

The characteristics of seronegative and seropositive non-hepatitis-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis

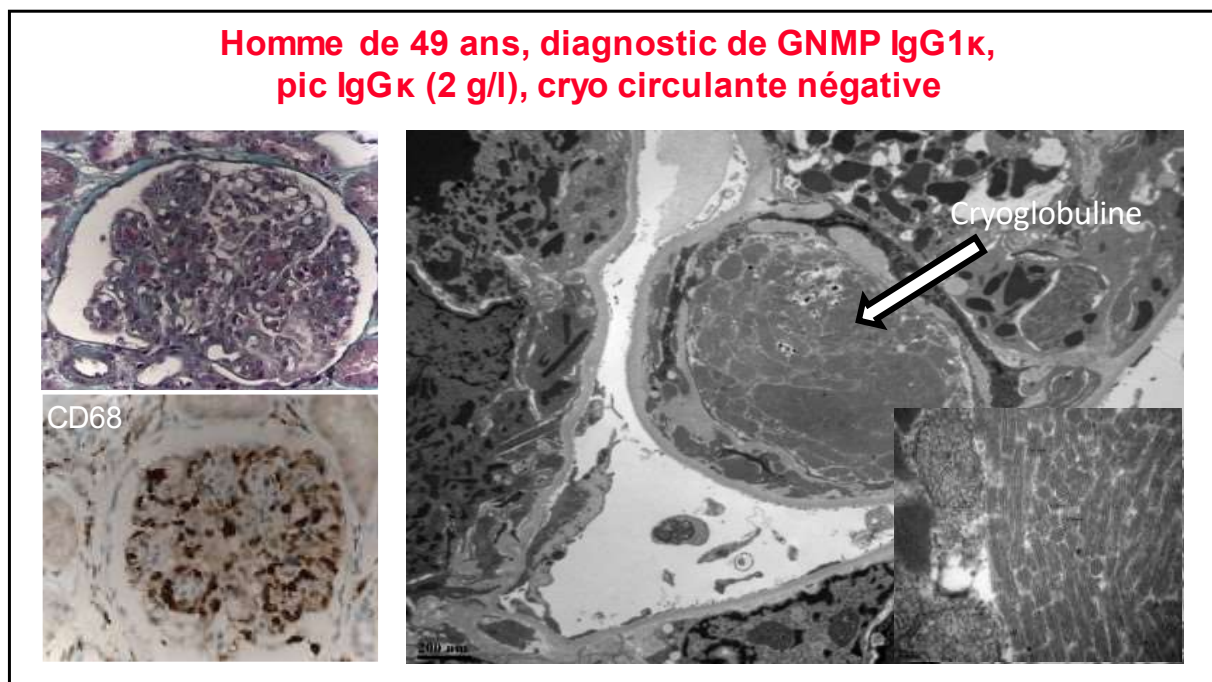
Javaugue V, Valeri AM, Jaffer Sathick I, Said SM, Erdogan Damgard S, Murray DL, Klobucher T, Andeen NK, Sethi S, Fervenza FC, Leung N, Nasr SH.

Publication *Kidney Int.* 2022 Aug;102(2):382-394.

DOI: 10.1016/j.kint.2022.03.030.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513122/>

Mots-clés : Gammopathie monoclonale de signification rénale, GNMP, glomérulonéphrite cryoglobulinémique, biopsie rénale, cryoglobulinémie.



Aspect histologique de glomérulonéphrite cryoglobulinémique (afflux de macrophage illustré en immunohistochimie avec anticorps anti-CD68, thrombi d'immunoglobuline)

Introduction

Une cryoglobulinémie est définie par la présence dans le sang d'immunoglobulines (Igs) qui précipitent à une température inférieure à 37 °C et se redissolvent lors du réchauffement du sérum. La classification de Brouet distingue trois types de cryoglobulines. Les cryoglobulinémies de type I (monoclonales) sont constituées exclusivement d'une Ig monoclonale (IgM, IgG, ou plus rarement IgA). Les cryoglobulinémies de type II sont

composées de deux types d'Ig : l'une monoclonale (le plus souvent une IgM kappa) et les autres polyclonales (IgG et parfois IgA). Enfin, les cryoglobulinémies de type III sont uniquement constituées d'Ig polyclonales.

Une atteinte rénale survient chez environ 30% des patients, principalement au cours des cryoglobulinémies de type II. Les patients présentent classiquement un syndrome néphritique avec hypertension artérielle sévère. La lésion rénale la plus caractéristique est une glomérulonéphrite membranoproliférative avec afflux de macrophage et présence de dépôts endomembraneux souvent volumineux formant classiquement des thrombi obstruant les lumières capillaires glomérulaires.

