

Une maladie avec des conséquences

# Une cause inhabituelle de rétention gastrique

Annina Gutzwiller<sup>a\*</sup>, médecin diplômée; Livia Kammerlander<sup>a\*</sup>, médecin diplômée; Katrin Schmid<sup>b</sup>, médecin diplômée;  
Dr méd. Björn Becker<sup>a</sup>

Kantonsspital Winterthur, Winterthur: <sup>a</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; <sup>b</sup> Institut für Pathologie

\*Co-premières auteures

## Description du cas

Un patient de 74 ans avec méléna, anémie progressive, nausées et vomissements, inappétence et perte de poids de douze kilogrammes au cours des trois derniers mois a été hospitalisé. En 2014, une maladie de Waldenström (macroglobulinémie de Waldenström) avait été diagnostiquée, avec des IgM sériques très élevées (102 g/l), des chaînes légères libres de type kappa élevées (7768 mg/l) et une infiltration de la moelle osseuse de 80%. Le diagnostic avait été étayé par la détection d'une mutation *MYD88-p.L265P* avec *CXCR4* de type sauvage. Le traitement de première ligne a consisté en du rituximab, du cyclophosphamide et de la dexaméthasone, et le traitement de deuxième ligne en de la cladribine. Face à une nouvelle progression de la maladie en 2015, le traitement a été modifié au profit de l'inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTKi) ibrutinib, ce qui a conduit à une rémission partielle (diminution des chaînes légères libres >50%, IgM régressant à 20,9 g/l, diminution des symptômes B et de la lymphadénopathie/splénomégalie initiale et stabilisation de l'hémoglobine et de la fonction rénale).

Par ailleurs, il avait une insuffisance rénale chronique KDIGO G3 (KDIGO: Kidney Diseases – Improving Global Outcomes), qui a été interprétée en 2014 dans le cadre d'un rein myélomateux. En outre, un stimulateur cardiaque avait été posé en 2016 pour un bloc atrioventriculaire (AV) de III°.

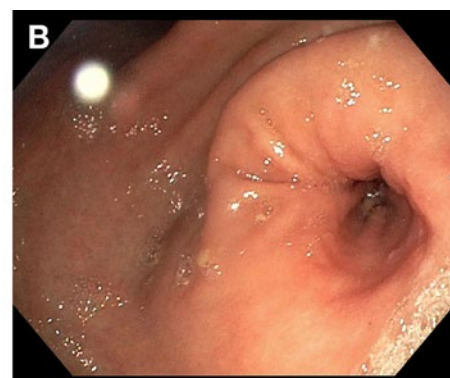


Figure 1: A) Résultat de la tomodensitométrie et B) résultat de l'endoscopie.

À son admission, le patient était hypotendu (97/54 mm Hg), normocarde, eupnéique et afebrile. L'examen clinique était sans particularité, à l'exception d'un méléna au toucher rectal. Les analyses de laboratoire ont montré une hémoglobine de 72 g/l, une créatinine de 148 µmol/l et une protéine C réactive (CRP) de 72 mg/l, avec des leucocytes normaux.

Après stabilisation circulatoire par expansion volémique, une gastroscopie a été réalisée, révélant une rétention gastrique et une œsophagite de reflux sévère comme sources hémorragiques. En raison de la rétention gastrique inexpliquée, une tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen a été réalisée (fig. 1A), montrant un épaississement circulaire de la paroi du pylore de 16 mm et une imbibition du tissu adipeux mésentérique, ce qui a amené à

suspecter une carcinose péritonéale. Après vidange de l'estomac par sonde gastrique à visée évacuatrice, une nouvelle gastroscopie a été réalisée, montrant un bombement de l'antrum gastrique sans altérations de la muqueuse (fig. 1B). L'échoendoscopie a révélé un épaississement circulaire de la paroi ne dépassant pas la muscularis propria, avec une architecture effacée.

### Question 1

Au vu des antécédents médicaux du patient, qu'est-ce qui est le plus susceptible d'être à l'origine de cette anomalie?

