



ELSEVIER

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Glomérulopathies à dépôts organisés d'immunoglobulines[☆]

Glomerulonephritis with organized immunoglobulin deposits

Guy Touchard *, Frank Bridoux, Jean-Michel Goujon

Service de néphrologie, service d'anatomie pathologique et unité de pathologie ultrastructurale, hôpital Jean-Bernard, centre hospitalier universitaire, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

MOTS CLÉS

Glomérulonéphrite;
Immunoglobulines;
Cryoglobulines;
Amylose;
Dépôts organisés;
Fibrilles;
Microtubules;
Microscopie
électronique

Résumé Les glomérulonéphrites à dépôts organisés d'immunoglobulines sont hétérogènes. Elles comprennent les glomérulopathies à dépôts fibrillaires amyloïdes AL constituées de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales le plus souvent lambda, les glomérulonéphrites à dépôts fibrillaires pseudoamyloïdes constituées d'immunoglobulines Ig₄ polyclonales prédominantes, les glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobulines très fréquemment monoclonales, les glomérulonéphrites des cryoglobulines de type I et II avec ou sans cryoglobulinémie détectable. Le diagnostic de ces différents dépôts organisés nécessite d'une part, une coloration par le rouge Congo couplée à une étude soigneuse en immunofluorescence avec des conjugués spécifiques, et d'autre part, l'étude ultrastructurale permettant de différencier les fibrilles amyloïdes de 8 à 10 nm de diamètre, les fibrilles pseudoamyloïdes de 15 à 20 nm de diamètre externe et les microtubules dont le diamètre externe varie de 10 à 50 nm. Les dépôts des cryoglobulines de type I sont constitués de microtubules rectilignes analogues à ceux rencontrés dans les glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale (*glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits* [GOMMID]), mais, la topographie des dépôts permet de différencier ces deux types d'atteinte glomérulaire. Les dépôts des cryoglobulines de type II présentent une composition et une organisation très différentes permettant facilement leur diagnostic. Ces substructures constituées de protéines circulantes doivent être distinguées des fibrilles d'origine collagène qui sont fréquemment observées dans les néphropathies glomérulaires avec ou sans dépôts d'immunoglobulines monoclonales ou polyclonales.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Glomerulonephritis ;
Immunoglobulins ;
Cryoglobul ;

Abstract Glomerulonephritis with organized immunoglobulin deposits are heterogeneous and may be encountered in a variety of renal disorders. It is particularly important to determine the exact types of immunoglobulin deposited and their monotypy/monoclonality, using specific anti-light chain conjugates and in some instances, anti-

[☆] Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Néphrologie, III-2003, Volume 1, 18-038-A-10, 8 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : g.touchard@chu-poitiers.fr (G. Touchard).

Amyloidosis ;
Organized deposits ;
Fibrils ;
Microtubules ;
Electron microscopy

heavy chain subclass conjugates. The histologic pattern and identification of monotypic Ig deposits in renal tissue are in some cases sufficient for the diagnosis of AL amyloidosis, type I cryoglobulinic glomerulonephritis or "Randall-type" monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD). Electron microscopy is particularly valuable for the precise localization of Ig deposits and for determining the pattern of deposition: organized, homogeneous (non-organized or granular) or mixed. New entities in the broad spectrum of Ig deposition diseases are emerging from electron microscopy studies of renal diseases. We propose here a comprehensive classification for diseases featuring the organized deposition in tissues of Ig.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Le terme de glomérulonéphrite à dépôts organisés d'immunoglobulines (Ig) [1,2] est préférable au terme de glomérulonéphrite fibrillaire, qui regroupe des entités anatomocliniques très différentes allant de l'amylose, dont il existe une quinzaine de variétés en fonction de la nature du précurseur circulant, à la fibrillose d'origine collagène, pouvant être observée au cours des glomérulopathies diabétiques, en passant par des glomérulonéphrites fibrillaires familiales, avec des dépôts constitués par exemple de fibronectine. Par ailleurs, le qualificatif de fibrillaire a été utilisé dans la littérature indifféremment pour désigner des dépôts constitués de fibrilles (substructures pleines) ou de microtubules (substructures avec lumière centrale). Le même reproche peut être fait pour le qualificatif immunotactoïde proposé par les auteurs américains [3,4,5]. Les glomérulonéphrites immunotactoïdes ont été par la suite démembrées en glomérulonéphrites fibrillaires pseudoamyloïdes et glomérulonéphrites microtubulaires [6-8,9,10]. La confusion persiste encore dans la littérature entre ces différents types de dépôts organisés et la recherche de la monotypie ou la monoclonalité de l'Ig déposée dans les glomérules n'est pas toujours effectuée. Une classification des dépôts d'Ig est proposée dans le **Tableau 1**. Le diagnostic de glomérulonéphrite fibrillaire pseudoamyloïde et de glomérulonéphrite microtubulaire nécessite une étude ultrastructurale de la biopsie rénale ; celle-ci étant de moins en moins pratiquée de nos jours, l'incidence de ces néphropathies glomérulaires est certainement sous-estimée (moins de 1 % des biopsies effectuées sur les reins natifs).

Glomérulopathie fibrillaire amyloïde AL

Présentation clinique

Les patients souffrant d'amylose AL sont âgés en général de plus de 50 ans. Le rein est atteint dans

Tableau 1 Dépôts d'immunoglobulines monoclonales (monoclonal immunoglobulin deposition disease [MIDD]).

