

EXEMPLE DE PRESENTATION D'UNE OBSERVATION

Une mystérieuse douleur de l'hypochondre droit révélatrice d'une maladie des dépôts de chaînes légères (syndrome de Randall)

Prénom Nom (1), Prénom Nom (2), etc ...

(1) Service de, CHU de;
(2) Service de, CHU de;
etc ...

Correspondance :

Prénom NOM – Service

Adresse

Tél :

Fax :

Observation

Madame B, âgée de 79 ans, a été hospitalisée pour une douleur d'omoplate droite, irradiant en hémiceinture vers l'hypochondre droit. Ces douleurs étaient apparues 1 mois ½ auparavant et s'aggravaient progressivement avec des paroxysmes transfixiants. Les antalgiques de niveau II n'étaient pas efficaces, ce qui avait motivé son hospitalisation.

A l'interrogatoire, la patiente signalait des épisodes de sueurs surtout nocturnes et une anorexie avec un amaigrissement de 3kg.

Dans les antécédents de cette patiente, on notait un angor traité par Ténormine, Sérécór et Kardégic, une cruralgie droite en 1997 et un ulcère gastroduodénal ancien.

L'examen clinique ne révélait pas de douleur du rachis, du gril costal ou de l'omoplate. En revanche, l'examen en position debout était irréalisable en raison de douleurs en hémiceinture. Il n'y avait pas de signe vésiculaire, ni d'élément en faveur d'une pathologie gastro-duodénale. L'abdomen était souple mais il existait une splénomégalie palpable sous le rebord costal. L'examen cardio-pulmonaire était normal. Il n'y avait pas d'anomalie neurologique, ni d'autre élément clinique anormal.

- Le bilan biologique a révélé :
 - une anémie (hémoglobine à 10.7 g/dl) normocytaire, normochrome
 - une hyperleucocytose (20000 globules blancs) à prédominance lymphocytaire
 - une V.S à 97 mm à la 1^{ère} heure avec une CRP à 58 mg/l
 - un bilan d'hémostase normal
 - un ionogramme sanguin et une créatininémie normale
 - une calcémie à 2,57 mmol/l
 - des enzymes cardiaques et des LDH normaux
 - un bilan hépatique sans cytolyse, avec une élévation des gamma-GT (6x la normale) et une élévation franche des lipases (13x la normale) et des amylases (4x la normale)
 - un bilan lipidique (cholestérol, triglycérides) normal.
- Les gaz du sang, l'électrocardiogramme et la radiographie du thorax étaient normaux.
- L'échographie abdominale, faite en urgence, ne révélait qu'une splénomégalie (20cm du grand axe), apparemment sans anomalie vésiculaire ou des voies intrahépatiques mais le pancréas n'était pas bien visible.
- Les radiographies du rachis dorsal, du gril costal et de l'omoplate étaient normales. Il n'y avait pas d'anomalie de la scintigraphie osseuse.
- Le scanner thoracique était sans particularité (figure 1).

Le diagnostic de pancréatite a été retenu, la patiente a été mise en aspiration gastro-duodénale et traitée par un antalgique de niveau III. Ce traitement a permis une amélioration spectaculaire de la symptomatologie douloureuse avec une normalisation des enzymes pancréatiques en 24 heures. Néanmoins, en raison de l'hyperlymphocytose et du syndrome inflammatoire persistant, le bilan a été complété par différents examens.

- Le bilan de contrôle a confirmé la présence d'une hyperleucocytose avec de nombreux lymphocytes hyperbasophiles, justifiant la réalisation d'un myélogramme. Ce dernier a révélé une infiltration médullaire lymphoplasmocytaire formée d'éléments polymorphes. L'immunophénotypage a confirmé qu'il s'agissait d'une prolifération lymphoïde B monoclonale kappa.
- L'électrophorèse des protéines sanguines et l'immunoélectrophorèse mettaient en évidence une dysglobulinémie monoclonale IgM kappa (13.5 g/l) sans diminution des autres immunoglobulines. Dans les urines, on notait la présence d'une protéinurie tubulaire formée de chaînes légères kappa (0.05 g/l).
- Le scanner abdominal et l'écho-endoscopie digestive n'avaient pas montré d'anomalie du parenchyme hépatique mais une voie biliaire principale dilatée avec une sténose "en queue de radis" et une image évoquant une lithiase du cholédoque. Cette anomalie était associée à une adénomyomatose vésiculaire et de multiples microlithiases. Cet examen avait également confirmé l'existence d'une splénomégalie homogène et surtout, de façon plus étendue, un épaissement de la paroi duodénale (figure 2). Cette anomalie a justifié une fibroscopie gastroduodénale qui a mis en évidence de multiples ulcérations antrales au sommet de zones "mamelonnées" ainsi que des zones micronodulaires sur le versant pancréatique du 2^{ème} duodénum (figures 3-4). Les biopsies ont révélé des villosités dissociées par une substance amorphe rose-rouge à la coloration HES (figure 5). Ces dépôts n'étaient pas révélés par la lumière polarisée en rouge Congo, ni par la thioflavine T. En revanche, l'immunofluorescence avait révélé des dépôts de chaînes légères kappa exclusivement (figures 6-7).

