

10 Tumeurs métanéphriques

Metanephric tumors

Sébastien Aubert

Professeur des universités-praticien hospitalier, institut de pathologie, centre de biologie-pathologie, CHRU, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
mail : sebastien.aubert@chru-lille.fr

Résumé

Les tumeurs métanéphriques sont des tumeurs bénignes rares formant un spectre lésionnel avec une tumeur purement épithéliale (adénome métanéphrique), une tumeur purement stromale (tumeur stromale métanéphrique) et une tumeur biphasique épithéliale-stromale (adénofibrome métanéphrique). Ces tumeurs sont reliées au néphroblastome sans pour autant en présenter les mêmes altérations moléculaires. La composante épithéliale ressemble à l'épithélium primitif tubulaire métanéphrique. La composante stromale est proche de celle observée dans les résidus néphrogéniques intralobaires. Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome tubulopapillaire, le néphroblastome et le néphrome mésoblastique congénital.

Mots clés : Tumeur ; Rein ; Métanéphrique ; Fibrome ; Adénofibrome

Abstract

Metanephric tumors are rare benign neoplasms represented by a spectrum including a pure epithelial tumor (metanephric adenoma), a pure stromal tumor (metanephric stromal tumor) and a biphasic epithelial-stromal tumor (metanephric adenofibroma). These tumors are thought to be related to Wilms tumor but without presenting the specific molecular alterations. The epithelial component resembles the primitive tubular metanephric epithelium. The stromal component is quite similar to the stroma of intra-lobar nephrogenic rests. Main differential diagnoses include tubulopapillary carcinoma, Wilms tumor and congenital nephroblastic nephroma.

Keywords: Kidney; Tumor; Metanephric; Fibroma; Adenofibroma

10.1 L'adénome métanéphrique

10.1.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogénèse

L'adénome métanéphrique est une tumeur bénigne rare touchant l'adulte et en particulier la femme d'âge moyen (sex-ratio : H/F = 1/2–6), plus rarement l'enfant. L'âge moyen est de 41 ans (de 5 à 83 ans) [1].

La plupart des tumeurs sont découvertes fortuitement. Cependant, elles peuvent se révéler par des douleurs abdominales, du flanc, une masse palpable, une hématurie, de l'hypertension, une polyglobulie, voire de la fièvre [1,2]. En imagerie, la tumeur se présente comme une masse rénale bien circonscrite hypovasculaire.

Sur le plan cytogénétique, les travaux réalisés montrent des résultats variables, vraisemblablement liés à la sensibilité de la technique employée : un caryotype normal, des anomalies du chromosome 2 ou un gain récurrent du chromosome 9 [3]. Ils ne montraient pas d'anomalie des chromosomes 7 et 17, caractéristique du carcinome papillaire, ni d'anomalie retrouvée dans le néphroblastome (+1q + 7q + 12 –11p –16q) [4,5]. Récemment, Choueri et al. ont mis en évidence une mutation du gène *BRAF* de type V600E dans 26 des 29 adénomes métanéphriques testés [6].

Son nom reflète sa ressemblance morphologique avec les caractéristiques cytoarchitecturales de la différenciation métanéphrique précoce. En outre, l'existence de similitudes morphologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales avec l'épithélium tubulaire primitif des restes néphrogéniques et du néphroblastome en maturation a fait suggérer par certains auteurs que l'adénome métanéphrique se développerait à partir de précurseurs néphrogéniques et de l'existence d'un lien histogénétique entre l'adénome métanéphrique et les restes néphrogéniques et le néphroblastome [7,8].

10.1.2 Macroscopie

L'adénome métanéphrique est une tumeur intrarénale typiquement unilatérale, bien circonscrite, dépourvue le plus souvent de capsule, mesurant 5,5 cm en moyenne (de quelques millimètres jusqu'à 20 cm). Elle est solide, parfois avec une composante kystique, de couleur jaune-ocre ou plus gris-rose. Elle peut comporter des remaniements hémorragiques ou nécrotiques surtout dans les masses volumineuses. Dans 20 % des cas, des calcifications macroscopiques sont notées. Plus rarement, la tumeur est entièrement calcifiée [1,2].

10.1.3 Microscopie

L'adénome métanéphrique se caractérise par un aspect cellulaire composé de petites cellules « bleues » primitives disposées en petits acini, en tubules étirés. Il existe régulièrement une composante papillaire avec des structures gloméruloïdes (Figures 10.1 et 10.2). Les cellules sont relativement monomorphes, avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique, un noyau rond ou plus ovoïde, parfois rainuré, à la chromatine fine et ponctué d'un petit nucléole. Les mitoses sont rarissimes. Le cytoplasme est minime (Figure 10.3). Le stroma est grêle, acellulaire, œdémateux. Plus

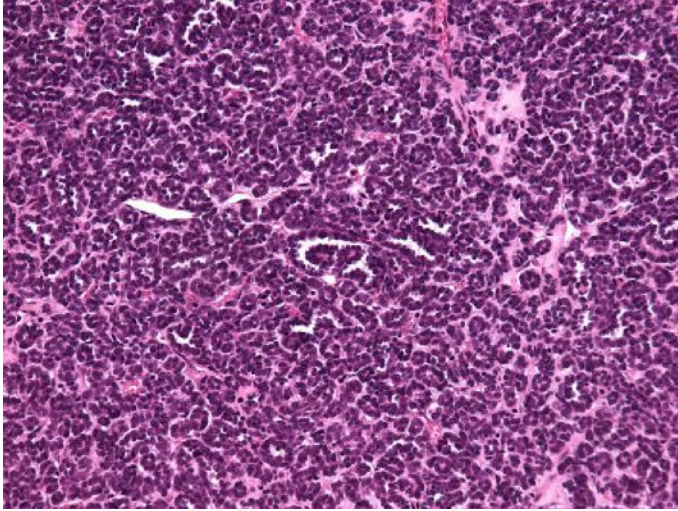


Figure 10.1 Adénome métanéphrique constitué de multiples petits tubules et acini tassés les uns contre les autres avec quelques ébauches glomérulaires au sein d'un stroma grêle.

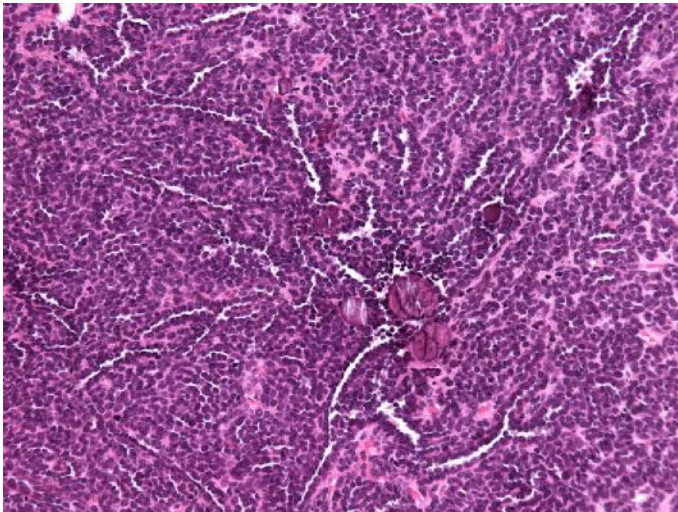


Figure 10.2 Adénome métanéphrique comportant des tubules étirés anastomotiques et des calcosphérites.

occasionnellement, la tumeur comporte des kystes ou des secteurs plus diffus, ressemblant au blastème des néphroblastomes. La tumeur peut présenter une hyalinisation du stroma, des calcifications, plus ou moins psammomateuses, de la nécrose, des hémorragies et des foyers d'ossification dystrophiques [1,2].