Rouge Congo positifs
<i>Fibrillaires d'amylose</i>
AL : $\lambda > \kappa$
AH : γ déléetée du CH1 et du CH2
Rouge Congo négatifs
<i>Granulaires de type Randall</i>
LCDD : $\kappa > \lambda$
LHCDD : IgA κ , IgG κ , IgG λ
HCDD : $\gamma 1, \gamma 4, \gamma 2, \gamma 3$ déléetée du CH1 (et du CH2 plus rarement)
<i>Granulaires non Randall</i>
Sans cryoglobuline : IgA λ , IgM κ , IgM λ, λ
Avec cryoglobuline
<i>Organisés microtubulaires (GOMMID)</i>
IgG ($\kappa/\lambda = 2,5$)
<i>Organisés microtubulaires</i>
<ul style="list-style-type: none"> • des cryoglobulines de type I IgG ($\kappa/\lambda = 1$) • des cryoglobulines de type II^a
<i>Fibrillaires pseudoamyloïdes</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Associés à des dépôts granulaires de type Randall • Autre ?

GOMMID: glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits; Ig : immunoglobulines ; LC: light chain; HC: heavy chain; DD: deposition disease.

^a Le composant anticorps monoclonal (IgM kappa le plus souvent) est « masqué » par la composante antigène IgG polyclonale. Les dépôts ne sont pas monotypiques mais contiennent une Ig monoclonale.

50 % des cas et le cœur dans 40 %. Moins de 10 % des patients n'ont pas de chaîne légère d'Ig monoclonale détectable dans le sérum ou les urines. La présentation clinique rénale est le plus souvent une protéinurie glomérulaire non sélective rapidement néphrotique, sans hématurie microscopique significative. La recherche d'amylose sur la biopsie du rein est pratiquement toujours positive en cas de manifestation clinique rénale. L'amylose AL est toujours secondaire à une prolifération monoclonale de cellules de la lignée B, manifestation maligne ou apparemment bénigne et nécessitant une étude poussée de la moelle osseuse pour être mise en évidence. En dehors de l'atteinte rénale,

l'amylose AL est souvent responsable d'un purpura cutané périoculaire, d'une macroglossie, d'un syndrome du canal carpien, d'une neuropathie périphérique et autonome, d'une cardiomyopathie restrictive et d'une hépatomégalie. La survie médiane est de 12 mois.

Nature et siège des dépôts

Les dépôts fibrillaires amyloïdes AL sont extracellulaires, amorphes, éosinophiles, faiblement PAS positifs, rouge Congo positifs, avec une biréfringence et un dichroïsme vert-jaune en lumière polarisée. En microscopie électronique, ces dépôts sont formés de fibrilles rectilignes, non branchées, de 8 à 10 nm de diamètre externe, sans lumière centrale individualisable. Ces fibrilles sont disposées en tout sens, au hasard, en tas d'épingles et forment des dépôts de densité variable (Fig. 1). Ces dépôts sont constitués d'une chaîne légère d'Ig monoclonale le plus souvent lambda ($\kappa/\lambda = 1/4$) avec une prédominance du sous-groupe de variabilité lambda 6 [11], ou plus exceptionnellement d'une chaîne lourde γ , (amylose AH) délétée dans sa région constante des domaines CH1 et CH2 [12,13]. Associées à ce précurseur immunoglobulinique, peuvent être mises en évidence des protéines non spécifiques, c'est-à-dire pouvant être rencontrées dans tous les dépôts amyloïdes quelle que soit leur nature : composant amyloïde P sérique, glycosaminoglycanes, apolipoprotéine E et *amyloid enhan-*



Figure 1 Amylose AL lambda rénale. Microscopie électronique. Acétate d'uranyl et citrate de plomb. Grossissement original $\times 16\,000$. Fibrilles rectilignes, non branchées, disposées au hasard, de 8 à 10 nm de diamètre externe, envahissant et élargissant l'espace sous-épithélial de la paroi capillaire glomérulaire.

cing factor. La nature immunoglobulinique d'une amylose peut être affirmée facilement sur des tissus congelés par l'utilisation de sérums spécifiques antichaînes légères et, plus exceptionnellement, antichaînes lourdes d'Ig. Les gammopathies monoclonales, fréquentes chez les sujets âgés, peuvent coexister avec une amylose d'origine non immunoglobulinique, ce qui rend indispensable l'identification des dépôts par les anticorps appropriés. Les amyloses héréditaires constituées de la chaîne alpha mutée du fibrinogène, de transthyréline mutée ou de l'apolipoprotéine A1 mutée peuvent être de révélation tardive, à l'âge où l'amylose AL est la plus fréquente [14]. L'amylose AA complique les états inflammatoires chroniques, la fièvre méditerranéenne familiale et le syndrome de Muckle et Wells : un sérum spécifique anti-SAA permet facilement le diagnostic.

Traitement

Sur le plan thérapeutique, seule la chimiothérapie lourde suivie de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques circulantes peut permettre une rémission. La mortalité et la morbidité de cette thérapeutique peuvent être réduites par une bonne sélection des malades souffrant d'amylose AL et sa mise en œuvre précoce, avant la survenue d'une atteinte cardiaque et/ou hépatique trop évoluée [15,16]. L'effet thérapeutique d'anticorps monoclonaux antifeuilletés β est démontré dans certains modèles expérimentaux murins d'amylose AL [17]. Des inhibiteurs compétitifs pharmacologiques de la fixation du composant amyloïde P sur les fibrilles amyloïdes sont actuellement à l'étude chez l'homme [18].

Glomérulonéphrites avec dépôts organisés non amyloïdes d'immunoglobulines

Elles comprennent les glomérulonéphrites à dépôts fibrillaires pseudoamyloïdes et à dépôts tubulaires.

Présentation clinique

La présentation rénale de ces deux entités n'est pas différente, avec une protéinurie glomérulaire non sélective de rang néphrotique dans deux tiers des cas et une hématurie microscopique fréquente. L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique sont communes. L'insuffisance rénale progresse rapidement vers le stade terminal dans 50 % des glomérulonéphrites fibrillaires, plus lente

Tableau 2 Glomérulopathies avec dépôts organisés non amyloïdes d'immunoglobulines.

