

Amyloïdomes fessiers de type mixte, β 2-microglobuline et AL lambda, chez une patiente hémodialysée au long cours

E. Menet¹, M.-L. Petit¹, F. Bridoux², G. Touchard², G. Duport³, P. Levillain¹ et Ph. Babin¹

¹Service d'anatomie et de cytologie pathologiques; ²Service de néphrologie et d'hémodialyse et ³Service de chirurgie plastique, Hôpital Jean Bernard, Poitiers

Résumé • Summary

Les localisations ostéoarticulaires de l'amylose de type β 2-microglobuline compliquant l'hémodialyse périodique sont bien connues. Les localisations au niveau des tissus mous sont plus rares. Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 74 ans, hémodialysée depuis 21 ans, présentant deux masses d'aspect tumoral, bilatérales et symétriques au niveau des fesses entraînant une gêne en position assise. Les données anatomopathologiques, immuno-histochimiques et ultrastructurales confirment la présence de dépôts amyloïdes constitués de β 2-microglobuline prédominante et de chaîne légère λ . Il s'agit d'une localisation très inhabituelle des dépôts d'amylose à β 2-microglobuline. Ils pourraient être secondaires à des microtraumatismes locaux et favorisés par la présence d'autres protéines comme la chaîne légère λ des immunoglobulines.

Mots clés: Amylose – β 2-microglobuline – Chaîne légère d'immunoglobuline – Tissus mous – Hémodialyse

A frequent complication of hemodialysis is deposition of β 2-microglobulin amyloid in tendons and joints. Soft tissues involvement is exceptional. A 74 year-old woman on hemodialysis for 21 years developed two bilateral and symmetric tumours in gluteal regions causing discomfort when sitting. Histology, immunohistochemistry and electron microscopy showed that deposit consisted of predominant β 2-microglobulin and λ light chain. This is an unusual localisation of amyloidosis developing late in the course of hemodialysis. It may be perhaps initiated by chronic traumatism and be promoted by the light chain λ of immunoglobulin.

Key words: Amylosis – β 2-microglobulin – Light chain of immunoglobulin – Soft tissue – Hemodialysis.

L'amylose développée au cours de l'hémodialyse est le plus souvent de type β 2-microglobuline. Les dépôts se localisent préférentiellement au niveau des tendons et des articulations entraînant un syndrome du canal carpien, des lésions kystiques des os et des arthropathies destructrices. Les localisations au niveau des tissus mous sont peu fréquentes et concernent plus particulièrement la paroi des vaisseaux. Nous rapportons un cas d'amyloïdome de type mixte, β 2-microglobuline et AL, bilatéral et symétrique au niveau de la région fessière survenant chez une patiente hémodialysée depuis 21 ans.

■ Observation

Il s'agit d'une patiente, âgée de 74 ans, hémodialysée depuis 1976 pour une polykystose hépatorenale autosomique dominante, qui a consulté en 1997 pour l'apparition progressive de deux masses symétriques localisées au niveau des fesses évoluant depuis plusieurs années mais douloureuses depuis un an

lors de la station assise. Dans ses antécédents chirurgicaux, on notait une hystérectomie totale en 1975 pour fibrome, un syndrome du canal carpien gauche en 1985 et droit en 1990, opérés sans contrôle histopathologique, et une cataracte en 1992. Elle était traitée pour une hypertension artérielle et une comitialité secondaire à une surcharge aluminique. La sérologie du virus de l'hépatite C était positive. La protidémie était à 70 g/l avec une gamma-globulinémie à 12,4 g/l (normale: 6,6 à 17,6 g/l). L'électrophorèse des protéines mettait en évidence un petit pic et deux ou trois micro-pics migrant dans la région des gamma-globulines. L'analyse en « Western blot » confirmait la présence d'un petit pic monoclonal détecté par l'anticorps anti-lambda et deux autres petits pics détectés par l'anticorps anti-kappa.

L'examen clinique révélait deux masses d'environ 20 cm de plus grand axe, dures et sensibles à la palpation. L'échographie montrait des structures hyperéchogènes dans les plans musculaires et l'IRM une infiltration bilatérale des plans graisseux sous-cutanés ainsi que des muscles fessiers sous-jacents. Une exérèse chirurgicale des deux lésions pseudo-tumorales a été pratiquée en septembre 1997. Les suites opératoires ont été simples, mais

la patiente est décédée en 1998 à la suite d'une pneumonie. Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

Les deux prélèvements communiqués présentaient un aspect macroscopique comparable. Il s'agissait de deux masses aux contours irréguliers, de consistance ferme mais non dure, mesurant 16 x 11 x 5 cm et 16 x 13 x 9 cm. A la coupe, elles présentaient un aspect bigarré et étaient de couleur marron et jaune (fig. 1).