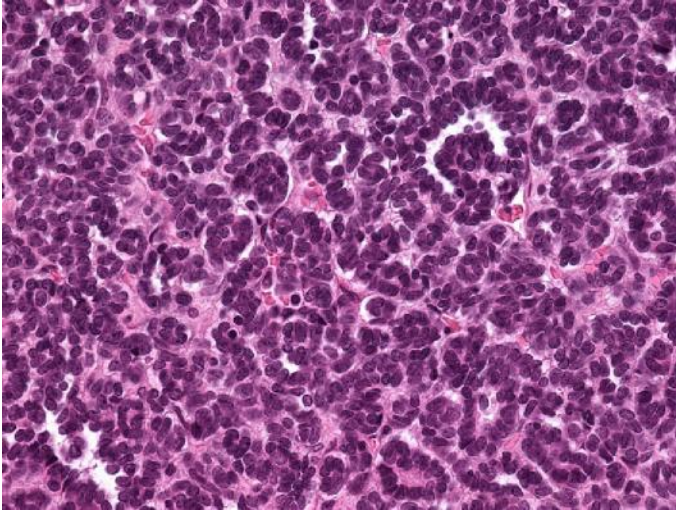


Figure 10.3 Adénome métanéphrique à fort grandissement. Cellules tumorales monomorphes, se chevauchant parfois avec un haut rapport nucléocytoplasmique. Le noyau est rond ou plus ovale parfois plicaturé, ponctué d'un petit nucléole. Absence de figure de mitose.

10.1.4 Techniques complémentaires

Les cellules tumorales présentent une immunoréactivité nucléaire diffuse pour les anticorps anti-WT1, anti-PAX-2, -PAX-8, membranaire diffuse pour l'anticorps anti-CD57 (Figure 10.4). Elles sont positives pour l'anticorps anti-CK7 au niveau des papilles et des larges tubules branchés [7,8]. Dans 10 % des cas, il existe une positivité cytoplasmique granuleuse en foyer à plus diffuse pour l'anticorps anti-racémase [9]. Les cellules tumorales sont négatives pour l'anticorps anti-CD56. Les adénomes métanéphriques sont dépourvus d'anomalies des chromosomes 7 et 17 en FISH [10]. Une récente étude en CGH *array* haute résolution ne montrait pas d'altération du nombre de copies d'ADN [11].

10.1.5 Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel est le carcinome papillaire de type 1 de forme solide et tubuleuse. Ce dernier est typiquement multifocal, muni d'une pseudocapsule fibreuse. Les noyaux sont plus atypiques, munis d'un nucléole plus proéminent au sein d'un cytoplasme plus abondant. D'un point de vue immunohistochimique, les cellules tumorales sont diffusément positives pour les anticorps anti-CK7, anti-racémase, anti-EMA et habituellement négatives pour les anticorps anti-CD57 et anti-WT1. Également, le carcinome papillaire se caractérise sur le plan cytogénétique par une trisomie 7, 17 et une perte du chromosome Y. Les rares observations rapportées d'adénome métanéphrique avec duplication des chromosomes 7 et 17 et

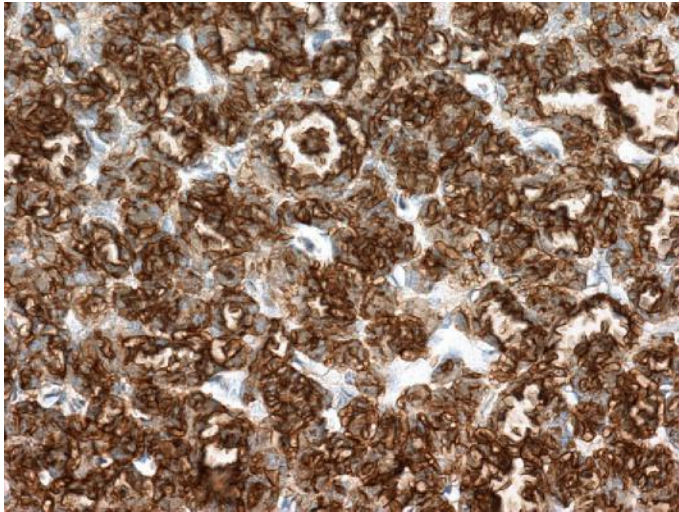


Figure 10.4 Adénome métanéphrique. Expression diffuse membranaire du CD57.

perte du Y en FISH pourraient correspondre à des artefacts méthodologiques ou à d'authentiques tumeurs papillaires [3,4,12,13].

Chez l'enfant, on éliminera des résidus néphrogéniques, un néphroblastome de forme épithéliale prédominante. Les résidus néphrogéniques ne forment pas de masse macroscopique et comportent un contingent blastémateux. Le néphroblastome est volontiers multinodulaire, encapsulé. Les cellules sont plus pléomorphes, chromatiques et mitotiques. Une composante mésenchymateuse et/ou blastémateuse peut être associée. Ce blastème est immunomarqué par les anticorps anti-CD56 et anti-WT1 mais pas par le CD57 [8,14].

Plus rarement, le diagnostic différentiel peut se poser avec la métastase d'un carcinome, en particulier d'origine thyroïdienne. La réalisation d'une immunohistochimie avec l'anticorps anti-TTF-1 permettra de redresser le diagnostic.

10.1.6 Évolution – pronostic

Le traitement est uniquement chirurgical (néphrectomie ou énucléation). L'évolution clinique est bénigne.

10.2 L'adénofibrome métanéphrique et la tumeur stromale métanéphrique

10.2.1 Généralités – contexte clinique – physiopathogenèse

L'adénofibrome métanéphrique, initialement dénommé adénofibrome néphrogénique, a été rapporté la première fois en 1992 par Hennigar et Beckwith comme une tumeur

biphasique combinant une composante épithéliale embryonnaire semblable à celle de l'adénome métanéphrique et une composante stromale fusiforme ressemblant à la variante classique du néphrome mésoblastique congénital. Une forme purement stromale a été également décrite et dénommée tumeur stromale métanéphrique [3,15–17]. Ces deux entités forment avec l'adénome métanéphrique le spectre lésionnel des tumeurs métanéphriques.

L'adénofibrome et la tumeur stromale métanéphrique sont deux tumeurs rares du rein.

Elles surviennent chez le sujet jeune, typiquement à un âge moyen de 72 mois (de 5 mois à 36 ans) pour l'adénofibrome métanéphrique et de 24 mois (de quelques jours à 15 ans) pour la tumeur stromale. De rares cas de tumeur stromale métanéphrique ont été rapportés chez l'adulte [18]. L'adénofibrome est plus fréquent chez le sujet masculin (sex-ratio : H/F = 2/1), tandis que la tumeur stromale ne présente pas de prédominance de genre [16,17].

Elles sont souvent asymptomatiques, de découverte fortuite. Une polyglobulie est possible, de même qu'une hypertension artérielle en lien avec l'hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, ou une hématurie en cas d'atteinte du sinus rénal.

D'un point de vue histogénétique, Hennigar et Beckwith ont postulé que ces tumeurs représenteraient une lésion néphroblastique hyperdifférenciée, à partir de la lente maturation d'un néphroblastome à stroma riche ou de résidus néphrogéniques interlobaires, et donc appartiendraient au même spectre lésionnel [15–17,19]. En effet d'une part, le stroma des tumeurs métanéphriques est morphologiquement proche de celui observé dans les résidus néphrogéniques intralobaires (agencement concentrique des cellules fusiformes autour des tubules rénaux, présence d'éléments hétérologues...), d'autre part, ces mêmes résidus ont été rapportés dans le parenchyme rénal à distance d'adénofibromes métanéphriques [16,17]. Par ailleurs, l'épithélium primitif, comparable à celui d'un adénome métanéphrique, est parfois proliférant proche de celui d'un néphroblastome à prédominance épithéliale [17].

10.2.2 Macroscopie

L'adénome métanéphrique et la tumeur stromale sont centrés sur la médullaire rénale et font parfois saillie dans les cavités calicielles. L'adénofibrome métanéphrique mesure de 1,8 à 11 cm (3,85 cm en moyenne) et la tumeur stromale métanéphrique de 3 à 10 cm (5,3 cm en moyenne). Ils sont bien circonscrits, dépourvus de capsule, partiellement kystiques, lobulés et de couleur ocre. Les hémorragies sont rares et la nécrose est essentiellement rapportée dans les adénofibromes [16,17].

