

# Macroglobulinémie de Waldenström et atteinte oculaire : rapport de cas et examen

Mayur Bhavsar O.D., FAAO  
Joseph Cercone, O.D.  
Catherine Chiu, O.D.  
VA New Jersey  
Healthcare System

## Résumé

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome malin prolifératif à lymphocytes B rare qui provoque une accumulation excessive de protéines monoclonales. La MW est associée à une accumulation excessive d'immunoglobulines M (IgM) qui engendre une hyperviscosité du sang et peut endommager de nombreux organes et appareils. Ce rapport décrit le cas d'un patient qui a été suivi chaque année mais qui a rapidement manifesté des hémorragies à la mi-périphérie et au pôle postérieur importantes en raison d'une hyperviscosité dans la rétine. Cet article examine les manifestations oculaires associées à la MW et propose des suggestions de prise en charge. La prise en charge de cette affection dépend de l'atteinte maculaire et a lieu conjointement avec un oncologue.

## MOTS CLÉS :

Rétinopathie d'hyperviscosité, macroglobulinémie de Waldenström

## INTRODUCTION

La macroglobulinémie de Waldenström est un lymphome prolifératif malin qui provoque une production accrue d'immunoglobulines M (IgM)<sup>1</sup>. L'accumulation d'IgM se manifeste dans de nombreux organes et appareils et 17 % des patients présentent des symptômes de syndrome d'hyperviscosité<sup>2</sup>. La MW se manifeste dans l'œil par une rétinopathie et une hyperviscosité. Par conséquent, elle doit être prise en charge conjointement par un oncologue et un spécialiste de la rétine. La première manifestation rétinienne est une dilatation bilatérale des veines et des hémorragies mi-périphériques. À mesure que les taux d'IgM augmentent, la rétine peut présenter des hémorragies du pôle postérieur, de l'œdème maculaire ou un décollement, de l'œdème du nerf optique et une occlusion des veines rétinienne. Ce sont des résultats observés aussi en présence d'affections rétinienne plus courantes comme la rétinopathie diabétique et le syndrome d'ischémie oculaire. Lorsque l'on soupçonne une rétinopathie d'hyperviscosité, il est recommandé de procéder à des tests en laboratoire et d'effectuer un suivi plus étroit.

## DESCRIPTION DU CAS

Un homme de 69 ans d'origine ethnique caucasienne s'est présenté à la clinique pour un suivi de six mois secondaire à une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) légère. Les résultats de l'examen rétinien précédent avaient révélé la présence de deux hémorragies paramaculaires dans l'œil droit ainsi que d'une hémorragie paramaculaire et d'une hémorragie sous forme de point dans la périphérie temporale de l'œil gauche. Le patient avait reçu un diagnostic de diabète de type 2 vingt-sept ans auparavant. Il a déclaré se conformer au traitement par le chlorhydrate de metormine, la dapagliflozine et l'exénatide. Aux derniers relevés, sa glycémie se situait à 141 mg/dL et son HbA1c à de 7,1 %. Il a aussi été traité par l'atorvastatine pour soigner une hyperlipidémie. Son oncologue l'a suivi en raison d'une macroglobulinémie de Waldenström et a signalé que le patient avait reçu une chimiothérapie dix ans auparavant. Ses antécédents oculaires comprennent une chirurgie de la cataracte bilatérale et un syndrome de sécheresse oculaire.

La meilleure acuité visuelle du patient avec correction se chiffrait à 6/6 dans chaque œil. Les résultats de la grille Amsler n'ont révélé aucune métamorphose ni aucun scotome dans l'un ou l'autre des yeux. Les tailles des

pupilles était de 4 mm sous un éclairage tamisé et aucun défaut pupillaire afférent n'était apparent. Les champs visuels par confrontation étaient complets sous un éclairage tamisé should read en conditions photopiques et les mouvements extraoculaires étaient normaux.

