LE CAS CLINIQUE DU MOIS
Une cause peu fréquente d'insuffisance rénale chronique

N. SMELTEN (1), P. DE MARNEFFE (2), M. CORNETTE (3), C. DECHENNE (4)

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale chronique du sujet de plus de 50 ans est le plus souvent d'origine vasculaire ou métabolique. Des causes plus rares sont cependant possibles qu'il importe de diagnostiquer même au prix d'investigations invasives, pour faire bénéficier le patient, même âgé, d'un traitement étiologique. Nous rapportons le cas d'un patient âgé présentant une insuffisance rénale sur maladie de Gougerot-Sjögren démontrée sur base de biopsies rénale et salivaire.
MOTS-CLÉS : *Insuffisance rénale chronique - Gougerot-Sjörgen*

A NON FREQUENT CAUSE OF KIDNEY DISEASE

SUMMARY : The EDTA (European Dialysis and Transplantation Association) statistic data on kidney diseases in ageing population point out vascular and/or metabolic origins. We report here a case of a rare cause of renal insufficiency, a Gougerot-Sjögren primary syndrome, diagnosed in an old patient. Renal and salivary gland biopsies were performed. The invasive investigation allowed an accurate diagnosis and an etiologic treatment.
KEYWORDS : *Kidney failure - Gougerot-Sjögren*

INTRODUCTION

Nous rapportons l'histoire d'un patient âgé atteint d'une insuffisance rénale peu symptomatique dont l'origine ne correspond pas aux causes habituelles d'insuffisance rénale chronique.

En effet, dans les statistiques européennes (European Dialysis and Transplantation Association, EDTA) (1) ou communautaires (Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique, GNFB) (2), les causes d'insuffisance rénale chronique chez le sujet de plus de 50 ans sont le plus souvent vasculaires ou métaboliques (directement ou indirectement liées à l'hypertension artérielle et au diabète). Chez le patient âgé, l'origine post-rénale obstructive est aussi possible.

Nous présentons ici un cas peu fréquent et relativement atypique d'insuffisance rénale. De plus, chez un patient âgé qui subit une exploration invasive. Cette exploration a cependant permis d'établir un diagnostic précis de façon à appliquer un traitement étiologique pour tenter de retarder l'évolution vers l'urémie terminale.

CAS CLINIQUE

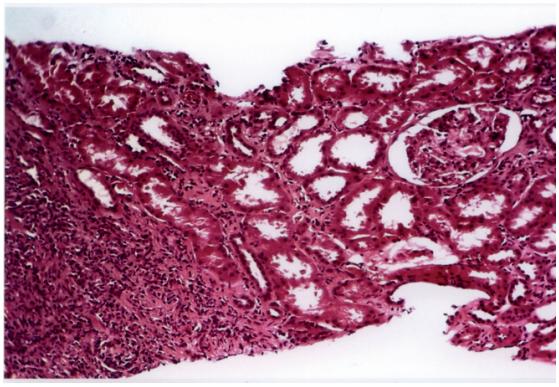
Monsieur L., âgé de 78 ans, consulte la première fois en 2000. Il présente une insuffisance rénale sévère peu symptomatique.

Dans ses antécédents personnels chirurgicaux, on relève, une prostatectomie. D'un point de vue médical, sont notés, une hépatite aiguë à cytomégalovirus (CMV) en 1999 et un zona facial mais pas de risque cardiovasculaire significatif comme une hypertension artérielle, un tabagisme actif, des troubles lipidiques ou un diabète sucré.

D'un point de vue clinique, le patient est hypertendu (PA 165/95 mmHg) traité par amlodipine 5 mg par jour. Il a le teint pâle, la peau sèche, pas de douleur abdominale ou de point costo-musculaire douloureux. Il décrit une polyurie nocturne l'obligeant à se relever pour uriner deux à trois fois par nuit.