10.2.3 Microscopie

L'adénofibrome et la tumeur stromale sont dépourvus de capsule et englobent volontiers des glomérules et tubules rénaux isolés en périphérie. Ils peuvent s'étendre au sinus rénal, à la graisse périrénale. L'adénofibrome métanéphrique est une tumeur

mixte comportant une proportion très variable de composante épithéliale et de stroma avec des extrêmes ressemblant à l'adénome métanéphrique et à la tumeur stromale métanéphrique. Le diagnostic de tumeur stromale métanéphrique nécessite donc un large échantillonnage de la tumeur pour éliminer un éventuel contingent épithélial focal. La composante stromale est qualitativement comparable dans ces deux entités. Elle est plus ou moins cellulaire, constituée de cellules fusiformes ou plus stellaires au noyau effilé, chromatique au sein d'un cytoplasme grêle aux limites mal définies. Ces cellules forment des enroulements en bulbes d'oignon autour de tubules englobés ou de vaisseaux. Des remaniements myxoïdes sont classiques. Cependant, le stroma est typiquement moins myxoïde et plus cellulaire en périphérie des structures englobées, donnant un aspect vaguement nodulaire à la tumeur à faible grandissement. Les mitoses sont rares, surtout repérées dans les secteurs cellulaires. Le stroma induit une angiodyplasie des artérioles englobées, avec une transformation épithélioïde des cellules musculaires lisses. Des secteurs de différenciation hétérologue sont fréquemment observés sous la forme de tissu glial, cartilagineux ou adipeux. Ce tissu glial s'organise typiquement au contact des structures épithéliales pour former des complexes glio-épithéliaux. Une possible hyperplasie de cellules juxtaglomérulaires au sein des glomérules englobés est rapportée uniquement dans la tumeur stromale métanéphrique [16].

La composante épithéliale de l'adénofibrome apparaît typiquement sous la forme de nodules séparés du reste du parenchyme rénal par la composante stromale.

On décrit ainsi 4 types :

– une forme comparable à un adénome métanéphrique :

- (i) soit le plus fréquemment sous forme inactive avec des cellules aux noyaux chromatiques et peu ou pas de mitose ;
- (ii) soit parfois plus mitotique (> 5/20 champs à fort grandissement) avec des cellules aux noyaux vésiculeux.

– une forme composite combinant des secteurs d'adénome métanéphrique à :

- (iii) soit des secteurs nodulaires de néphroblastome à prédominance épithéliale dépourvu de blastème ;
- (iv) soit à des foyers de carcinome tubulopapillaire.

Dans cette dernière forme, la composante carcinomateuse, ressemblant le plus souvent à un carcinome papillaire de type 2, peut être plurifocale dans le rein. Ainsi, la découverte d'un carcinome papillaire chez un sujet jeune doit faire suggérer la possibilité de son développement à partir d'un adénofibrome métanéphrique [17].

Une tumeur stromale métanéphrique peut englober des glomérules et des tubules du rein natif, typiquement en périphérie tumorale. Néanmoins, ces structures épithéliales peuvent s'observer plus profondément dans la tumeur rendant difficile la distinction, toute relative, avec un adénofibrome, ces deux entités constituant un continuum lésionnel [16]. Ces structures épithéliales peuvent se kystiser, rendant compte du caractère macroscopiquement kystique, ou prendre un aspect hyperplasique. Le stroma peut également faire saillie dans les structures épithéliales comme dans le fibroadénome mammaire [16,20].