Fig. 1: Aspects macroscopiques: masse fessière bigarrée de couleur jaune-marron.

Sur le plan microscopique, le tissu conjonctif adipeux et musculaire strié était le siège de multiples dépôts éosinophiles, anhistes, striés par le rasoir, homogènes, de taille et de forme variées (fig. 2). La paroi des vaisseaux était rarement atteinte. Une réaction granulomateuse à cellules géantes multinucléées était parfois visible au contact des dépôts. Il n'était pas noté de nécrose. Ces dépôts étaient colorés par le rouge Congo et présentaient un dichroïsme vert-jaune en lumière polarisée confirmant la nature amyloïde de la substance.

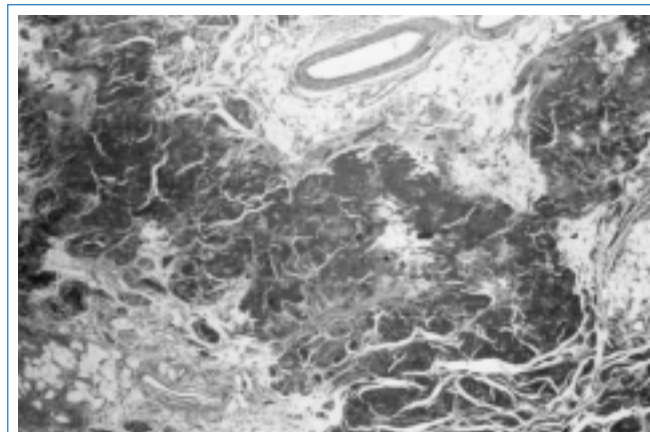


Fig. 2: Le tissu conjonctif adipeux et musculaire strié est le siège de multiples dépôts éosinophiles, anhistes, homogènes, de taille et de formes variées sans atteinte vasculaire (HES x 40).

L'étude immunohistochimique selon une méthode d'immuno-phosphatase alcaline indirecte après restauration des sites antigéniques par autocuiseur mettait en évidence une forte posi-

tivité des dépôts pour l'anticorps anti- β 2-microglobuline (1 : 300, DAKO, Trappes, France) et une faible positivité pour l'anticorps anti-chaîne légère λ (1 : 200, Novocastra, Newcastle, UK) (fig. 3). Les anticorps dirigés contre la substance amyloïde A (1 : 50, DAKO) et la chaîne légère κ (1 : 100, Novocastra) ne se fixaient pas sur les dépôts.

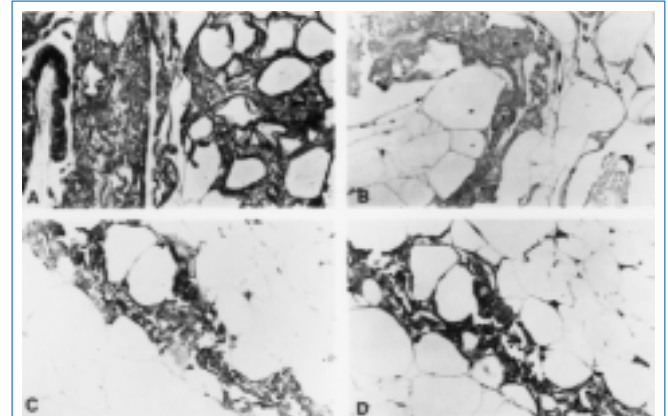


Fig. 3: Positivité des dépôts pour les anticorps anti- β 2-microglobuline (A) et anti-chaîne légère λ (D) et négativité pour les anticorps anti-substance amyloïde A (B) et anti-chaîne légère κ (C). (Immunohistochimie x 200).

L'examen en microscopie électronique révélait la présence de nombreuses fibrilles enchevêtrées et non ramifiées d'environ 8,5 nm de diamètre (fig. 4). En périphérie, il persistait quelques fibres de collagène résiduelles.

Etant donné le caractère pseudo-tumoral des lésions, le diagnostic d'amyloïdome fessier de type mixte, constitué principalement de β 2-microglobuline mais aussi de chaîne légère λ , chez une patiente hémodialysée au long cours a été retenu.

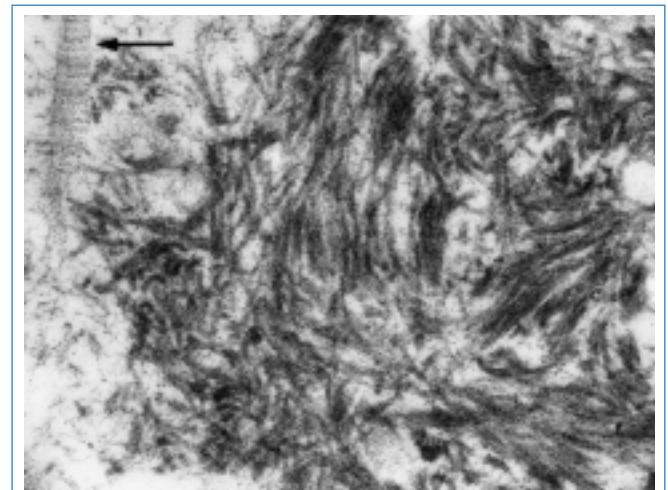


Fig. 4: La microscopie électronique met en évidence de nombreuses fibrilles enchevêtrées et non ramifiées d'environ 8,5 nm de diamètre. (Flèche: fibre de collagène) (microscopie électronique x 30 000).

