

# Amylose AL avec syndrome néphrotique et cholestase

Julie Guignard<sup>a</sup>, Daniel Hayoz<sup>a</sup>, Marc Küng<sup>b</sup>

Hôpital cantonal, Fribourg: <sup>a</sup> service de médecine interne, <sup>b</sup> service d'oncologie

## Introduction


L'amylose est une pathologie comprenant un ensemble de manifestations cliniques qui résultent du dépôt de différentes protéines extracellulaires suite à des modifications de leur structure, en feuillets plissés  $\beta$ , dans différents organes et tissus. On observe des cas héréditaires et acquis. La forme la plus fréquente est l'amylose AL. Une association de syndrome néphrotique, cholestase, cardiomyopathie restrictive, saignement digestif et épanchements pleuraux, doit évoquer ce diagnostic qui sera confirmé par des biopsies des tissus touchés [1]. Toutefois, la biopsie rénale est à éviter car le risque de saignement suite au geste est particulièrement élevé.


## Présentation de cas

Le patient, âgé de 41 ans, sans antécédents médicaux particuliers, est hospitalisé en raison de douleurs épigastriques apparues dix jours auparavant. Elles sont accompagnées de diarrhées et d'hémochéziées, d'une élévation progressive des tests de cholestase hépatique et d'une perte pondérale de 10 kg en 2 mois. Au moment de son admission, il est sous aspirine et pantozol. Une cholangio-IRM effectuée le jour de l'hospitalisation ne montre pas d'anomalie des voies biliaires, ni de signe de cholangite sclérosante primitive, mais un trouble de la perfusion hépatique faisant évoquer un foie de stase. On diagnostique en outre des épanchements pleuraux bilatéraux et de l'ascite.

Au status d'entrée, le patient est afebrile avec une TA à 110/90 mm Hg, la palpation abdominale est insensible. On met en évidence de discrets œdèmes des membres inférieurs sans lésions cutanées.

La  $\gamma$ GT est élevée à 857 U/l, la phosphatase alcaline à 857 U/l, ASAT à 90 et ALAT à 64 U/l, la bilirubine est à 8,4  $\mu$ mol/l, la CRP à 5 mg/l. La créatinine est à 133  $\mu$ mol/l et il y a une protéinurie de l'ordre du syndrome néphrotique avec un rapport protéine/créatinine urinaire à 2,16 g/mmol avec une hypoalbuminémie à 18 g/l. Une discrète hématurie est identifiée au sédiment urinaire. La formule sanguine révèle une polyglobulie à 198 g/l avec leucocytose à 16 G/l et thrombocytose à 557 G/l. L'ECG montre une inversion des ondes T dans le territoire latéral et un microvoltage, les troponines Ic sont à 0,11  $\mu$ g/l. La fonction ventriculaire est conservée (échocardiographie), ce qui permet d'écarter *a priori* une étiologie cardiaque à l'anasarque et à l'hépatopathie, mais il y a un remodelage concentrique du ventricule gauche.

Au vu de la polyglobulie, on suspecte un syndrome myéloprolifératif accompagné d'un tableau de thrombose des veines sus-hépatiques (défaut de perfusion hépatique à l'IRM) et des veines rénales (hématurie et protéinurie). Ce diagnostic est infirmé par l'US abdominal qui ne montre aucun signe d'obstruction des veines sus-hépatiques et rénales. Le flux porte est cependant hépatofuge. Un CT-scan thoraco-abdominal (fig. 1A et B ) permet de mettre en évidence une infiltration et un rehaussement pariétal de toutes les structures digestives, évoquant une inflammation (sans élévation de la CRP!). Une origine ischémique semble peu probable au vu de l'étendue de l'atteinte. Il n'y a pas de splénomégalie et les reins ont une morphologie normale. On ne retrouve aucun signe de néoplasie. Au niveau du bilan des maladies auto-immunes les ANCA, le FAN, les anticorps dsDNA sont normaux, ainsi que le complément et les sérologies des hépatites et du VIH.

Enfin, l'association d'un syndrome néphrotique avec cholestase d'origine probablement infiltrative avec atteinte intestinale et probablement myocardique fait évoquer le diagnostic d'amylose. Cette dernière est confirmée par une ponction biopsie du foie, montrant des dépôts massifs périnusoïdaux d'un matériel éosinophile positif à la coloration rouge Congo ainsi qu'une biopsie de la muqueuse rectale révélant des dépôts amyloïdes (fig. 2A et B ). L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques et urinaires révèlent une bande monoclonale kappa. Une biopsie ostéomédullaire confirme le diagnostic de myélome avec présence d'une infiltration plasmocytaire atypique à plus de 50% et dépôts d'amyloïde. La polyglobulie disparaît après réhydratation et la fonction rénale se corrige.

Malheureusement, le patient développera par la suite un choc septique avec syndrome de détresse respiratoire (ARDS) et défaillance d'organes multiples (MOF), dont il décédera malgré les efforts de réanimation.

