

## CONGRÈS

# Confrontations Anatomocliniques en Pathologie Rénale et Vasculaire du 26 janvier 2005 : Résumés

Eric Rondeau\*, Pierre Ronco

*Services de néphrologie, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France*

Reçu le 7 février 2005 ; accepté le 7 février 2005

### LA MALADIE DE DENT RÉVÈLE LA PRÉSENCE DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE DE TYPE III DANS LE REIN : IMPLICATIONS POUR LA DYSFONCTION TUBULAIRE PROXIMALE ET LA NÉPHROGÈNE

F. Jouret, P. Gailly, J.-P. Cosijns, S.J. Scheinman, E.I. Christensen, M.-C. Gubler, O. Devuyt

Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ; State University of New York, Syracuse, États-Unis ; University of Aarhus, Aarhus, Danemark ; Hôpital Necker, Paris, France

La maladie de Dent, causée par la perte fonctionnelle du canal chlorure  $ClC-5$ , se traduit par une atteinte sévère du tube proximal (TP) et un déficit majeur de l'activité endocytaire. La physiopathologie de ce dysfonctionnement tubulaire reste méconnue. L'analyse de biopsies rénales d'un patient (mutation Gly506Glu de *CLCN5*) et d'un modèle murin de la maladie de Dent a révélé une prolifération cellulaire (ostéopontine, PCNA) et un stress oxydatif (SOD de type I) majeurs dans le TP, ainsi qu'une augmentation importante et spécifique de l'expression rénale de l'anhydrase carbonique de type III (ACIII). Le rôle de cet isozyme à activité AC faible dans le rein est totalement inconnu. Marqueur mésodermique précoce, l'ACIII est présent dans des tissus métaboliquement hyperactifs où il protégerait les cellules du stress oxydatif. Dans le rein normal, l'ACIII est cinq fois moins abondant que l'ACII, l'isozyme rénal principal, et sa distribution ne concerne que quelques cellules éparpillées du TP. L'inactivation de  $ClC-5$  induit une surexpression de l'ACIII, qui rejoint le niveau de l'ACII, et augmente le nombre de cellules ACIII-positives dans le TP. Afin de mieux caractériser le rôle de cet isozyme dans le rein, nous avons étudié son expression durant

la néphrogenèse murine. Dès j13, l'ACIII est présent dans les cellules du stroma métanéphrique entourant le bourgeon urétéral, cellules qui formeront la couche musculaire lisse périurétérale. En revanche, l'ACIII n'apparaît dans les cellules du TP qu'en période néonatale.

Ces résultats démontrent que l'ACIII joue un rôle différent durant la néphrogenèse (urétérogenèse) et dans le rein mature. Dans le TP, cet isozyme pourrait constituer un mécanisme de défense cellulaire, particulièrement développé en cas de souffrance tubulaire (syndrome de Fanconi rénal).

### SYNDROME NÉPHROTIQUE ASSOCIÉ À UNE LEUCÉMIE CUTANÉE ALEUCÉMIQUE (LCA) ET UNE HYPERÉOSINOPHILIE

B. Georges, H. François, S. Aractingi, L. Garderet, P. Moguelet, B. Mougenot, P. Ronco

#### Hôpital Tenon

M.C.M., âgé de 76 ans présente depuis 1989 un prurit qui s'associe à des maculopapules et à une hyperéosinophilie ( $2500$  éosinophiles/ $mm^3$ ). Le patient bénéficie en 2000 d'un bilan parasitaire complet qui se révèle négatif, d'une biopsie cutanée qui retrouve un infiltrat inflammatoire aspécifique contenant peu d'éosinophiles et d'explorations hématologiques (dont une biopsie ostéomédullaire [BOM]) sans particularités. Un traitement local à base de dermocorticoïdes est inefficace ainsi que la puvathérapie. Les lésions cutanées s'aggravent ainsi que l'éosinophilie. Une nouvelle biopsie cutanée réalisée en juin 2004 retrouve un infiltrat dermique interstitiel et perivascularaire composé essentiellement de cellules d'allure histiocytaire exprimant le CD68 présentant des atypies cytonucléaires. Un traitement local par caryolysine (méchloréthamine) est mal toléré et vite interrompu. En octobre 2004, le patient développe un syndrome néphrotique sévère

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.rondeau@tnn.ap-hop-paris.fr (E. Rondeau).

