

Atteinte rénale au cours du myélome

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

Préambule.....	4
1. Néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse.....	5
2. Amylose AL.....	5
3. Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall.....	6
4. Syndrome de Fanconi associé au myélome.....	6

Préambule

Les atteintes rénales sont fréquentes dans les maladies avec prolifération monoclonale de plasmocytes ou de lymphocytes B avec différenciation plasmocytaire (myélome, lymphome lymphoplasmocytaire).

Elles peuvent être révélatrices de la pathologie et ont une part importante dans le pronostic et la décision thérapeutique.

Dans le myélome, l'atteinte rénale touche plus d'un patient sur deux au cours de l'évolution de la maladie.

Les atteintes rénales sont principalement :

- la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) ou tubulopathie myélomateuse ;
- l'amylose AL ;
- la maladie à dépôts non amyloïdes d'immunoglobuline monoclonale (ou maladie de Randall) ;
- le syndrome de Fanconi associé au myélome.

N.B : le terme *monoclonal* s'applique à une prolifération de cellules tumorales génétiquement identiques. La monoclonalité est affirmée par des examens de biologie moléculaire (recherche d'un réarrangement des gènes des chaînes des immunoglobulines par PCR).

La *monotypie* correspond à l'expression par une prolifération lymphoïde B monoclonale d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline en excès. Le caractère monotypique de certains dépôts protéiques peut donc être affirmé par l'immunohistochimie (tableau 1).

Tableau 1 : Atteintes rénales associées au myélome

Nom	Anatomie pathologique
Tubulopathie myélomateuse	Cylindres protéiques intratubulaires
	<i>Cylindres monotypiques</i>
Amylose AL	Dépôts colorés par le rouge Congo Touchent tous les constituants du parenchyme rénal
	<i>Dépôts monotypiques</i>
Maladie de Randall	Épaississement des membranes basales (tubulaires, glomérulaires) ± Épaississement mésangial Absence de coloration par le rouge Congo
	<i>Dépôts monotypiques linéaires au niveau des membranes basales</i>
Syndrome de Fanconi	Microcristaux dans le cytoplasme des cellules tubulaires proximales
	<i>Microcristaux monotypiques</i>

Romains : microscopie optique ; italiques : immunofluorescence.

1. Néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse

C'est la complication rénale la plus fréquente du myélome, liée à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale dans la lumière des tubules rénaux.

La tubulopathie myélomateuse complique les myélomes avec élimination urinaire de chaînes légères : c'est la première cause d'insuffisance rénale aiguë et chronique chez le patient atteint de myélome.

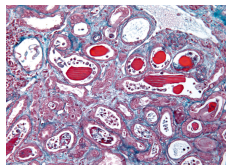
Il existe presque toujours un facteur déclenchant qui augmente la concentration en chaînes légères libres dans l'urine primitive, et favorisera la précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux (déshydratation, infection, hypercalcémie, médicament néphrotoxique : AINS, aminosides, produit de contraste iodé).

La ponction biopsie rénale (PBR) n'est pas toujours réalisée lorsque la clinique est très évocatrice d'une tubulopathie myélomateuse : insuffisance rénale aiguë avec un facteur déclenchant identifié chez un patient ayant un myélome connu avec protéinurie de Bence Jones.

Anatomie pathologique (si une PBR est réalisée) :

- microscopie optique (MO) :
 - *cylindres* protéiques intratubulaires (prédominant au niveau des tubules distaux),
 - altérations de l'épithélium tubulaire secondaires à la précipitation protéique (figure 1) ;
- immunofluorescence (IF) : fixation de l'une des deux chaînes légères (kappa ou lambda) au niveau des cylindres protéiques (*monotypie* des cylindres).

Figure 1 : Cylindres myélomateux dans les tubules rénaux (trichrome de Masson, grossissement × 200)



2. Amylose AL

Il s'agit d'une amylose constituée de chaînes légères entières ou de fragments de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (cf. chapitre 17 « Amylose », item 217).

Elle concerne moins de 20 % des patients avec une atteinte rénale liée au myélome.