	Dépôts fibrillaires pseudoamyloïdes	Dépôts microtubulaires
Substructures :	Fibrilles	Microtubules
diamètre externe	10-20 nm	10-60 nm
Arrangement des substructures	Au hasard, en tas d'épingles	Parallèles en faisceaux orientés en tout sens
Limites des dépôts	Floues	Nettes
Mélange des substructures et du matériel membranoïde	Fréquent	Parfois
Association à des dépôts granulaires non organisés	Oui (parfois)	Non (très rare)
Caractère monotypique des dépôts	Très rares (jamais ?) ^a	Presque toujours ^b
Ig monoclonale sérique et/ou urinaire concordante avec la nature des dépôts	Pratiquement jamais	Souvent
Inclusions organisées d'Ig monoclonales dans les lymphocytes circulants	Jamais	Souvent (mêmes microtubules que dans le rein)
Lymphome ou myélome évident associé	Rare (exceptionnel)	Fréquent

Ig : immunoglobulines.

^a Si on exclut les fibrilles rencontrées parfois au cours du syndrome de Randall.

^b De nombreux cas publiés dans la littérature comme glomérulonéphrites fibrillaires à dépôts d'Ig monotypiques sont pour nous des glomérulonéphrites microtubulaires.

et plus rare dans les glomérulonéphrites microtubulaires, avec rémission possible du syndrome néphrotique induite par le traitement d'une prolifération B lymphocytaire ou plasmocytaire assez souvent associée. Les atteintes extrarénales et extraglomérulaires sont exceptionnelles. Les données de la microscopie optique et de l'immunofluorescence de la biopsie rénale permettent d'évoquer le diagnostic de dépôts organisés d'Ig. Des dépôts diffus mésangiaux éosinophiles, PAS positifs, rouge Congo négatifs, constitués principalement d'IgG₄ polyclonales, doivent faire rechercher une organisation fibrillaire pseudoamyloïde en microscopie électronique. Un aspect de glomérulite extramembraneuse atypique ou de glomérulonéphrite membranoproliférative volontiers lobulaire, avec dépôts d'IgG 1, 2 ou 3 monotypique, correspond souvent à une organisation microtubulaire des dépôts.

Parmi les glomérulopathies avec dépôts organisés non amyloïdes d'Ig, les dépôts fibrillaires pseudoamyloïdes et les dépôts microtubulaires ont toutefois des caractères distinctifs (Tableau 2).

Particularités de la glomérulonéphrite fibrillaire pseudoamyloïde

Les dépôts, en règle uniquement glomérulaires, sont extracellulaires, amorphes, éosinophiles, fortement PAS positifs et rouge Congo négatifs. En microscopie électronique, ils sont constitués de fibrilles rectilignes disposées au hasard et évoquant donc l'amylose. Il s'agit d'une pseudoamylose puisque, d'une part, la coloration par le rouge Congo en microscopie optique est négative et que, d'autre part, en microscopie électronique les fibrilles présentent un diamètre externe plus grand, variant de

15 à 20 nm. Ces fibrilles pseudoamyloïdes forment souvent des dépôts de faible densité, de limites floues par rapport au matériel membranoïde voisin (Fig. 2). Ces dépôts fibrillaires peuvent coexister avec des dépôts granulaires osmiophiles. Ils sont constitués le plus souvent d'IgG₄ polyclonales. Les IgG₄ constituent normalement 2 % environ des IgG circulantes. Cette sous-classe d'IgG est produite sous l'effet d'une stimulation antigénique prolongée. Les IgG₄ sont des molécules compactes et rigides, ce qui peut favoriser la fibrillogenèse. Le

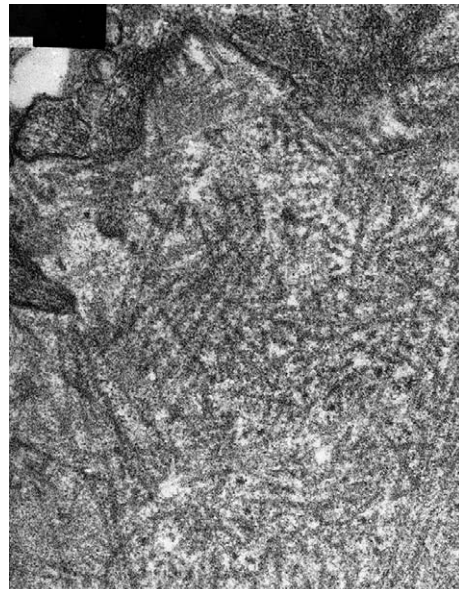


Figure 2 Glomérulonéphrite fibrillaire pseudoamyloïde avec dépôts rouge Congo négatifs constitués d'immunoglobulines IgG₄ polyclonales prédominantes. Microscopie électronique. Grossissement original × 20 000. Fibrilles sans lumière centrale visible, rectilignes, non branchées, disposées au hasard, de 14 à 16 nm de diamètre externe (pseudoamyloïdes) dans l'espace sous-épithélial.

composant amyloïde P a pu être mis en évidence dans ces dépôts fibrillaires comme dans l'amylose, mais pas les glycosaminoglycanes. Seules les observations les plus récentes ont bénéficié d'une étude avec les sérums antichaînes légères d'Ig. Dans notre expérience récente sur une série de neuf cas, les dépôts sont constitués d'IgG polyclonales dans huit cas. Si on exclut le cas de Rosenmann et al. [19] qui, pour nous, est une glomérulonéphrite microtubulaire avec dépôts d'IgG monotypiques kappa, aucune prolifération lymphoplasmocytaire n'a été mise en évidence dans les observations publiées [2], même après une recherche poussée dans la moelle osseuse et avec une période d'observation moyenne de 56 mois dans notre série [7]. L'évolution spontanée ou sous traitement se fait vers l'insuffisance rénale chronique dans 80 % des cas et jusqu'au stade terminal dans plus de 50 % des cas. Cette glomérulopathie est susceptible de récidiver sous traitement immunosuppresseur après transplantation rénale [6,20].

Glomérulonéphrite à dépôts microtubulaires

En microscopie optique, les dépôts ne sont pas différents des dépôts fibrillaires pseudoamyloïdes. Ils sont également rouge Congo négatifs. Il peut exister des pseudothrombi dans les lumières des capillaires glomérulaires, en rapport avec des dépôts sous-endothéliaux très volumineux. Contrairement aux lésions glomérulaires des cryoglobulines, il n'y a pas de thrombus vrai, ni d'afflux important de macrophages, ni de lésion de vascularite associée intra- ou extrarénale. En microscopie électronique, les dépôts sont constitués de microtubules fréquemment rectilignes, avec une lumière centrale bien visible. Leur diamètre externe varie de 10 à 50 nm et le diamètre interne de 6 à 20 nm. Les dépôts sont le plus souvent denses, osmiophiles, à limites nettes par rapport au matériel collagène membranoïde voisin. Par endroits, les microtubules sont disposés parallèlement les uns aux autres, formant des faisceaux qui, eux, sont orientés en tous sens (Fig. 3,4).

Certains auteurs ont proposé de différencier les fibrilles pseudoamyloïdes des microtubules sur le seul diamètre externe des substructures. Si les microtubules peuvent présenter un diamètre supérieur à 30 nm, jusqu'à 50 nm (« mégamicrotubule »), dans certains cas, le diamètre externe n'est pas différent de celui des fibrilles pseudoamyloïdes (« petits microtubules ») (Fig. 4). Dans ces cas où le diamètre externe des substructures est inférieur à 30 nm, le diagnostic repose sur l'arrangement parallèle, l'existence d'une lumière centrale et le caractère bien limité et dense des dépôts

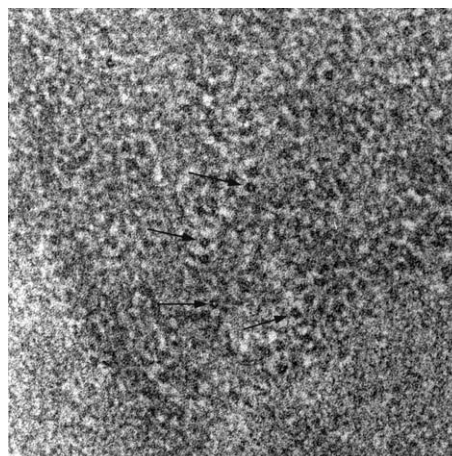


Figure 3 Glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires d'une IgG monoclonale kappa au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. Microscopie électronique. Grossissement original $\times 50\,000$. Dépôts osmiophiles extramembranaires organisés, constitués de petits microtubules de 12 nm de diamètre externe avec lumière centrale bien visible (flèches).

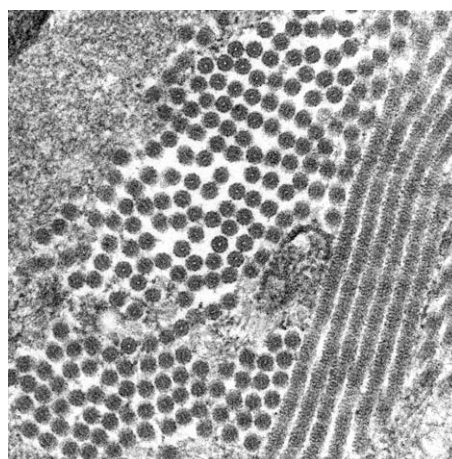


Figure 4 Glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires d'une IgG monoclonale lambda compliquant un myélome à faible masse tumorale. Microscopie électronique. Grossissement original $\times 30\,000$. Dépôts glomérulaires hautement organisés constitués de « gros microtubules » de 40 nm de diamètre externe, de 8 nm de diamètre interne, rectilignes, parallèles les uns aux autres au sein de faisceaux orientés en tout sens. En section transversale, les microtubules présentent une paroi épaisse (16 nm). Une striation périodique transversale est visible en section longitudinale.

par rapport au matériel membranoïde collagène voisin.

Le terme immunotactoïde rencontré dans la littérature anglo-saxonne décrit l'organisation cristalline des dépôts d'Ig, par analogie aux cristaux liquides constitués de biopolymères. Schwartz et Korbet ont proposé de qualifier d'immunotactoïde une glomérulonéphrite avec des dépôts d'Ig organisés sous forme de fibrilles et/ou de microtubules, et survenant en l'absence de toute maladie systémique, notamment de gammopathie monoclonale [3,4]. Il est actuellement établi que des techniques

très sensibles (*Western-blot*) permettent d'identifier des Ig monoclonales alors que des techniques conventionnelles (immunoélectrophorèse et même immunofixation) restent négatives. Par ailleurs, dans un grand nombre d'observations anciennes, le caractère monotypique des dépôts d'Ig n'a pas été recherché. Nous avons montré que les dépôts microtubulaires sont très souvent monotypiques et que le précurseur circulant est parfois absent, même en utilisant des techniques sensibles. Un examen soigneux de la moelle osseuse et des cellules lymphoïdes circulantes à la recherche d'une minime population B lymphocytaire monoclonale, doit être effectué pour éliminer une prolifération lymphoplasmocytaire incipiens. Un examen en microscopie électronique des cellules lymphoïdes B circulantes ou de la moelle osseuse nous a permis d'identifier l'IgG monoclonale à l'origine des dépôts et de montrer sa propriété à former des microtubules dans les citernes ergastoplasmiques et péri-nucléaires, ces microtubules étant strictement identiques à ceux retrouvés dans les dépôts glomérulaires [7,10,21]. Par ailleurs, la prolifération lymphoplasmocytaire peut siéger en dehors de la moelle osseuse et elle est parfois retrouvée dans l'interstitium rénal. Le caractère monotypique des cellules lymphoplasmocytaires infiltrant le rein est affirmé grâce à l'étude avec les antichaînes légères et lourdes d'Ig, mettant en évidence des inclusions intracytoplasmiques en aiguilles d'Ig monoclonale. Les glomérulonéphrites à dépôts microtubulaires d'Ig peuvent compliquer diverses pathologies liées à la stimulation et à la prolifération de la lignée B lymphocytaire, comme cela a été rapporté récemment dans un modèle expérimental. Les souris transgéniques pour un facteur de croissance des lymphocytes B, le *NNT-1/BSF-3/novel neurotrophin-1/B cell stimulating factor-3* ou *cardiotrophin-like cytokine* appartenant à la famille des interleukines 6, présentent une hyperplasie B lymphocytaire avec plasmocytose splénique mais aussi rénale, un taux élevé d'IgM, IgE, IgG_{2b}, IgG₃ (profil évoquant une réponse immune Th2) et des dépôts glomérulaires d'Ig microtubulaires, non amyloïdes, dont la monotypie et la monoclonalité n'ont pas été étudiées [22].

Sur le plan thérapeutique, dans notre série récente, sept patients sur 13 ont un syndrome lymphoprolifératif associé et la chimiothérapie a induit une rémission du syndrome néphrotique chez dix malades. Avec un recul moyen de 52 mois, six patients présentent une fonction rénale normale, six ont une insuffisance rénale chronique, sévère dans deux cas, et deux patients sont en hémodialyse périodique. Un de ces patients est décédé après huit ans d'hémodialyse après avoir développé

une amylose AL lambda diffuse. Un patient est en rémission du lymphome et de la glomérulopathie, après chimiothérapie aplasante et autogreffe de moelle osseuse [7].

Glomérulonéphrite des cryoglobulines

Présentation clinique

Les signes cliniques rénaux surviennent en général après les manifestations extrarénales (purpura, arthralgies, fièvre, polyneuropathie ou mononévrite multiple, troubles digestifs, myocardite...). Ils consistent le plus souvent en un syndrome glomérulonéphritique aigu ou rapidement progressif, avec parfois syndrome néphrotique impur. La biopsie rénale en microscopie optique révèle une glomérulonéphrite membranoproliférative ou des lésions glomérulaires segmentaires avec, au moment des poussées de la maladie, un afflux d'éléments cellulaires inflammatoires de type polynucléaires neutrophiles et macrophages, et des thrombi fibrinoïdes dans les lumières capillaires glomérulaires.

Glomérulonéphrites des cryoglobulines de type I et glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale

En l'absence de cryoglobulinémie détectable, ces atteintes glomérulaires risquent d'être étiquetées « glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonales » (*glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulins deposits* [GOMMID]). Les microtubules en microscopie électronique sont les mêmes (Fig. 5).

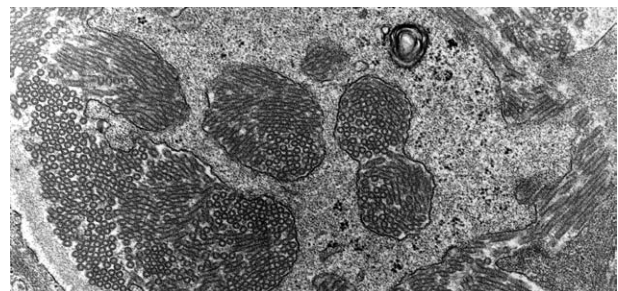


Figure 5 Dépôts glomérulaires organisés microtubulaires de cryoglobuline de type I immunoglobuline (Ig) G lambda sans cryoglobulinémie détectable. Microscopie électronique. Grossissement original $\times 16\,000$. Les microtubules sont situés dans la lumière du capillaire glomérulaire, dans l'espace sous-endothélial et dans les vacuoles intracytoplasmiques. Ils mesurent 33 nm de diamètre externe, 20 nm de diamètre interne, avec une paroi de 6 nm d'épaisseur. Une IgG lambda est présente dans le sang et les urines. Les dépôts glomérulaires et les thrombi sont IgG λ positifs.

Tableau 3 Diagnostic différentiel des glomérulonéphrites des cryoglobulines de type I et des glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale (GOMMID).

	Cryoglobuline type I	GOMMID
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Signes extrarénaux cutanés • Cryoglobulinémie ± 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes extrarénaux exceptionnels • Cryoglobulinémie (-)
Biopsie rénale : Microscopie optique	<ul style="list-style-type: none"> • Dépôts sous-endothéliaux • Thrombi vrais 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépôts extramembraneux fréquents • Pas de thrombi vrais mais pseudothrombi possibles • Rares polynucléaires neutrophiles
Immunofluorescence	<ul style="list-style-type: none"> • Caractère exsudatif des lésions : macrophages, polynucléaires neutrophiles • Vascularite 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de macrophages • Pas de vascularite
Microscopie électronique	<ul style="list-style-type: none"> • IgG 1-3 ou IgA, IgM monotypique +, complément + • Dans les glomérules et dans les lésions extrarénales ou extraglomérulaires • Dépôts granulaires ou organisés avec microtubules de 10 à 50 nm de diamètre externe ou cristallin (crystalcryoglobulinémie) • Inclusions cristallines dans les cellules endothéliales et les macrophages 	<ul style="list-style-type: none"> • IgG 1, 2 ou 3 monotypique + complément dans les lésions glomérulaires • Microtubules de 10 à 50 nm de diamètre externe extracellulaires mais pas dans les lumières capillaires • Pas d'inclusions cristallines intracytoplasmiques dans les cellules endothéliales ou les macrophages
Prolifération B lymphocytaire ou plasmocytaire associée	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquente : 80 % des cas • LLC B • Lymphome B • Myélome • Cristaux dans les cellules néoplasiques et dans les macrophages 	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent : 50 % • LLC B • Lymphome B • Myélome • Gammapathie monoclonale bénigne • Microtubules dans les citernes ergastoplasmiques de cellules tumorales (pas dans les macrophages) ; même diamètre que les microtubules des dépôts glomérulaires

Ig : immunoglobulines ; LLC : leucémie lymphoïde chronique.