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une hémiparésie gauche associée à une tachycardie et une dyspnée. L'aggravation de son état a justifié différents examens complémentaires :

- un scanner cérébral a montré une hyperdensité hétérogène fronto-temporale droite compliquée d'un effet de masse et d'une hémorragie, évoquant une lésion tumorale;
- une radiographie et un scanner thoracique ont mis en évidence un infiltrat interstitiel du lobe supérieur droit associé à un épanchement pleural minime, des adénopathies aortico-pulmonaires et une opacité thoracique gauche excavée avec un niveau hydroaérique (figure 8).

L'évolution a été rapidement défavorable avec l'apparition d'une insuffisance rénale et une aggravation des lésions pulmonaires. Ces éléments évoquaient un syndrome lymphoprolifératif malin, rapidement progressif. Cette évolution a rapidement conduit au décès de la patiente. Il n'y a pas eu d'étude anatomopathologique post-mortem rénale ou pulmonaire.

Discussion

Cette patiente souffrait depuis plusieurs semaines d'une douleur basi-thoracique droite, associée à des signes généraux (sueurs, altération de l'état général). La symptomatologie douloureuse a fait évoquer plusieurs diagnostics qui n'ont pas été retenus :

- une pathologie ostéo-articulaire ou neurologique (radiculalgie) n'a pas pu être confirmée en l'absence d'élément objectif. Le seul diagnostic qui aurait pu être évoqué était celui d'une épидурite mais ce diagnostic, parfois difficile, est peu probable en l'absence d'anomalie neurologique objective;
- une origine cardio-pulmonaire (notamment une embolie) a aussi été rapidement éliminée en l'absence d'élément objectif.

Le diagnostic retenu a été celui de pancréatite aiguë. Le bilan étiologique n'a pas révélé d'étiologie médicamenteuse, métabolique (dyslipémie) ou éthylique. L'hypothèse principale est celle d'une étiologie lithiasique car malgré l'évolution rapide vers un syndrome lymphoprolifératif, il n'y a pas d'élément en faveur d'une atteinte lymphomateuse pancréatique pour différentes raisons :

- le traitement symptomatique a permis de corriger rapidement la symptomatologie et les anomalies biologiques
- les explorations pancréatiques et rétropéritonéales n'ont pas révélé de lésion du parenchyme ou de syndrome tumoral de la loge pancréatique.

En fait, cette pancréatite a révélé une affection lymphoproliférative responsable de dépôts de chaînes légères kappa (maladie de Randall). L'originalité principale de cette observation est que le diagnostic a été évoqué par la fibroscopie gastrique et confirmée par l'immunofluorescence qui a montré des dépôts de chaînes légères kappa dans la paroi duodénale. Ces biopsies n'ont pas mis en évidence de cellules lymphoïdes malignes ou de dépôts amyloïdes (rouge Congo et thioflavine T négatifs).

Cette maladie des dépôts, liée à un syndrome lymphoprolifératif, a été décrite par Randall et coll. (1976) (1). Il s'agit d'une affection liée à la production par un clone lymphoplasmocytaire, le plus souvent malin, de chaînes légères monoclonales ou parfois d'immunoglobulines entières qui, pour des raisons encore mal élucidées, se déposent dans de nombreux tissus, en particulier dans le rein. Les dépôts qui caractérisent cette maladie, ressemblent en microscopie optique à ceux de l'amylose.