Anatomie pathologique :

- MO :
 - dépôts amorphes, vert pâle au trichrome de Masson, éosinophiles à l'HES,
 - rouge Congo (**coloration spécifique de l'amylose +++**) :
 - dépôts rouges,
 - biréfringence vert-jaune en lumière polarisée,
 - les dépôts ne se limitent pas au glomérule et peuvent toucher tous les constituants du tissu rénal :
 - glomérules (mésangium, parois capillaires),
 - parois des vaisseaux,
 - interstitium.
- IF : dépôts marqués par l'anticorps antikappa ou antilambda, en fonction de la chaîne légère en cause

(dépôts *monotypiques*).

Généralités sur l'amylose :

- le diagnostic d'amylose nécessite une preuve histologique ;
- d'autres prélèvements biopsiques diagnostiques moins invasifs que la PBR peuvent éventuellement être faits (biopsie des glandes salivaires accessoires ou du tissu adipeux péri-ombilical [cf. chapitre 17 « Amylose », item 217]).

L'amylose AL est une amylose généralisée : elle peut aussi être responsable d'une infiltration du myocarde, du parenchyme hépatique, du système nerveux autonome.

3. Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall

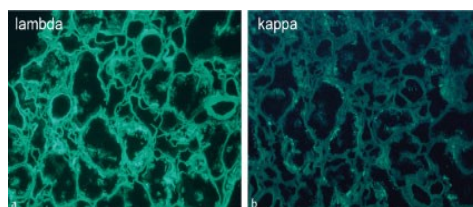
Définition : dépôts **non amyloïdes** d'immunoglobulines monoclonales, généralement des chaînes légères isolées, plus rarement des chaînes lourdes isolées, ou une association de chaînes légères et lourdes.

Cette affection est plus rare que l'amylose AL.

Anatomie pathologique :

- MO :
 - dépôts non colorés par le rouge Congo,
 - localisation préférentielle des dépôts au niveau des membranes basales (tubulaires et glomérulaires) qui apparaissent épaissies,
 - ± épaississement mésangial ressemblant à la glomérulosclérose diabétique ;
 - IF : dépôts **linéaires** monotypiques (kappa plus souvent que lambda) au niveau des membranes basales tubulaires et glomérulaires ainsi que du mésangium (figures 12a et 2b).

Figure 2 : Maladie de Randall avec : dépôts linéaires monotypiques lambda le long des membranes basales tubulaires (a : immunofluorescence avec l'anticorps antilambda, grossissement × 400 ; b : absence de marquage avec l'anticorps antikappa)



4. Syndrome de Fanconi associé au myélome

Il est rare et secondaire à un dysfonctionnement tubulaire proximal lié à l'accumulation intracytoplasmique de microcristaux constitués de chaînes légères d'immunoglobulines monotypiques, entraînant un trouble de la réabsorption du potassium, des bicarbonates, du phosphore, du glucose, de l'acide urique et des acides aminés contenus dans l'urine primitive.

Il y aura donc, à des degrés variables, une acidose métabolique avec hypokaliémie, une glycosurie normoglycémique, une hypo-uricémie avec hyperuraturie, une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, et une aminoacidurie.

Anatomie pathologique :

- MO : cellules tubulaires proximales avec microcristaux dans le cytoplasme + altérations épithéliales (vacuolisation cytoplasmique) ;
- IF : chaînes légères monotypiques (kappa ou lambda) d'immunoglobulines au niveau des cristaux.

Points essentiels

- L'atteinte rénale au cours du myélome touche plus d'un patient sur deux, elle peut être révélatrice et tient une part importante dans le pronostic et la décision thérapeutique.

- Les atteintes rénales sont principalement :

- la néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse. C'est la complication rénale la plus fréquente du myélome. Il existe presque toujours un facteur déclenchant.

La PBR n'est pas réalisée lorsque la clinique est très évocatrice ;

- l'amylose AL. Elle concerne moins de 20 % des patients. Le diagnostic d'amylose nécessite une preuve histologique ;

- la maladie à dépôts non amyloïdes d'immunoglobuline monoclonale (ou maladie de Randall) secondaire à des dépôts **non amyloïdes** d'immunoglobulines monoclonales ;

- le syndrome de Fanconi associé au myélome. Il est rare, et secondaire à un dysfonctionnement tubulaire proximal lié à l'accumulation intracytoplasmique de microcristaux constitués de chaînes légères d'immunoglobulines.