Le segment antérieur montrait une légère kératite ponctuée superficielle et des cicatrices bilatérales temporales d'incision dans la cornée. Les pressions intraoculaires étaient à 18 mm Hg dans chaque œil. L'examen de fond d'œil sous dilatation pupillaire a révélé un décollement postérieur bilatéral du vitré. Le rapport excavation-papille était de 0,20 dans l'œil droit et de 0,25 dans l'œil gauche. Les deux nerfs optiques étaient ronds, sains, distincts et exempts d'œdème papillaire ou de néovascularisation. La macula était claire dans l'œil droit mais l'œil gauche présentait une hémorragie paramaculaire en points dans le quadrant inférieur. Les deux maculas ne montraient aucun signe d'épaississement rétinien ni d'exsudation. Les veines des deux yeux étaient modérément dilatées et tortueuses. Le pôle postérieur de l'œil droit présentait quelques quelques hémorragies en point dans tous les quadrants et deux hémorragies en flammèche du nerf optique du côté nasal; cependant, de multiples hémorragies en points et à taches dans tous les quadrants ont été observées de la mi-périphérie à la périphérie.

**Figure 1 :** Œil droit. Noter la présence de veines dilatées et tortueuses. Nombreuses hémorragies en point, en tache et en flammèche à la mi-périphérie.



Le pôle postérieur de l'œil gauche présentait quelques hémorragies en points dispersées dans tous les quadrants, une hémorragie en tache du côté temporal de la macula et une hémorragie en forme en flammèche la macula et le nerf optique; la plupart des hémorragies en points et en taches étaient situées en périphérie.

**Figure 2 :** Œil gauche. Noter la présence de veines dilatées et tortueuses. Nombreuses hémorragies en point, en tache et en flammèche.



Aucun œil ne présentait de signes de néovascularisation, de nodules cotonneux, d'exsudats ou d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes. La tomographie par cohérence optique effectuée avec un appareil Stratus a montré une épaisseur centrale de 207 microns dans l'œil droit et de 214 microns dans l'œil gauche. Aucun œil ne présentait de signes d'œdème ou de dommages épithéliaux pigmentaires rétiens.

D'après le tableau clinique, il a été établi que le patient avait une RDNP légère sans œdème maculaire dans chaque œil mais qu'il présentait également des résultats rétiens caractéristiques du syndrome d'hyperviscosité. La rétinopathie d'hyperviscosité était probablement secondaire à la MW. On a avisé le patient de se présenter à nouveau dans quatre mois pour un deuxième examen sous dilatation, une photographie du fond de l'œil et une tomographie par cohérence optique en domaine spectral (TCO-DS). On lui a demandé d'apporter ses plus récents relevés sanguins, y compris une numération sanguine complète, l'électrophorèse des protéines sériques et les taux d'IgM consignés par l'oncologue.

Le taux d'IgM du patient était élevée, soit à 2 870 mg/dL (tableau 1). L'électrophorèse des protéines sériques a montré une teneur élevée en protéines totales de 8,5 g/dL, une augmentation des gammaglobulines à 2,39 g/dL et un taux de protéine M de 19,5 % (tableau 2). La viscosité sérique a été mesurée à 2,0 centipoises. Malgré des résultats de laboratoire légèrement élevés, l'oncologue a relancé la chimiothérapie à la bendamustine et au rituximab après avoir pris connaissance des manifestations oculaires. L'électrophorèse effectuée trois mois après la chimiothérapie (tableau 2) a révélé un taux nul de protéine M, un taux normal de gammaglobulines et un taux d'IgM diminué à 178 mg/dL (tableau 1). Le patient n'est jamais revenu à la clinique pour un suivi. Toutefois, au cours d'un appel téléphonique de suivi, il a déclaré qu'il était pris en charge par un spécialiste externe de la rétine qui ne recommandait aucun traitement maculaire et que le saignement rétinien s'était également amélioré.

Tableau 1 : Taux des IgM

	1 mois avant l'examen	Visite initiale	2 mois après le traitement	3 mois	6 mois	1 an
Plage standard des immunoglobulines M : 50 à 300 mg/dL	2 700	2 870	1 010	178	83	53

Tableau 2 : Taux de protéiques sériques obtenus par électrophorèse

Composant	Plage standard	Visite initiale	3 mois après la chimiothérapie
Électrophorèse protéique totale	6,0 - 8,0 g/dL	8,5 g/dL	7,4 g/dL
Taux d'albumine	3,50 - 4,70 g/dL	4,02 g/dL	4,87 g/dL
Pourc. d'albumine	50,0 - 78,0 %	47,3 %	65,8 %
Alpha 1	0,20 - 0,40 g/dL	0,28 g/dL	0,12 g/dL
Pourc. d'alpha 1	0,6 - 6,0 %	3,3 %	2,5 %
Alpha 2	0,40 - 0,80 g/dL	1,05 g/dL	0,81 g/dL
Pourc. d'alpha 2	6,0 - 14,0 %	12,4 %	11 %
Bêta	0,50 - 1,00 g/dL	0,76 g/dL	0,77 g/dL
Pourc. de bêta 1	5,0 - 14,0 %	8,9 %	10,4 %
Taux de gamma	0,60 - 1,20 g/dL	2,39 g/dL	0,76 g/dL
Pourc. de gamma	9,0 - 18,0 %	28,1 %	10,3 %
Protéine M	g/dL	1,66 g/dL	Non détectée
Pourc. de protéine M	%	19,5 %	Non détectée