## Discussion

On estime l'incidence de l'amylose entre 5,1 et 12,8 par million de personnes par année [2]. Il existe environ 25 sortes de protéines précurseurs connues et autant de tableaux différents selon les organes touchés, allant de l'absence de signe clinique à des atteintes sévères au pronostic sombre. La classification et la nomenclature ont été dernièrement révisées par le *Nomenclature Committee of the International Society for Amyloidosis* [3]. La forme la plus fréquemment rapportée est l'amylose AL (primaire) où le précurseur dérive de fragments de

chaînes légères, le plus souvent de la partie variable, et est liée à une dyscrasie plasmocytaire, souvent un myélome multiple. L'amylose AA (secondaire) est une conséquence de maladies inflammatoires chroniques conduisant à une surproduction hépatique de la substance amyloïde A. Les organes le plus souvent touchés dans ces deux formes sont les reins, le cœur et le foie (tab. 1 [4]). La forme ATTR (familial transthyretin associated) est héréditaire et se manifeste plutôt par une neuropathie. Le diagnostic d'une amylose est rendu difficile du fait de l'atteinte pluriorganique, de l'absence de marqueur biologique et nécessite une confirmation par biopsie. En microscopie, on observe une coloration rosée discrète des dépôts amyloïdes après coloration à l'hématoxyline-éosine, et il faut utiliser la coloration au rouge Congo donnant une biréfringence verte au microscope polarisant. La biopsie peut être effectuée dans un des organes touchés ou dans la graisse sous-cutanée abdominale avec une sensibilité de 57 à 85% et une spécificité de 92 à 100%, selon les études. L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines, avec rapport des chaînes légères, permettent de déterminer le type

d'amylose, l'amylose AL étant la plus fréquente. Si cette dernière n'est pas présente, on doit rechercher une variante transthyrétine par focusing isoélectrique. Certains cas nécessitent une détermination du type de protéine par immunohistologie.

Dans notre cas, le patient s'est présenté avec un ensemble de plaintes digestives. Le saignement digestif peut résulter soit d'un dépôt d'amyloïde dans la muqueuse intestinale la fragilisant, soit d'une colite ischémique sur amylose vasculaire. L'élévation marquée des tests de cholestase avec perturbation modérée des transaminases est typique de l'amylose hépatique dans laquelle on retrouve une infiltration des sinusoides allant jusqu'au syndrome porte [4].

Les reins sont le site le plus souvent atteint par le dépôt de fibrilles amyloïdes, se manifestant par une protéinurie pouvant être massive. Le taux de filtration glomérulaire est atteint plus tardivement [5].

L'atteinte cardiaque se manifeste par un épaississement concentrique du ventricule gauche avec une cavité de petite taille et souvent un pattern restrictif. Typiquement, l'ECG montre un microvoltage paradoxal dû au processus infiltratif extracellulaire. Il faudra éviter la prescription de digoxine en cas de cardiopathie amyloïde car elle peut se révéler toxique à des taux thérapeutiques en raison d'une accumulation et d'une fixation au matériel amyloïde. Les patients montrent une tendance à l'hypotension en raison d'une dysautonomie neurovégétative. Il peut y avoir d'importants épanchements pleuraux qui ont la particularité de se reformer rapidement après ponction.

La macroglossie est caractéristique de l'amyloïdose AL où on la retrouve dans 20% des cas, mais elle fait le plus souvent défaut dans les autres formes [6].

Il est actuellement primordial de stratifier les patients selon le risque afin de leur proposer un traitement approprié. Le dosage du NT-pro-BNP est un déterminant

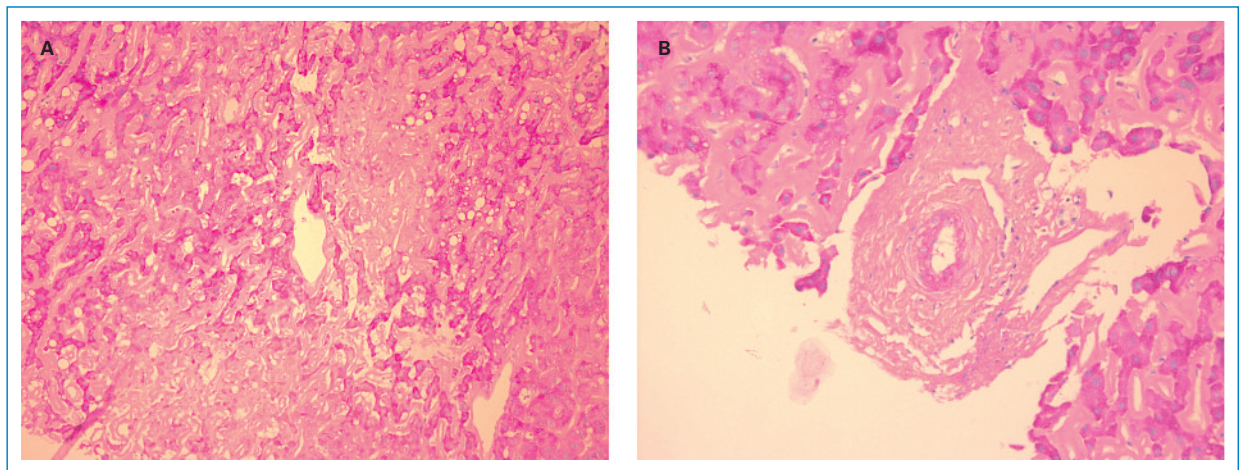
**Tableau 1. Découvertes cliniques ou de laboratoire pouvant être dues à une amylose.**