Il s'agit de dépôts amorphes en position extracellulaire surtout le long des basales cellulaires et autour, et dans les parois vasculaires. En fait, ce dépôt n'a aucun des caractères tinctoriaux de l'amylose et en microscopie électronique, c'est une structure granulaire et non fibrillaire comme l'amylose. Le diagnostic est confirmé par immunofluorescence qui montre une intense fixation d'immuns sérums dirigés exclusivement contre l'une des 2 chaînes légères. Il s'agit le plus souvent de dépôts de type kappa. Le syndrome lymphoprolifératif à l'origine de la synthèse de ces chaînes légères est habituellement malin (myélome dans 75% des cas) mais il s'agit parfois d'une lymphoprolifération B monoclonale apparemment bénigne (2). Dans notre observation, il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une macroglobulinémie de Waldenström, probablement méconnue, qui a évolué assez rapidement vers une lymphoprolifération plus agressive (syndrome de Richter). C'est probablement cette transformation maligne qui a été responsable des complications tumorales pulmonaires et cérébrales qui ont mené au décès de la patiente.

Les manifestations liées au dépôt de ces chaînes légères sont extrêmement polymorphes puisqu'elles sont détectées dans presque tous les tissus mais l'atteinte rénale est presque constante. Elle est habituellement révélatrice sous la forme d'un syndrome néphrotique ou plus souvent d'une néphropathie interstitielle chronique avec une protéinurie minime sans hématurie. Quel que soit le tableau initial, on observe souvent une évolution rapide vers une insuffisance rénale terminale, comme chez notre patiente. D'autres atteintes, notamment hépatiques et cardiaques, ont été observées (3). En fait, l'étude autopsique a montré que tous les organes pouvaient être le siège de dépôt de chaînes légères comme l'illustre cette observation. Ces dépôts peuvent être asymptomatiques ou à l'origine de signes cliniques plus ou moins bruyants (4). Exceptionnellement, il a été décrit des maladies des dépôts particulièrement sévères avec des manifestations multiviscérales, rapidement mortelles(5).

Le mécanisme du dépôt des chaînes légères dans les tissus n'est pas connu. Des anomalies de structures des chaînes légères pourraient jouer un rôle car on a pu démontrer que des plasmocytes sécrétaient une immunoglobuline anormale avec des chaînes légères trop courtes ou trop grandes ou mal glycolysées. Ces anomalies sont responsables d'une instabilité qui favoriseraient leur précipitation tissulaire.

Le traitement de la maladie de dépôt de chaînes légères est celui de la lymphoprolifération. Ce traitement peut avoir un effet favorable sur les atteintes viscérales, en particulier rénales. Les malades non traités ou traités tardivement évoluent rapidement (1 à 2 ans) vers une insuffisance et l'hémodialyse. L'effet du traitement sur les manifestations extrarénales est difficile à préciser car seul un petit nombre de malades ont été publiés.

Références

1. Randall RE, Williamson WC, Mullinax F et al. Manifestations of systemic light chain deposition.
Am J Med 1976; 60 : 293-7.
2. Clerc D, Delfraissy JF, Delrieu F et al. Light chain or monoclonal immunoglobulin dposit disease. About one case associated with light chain myeloma.
Rev Rhum Mal Ostoartic 1985; 52 : 51-6.
3. Le Verger JC, Toulet R, Deugnier Y, Ramee MP. Hepatic biologic anomalies in light chain deposit disease.
Gastroenterol Clin Biol 1985; 9 : 184-5.
4. Adoue D, Oskman F. Polymorphism of light chain deposit disease. Value of a direct immunofluorescence skin test.
Rev Med Interne 1988; 9 : 335-6.
5. Hall CL, Peat DS. Light chain deposit disease : a frequent cause of diagnostic difficulty.
Nephrol Dial Transplant 2001; 16 : 1939-41.

Commentaires des figures

Figure 1 : scanner thoracique : pas d'anomalie

Figure 2 : scanner abdominal : pancréas normal, splénomégalie homogène et épaissement de la paroi duodénale

Figure 3 : fibroscopie gastroduodénale : ulcération "mamelonnée" de l'antra

Figure 4 : fibroscopie gastroduodénale : aspect micronodulaire du duodénum

Figure 5 : biopsie duodénale (coloration HES; x100) : substance amorphe infiltrant le chorion et détruisant les glandes

Figure 6 : biopsie duodénale : immunofluorescence directe anticorps anti-kappa : fluorescence de dépôts amorphe dans le chorion entourant les glandes (x100)

Figure 7 : biopsie duodénale : immunofluorescence directe avec anticorps anti-lambda, sans marquage (x100)

Figure 8 : scanner thoracique : opacité thoracique gauche excavée avec niveau hydroaérique, épanchement pleural minime à droite, adénopathie de la fenêtré aortico-pulmonaire et lésions interstitielles touchant surtout le lobe supérieur droit