## DISCUSSION

Le syndrome d'hyperviscosité peut être causé par l'augmentation importante des composants cellulaires ou acellulaires du sang. Les maladies associées aux composants cellulaires du sang comprennent la polycythémie vraie, la thrombocytose et la leucémie. La déformation des cellules sanguines dans l'anémie falciforme ou la sphérocytose peut aussi causer une hyperviscosité. On observe une augmentation des composants acellulaires comme les protéines dans la MW, le myélome multiple et la cryoglobulinémie. La MW et les myélomes multiples sont plus susceptibles de causer un syndrome d'hyperviscosité et, partant, une rétinopathie d'hyperviscosité<sup>3</sup>. La rétinopathie d'hyperviscosité occasionne des hémorragies sous forme de points et de taches en mi-périphérie ainsi que la dilatation des veines rétiniennes dans chaque œil. Dans les cas avancés, la rétine présente des signes d'hémorragie au pôle postérieur, de vaisseaux sanguins tortueux en chapelets, d'œdème du disque optique et de décollement maculaire séreux<sup>4</sup>. Ce cas est intéressant en ce sens qu'il s'apparente beaucoup à une RDNP sévère. La RDNP sévère est classée selon quatre quadrants d'hémorragies intrarétiniennes, deux quadrants de nodules veineux ou un quadrant d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes<sup>5</sup>. Les patients diabétiques peuvent aussi présenter des signes d'œdème maculaire diabétique. Contrairement à la rétinopathie d'hyperviscosité, la RDNP atteint davantage le pôle postérieur et s'étend en périphérie. Par ailleurs, les patients qui ont une RDNP sévère ont aussi un taux de HbA1c plus élevé<sup>6</sup>. Une autre différence concerne le syndrome d'ischémie oculaire, lequel se manifeste habituellement par des hémorragies rétiniennes unilatérales en mi-périphérie et par des veines dilatées non tortueuses. Ces patients peuvent se plaindre d'une diminution de la vue, d'une perte de vision monoculaire transitoire et (ou) de douleurs oculaires. Le syndrome d'ischémie oculaire peut s'accompagner d'une atteinte du segment antérieur comme une rubéose irienne, une inflammation du segment antérieur ou une congestion épiscyléale. Le tableau clinique de ce cas s'apparente aussi à une occlusion de la veine rétinienne centrale non ischémique (OVRC) en raison de la présence d'hémorragies rétiniennes dans les quatre quadrants et de veines rétiniennes tortueuses dilatées. Toutefois, les patients atteints d'OVRC présentent habituellement des hémorragies en flammèche ou en points diffuses dans le pôle postérieur qui s'étendent en périphérique, une vision réduite et un œdème maculaire concomitant. L'OVRC bilatérale est une manifestation clinique rare, bien qu'elle soit remarquée dans les syndromes d'hyperviscosité comme la MW<sup>7</sup>. La rétinopathie d'hyperviscosité était probablement le diagnostic fondé sur une bonne acuité visuelle, une dilatation veineuse tortueuse et de multiples hémorragies en points et en taches mi-périphériques. En raison de manifestations rétiniennes semblables à celles du diabète, de l'OVRC et du syndrome d'ischémie oculaire, il est important de prescrire des examens auxiliaires comprenant un hémogramme, un test de la glycémie, une mesure de la tension artérielle et une échographie Doppler de la carotide. Si l'on soupçonne une rétinopathie d'hyperviscosité, il faut prescrire des tests de laboratoire supplémentaires comprenant l'analyse quantitative des immunoglobulines, l'électrophorèse des protéines sériques et un test de viscosité sérique afin de diagnostiquer correctement l'étiologie systémique et d'aiguiller le patient en conséquence.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET PATHOPHYSIOLOGIE