10.2.4 *Techniques complémentaires*

En immunohistochimie, les cellules stromales sont positives pour les anticorps anti-CD34 et anti-vimentine, mais négatives pour les anticorps anti-cytokératines, anti-actine muscle lisse et anti-desmine. La composante hétérologue gliale est positive pour les anticorps anti-GFAP et anti-protéine S100. Les cellules épithéliales immatures sont marquées par l'anticorps anti-cytokératine 7 essentiellement au niveau des papilles et des tubules bien formés et toujours négatives pour l'anticorps anti-EMA tandis que la composante carcinomateuse papillaire est intensément positive pour les anticorps anti-cytokératine 7, anti-EMA et également anti-racémase [17]. Une observation chez une femme adulte d'une tumeur stromale métanéphrique rapportait une positivité des cellules stromales pour les récepteurs hormonaux [18].

10.2.5 *Diagnostics différentiels*

Le principal diagnostic différentiel est le néphrome mésoblastique congénital de forme classique avec la tumeur stromale métanéphrique. Le néphrome mésoblastique, plus fréquent, est typiquement plus infiltrant, englobant de larges secteurs de parenchyme rénal. Il ne comporte pas d'angiodysplasie, d'agencement concentrique pérıtubulaire ou périvasculaire ni d'hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. De plus, le stroma du néphrome mésoblastique congénital est immunomarcé par les anticorps anti-actine muscle lisse et anti-desmine et négatif pour l'anticorps anti-CD34. On écartera également un sarcome à cellules claires du rein qui dans une forme très cellulaire à cellules fusiformes peut présenter des aspects morphologiques proches de la tumeur stromale métanéphrique. Ce diagnostic sera éliminé par la recherche des caractéristiques morphologiques typiques, dont une composante hétérologue, et d'une immunopositivité pour le CD34 des cellules stromales de la tumeur stromale métanéphrique, et l'absence de vascularisation en fins vaisseaux branchés observée dans le sarcome à cellules claires [16,21].

On peut éventuellement discuter une tumeur rénale mixte épithéliale et stromale essentiellement devant une tumeur stromale métanéphrique comportant des structures épithéliales kystisées. Cependant, cette tumeur touche essentiellement les femmes d'âge moyen et plus âgées et se caractérise par un stroma typiquement de type ovarien renfermant des structures épithéliales kystiques branchées [20].

10.2.6 *Évolution – pronostic*

Le traitement est chirurgical. Le pronostic de ces deux entités est comparable quelle que soit la composante épithéliale observée. Les formes avec composante carcinomateuse papillaire peuvent présenter des métastases ganglionnaires lymphatiques régionales. Aucune récurrence n'a été rapportée [16,17].

10.3 Points forts

Tableau de synthèse « ce qu'il faut retenir »

	Adénome métanéphrique (AM)	Adénofibrome métanéphrique	Tumeur stromale métanéphrique (TSM)
Terrain	Prédominance féminine Âge moyen 41 ans (5–83 ans)	Enfant Âge moyen 72 mois (5 mois–36 ans)	Enfant Âge moyen 2 ans (quelques jours–15 ans)
Microscopie	Prolifération dense Petites cellules bleues, disposées en petits acini avec ébauches glomérulaires et papilles Mitoses rares Stroma pauvre	Contingent épithélial de type : – AM – AM mitotique – Néphroblastome à prédominance épithéliale – Carcinome papillaire Contingent stromal identique à la TSM excepté absence d'hyperplasie juxtaglomérulaire	Vaguement nodulaire Enroulement en bulbe d'oignon autour vaisseaux, tubules englobés Angiodysplasie artériolaire Hyperplasie juxtaglomérulaire Éléments hétérologues possibles
Immunohistochimie	Cellules épithéliales : CD57 + , WT1 + , racémase + , PAX-8 + , CK7 + focal (papilles)	Cellules épithéliales identiques à l'AM Cellules stromales identiques à la TSM	Cellules stromales : CD34 + , S100 ± , desmine–, cytokératines–
Principaux diagnostics différentiels	Carcinome papillaire solide Néphroblastome à prédominance épithéliale	Néphroblastome	Néphrome mésoblastique congénital Sarcome à cellules claires
Évolution	Bénin	Bénin	Bénin

Références

1. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma: clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1101–14.
2. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:41–53.
3. Argani P. Metanephric neoplasms : the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum ? *Clin Lab Med* 2005;25(2):379–92.