- a) Adénocarcinome gastrique
- b) Carcinome pancréatique
- c) Déformation cicatricielle après un ulcère
- d) Léiomyome
- e) Amyloïdome





**Figure 2:** Résultat intra-opératoire dans la région de l'antré/du pylore.

Devant une lésion circulaire bombée, un léiomyome, une altération cicatricielle ou un processus externe avec infiltration/compression de l'antré gastrique est très improbable. Un adénocarcinome gastrique serait un diagnostic différentiel tout à fait possible. Toutefois, il s'accompagne le plus souvent d'altérations muqueuses telles que des ulcérations et ne se manifeste guère sous forme de processus sous-muqueux circulaire.

La maladie de Waldenström et d'autres dyscrasies plasmocytaires peuvent se compliquer d'une amylose, qui se manifeste la plupart du temps de manière systémique et rarement sous la forme d'une lésion focale. En présence d'une dyscrasie plasmocytaire préexistante, il faut donc penser à ce diagnostic différentiel possible [1–2].

Une ponction à l'aiguille fine sous échographie s'étant révélée non concluante, une laparoscopie diagnostique a été demandée. En intra-opératoire, nous avons constaté d'une part une lésion tumorale grossière en forme de manchette du pylore (fig. 2), et d'autre part une tumeur rétro-péritonéale des tissus mous, possible corrélat de l'imbibition du tissu adipeux décrite à la TDM. Des biopsies d'excision du pylore et du rétro-péritoine ont finalement conduit au diagnostic.

#### Question 2

Quelle coloration histologique doit être explicitement demandée au pathologiste?

- a) Rouge Congo
- b) Bleu de Prusse
- c) Imprégnation d'argent
- d) Coloration PAS (Periodic Acid Schiff)
- e) Noir Soudan

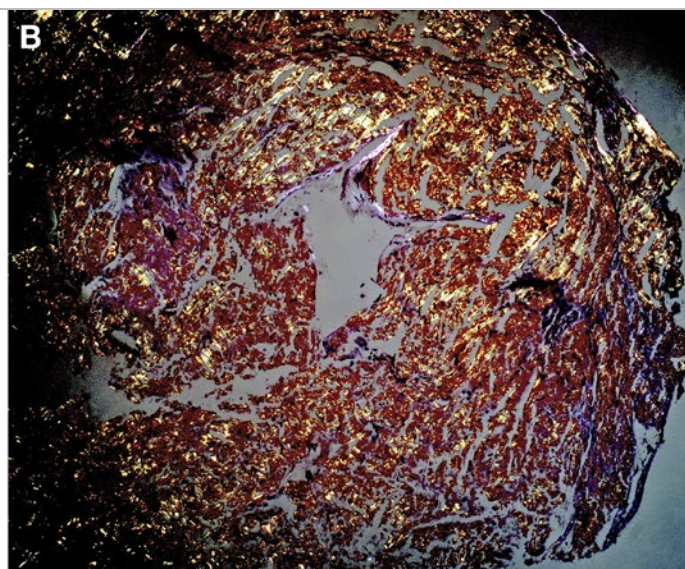
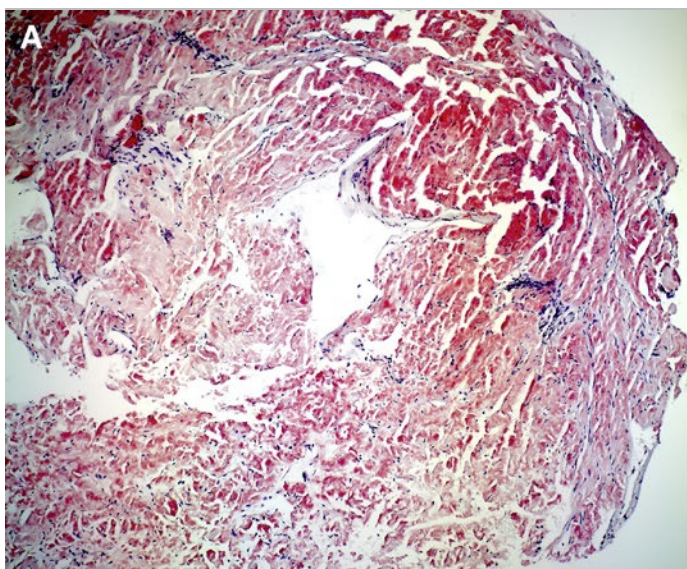
En cas de suspicion d'amylose, il faut demander explicitement une coloration au rouge Congo, car celle-ci ne fait pas partie des colorations standards et est la seule à pouvoir révéler de manière fiable l'amyloïde, même en petites quantités. À la coloration au rouge Congo, l'amyloïde est classiquement de couleur saumon et présente une biréfringence vert pomme sous lumière polarisée (fig. 3) [3]. Si une biopsie de l'organe concerné n'est pas possible, il est possible de prélever des biopsies du tissu adipeux abdominal ou du rectum, qui présentent une sensibilité diagnostique respective de 73% et 75–85% [4–7].