■ Discussion

Le terme amylose désigne une substance protéique fibrillaire insoluble formant des dépôts extracellulaires localisés ou diffus.

Chez les insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse périodique, l'amylose est constituée de façon prédominante par la β 2-microglobuline qui atteint préférentiellement les articulations, les gaines téno-synoviales et la paroi des vaisseaux. Récemment, plusieurs études^{1,2,3} ont mis en évidence d'autres protéines associées à la β 2-microglobuline au sein des dépôts d'amylose chez les hémodialysés au long cours. Il s'agit de protéines de poids moléculaire nettement plus élevé que la β 2-microglobuline qui correspondent le plus souvent à des chaînes légères d'immunoglobulines sans que leurs taux sériques soient forcément élevés. Ces protéines pourraient jouer un rôle important dans la genèse des dépôts d'amylose et expliquer les localisations ou les présentations cliniques inhabituelles. Ainsi, Jones et coll.⁴ rapportent le cas d'une patiente, hémodialysée depuis deux ans seulement pour insuffisance rénale chronique secondaire à une maladie de Waldenström, présentant des dépôts d'amylose mixte, β 2-microglobuline et AL (λ), au niveau de la synoviale de la hanche. La présence concomitante de ces deux protéines amyloïdes chez une patiente présentant deux pathologies distinctes pourrait expliquer cette présentation clinique inhabituelle. Dans notre observation il existe un petit pic sérique constitué d'une chaîne légère λ monoclonale de signification indéterminée. L'association de ces deux pathologies (hémodialyse et gammopathie « bénigne »), toutes deux pouvant être à l'origine de dépôts d'amylose, serait susceptible de favoriser leur formation dans des localisations inhabituelles.

Les localisations de l'amylose au niveau des tissus mous sont peu fréquentes. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une atteinte diffuse de la paroi des vaisseaux⁵ et non de formations localisées pseudo-tumorales. Une revue de la littérature permet de retrouver cinq autres cas d'amyloïdome fessiers.⁶⁻¹⁰ Il s'agissait de deux femmes et de trois hommes hémodialysés depuis plus de dix ans (de 13 à 27 ans), âgés de 40 à 62 ans. Les causes d'insuffisance rénale chronique étaient une glomérulonéphrite chronique pour quatre des patients et une tuberculose rénale pour le dernier. Ces patients présentaient d'autres complications secondaires aux dépôts d'amylose β 2-microglobuline (syndrome du canal carpien, ostéoarthropathies, fractures pathologiques). Le motif de consultation était une gêne locale. Dans quatre cas, les lésions étaient bilatérales avec, pour deux d'entre eux,^{7,8} un intervalle d'un à deux ans entre les deux lésions. La taille des masses variait de 3 à 8 cm de plus grand axe. Les aspects macroscopique, microscopique, tinctorial et ultrastructural étaient tout à fait superposables à ceux décrits dans notre observation. Sur le plan immunohistochimique, pour deux des cas,^{7,8} il existait une fixation intense de l'anticorps anti- β 2-microglobuline mais également une fixation très faible et focale des anticorps anti-chaînes légères d'immunoglobuline λ et κ , considérée comme non spécifique par les auteurs. L'électrophorèse des protéines sériques ne mettait pas en évidence d'anomalie. Pour les trois autres cas,^{6,9,10} seul l'anticorps anti- β 2-microglobuline se fixait sur les dépôts.

En dehors de l'amylose de type β 2-microglobuline, seule une observation de dépôts d'amyloïde de type AL au niveau fessier a été rapportée.¹¹ Il s'agit d'un patient âgé de 71 ans présentant une amyloïdose primitive AL constituée de la chaîne légère κ ayant entraîné de multiples complications (syndrome du canal carpien, polyarthralgies, fracture pathologique du fémur). Les dépôts d'amylose étant associés à des plages nécrotiques et hémorragiques, les auteurs ont suggéré que des traumatismes locaux aient pu favoriser leur formation.