La macroglobulinémie de Waldenström est un type de lymphome non hodgkinien. Elle est considérée comme un lymphome prolifératif malin qui entraîne une production élevée d'IgM et d'une protéine monoclonale correspondante dans le sang. L'accumulation de protéines dans l'organisme peut entraîner une hyperviscosité du sang et des problèmes systémiques correspondants comme des saignements excessifs, des troubles visuels et des troubles du système nerveux<sup>8</sup>. Les critères de l'Atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström sont les suivants : 1) on observe une gammopathie IgM monoclonale peu importe le taux, 2) il se produit une infiltration dans la moelle osseuse de petits lymphocytes montrant une différenciation plasmacytoïde ou des cellules plasmiques et 3) l'infiltration dans la moelle affiche un aspect intertrabéculaire<sup>9</sup>. Bien que la cause exacte de la MW soit inconnue, 90 % des patients atteints présentent une mutation du gène MYD88<sup>10</sup>. La production excessive d'interleukine-6 par les cellules dendritiques de la moelle osseuse jouerait aussi un rôle dans le développement de la MW<sup>11</sup>.

La MW est une maladie rare qui touche chaque année trois personnes sur un million aux États-Unis. Chaque année, de 1 000 à 1 500 Américains en reçoivent un diagnostic. La plupart sont des hommes de race blanche de plus de 70 ans<sup>11</sup>.

Les complications oculaires sont relativement courantes chez les patients atteints de MW<sup>12</sup>. Des changements du segment antérieur, comme un flux sanguin ralenti ou segmenté dans les vaisseaux sanguins conjonctivaux, peuvent être observés. Par conséquent, des hémorragies sous-conjonctivales peuvent se produire<sup>13</sup>. La MW peut également avoir un effet auto-immunitaire sur la glande lacrymale qui entraîne un syndrome de sécheresse oculaire. Des anomalies sont constatées chez environ 30 à 40 % des patients atteints de MW à l'examen du fond d'œil<sup>14</sup>. Les résultats habituels de l'examen comprennent une congestion veineuse bilatérale, une dilatation des veines rétiniennes, la tortuosité veineuse, des hémorragies intrarétiniennes, des microanévrismes, des hémorragies en flammèche, une occlusion des veines rétiniennes, l'œdème de la papille et un décollement maculaire séreux<sup>8,12</sup>.

Les changements rétiniens peuvent être corrélés avec les tests en laboratoire. Une viscosité sérique moyenne de 3,1 centipoises et une concentration d'IgM de 5 442 mg/dL sont les premiers signes de changement rétinien. Les changements rétiniens symptomatiques touchant le pôle postérieur se produisent avec une viscosité sérique moyenne de 5,6 centipoises<sup>15</sup>. Des kystes de la pars plana peuvent également apparaître chez les patients atteints de MW<sup>13</sup>. La tomographie par cohérence optique ne peut s'appuyer sur un schéma maculaire caractéristique de la MW mais les balayages ont montré un schéma cystoïde harmonieux et régulier ainsi que des dépôts autour des photorécepteurs<sup>16</sup>, lesquels peuvent sembler hyperréfléchissants. L'angiographie à la fluorescéine chez les patients atteints de MW qui ont un décollement rétinien séreux ne montre pas d'écoulement<sup>17</sup>. L'hypothèse actuelle expliquant la formation des décollements est que la congestion veineuse dans la choroïde et la rétine provoque une hyperperméabilité choroïdienne. Cela entraîne en retour une rupture de la barrière hématorétinienne, de petites déchirures de l'épithélium pigmentaire rétinien et l'écoulement de liquide dans l'espace subrétinien<sup>18</sup>. Les décollements rétiniens ont été traités au moyen d'injections intravitréennes d'anticorps anti-VEGF et d'implants de dexaméthasone sans qu'il y ait beaucoup de changement dans le fluide subrétinien<sup>14,19</sup>. L'amélioration rétinienne est surtout observée lorsque le traitement vise la réduction des IgM. À l'heure actuelle, les deux principales façons dont les oncologues traitent la MW sont la chimiothérapie et (ou) la biothérapie. La biothérapie aide le système immunitaire à lutter contre le cancer<sup>11</sup>.

### CONCLUSION

La macroglobulinémie de Waldenström est une maladie systémique rare qui cause une hyperviscosité du sang. Elle se manifeste dans l'œil sous plusieurs formes dont des hémorragies sous-conjonctivales, le syndrome de l'œil sec et la rétinopathie d'hyperviscosité. Elle s'apparente aux affections rétiniennes courantes comme celles causées par le diabète ou l'hypertension. Les patients qui présentent des veines bilatérales dilatées et tortueuses ainsi que des hémorragies importantes plutôt à la mi-périphérie qu'au pôle postérieur doivent être soigneusement pris en charge. Une attention particulière doit être portée au syndrome d'hyperviscosité au moment d'orienter le diagnostic différentiel. Si l'on soupçonne la présence d'un syndrome d'hyperviscosité, il faut prescrire des tests de laboratoire dont un hémogramme avec hématologie différentielle, une analyse quantitative des immunoglobulines, une électrophorèse des protéines sériques et un test de viscosité sérique. Si les résultats sont anormaux, le patient doit être pris en charge conjointement avec le spécialiste approprié. Quant aux patients chez qui l'on soupçonne ou a confirmé la présence de la MW, une tomographie par cohérence optique en domaine spectral est de mise pour exclure les petits décollements séreux rétiniens, l'œdème papillaire ou l'œdème maculaire. Bien que les anticorps anti-VEGF aient une efficacité minimale pour améliorer le liquide sous-rétinien lié à la MW, la prise en charge conjointe avec un spécialiste de la rétine est bénéfique car l'angiographie à la fluorescéine peut aider à visualiser les écoulements et à différencier d'autres maladies rétiniennes. Bien qu'il n'y ait pas de lignes directrices officielles sur la fréquence des examens rétiniens requis chez les patients atteints de MW, nous pensons qu'un examen aux trois ou quatre mois est raisonnable. À chaque visite, les patients devraient se présenter avec les résultats de leur analyse des IgM, se prêter à un examen sous dilatation pupillaire employant la tomographie par cohérence optique en domaine spectral et avoir été pris en charge par un oncologue. ●

### AUTEUR-RESSOURCE

Mayur Bhavsar, mayurb1@gmail.com

## RÉFÉRENCES

- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(2):266-276.
- Merlini G, Baldini L, Brogna C, et al. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):211-215.
- Perez Rogers A, Estes M. Hyperviscosity Syndrome. [Updated 2020 Jan 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. [cited 2020 Apr 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518963/>.
- Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1601-1606.
- Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013;4(6):290-294.
- Lokesh S, Shivaswamy S. Study of HbA1C levels in patients with type 2 diabetes mellitus in relation to diabetic retinopathy in Indian population. *Int J Adv Med* 2018; 5: 1397-1401.
- Alexander P, Flanagan D, Rege K, Foss A, Hingorani M. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion secondary to hyperviscosity in Waldenström's macroglobulinaemia. *Eye (Lond).* 2008;22(8):1089-1092.
- Mansour AM, Arevalo JF, Badal J, et al. Paraproteinemic maculopathy. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1925-1932.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115.
- Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood.* 2013 Jun 27;121(26):5259.
- American Cancer Society [Internet]. Atlanta: Waldenström Macroglobulinemia; c2020 [cited 2020 Apr 27]; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia.html>
- Orellana J, Friedman AH. Ocular manifestations of multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia and benign monoclonal gammopathy. *Surv Ophthalmol.* 1981;26(3):157-169.
- Hanley, M. Waldenström and the eye. IWMF Torch [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Apr 18]; 12.1: 1-5. Available from: <https://www.iwmf.com/sites/default/files/docs/publications/Hanley.pdf>.
- Flanary WE, Meirick TM, Boldt HC. Waldenström Macroglobulinemia-Associated Retinopathy. *EyeRounds* [Internet]. 2015 Aug. [cited 2020 Apr 20]; Available from: <http://www.EyeRounds.org/cases/216-Waldenström-retinopathy.htm>.
- Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1601-1606.
- Roy K, Ghosh S, Kumar B, Ball S. Characteristic OCT Pattern in Waldenström Macroglobulinemia. *Optom Vis Sci.* 2015;92(5):e106-e109.
- Ho AC, Benson WE, Wong J. Unusual immunogammopathy maculopathy. *Ophthalmology.* 2000;107(6):1099-1103.
- Vasileiou V, Kotoula M, Tsironi E, Androudi S, Papageorgiou E. Bilateral vision loss in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2020;99(1):193-194.
- Xu LT, Courtney RJ, Ehlers JP. Bevacizumab therapy and multimodal ultrawide-field imaging in immunogammopathy maculopathy secondary to Waldenström's macroglobulinemia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(2):262-265.