Dans le cas présent, la coloration à l'hématoxyline-éosine a permis de détecter du matériel amorphe avec des ruptures en fentes. La coloration au rouge Congo était nettement positive. À l'immunohistochimie, ces dépôts étaient positifs pour l'amyloïde kappa, mais négatifs pour l'amyloïde lambda, l'amyloïde-transthyrétine (ATTR) et l'amyloïde A. Ces résultats plaident en faveur d'une amylose AL sur le terrain de la maladie de Waldenström connue. L'évaluation rétrospective des biopsies de l'estomac, de l'œsophage et du duodénum a aussi révélé la présence d'amyloïde périvasculaire à la coloration au rouge Congo.

#### Question 3

Quel examen complémentaire n'est pas prévu en cas de nouveau diagnostic d'amylose?

- a) Hémogramme avec différenciation cellulaire
- b) Échocardiographie, électrocardiogramme, troponine et NT-proBNP
- c) Valeurs hépatiques
- d) Électrophorèse des protéines et immunofixation dans le sérum et l'urine et détermination des chaînes légères libres
- e) Imagerie par résonance magnétique (IRM) crânienne



**Figure 3:** Vue microscopique de l'amyloïde à la coloration au rouge Congo: **A)** en lumière transmise en champ clair et **B)** en lumière transmise polarisée; grossissement de 100 fois.



## Quel est votre diagnostic?

Les critères diagnostiques de l'amylose AL comprennent la présence d'une maladie systémique avec détection d'une gammapathie monoclonale, la prolifération de chaînes légères libres, ainsi qu'une documentation histologique et un typage immunohistologique de l'amyloïde [5, 8]. Dans un premier temps, il convient de rechercher la maladie plasmocytaire clonale sous-jacente. Comme il s'agit en général d'une maladie systémique, il faut impérativement exclure une atteinte organique. En raison de l'atteinte rénale fréquente avec albuminurie pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique, une analyse d'urine (chimie urinaire et électrophorèse) devrait être effectuée. Le foie est également souvent touché, ce qui peut se traduire par une élévation des phosphatases alcalines [9]. Le pronostic est surtout limité en cas d'atteinte cardiaque, raison pour laquelle une échocardiographie («speckle tracking» = texture granulaire du myocarde), un électrocardiogramme (bas voltage, troubles du rythme et profil de pseudo-infarctus) et la mesure des biomarqueurs cardiaques («N-terminal pro b-type natriuretic peptide» [NT-proBNP] et troponine) sont indiqués [7, 8, 10]. Une électroneuromyographie peut être réalisée en complément en cas de symptômes de polyneuropathie.

Notre patient avait déjà fait l'objet d'un examen néphrologique lors du diagnostic initial de la maladie de Waldenström. Une protéinurie de 3,3 g/24 heures avec une paraprotéine complète de classe IgM et des chaînes légères libres nettement augmentées dans le sérum avaient permis de conclure à un rein myélomateux. Il n'y avait aucun signe d'amylose, l'albuminurie étant à peine augmentée (150 mg/jour). À l'époque, il avait été décidé de renoncer à une biopsie rénale en raison du risque hémorragique et de l'absence de conséquences thérapeutiques. Sur le plan cardiaque, il y avait certes un bloc AV de III°, mais le NT-proBNP n'était que discrètement augmenté et l'échocardiographie ne montrait pas de «speckle tracking», de sorte que celui-ci a été considéré comme dégénératif. Une IRM cardiaque à la recherche d'un rehaussement de gadolinium sous-endocardique (typique de l'amylose cardiaque [8]) n'avait pas été effectuée.

### Question 4

Quelle mesure thérapeutique vous semble la plus appropriée dans le cas présent?

- a) Chimio-immunothérapie à base de bortézomib
- b) Opération
- c) Dilatation
- d) Stent
- e) Best supportive care

En cas de sténose symptomatique du pylore, une chimiothérapie seule est insuffisante en raison de son effet retardé, une réponse hématologique ne pouvant être attendue qu'après un à quatre mois [8, 11]. Une amylose aussi prononcée répondrait, si tant est qu'elle le fasse, beaucoup plus tard, car l'amyloïde déjà accumulée dans les tissus ne peut pas être éliminée.

La priorité est donc de mettre en œuvre un traitement aigu axé sur le problème afin de supprimer l'obstruction. Dans notre cas, un stent nu transpylorique a été posé par endoscopie pour assurer le passage gastrique. En raison de l'âge et des comorbidités du patient, nous avons décidé de ne pas recourir à des traitements plus invasifs tels qu'une opération (résection gastrique distale ou gastro-entérostomie) ou des dilatations récurrentes.

Selon les symptômes gastro-intestinaux de l'amylose, des traitements prokinétiques, antiémétiques et diététiques, une supplémentation en cas de malabsorption ainsi qu'un traitement médicamenteux du reflux ou de la diarrhée peuvent en outre être entrepris à titre de soutien.

### Question 5

Quelle est la fréquence de l'amylose AL en cas de maladie de Waldenström?

- a) 1–5%
- b) 6–10%
- c) 10–20%
- d) 20–30%
- e) 50%

### Discussion

La maladie de Waldenström est un lymphome à cellules B rare, de faible malignité, accompagné d'une gammapathie monoclonale à IgM (incidence de 3 / 1 millions de personnes / an) [12]. Une amylose AL en tant que complication de cette maladie survient chez 6–10% des patientes et patients [12]. L'amyloïde résulte d'un mauvais repliement des protéines précurseurs qui circulent dans le plasma sanguin et se déposent sous forme de fibrilles insolubles dans la matrice extracellulaire, provoquant ainsi des dysfonctionnements structuraux et fonctionnels des organes [13].

L'amylose AL affecte le plus souvent le cœur, les reins, le foie, ainsi que le système nerveux périphérique et autonome [14]. Des symptômes d'amylose gastro-intestinale apparaissent dans environ 17% des cas et ne sont généralement pas spécifiques, de sorte qu'il s'écoule souvent plusieurs mois avant la pose du diagnostic [9]. Sur le plan clinique, il peut y avoir une perte de poids, une diarrhée, une malabsorption, des douleurs abdominales, des saignements ou une gastroparésie [4]. De même, les anomalies endoscopiques ne sont le

plus souvent pas évocatrices et vont de l'épaississement des plis gastriques, en passant par l'érythème et les ulcérations jusqu'à la formation d'une masse sous-muqueuse [16]. Une confirmation histologique du diagnostic est donc d'autant plus importante.

Le pronostic dépend de la maladie de base ainsi que du nombre et de l'étendue des organes atteints. En cas d'atteinte gastro-intestinale, il y a souvent une atteinte organique étendue avec en conséquence un pronostic défavorable (7,9 mois vs. 15,8 mois) [17]. En cas d'atteinte organique limitée et de bonne réponse au traitement, la survie moyenne est de huit ans [18].

En principe, le premier objectif thérapeutique est de traiter la maladie de base productrice d'amyloïde et donc d'empêcher la production de nouvelles chaînes légères libres. Le traitement standard de l'amylose AL en présence d'un clone plasmocytaire sous-jacent est la chimiothérapie à base de bortézomib en combinaison avec l'anticorps anti-CD-38 daratumumab [18]. Chez les patientes et patients jeunes en bon état général, une thérapie de consolidation à haute dose avec autogreffe de cellules souches peut être évaluée après le traitement d'induction. Actuellement, les anticorps monoclonaux birtamimab et CAEL-101 sont en outre évalués dans des études de phase III pour les stades avancés de l'amylose AL, afin de neutraliser l'amyloïde circulante et déjà déposée.

Les BTKi montrent une bonne réponse dans la maladie de Waldenström réfractaire, en particulier en présence d'une mutation ponctuelle *MYD88* et de *CXCR4* de type sauvage [12]. Il n'existe cependant pas de données pertinentes pour l'amylose AL.