(protéinurie/créatininurie = 1634 mg/mmol avec albuminémie à 10 g/l) sans hématurie mais avec une insuffisance rénale (créatininémie à 200  $\mu$ mol/l en octobre 2004) sans hypertension artérielle. Il existe un syndrome inflammatoire modéré, une hyperéosinophilie à 1830/mm<sup>3</sup>. La biopsie cutanée est similaire à celle de juin 2004, la BOM est normale. Un scanner thoracoabdominal ne retrouve pas de syndrome de masse. Au total, il n'y a pas d'arguments clinicobiologiques pour une prolifération hématologique excepté dans la peau. La ponction biopsie rénale montre, dans un parenchyme cortical très remanié, un aspect de LGM sur les glomérules restants et un infiltrat cellulaire polymorphe dans l'interstitium et les capillaires péri-tubulaires. Il s'agit donc d'une LGM associée à une LCA (infiltration de la peau par des cellules avec atypies cytonucléaires sans atteinte médullaire ou circulante retrouvée) accompagnée d'une hyperéosinophilie satellite. Une cortico-thérapie par voie orale est débutée (1 mg/kg par jour). Les lésions cutanées s'améliorent à j2 et disparaissent complètement à j15. On observe une rémission du syndrome néphrotique à j20 de traitement ainsi qu'une disparition de l'hyperéosinophilie. La chronologie des événements et la guérison concomitante de la LCA et de la LGM plaident pour une LGM secondaire à la LCA. En dehors des lymphomes hodgkiniens ou non, les LGM secondaires à des néoplasies sont très rares. L'association LGM-LCA n'a jusqu'à présent pas été décrite.

#### NIA LYMPHOPLASMOCYTAIRE ET ATTEINTE ÉPITHÉLIALE SYSTÉMIQUE AUTO-IMMUNE

B. McGregor, F. Guebre-Egziabher, F. Combarous, L. Juillard, A. Hadj-Aïssa, D. Fouque, M. Laville

Service de néphrologie et laboratoire central de pathologie, hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon, France

Mme C., âgée de 40 ans est admise en néphrologie pour un 2<sup>e</sup> épisode d'insuffisance rénale aiguë (créatinine : 760  $\mu$ mol/l) avec acidose tubulaire, sans facteur déclenchant. Quelques mois auparavant, elle avait présenté un 1<sup>er</sup> épisode d'IRA au cours d'une septicémie à staphylocoque secondaire à un panaris, associé à une acidocétose diabétique.

En effet, il y a sept ans, elle a subi une duodéno-pancréatectomie après plusieurs années d'évolution d'une cirrhose biliaire primitive avec pancréatite chronique pseudotumorale, cholangite sclérosante et aspect de pseudoampullome.

Le suivi médical est difficile, caractérisé par un diabète instable, des troubles digestifs diarrhéiques et une compliance thérapeutique aléatoire. Il y a un an, on notait en consultation endocrinologique, une créa-

tininémie à 80  $\mu$ mol/l, une protéinurie à 0,3 g/24 heures.

Dans le service, la créatininémie se stabilise progressivement à 500  $\mu$ mol/l. Il existe une protéinurie (1 g/24 heures), sans hématurie, ni HTA. L'exploration fonctionnelle rénale rapporte une Cl Inuline à 17 ml/minute avec acidose hypokaliémique et hyperchlorémique. L'examen ophtalmologique met en évidence une uvéite, une sécheresse et hypoesthésie cornéennes (test de Shirmer pathologique bilatéral). Il n'y a pas de syndrome inflammatoire, seule une hypergammaglobulinémie avec très forte augmentation des IgG4 (9270 mg/l, N : 900 mg/l) alors que les IgG3 et IgG1 sont abaissées. Le bilan immunologique (complément, test de Farr, ACAN, ENA, SSA, SSB, cryoglobulinémie, anti-MBT, facteur rhumatoïde, HIV, HCV) est négatif.

La PBR révèle une NIA lymphoplasmocytaire sur fond de fibrose interstitielle progressive. Le même type de lésion inflammatoire est retrouvé au niveau des pièces de résection anciennes, du pancréas, des voies biliaires, de ganglions périhépatiques et sur des biopsies de nodules hépatiques, ainsi que récemment, au niveau des glandes salivaires accessoires. Ces lésions témoignent d'une atteinte épithéliale systémique appelée par certains auteurs épithéliite auto-immune.

Sous corticothérapie, la fonction rénale s'améliore modérément à 300  $\mu$ mol/l.

#### INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (IRA) AVEC LÉSIONS ISCHÉMIQUES RÉNALES APRÈS EFFORT

A. Chemin <sup>a</sup>, G. De Lambert <sup>b</sup>, S. Benoit <sup>a</sup>, S. Cloarec <sup>a</sup>, D. Sirinelli <sup>c</sup>, H. Nivet <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU, 37044 Tours, France

<sup>b</sup> Service de chirurgie viscérale, hôpital Clocheville, CHRU, 37044 Tours, France

<sup>c</sup> Service de radiologie, hôpital Clocheville, CHRU, 37044 Tours, France

Deux adolescentes sans liens de lieu, ou de parenté, de 11 et 14 ans ont été admises aux urgences durant l'été 2004, avec des lombalgies intenses et asphyxiantes. Elles avaient fait une course brève, la veille, en portant une charge sur le dos. Examen clinique sans particularité avec une pression artérielle normale. Les urines étaient claires avec protéinurie++ et hématurie++. Une IRA à diurèse conservée avec une créatinine à 307  $\mu$ mol/l pour l'une et 324 pour l'autre. La radiographie d'abdomen sans préparation et l'échographie abdominorénale étaient normales. Une biopsie rénale a été réalisée chez la première révélant de discrètes lésions d'hypercellularité mésangiale et quelques foyers de nécrose tubulaire aiguë, sans lésion vasculaire. Chez les deux enfants, l'aspect des

reins était anormal au scanner avec des irrégularités parenchymateuses et médullaires évocatrices de foyers d'ischémie rénale. Évolution favorable pour les deux, avec baisse de la créatininémie.

La scintigraphie au DMSA réalisée deux mois plus tard chez l'une montrait une fixation hétérogène des pôles supérieurs et inférieurs des deux reins en faveur de cicatrices.

L'IRA avec lésions ischémiques rénales en patch après un effort en anaérobie a été décrite au Japon par I. Ishikawa (Néphron 2002 ; 91 : 559-570), essentiellement chez des sujets jeunes sans antécédent, survenant dans les heures et jours suivant un exercice modéré ou en anaérobie (courtes courses, football, natation, jogging, base-ball, cyclisme...). Cliniquement, les patients ont des lombalgies violentes, des nausées ou vomissements, une fébricule, une IRA à diurèse conservée, se majorant sur quelques jours puis s'améliorant spontanément. Il n'y a pas de rhabdomyolyse. La récurrence est d'environ 16 %. Le tableau est plus grave avec un risque de récurrence plus élevé en cas d'hypo-uricémie préexistante (51 % des cas). Elle se manifeste au scanner avec injection par des images systématisées, hypodenses, prenant le contraste avec retard (images en miroir).

À notre connaissance ce syndrome n'a pas encore été décrit en France. Sa physiopathologie reste inconnue.

#### CINQ CAS DE MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE SOUS SIROLIMUS ASSOCIÉS À UNE DIMINUTION D'EXPRESSION RÉNALE DU VEGF

Hervé Sartelet, Olivier Toupance, Fouad Fadel, Mariane Lorenzato, Laure-Hélène Noël, Eymeric Lagonotte, Philippe Birembau, Jacques Chanard, Philippe Rieu

Service de néphrologie et laboratoire Pol-Bouin, CHU de Reims, Reims, France

Nous rapportons cinq cas de microangiopathies thrombotiques (MAT) survenant au cours d'un traitement par sirolimus. Dans trois cas (patients 1, 2 et 3), la MAT survient en début de greffe rénale et en l'absence d'utilisation d'anticalcineurine. La MAT est associée à un rejet aigu cellulaire. Aucun des trois patients n'a d'anticorps anti-HLA. L'immunofluorescence pour le C4d est négative. Dans un cas (patient 4), la MAT survient après 30 ans de greffe rénale. Le patient 4 n'a jamais été traité par anticalcineurines. Il aggrave sa fonction rénale et développe une protéinurie (2 g/jour) deux mois après l'introduction du sirolimus. La biopsie rénale montre des thrombi-intraglomérulaires associés à des lésions de rejet chronique. Enfin, le patient 5 est transplanté hépatique. Il a une insuffisance rénale chronique secondaire à la toxicité

chronique des anticalcineurines. L'introduction du sirolimus se complique d'insuffisance rénale aiguë, de protéinurie abondante (8 g/jour) et de MAT à la biopsie rénale.