Cependant, il n'est pas rare en pratique clinique d'identifier sur la biopsie rénale des lésions histologiques typiques de glomérulonéphrite cryoglobulinémique mais sans cryoglobulinémie détectable. L'objectif de cette étude a été de caractériser les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sans cryoglobulinémie détectable et de les comparer aux formes « classiques » avec cryoglobulinémie détectable.

Méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective incluant les patients avec glomérulonéphrite cryoglobulinémique non liée à une hépatite virale entre 1994 et 2020.

Les critères d'inclusion étaient histologiques:

- Prolifération endocapillaire ou glomérulonéphrite membrano-proliférative avec afflux intracapillaire de macrophages, **et au moins un des critères suivant** :
 - Présence de thrombi d'Ig
 - Dépôts organisés (microtubulaires ou cristallins) en microscopie électronique
 - Recherche de cryoglobulinémie positive

Les critères d'exclusion étaient :

- Glomérulonéphrite cryoglobulinémique associée aux hépatites virales.
- Patients avec diagnostic de glomérulonéphrite lupique (dépôts « full house » en immunofluorescence et dépôts extraglomérulaires) ou glomérulonéphrite immunotactaïde.

La Figure 1 résume le schéma de l'étude. Parmi les 690 patients avec recherche de cryoglobulinémie positive identifiés à la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA), 90 patients avaient bénéficié d'une biopsie rénale avec diagnostic de glomérulonéphrite cryoglobulinémique non associée à une hépatite virale dans 59 cas (groupe « séropositive CryoGN »). Durant la même période, 22 patients avec un aspect typique de glomérulonéphrite cryoglobulinémique mais sans cryoglobulinémie détectable (groupe « séronégative CryoGN ») ont également été identifiés. L'absence de cryoglobulinémie détectable a été confirmée à au moins 2 reprises dans tous les cas.

Résultats

L'étude a donc inclus 81 patients (séropositive CryoGN, n=59 ; séronégative CryoGN, n=22). Dans le groupe « séropositive CryoGN », la cryoglobulinémie était de type 2 dans 56% des cas, de type 1 dans 29% et de type 3 dans 8% des cas. Dans les 7% restants, la cryoglobulinémie était non typable.

Les patients étaient majoritairement des femmes (H/F = 0.8) et l'âge médian au diagnostic était de 61 ans. La présentation rénale était un syndrome néphritique dans 76% des cas et 86% avaient une hypertension artérielle, parfois sévère. Les caractéristiques démographiques et la présentation rénale étaient similaires entre les 2 groupes. Le dosage du facteur rhumatoïde était positif dans 51% des cas, avec une fréquence plus importante dans le groupe « séropositive CryoGN » comparativement au groupe « séronégative CryoGN » (62% vs. 17%, $p < 0.001$).

Des manifestations extra-rénales (principalement cutanées) étaient décrites dans 64% des cas, majoritairement dans le groupe séropositive CryoGN (78% vs. 27%, $p < 0.001$).

Une cause hématologique a pu être identifiée chez 89% des patients (syndrome lymphoprolifératif symptomatique dans 35%, MGRS dans 65%) et 20% avaient un antécédent de maladie auto-immune (principalement un syndrome de Gougerot Sjögren). Aucun patient n'avait de myélome symptomatique. Un composant monoclonal était détectable en immunofixation dans le sang et/ou urine chez 81% des patients (pic mesurable à l'électrophorèse dans 35% des cas). La nature du composant monoclonal était différente entre les 2 groupes ($p = 0.01$), avec une majorité d'IgM monoclonale ($\kappa > \lambda$) dans le groupe « séropositive CryoGN » et une prédominance d'IgG monoclonale ($\lambda > \kappa$) dans le groupe « séronégative CryoGN ».