Dans les deux cas, il existe souvent une prolifération lymphoplasmocytaire détectable. Le diagnostic de cryoglobuline est suggéré par l'existence de substructures dans les lumières des capillaires glomérulaires au sein de dépôts constituant des thrombi vrais, par l'afflux de macrophages et de polynucléaires neutrophiles, la présence d'inclusions denses organisées, parfois cristallines, dans les cellules endothéliales et les macrophages, la prédominance sous-endothéliale des dépôts et le caractère plus rare des dépôts extramembraneux. Les principaux éléments de diagnostic différentiel sont résumés dans le [Tableau 3](#).

Les thrombi et les dépôts sont parfois cristallins, évoquant la crystalcryoglobuline. Des cristaux identiques sont mis en évidence dans le cryoprécipité sérique ([Fig. 6,7,8](#)) et dans le cytoplasme des cellules tumorales lymphoïdes ou plasmocytaires et dans les macrophages. Nous avons pu montrer que la cristallisation d'une Ig monoclonale est liée en partie à des particularités structurales de la région V de la chaîne légère [23].

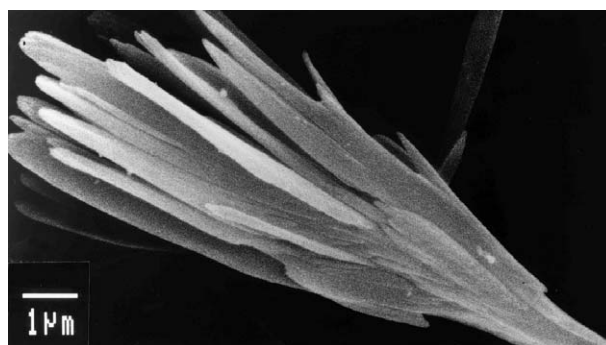


Figure 6 Patient atteint d'une leucémie lymphoïde chronique B et développant un syndrome glomérulonéphritique aigu lié à une crystalcryoglobuline IgG₂ κ. Cryoprécipité sérique. Microscopie électronique à balayage. Grossissement original × 10 000. Structures cristallines en gerbe.

Nature et siège des dépôts dans le type II

Les dépôts glomérulaires sont constitués le plus souvent d'une IgM kappa et d'IgG polyclonales. Ils sont mis en évidence aussi bien avec les anticorps

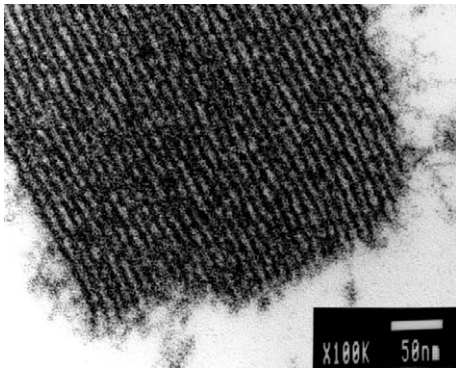


Figure 7 Même patient. Cryoprécipité sérique. Microscopie électronique en transmission. Grossissement original $\times 100\,000$. Les cristaux présentent une striation périodique de 10 nm.

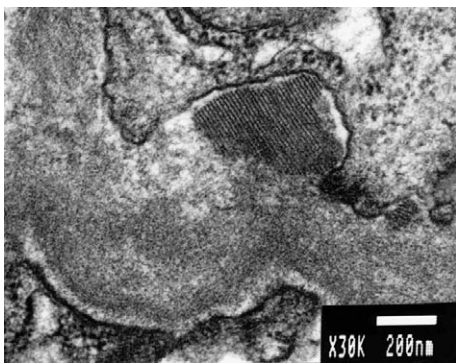


Figure 8 Même patient. Biopsie rénale. Microscopie électronique. Grossissement original $\times 30\,000$. Glomérule. Petits dépôts sous-endothéliaux osmiophiles, hautement organisés, cristallins, avec la même striation périodique de 10 nm que les cristaux du cryoprécipité sérique.

anti- γ , anti- μ , anti- κ et anti- λ . L'organisation ultrastructurale des dépôts, quand elle existe, est très particulière, avec des structures annulaires et tubulaires curvilignes de grand diamètre (de 50 à 60 nm). Ces structures sont parfois difficiles à distinguer sur un fond granulaire osmiophile plus ou moins dense et l'organisation peut être très focale (Fig. 9). Une hépatopathie chronique liée au virus de l'hépatite C est à l'origine des cryoglobulinémies de type II dans 90 % des cas.

Nature et siège des dépôts dans le type III

Les dépôts glomérulaires sont le plus souvent non organisés, et constitués d'Ig polyclonales et de composants du complément. Au cours du lupus érythémateux aigu disséminé, ces dépôts peuvent présenter focalement, une organisation cristalline réalisant des aspects d'empreintes digitales (*fingerprints*) constituées par des structures lamellaires, curvilignes, avec une striation périodique de

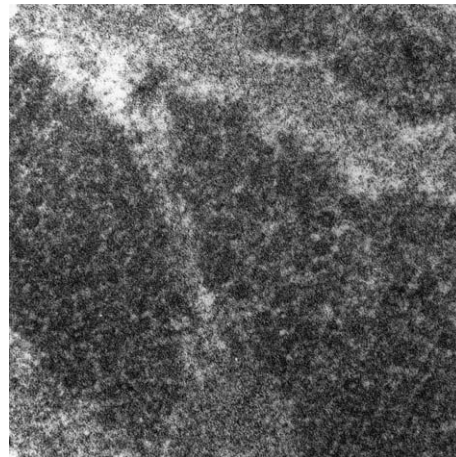


Figure 9 Dépôts glomérulaires organisés de cryoglobuline de type II avec IgM κ monoclonale anti-IgG polyclonale. Microscopie électronique. Grossissement original $\times 33\,000$. Image caractéristique, mais parfois mal définie, en cocardes et cylindres curvilignes.

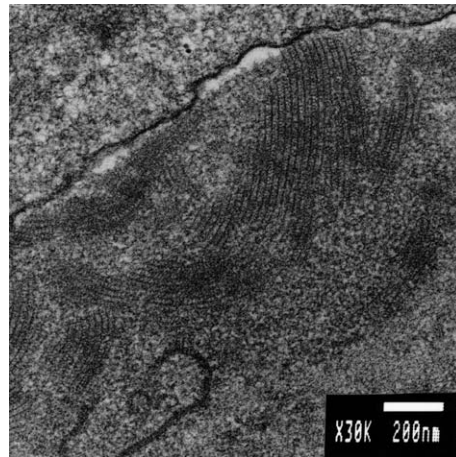


Figure 10 Dépôts glomérulaires osmiophiles granulaires avec organisation focale en empreintes digitales (*finger prints*) chez un patient atteint d'une hépatopathie chronique liée au virus de l'hépatite B avec cryoglobulinémie de type III. Les dépôts glomérulaires sont mésangiaux et sous-endothéliaux, IgG, A, M, κ et λ positifs en immunofluorescence. Les anticorps sériques anti-ADN natifs sont négatifs.

22 nm (Fig. 10). Ces dépôts sont constitués des trois classes principales d'Ig polyclonales, d'ADN et de composants du complément. Une cryoglobulinémie de type III est détectée de façon quasi constante [24].

Structures fibrillaires et syndrome de Randall

Syndrome de Randall et amylose AL

Des dépôts fibrillaires amyloïdes AL constitués d'une chaîne légère du même type que celle re-

trouvée dans les dépôts granulaires osmiophiles denses du syndrome de Randall ont été décrits chez le même malade. Il faut noter toutefois que, si les dépôts peuvent coexister dans le rein, ils sont souvent dans des sites différents : artériolaires pour les dépôts fibrillaires amyloïdes AL ; glomérulaires au sein même des membranes basales capillaires glomérulaires, dans le mésangium, et en périphérie des membranes basales tubulaires et des myocytes artériolaires pour les dépôts granulaires de type Randall.

Syndrome de Randall et fibrilles non amyloïdes

Des fibrilles pseudoamyloïdes peuvent aussi être mêlées aux dépôts granulaires osmiophiles caractéristiques du syndrome de Randall. Ces fibrilles sont courtes, rectilignes, osmiophiles et mesurent environ 14 nm de diamètre. Nous avons observé une fois ces dépôts mixtes fibrillaires non amyloïdes et amorphes sur une série de 51 cas de syndrome de Randall. Il s'agissait d'une femme de 30 ans, dont la maladie a débuté par des manifestations respiratoires et qui présentait des dépôts diffus de chaînes légères monoclonales kappa dans les petits vaisseaux de tous les organes, principalement des bronches, du foie, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques et secondairement du rein. L'étude du sérum a mis en évidence une IgM monoclonale kappa. Dans la moelle osseuse, il existait un immunocytome IgM kappa et des dépôts artériolaires rouge Congo négatifs, kappa positifs, à l'origine d'une réaction granulomateuse à corps étranger. Au niveau du rein, les structures fibrillaires non amyloïdes et les dépôts amorphes denses coexistaient dans le mésangium, en périphérie de la membrane basale capsulaire et des membranes basales tubulaires (Fig. 11).

Diagnostic différentiel

Il faut distinguer les glomérulopathies à dépôts organisés d'Ig des glomérulopathies avec des sous-structures non immunoglobuliniques, essentiellement fibres de collagène.

Des fibrilles de collagène sont très souvent observées dans le mésangium des glomérules en voie de sclérose, quelle que soit la néphropathie initiale. Au cours de la glomérulopathie diabétique, on peut observer une fibrillose du mésangium très marquée, constituée de microtubules non rectilignes peu osmiophiles de 10 nm de diamètre. Les souris CD2AP^{-/-} présentent un syndrome néphrotique congénital et une sclérose mésangiale fibril-

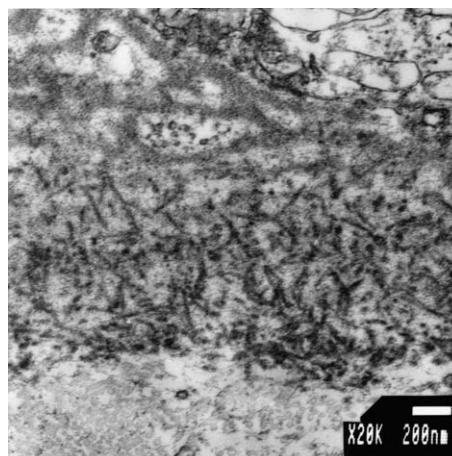


Figure 11 Biopsie rénale. Microscopie électronique. Grossissement original $\times 20\,000$. Fibrilles osmiophiles courtes, non-branchées, rectilignes, de 14 nm de diamètre externe, pseudoamyloïdes en périphérie de la membrane basale tubulaire au cours d'un syndrome de Randall κ .

laire extensive constituée de fibronectine, de collagène IV, de perlecan et de laminine 1, 2 et 10. Les fibrilles collagènes sont en fait constituées de microtubules curvilignes de 10 nm de diamètre [25].

Au cours de l'ostéo-onychodysplasie, des fibres de collagène à striation périodique sont présentes dans le mésangium, dans l'espace sous-endothélial et au sein même de la membrane basale. Les mêmes structures collagènes de type III sont décrites en l'absence de toute malformation osseuse et unguéale, au cours de la glomérulopathie à dépôts collagènes de type III, souvent familiale. Enfin, il existe des observations de glomérulonéphrite familiale avec des dépôts fibrillaires constitués de fibronectine, de laminine et de collagène IV [1].