Reins	syndrome néphrotique
Cardiaque	cardiomyopathie restrictive, épaississement des valves, troubles de la conduction
Digestif	saignements, gastroparésie, malabsorption, macroglossie
Foie	élévation des tests de cholestase
Poumons	épanchements pleuraux, nodules du parenchyme, HTA pulmonaire
Neurologique	neuropathie, dysautonomie, syndrome du tunnel carpien
Articulaire	arthralgies, périarthrite scapulo-humérale, spondylarthropathie
Hématologie	diathèse hémorragique, déficit en facteur X
Cutané	ecchymose, purpura periorbital (yeux de raton-laveur)



**Figure 1**

CT-scan montrant l'infiltration et le rehaussement pariétal de toutes les structures digestives, l'hépatomégalie, la présence de liquide libre.



**Figure 2**

Dépôts de substance amyloïde périnususoïdaux et en bordure de la veine centrolobulaire avec atrophie de travées hépatocytaires et en bordure d'un espace porte (coloration du PAS-X20).

important du risque de mortalité. En effet, s'il est supérieur à 152 pmol/l il possède une sensibilité et spécificité de 90 et 93% respectivement de détection d'atteinte cardiaque comme le démontre une étude de 152 patients avec amylose AL [7]. Ce marqueur est lié à un mauvais pronostic (taux de mortalité globale 72 versus 7,6%/année). Une étude rétrospective de 1977 patients de la Mayo Clinic a permis de développer un score pronostique à trois points comprenant le taux d'acide urique ( $>470 \mu\text{mol/l}$ ), le NT-pro-BNP  $>332 \text{ ng/l}$ , et la troponine T  $>0,035 \mu\text{g/l}$ . Le score est corrélé à une survie moyenne de 29, 11 et 4 mois respectivement [8].

Le traitement classique consiste en des cures associant de la dexaméthasone à haute dose combinée avec soit du melphalan (Mdex), de la thalidomide (Thaldex), ou du cyclophosphamide-thalidomide (CTdex), et le melphalan à haute dose suivi d'une autogreffe de moelle osseuse.

Pour les patients à bon pronostic, on propose en première intention une autogreffe de moelle osseuse précédée par melphalan [9]. Chez les patients à haut risque, on choisira plutôt l'association thalidomide-melphalan et dexaméthasone sans greffe. En effet, une étude française randomisée de 100 patients [10] en 2007, comparant le régime melphalan + dexaméthasone au melphalan à haute dose suivi d'une autogreffe de moelle osseuse n'a pas montré de bénéfice en terme de survie de la greffe par rapport à la chimiothérapie. Toutefois, l'étude incluait un tiers de patients ayant une atteinte cardiaque ou de plusieurs organes, expliquant un taux de mortalité lié à la greffe plus élevé que dans les autres études.

La plupart des patients dans la zone intermédiaire peuvent bénéficier de Mdex ou CTdex. On teste actuellement le rôle prometteur du bortezomib, utilisé en association avec le régime Mdex et celui de la lenalidomide. Le seul moyen de ralentir la progression de la maladie consiste à réduire la production du précurseur amyloïde. De nouvelles molécules sont actuellement en développement pour freiner l'évolution de cette maladie, agissant sur le système ubiquitine-protéasome.

## Conclusion

Le diagnostic d'amylose AL repose sur un tableau clinique d'atteinte d'organes typiques, confirmé par biopsie et coloration spéciale au rouge Congo. Le pronostic au moment du diagnostic est souvent sombre et conditionne le traitement.

## Remerciements

J. Aellen, service de radiologie, HFR. M. C. Bernhard et F. Baylet-Vincent, institut de pathologie PROMED.

## Correspondance:

Dr Julie Guignard  
Service de médecine interne  
Hôpital cantonal de Fribourg  
[julie.guignard@chuv.ch](mailto:julie.guignard@chuv.ch)

## Références

- 1 Dember LM, Shepard JA, Nesta F, Stone J. Case 15-2005: An 80-Year-Old Man with shortness of breath, edema, and proteinuria. *N Engl J Med.* 2005;352:2111-9.
- 2 Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *New Engl J Med.* 1997;337:898-909.
- 3 Westermark, Benson, Buxbaum, et al. Amyloid: toward terminology classification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. 2005;12:1.
- 4 Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DS, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical feature and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:291-8.
- 5 Dember LM, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med.* 2001;134:746-53.
- 6 Jaccard A. and al. High-Dose Melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL Amyloidosis. *New Engl J Med.* 2007;357:1083-93.
- 7 Palladini, Campana, Klersy et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation.* 2003;107:2440.
- 8 Kumar, Dispenzieri, Lacy et al. Serum uric Acid: novel prognostic factor in primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:297.
- 9 Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica.* 2009;94(8).
- 10 Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol.* 2008; 143:369.