Le sirolimus inhibe la production de VEGF dans plusieurs modèles cellulaires. La diminution de production de VEGF par les cellules podocytaires peut se compliquer d'une souffrance des cellules endothéliales glomérulaires. Nous avons donc étudié par immunohistochimie l'expression glomérulaire de VEGF dans les cinq cas de MAT sous sirolimus. Le marquage a été quantifié par analyse d'image. Dans les cinq cas, l'expression glomérulaire de VEGF est quasi nulle. Dans les deux cas qui ont pu être rebiopsiés après arrêt du sirolimus, l'expression du VEGF réapparaît. Dans 12 cas contrôles (six cas de rejet aigu sans sirolimus et six cas de MAT sur reins propres) l'expression glomérulaire de VEGF n'est pas diminuée.

*Au total, nos résultats montrent que le traitement par sirolimus peut se compliquer de MAT intrarénale. Ces lésions rénales sont associées à une diminution d'expression rénale de VEGF. Notre hypothèse est que l'inhibition de l'expression rénale du VEGF par le sirolimus est un premier facteur de risque favorisant l'apparition d'une MAT. L'agression endothéliale surajoutée par un rejet aigu, un rejet chronique ou une toxicité des anticalcineurines est un deuxième facteur qui, associé au premier, déclenche la MAT.*

#### UNE NÉPHRITE IMMUNOALLERGIQUE QUI RÉCIDIVE À L'ARRÊT DES CORTICOIDES...

Antoine Thierry <sup>a</sup>, Frank Bridoux <sup>a</sup>, Ramzi Abou-Ayache <sup>a</sup>, Fanny Leroy <sup>a</sup>, Nathalie Rioux-Leclercq <sup>b</sup>, Jean-Michel Goujon <sup>c</sup>, Pierre Simon <sup>d</sup>, Christian Combes <sup>e</sup>, Guy Touchard <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers cedex, France

<sup>b</sup> Laboratoire d'anatomopathologie, CHU de Rennes, Rennes, France

<sup>c</sup> Laboratoire d'anatomopathologie, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers cedex, France

<sup>d</sup> Service de néphrologie, centre hospitalier de Saint-Brieux, France

<sup>e</sup> Service de néphrologie et d'hémodialyse, CHU de Bordeaux, Bordeaux France

Un homme de 52 ans est hospitalisé en octobre 1981 pour une insuffisance rénale aiguë. La biopsie rénale conclut à des lésions tubulo-interstitielles. Il n'y a pas de lésion d'angéite et les glomérules sont d'aspects normaux. La prise de Glifan® est incriminée. La corticothérapie au long cours permet une stabilisation de la fonction rénale (créatininémie : 150 µmol/l). Trois autres biopsies (mars 1983 ; sep-

tembre 1984 ; février 1985) montrent la persistance de l'infiltrat interstitiel imposant la poursuite de la corticothérapie. Une immunoglobuline (Ig) monoclonale sérique IgMp est mise en évidence en juin 1986, associée à une insuffisance tubulaire proximale. L'observation est présentée aux confrontations anatomocliniques à Tenon en 1992. Une 5<sup>e</sup> biopsie rénale est réalisée en avril 1992. En avril 2003, il n'y a pas de syndrome tumoral périphérique. La fonction rénale s'est lentement dégradée (créatininémie : 268  $\mu\text{mol/l}$ ) avec présence d'une BHp dans les urines. Le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire n'objectivent pas d'infiltrat lymphoplasmocytaire significatif mais révèlent quelques plasmocytes avec des inclusions azurophiles intracytoplasmiques évoquant des cristaux d'Ig. En microscopie électronique (culot urinaire et cellules circulantes sanguines), ces inclusions sont retrouvées

dans les cellules épithéliales tubulaires rénales ( $p^+$ ,  $\zeta\zeta$  sur la biopsie rénale de 1992) et dans quelques plasmocytes. Sur un myélogramme de janvier 2001, un aspect feuilleté du cytoplasme de certains plasmocytes et lymphoplasmocytes avec des inclusions intravacuolaires était noté. Rétrospectivement, la première biopsie rénale montrait un infiltrat diffus lymphoïde tumoral et les suivantes une « histiocytose » cristalline de surcharge immunoglobulinique avec atteinte tubulaire proximale et infiltration majeure de la graisse périrénale. Il existait un aspect feutré très particulier au scanner. Le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif est rarement porté plus de 20 ans après le début de la symptomatologie. Le caractère peu agressif du clone « tumoral » pourrait être lié à la présence de cristaux d'Ig intracytoplasmiques et à leur action sur le cycle cellulaire.