Conclusion

Il existe des glomérulonéphrites avec des dépôts organisés pouvant être de nature immunoglobulinique ou collagène. L'étude en microscopie optique, en immunofluorescence et en microscopie électronique permet de différencier facilement les dépôts immunoglobuliniques des dépôts collagènes et, au sein des dépôts immunoglobuliniques, les dépôts amyloïdes AL des dépôts non amyloïdes. Les glomérulonéphrites à dépôts organisés d'Ig sont constituées par les glomérulonéphrites fibrillaires pseudoamyloïdes, les glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'Ig le plus souvent monoclonales, les glomérulonéphrites des cryoglobulines de type I et II. Des fibrilles pseudoamyloïdes particulières sont décrites en association aux dépôts amorphes d'Ig monoclonales du syndrome de Randall. L'existence d'une gammopathie monoclo-

nale et d'un syndrome immunoprolifératif B patent ou incipiens est fréquente chez les patients avec une glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonales. Le traitement du syndrome immunoprolifératif permet alors la rémission de l'atteinte rénale en même temps que des signes hématologiques. Au contraire, dans les glomérulonéphrites fibrillaires pseudoamyloïdes, les dépôts sont constitués d'Ig polyclonales, un syndrome immunoprolifératif associé est exceptionnel et aucun traitement n'a fait sa preuve. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale est fréquente. La récurrence est possible sur le greffon après transplantation rénale.

Remerciements

Nous remercions tous les collègues cliniciens et pathologistes qui nous ont confié des observations, madame Béatrice Fernandez, madame Nathalie Quellard et monsieur J.-P. Texereau de l'unité de pathologie ultrastructurale (Pr P. Babin, Pr P. Levi-lain) pour leur assistance technique.

Références

- [1] Mazzucco G, Maran E, Rollino C, Monga G. Glomerulonephritis with organized deposits : a mesangiopathic, not immune complex-mediated disease? A pathologic study of two cases in the same family. *Hum Pathol* 1992;23:63-8.
- [2] Touchard G, Preud'homme JL, Bauwens M, Goujon JM, Aucouturier P, Patte D. Les glomérulopathies à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobulines monoclonales : un nouveau modèle de dépôt d'immunoglobulines monoclonales dans le cadre des glomérulopathies fibrillaires et immunotactoides. In: Funck-Brentano JL, Bach JF, Kreis H, Grünfeld JP, editors. *Actualités néphrologiques*, Jean-Hamburger hôpital Necker 1993. Paris: Flammarion; 1993. p. 139-64.
- [3] Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1991;17:245-57.
- [4] Korbet SM, Schwartz MM, Rosenberg BF, Sibley RK, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *Medicine* 1985; 64:228-43.
- [5] Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1390-7.
- [6] Alpers CE. Immunotactoid (microtubular) glomerulopathy: an entity distinct from fibrillary glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis* 1992;19(2):185-91.
- [7] Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunological features. *Kidney Int* 2002;62:1764-75.
- [8] D'Agati VD, Appel GB, Markowitz GS, Truong L, Seshan S, Kim DU, et al. Fibrillary glomerulonephritis: defining the disease spectrum. In: Touchard G, Aucouturier P, Hermine O, Ronco P, editors. *Monoclonal Gammopathies and the kidney*. Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 152-62.
- [9] Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1993;22:367-77.
- [10] Touchard G, Bauwens M, Goujon JM, Aucouturier P, Patte D, Preud'homme JL. Glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994;23:149-75.
- [11] Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. Preferential association of the V lambda VI group of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest* 1982;70:453-6.
- [12] Eulitz M, Weiss DT, Solomon A. Immunoglobulin heavy-chain associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6542-5.
- [13] Solomon A, Weiss DT, Murphy C. Primary amyloidosis associated with a novel heavy-chain fragment (AH amyloidosis). *Am J Hematol* 1994;45:171-6.
- [14] Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Boybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1786-91.
- [15] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002;61:1-9.
- [16] Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 1998;101:766-9.
- [17] Hrnčić R, Wall J, Wolfenbarger DA, Murphy CL, Schell M, Weiss DT, et al. Antibody mediated resolution of light chain associated amyloid deposits. *Am J Pathol* 2000;157: 1239-46.
- [18] Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417:254-9.
- [19] Rosenmann E, Brisson ML, Bercovitch DD, Rosenberg A. Typical membranous glomerulonephritis with fibrillar sub epithelial deposits in a patient with malignant lymphoma. *Nephron* 1988;48:226-30.
- [20] Sturgill BC, Kline Bloton W. Non-amyloidotic fibrillary glomerulopathy. *Kidney Int* 1989;35:233 (abstract).
- [21] Touchard G, Preud'homme JL, Aucouturier P, Giraud C, Gouet D, Yver L, et al. Nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia: an immunological and pathological study. *Clin Nephrol* 1989;31:107-16.
- [22] Senaldi G, Stolina M, Guo J, Faggioni R, McCabe S, Kaufman SA, et al. Regulatory effects of novel neurotrophin-1/B cell stimulating factor 3 (cardiotrophin like cytokine) on B-cell function. *J Immunol* 2002;168:5690-8.
- [23] Rengers JU, Touchard G, Decourt C, Deret S, Michel H, Cogne M. Heavy and light chain primary structures control IgG3 nephritogenicity in an experimental model for cryoglobulinemia. *Blood* 2000;95:3467-72.
- [24] Su CF, Chen HH, Yeh JC, Chen SC, Liu CC, Tzen CY. Ultrastructural "fingerprint" in cryoprecipitates and glomerular deposits: a clinicopathologic analysis of fingerprint deposits. *Nephron* 2002;90:37-42.
- [25] Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999;286:312-5.