Sur le plan histologique, l'aspect en microscopie optique n'était pas différent entre les 2 groupes avec sur la cohorte globale des lésions de glomérulonéphrite membranoproliférative riche en macrophages dans 78% des cas et de GN prolifératives endocapillaires dans 22% des cas (Voir Figure 2). Compte tenu des critères d'inclusions tous les patients du groupe « séronégative CryoGN » avaient des thrombi d'Ig (vs. 73% dans le groupe « séropositive CryoGN »). En immunofluorescence, une restriction au niveau de la chaîne légère (positivité pour une seule chaîne légère) était plus fréquente dans le groupe « séronégative CryoGN » (67% vs. 35%, $p=0.02$). Dans le groupe « séropositive CryoGN », les données de l'immunofluorescence sur la biopsie rénale étaient concordantes avec le typage de la cryoglobulinémie dans 74% des cas. L'utilisation d'anticorps dirigés contre des épitopes de la jonction des chaînes lourdes d'Ig entières (IgG κ , IgG λ , IgM κ , IgM λ , IgA κ et IgA λ) a montré sa supériorité comparativement à l'immunofluorescence conventionnelle pour typer la cryoglobuline au niveau des dépôts rénaux dans 10/12 cas (technique HLC-IF). En microscopie électronique, les dépôts étaient organisés dans 77% des cas, prenant le plus souvent la forme de structures annulaires et tubulaires curvilignes sur un fond granulaire osmiophile au cours des cryoglobulines de type II (Figure 4C). D'autres organisations microtubulaires ou cristallines étaient plus associées aux cryoglobulines de type 1 comme illustré dans la Figure 5.

La majorité des patients (63%) a reçu en première ligne un traitement dirigé contre le clone sous-jacent. Les autres patients ont reçu une corticothérapie seule (16%) ou associée à différents traitements immunosuppresseurs (17%). Des échanges plasmatiques ont été réalisés chez 26% des patients. Trois patients (4%) du groupe « séronégative CryoGN » n'ont reçu que des mesures symptomatiques. La réponse rénale a été évaluée chez 74 patients : réponse complète (32%), réponse partielle (42%), non répondeurs (22%) et IRC terminale (4%). La survie rénale à 10 ans était de 70% et 82% dans les groupes « séropositive CryoGN » et « séronégative CryoGN », respectivement ($p=0.57$). En analyse univariée, les facteurs prédictifs de progression vers IRCT étaient AKIN stade 3 (HR=19.1), facteur rhumatoïde positif (HR=5.7) et gammopathie biclonale (HR=5.1) au diagnostic. En analyse multivariée, AKIN stade 3 était le seul facteur associé à un mauvais pronostic rénal (HR=19.16). Les facteurs associés à la mortalité étaient en analyse univariée l'âge, facteur rhumatoïde positif, l'absence de réponse rénale après la première ligne de traitement et l'atteinte artériolaire sur la biopsie rénale. En analyse multivariée, l'âge était le seul facteur associé à la mortalité.

Points forts

Il s'agit de la première étude comparant les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et l'évolution des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques avec et sans cryoglobulinémie détectable.

Au cours des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sans cryoglobulinémie détectable, les manifestations extra-rénales sont rares et l'analyse en immunofluorescence de la biopsie rénale montre principalement des dépôts d'IgG monotypique (cryoglobuline de type 1).

Il existe dans environ 1/3 des cas une discordance entre le typage de la cryoglobuline par l'analyse en immunofluorescence conventionnelle sur la biopsie rénale et le type de cryoglobulinémie. La technique HLC-IF semble être intéressante pour mieux caractériser la composition des dépôts rénaux au cours des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques.

Un bilan hématologique complet a permis d'identifier une cause hématologique chez 89% des patients (principalement MGRS et plus rarement des syndromes lymphoprolifératifs symptomatiques) supportant l'addition récente des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques de type 2 au spectre des MGRS (au même titre que la majorité des cryoglobulinémies de type 1). Le terme de cryoglobulinémie idiopathique doit être abandonné.

Points faibles

Dans cette étude monocentrique et rétrospective, nous ne pouvons pas exclure que l'absence de cryoglobulinémie détectable ne soit pas liée à un problème pré-analytique.

Les 22 patients sans cryoglobulinémie détectable avaient des lésions typiques de glomérulonéphrite cryoglobulinémique avec afflux de macrophages et thrombi d'Ig, cependant nous ne pouvons pas totalement exclure que certains cas ne sont pas liés à une cryoglobuline mais plutôt au dépôt d'Ig monoclonale ou de complexes immuns mimant une

glomérulonéphrite cryoglobulinémique. Des études moléculaires supplémentaires sont nécessaires pour préciser les caractéristiques physico-chimiques de ces Igs.

La diversité des traitements reçus limite les conclusions possibles sur la prise en charge thérapeutique et aucune différence significative en terme de pronostic n'a pu être identifiée entre les patients avec et sans cryoglobulinémie détectable.

Dr Vincent Javaugue pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT