un lymphome lymphocytique ou d'autres hémopathies lymphoïdes est rapportée dans 10 à 20 % des cas. Outre la "signature IL1", il existe une élévation de l'IL6 et de l'IL18. Une grande efficacité d'un récepteur recombinant antagoniste de l'IL1 (anakinra) a révolutionné la prise en charge des patients, permettant de contrôler, dans l'immense majorité des cas, les symptômes et le syndrome inflammatoire biologique. L'efficacité rapide (24-48 h) est considérée par certains comme un test diagnostic. Les deux complications de la maladie sont le risque de progression vers une hémopathie constituée et l'amylose AA, désormais exceptionnelle du fait des progrès thérapeutiques majeurs.

POINTS **FORTS**

- Les gammapathies monoclonales (GM) peuvent être responsables de manifestations cliniques et cutanées : on parle alors de gammapathie monoclonale de signification clinique et cutanée (MGCS).
- Les mécanismes qui concourent aux manifestations cliniques sont multiples : dépôts intra ou extravasculaire de la MG, activité biologique de la MG, dysrégulation d'une production cytokinique, fibrose.
- L'imputabilité de la GM dans les manifestations cliniques doit être pondérée à l'incidence fréquente des GM dans la population de plus de 65 ans et donc de la possibilité d'une association fortuite et l'intensité du traitement doit être pesée en fonction de la balance risque/bénéfice.

Fig. 8 : Syndrome de Schnitzler.

Gammapathies monoclonales de signification cutanée, associées aux dermatoses neutrophiliques [15]

Cette association est plus rare qu'avec les syndromes myélodysplasiques ou les syndromes myéloprolifératifs. Parmi les dermatoses neutrophiliques associées aux gammapathies monoclonales, citons

l'association d'une IgA monoclonale avec le *pyoderma gangrenosum*, la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et l'*erythema elevatum diutinum*.

Gammapathies monoclonales de signification cutanée, associées aux vascularites

Les vascularites cryoglobulinémique de type II par dépôts de complexe immun sont majoritaires. Des cas de vascularite à IgA associées à des gammapathie monoclonales IgA ont également été décrits dans des formes parfois réfractaires aux stéroïdes et aux immunosuppresseurs, ne répondant qu'au ciblage du clone plasmocytaire. Plus rarement, des panartérites noueuses ont été décrites.

Autres gammapathies monoclonales de signification cutanée

1. Dermatoses neutrophiliques associées aux gammapathies monoclonales [15]

La pustulose sous cornée de Sneddon Wilkinson, les *pyoderma gangrenosum* et l'*erythema elevatum diutinum*, syndrome de sweet peuvent tous s'associer à des GM. Il s'agit, le plus souvent, de gammapathie IgA. Le traitement est le même que les formes "classiques", bien que des stratégies ciblant le clone aient été rapportées.

2. Syndrome de fuite capillaire ou syndrome de Clarkson [16]

Ce syndrome, caractérisé par des épisodes paroxystiques d'hypotension, d'hypoalbuminémie et d'hémoconcentration est lié à une fuite de liquide du compartiment vasculaire vers le secteur interstitiel. La maladie est entrecoupée de poussées-rémissions. Les crises peuvent nécessiter de la réanimation. La majorité des formes sont associées aux GM, principalement de type IgG kappa, souvent isolées. Le traitement préventif des crises repose sur les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) administrées à 2 g/kg/cure mensuelle qui peut améliorer nettement les malades. Récemment, un travail a mis en évidence l'efficacité d'une stratégie ciblant le clone plasmocytaire par autogreffe ± thérapie ciblant la gammapathie monoclonale.

3. *Cutis laxa* associé aux GM [17]

Le *cutis laxa* est parfois associé à des GM et se traduit par une peau "lâche" ayant perdu son élasticité responsable d'une peau "tombante" avec histologiquement une élastorrhexie ou destruction des fibres élastiques. Une quarantaine de cas ont été décrits. Les patients peuvent présenter un emphysème pulmonaire parfois très sévère. L'hypo-complémentémie est fréquente. Les traitements ciblant le clone plasmocytaire sont rapportés comme inefficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A *et al.* Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*, 2018; 132:1478-1485.
2. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2017;31:45-52.
3. Harel S, Mohr M, Jahn I *et al.* Clinicobiological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haemato*, 2015;168:671-678.
4. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*, 2021;137:1295-1303.
5. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz JD *et al.* Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood*. 2020;135: 1101-1110.
6. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients - PubMed. Accessed November 8, 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304054/
7. Szalat R, Arnulf B, Karlin L *et al.* Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*, 2011;118:3777-3784.
8. Gobert D, Paule R, Ponard D *et al.* A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine* (*Baltimore*). 2016;95:e4363.
9. Billard K, Arnulf B, Kottler D *et al.* Perioral skin thickening revealing AL amyloidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e703-e705.
10. Dangien A, Beylot-Barry M, Battistella M *et al.* Clinical presentation, therapeutic approach and outcome of primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma presenting as AL amyloidoma of the skin. *Br J Dermatol*, 2019;181:607-609.
11. Requena L, Sarasa JL, Ortiz Masllorens F *et al.* Follicular spicules of the nose: a peculiar cutaneous manifestation of multiple myeloma with cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol*, 1995;32(5 Pt 2): 834-839.
12. Barete S, Mouawad R, Choquet S *et al.* Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol*, 2010;146:615-623.
13. The TEMPI syndrome - PubMed. Accessed April 1, 2024. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108223/
14. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI *et al.* Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*, 2018;131:974-981.
15. Szalat R, Monsel G, Le Goff W *et al.* The spectrum of neutrophilic dermatoses associated with monoclonal gammopathy: Association with IgA isotype and inflammatory profile. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:809-820.
16. Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W *et al.* Intravenous Immunoglobulins Improve Survival in Monoclonal Gammopathy-Associated Systemic Capillary-Leak Syndrome. *Am J Med*, 2017;130:1219.
17. Jachiet M, Harel S, Saussine A *et al.* Cutis laxa associated with monoclonal gammopathy: 14 new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermato*, 2018;79:945-947.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.