Dans le cas présenté, une amylose AL systémique avec sténose consécutive du pylore s'est développée malgré une rémission partielle persistante de la maladie de Waldenström. Il n'est pas possible de déterminer si cela s'est produit avant ou pendant le traitement par ibrutinib. Cependant, deux ans après la pose du stent, le patient se porte bien et peut s'alimenter de manière suffisante par voie orale. Ce cas montre de manière saisissante combien il est important, en cas de dyscrasie plasmocytaire et de symptômes gastro-intestinaux inexpliqués, de penser à la complication rare qu'est l'amylose et de la rechercher (biopsie avec coloration au rouge Congo).

Il faut ajouter qu'une rémission plus profonde serait souhaitable, mais qu'un changement de traitement dans les circonstances actuelles chez ce patient (chimiothérapie initiale / BTKi avec progression de la maladie, polymorbidité, âge) serait un grand défi. Le contrôle satisfaisant et persistant des symptômes ainsi que l'absence de signes d'atteinte pertinente

d'autres organes ont pu être des facteurs décisifs pour l'héματο-oncologue traitant, qui a décidé de maintenir le traitement par ibrutinib dans un premier temps.

### Réponses

**Question 1: e. Question 2: a. Question 3: e. Question 4: d. Question 5: b.**

### Correspondance

Livia Kammerlander  
Kantonsspital St. Gallen  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Rorschacher Strasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
livia.kammerlander[at]kssg.ch

### Remerciements

Nous remercions le Dr méd. Martina Bertschinger, clinique d'oncologie médicale et d'hématologie, Hôpital cantonal de Winterthour, pour la relecture de l'article, le Dr méd. Thomas Bächler, chirurgie viscérale, Hôpital cantonal de Winterthour, pour la mise à disposition des clichés intra-opératoires, le Dr méd. Renata Flury-Frei, pathologie, Hôpital cantonal de Winterthour, pour la mise à disposition des clichés histologiques, et le Prof. Dr méd. Christoph Binkert, radiologie, Hôpital cantonal de Winterthour, pour la mise à disposition et l'interprétation des clichés de TDM.

### Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

### Conflict of Interest Statement

AG et LK ont reçu un soutien financier pour une semaine de séminaire de Dr. Falk Pharma en 2022. KS et BB ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Références

- 1 Lu R, Richards T. A Focus on Waldenström Macroglobulinemia and AL Amyloidosis. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(Suppl 4):45–56.
- 2 Milani P, Merlini G. Monoclonal. IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(2):241–8.
- 3 Alshehri SA, Hussein MRA. Primary Localized Amyloidosis of the Intestine: A Pathologist Viewpoint. *Gastroenterology Res*. 2020;13(4):129–37.
- 4 Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus*. 2017;9(5):e1228.
- 5 Schwotzer R, Flammer AJ, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, et al. Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20364.
- 6 Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol*. 2018;72:71–9.
- 7 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2020;95(7):848–60.
- 8 Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev*. 2020;40:100636.
- 9 Dahiya DS, Kichloo A, Singh J, Albosta M, Wani F. Gastrointestinal amyloidosis: A focused review. *World J Gastrointest Endosc*. 2021;13(1):1–12.
- 10 Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54.
- 11 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430–40.

12 Bou Zerdan M, Valent J, Diacovo MJ, Theil K, Chaulagain CP. Utility of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Light Chain Amyloidosis Caused by Lymphoplasmacytic Lymphoma (Waldenström's Macroglobulinemia). *Adv Hematol*. 2022;1182384.

13 Baker KR, Rice L. The amyloidoses: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012;8(3):3–7.

14 Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:54.

15 Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT 3rd, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic Gastric Amyloidosis in Patients With Primary Systemic Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(8):763–7.

16 Liu X-M, Di L-J, Zhu J-X, Wu X-L, Li H-P, Wu H-C, et al. Localized primary gastric amyloidosis: Three case reports. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4667–75.

17 Inayat F, Ur Rahman A, Zahid E, Ali NS, Charles R. Symptomatic involvement of the stomach and duodenum as initial presentation of AL amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1).

18 Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46–58.



**Annina Gutzwiller, médecin diplômée**  
Klinik für Gastroenterologie und  
Hepatologie, Kantonsspital Winterthur,  
Winterthur



**Livia Kammerlander, médecin diplômée**  
Klinik für Gastroenterologie und  
Hepatologie, Kantonsspital Winterthur,  
Winterthur