La formation des dépôts d'amylose de type β 2-microglobuline est essentiellement liée à la durée de l'hémodialyse.¹² Les localisations aux tissus mous et plus particulièrement au niveau de la région fessière représenteraient une complication tardive de l'hémodialyse (durée de l'hémodialyse supérieure à dix ans). Hurst et coll.¹² ont suggéré que les dépôts d'amylose seraient la conséquence de remaniements inflammatoires chroniques locaux. Le siège préférentiel des dépôts d'amylose au niveau des articulations serait lié à la composition de ces tissus conjonctifs riches en glycosaminoglycane polysulfatés. L'altération du collagène des tissus conjonctifs au cours de processus inflammatoires pourrait provoquer des modifications qualitatives ou quantitatives des glycosaminoglycane qui augmenteraient l'affinité de la β 2-microglobuline pour les fibres conjonctives.¹³ Les dépôts fessiers seraient favorisés par des microtraumatismes locaux itératifs. Cette hypothèse est confortée par la description de dépôts d'amylose développés au sein d'hématomes post-traumatiques.¹³

■ Conclusion

Le nombre des patients hémodialysés et la durée de l'hémodialyse augmentant, de nouvelles complications secondaires à cette thérapeutique apparaissent. Les dépôts d'amylose β 2-microglobuline siégeant préférentiellement au niveau des articulations et des tendons peuvent également être retrouvés au sein des tissus mous. Ils sont favorisés par une durée d'hémodialyse supérieure à dix ans et vraisemblablement développés au sein de réactions inflammatoires chroniques liées à des microtraumatismes locaux. La présence d'autres protéines à l'origine de dépôts d'amylose, comme les chaînes légères d'immunoglobulines, pourrait favoriser les localisations et présentations cliniques inhabituelles.

Remerciements

Nous remercions Mmes Béatrice Fernandez et Nathalie Quelard pour leur aide iconographique (microscopie électronique).

Adresse de correspondance :

Dr Emmanuelle Menet
Service d'anatomie et de cytologie pathologiques
Hôpital Jean Bernard
BP 577
F-86021 Poitiers Cedex
E-mail : anapath@chu-poitiers.fr



Références

1. Argiles A, Mourad G, Axelrud-Cavadore C, Cavadore J-C, Mion C. Dépôts amyloïdes chez les hémodialysés : analyse immunohistochimique. *Néphrologie* 1987 ; 8 : 51-4.

2. Beirao I, Lobato L, Guimaraes SM, Cardoso P, Costa PMP, Coelho T, Rocha G, Guimaraes S. Early destructive spondyloarthropathy from combined β 2-microglobulin and transthyretin Met30 amyloidosis in a dialysed patient. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 13: 3223-5.
3. Dixit MP, Cabansag MR, Greifer I, Silverstein DM. β 2-microglobulin and immunoglobulin light chain levels in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 247A (A1258).
4. Jones CH, Kanagasundaram NS, Coral AP, Coyne JD, Will EJ. Combined Waldenström's macroglobulinaemia associated AL and β 2-microglobulin amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2708-12.
5. Theaker JM, Raine AEG, Rainey AJ, Heryet A, Clark A, Oliver DO. Systemic amyloidosis of β 2-microglobulin type: A complication of long term haemodialysis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1247-51.
6. Fernandez-Alonso J, Rios-Camacho C, Valenzuela-Castano A, Rocha-Castilla JL. Pseudotumoral amyloidosis of β 2-microglobulin origin in a buttock of a patient receiving long term haemodialysis. *J Clin Pathol* 1993; 46: 771-2.
7. Floege J, Brandis A, Nonnast-Daniel B, Westhoff-Bleck M, Tiedow G, Linke RP, Koch KM. Subcutaneous amyloid tumor of β 2-microglobulin origin in a long-term hemodialysis patient. *Nephron* 1989; 53: 73-5.
8. Lipner HI, Minkowitz S, Neiderman G, Louis BM, Hoch BS. Dialysis-related amyloidosis manifested as masses in the buttocks. *South Med J* 1995; 88: 876-8.
9. Sethi D, Hutchison AJ, Cary NRB, Brown EA, Curtis JR, Woodrow DF, Gower PE. Macroglossia and amyloidoma of the buttock: Evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. *Nephron* 1990; 55: 312-5.
10. Tom Y, Htwe M, Chandra R, Smith-Behn J. Bilateral β 2-microglobulin amyloidomas of the buttocks in a long-term hemodialysis patient. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 651-3.
11. Casademont J, Ariza A. A 71-year-old man with polyarthritis, soft-tissue masses in the right gluteus and in the lesser pelvis and a pathological fracture of the left femur neck. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:107-16.
12. Hurst NP, Van den Berg R, Disney A, Alcock M, Albertyn L, Green M, Pascoe V. «Dialysis related arthropathy»: A survey of 95 patients receiving chronic haemodialysis with special reference of β 2-microglobulin related amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 409-20.
13. Athanasou NA, Chaplin AJ, Oliver DO. Subcutaneous deposition of β 2-microglobulin amyloid in a long-term haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 878-81.