D'un point de vue biologique, on remarque une créatinémie à 30,6 mg/l permettant d'évaluer la filtration glomérulaire (FG) selon la formule du MDRD2 à 21 ml/min/1,73 m2, une urée plasmatique à 0,9 g/l, une vitesse de sédimentation (VS) à 122 mm/heure mais un taux de fibrinogène normal. On observe une augmentation des protéines sériques (94 g/l). Devant cette élévation et la discordance inflammatoire, un bilan immunologique est demandé. On y remarque une élévation du taux des immunoglobulines G sérique avec une gammapathie polyclonale. Les anticorps anti-nucléaires sont positifs (>1/640, fluorescence homogène, détermination antigénique négative). Les anticorps anti-muscles lisses sont légèrement positifs. Le facteur rhumatoïde est positif (latex : 160 UI/ml). La protéinurie ne dépasse pas 650 mg par 24 heures et n'est pas sélective. Le pH urinaire est de 6. La béta2microglobuline urinaire est accrue à 970 microg/l. Les autres paramètres sont dans les normes du laboratoire à savoir la kaliémie à 4,1 mmol/l, le pH veineux à 7,33, le taux plasmatique de bicarbonates à 24,3 mmol/l et la calcémie à 2,21 mmol/l. Les anticorps anti EBV et CMV sont positifs pour IgG mais pas pour IgM. Le patient a subi une échographie abdominale montrant des reins de taille et de forme régulières, non dilatés.

(1) Interniste-Néphrologue,Centre Hospitalier du Bois de L'Abbaye, Liège.
(2) Rhumatologue, Centre Hospitalier du Bois de L'Abbaye, Liège.
(3) Interniste-Neurologue, Chef du département de Médecine, Centre Hospitalier du Bois de L'Abbaye, Liège.
(4) Interniste-Néphrologue, CHU Sart Tilman, Liège.



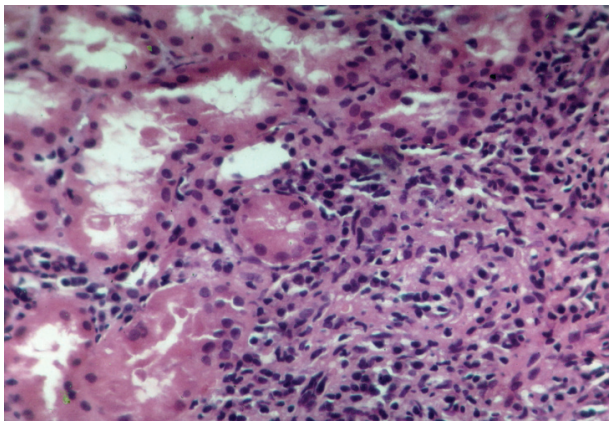


Figure 1 a et 1 b. Biopsie rénale de Mr L. Infiltration lympho-monoplasmocytaire sévère du tissu rénal qui est complètement déstructuré.

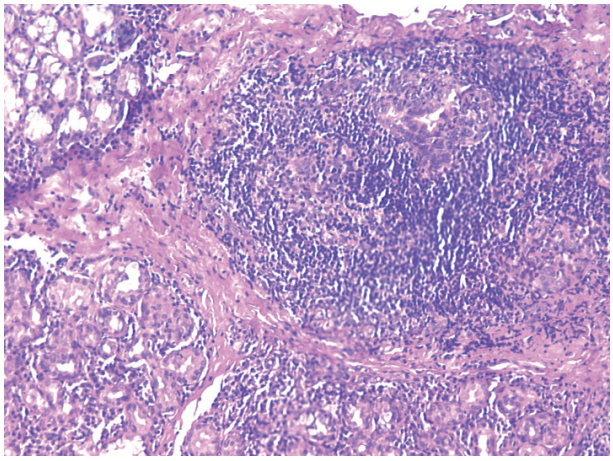


Figure 2. Biopsie de la glande salivaire accessoire. Les structures tubulaires de la glande salivaire sont entourées de cellules lympho-mononucléées.

Une ponction biopsie rénale est réalisée. L'analyse histologique montre de la fibrose et une infiltration inflammatoire de l'interstitium, essentiellement lympho-monoplasmocytaire ainsi que des tubes atrophiés (Fig. 1a et 1b). Il n'y a pas de dépôt vasculaire ou de lésion glomérulaire significative. Ceci est corrélé aux paramètres biologiques de maladie tubulointerstitielle de la maladie de Gougerot-Sjögren, la forme histologique la plus souvent rencontrée.

Une biopsie salivaire est réalisée (Fig. 2). Elle montre une sialadénite lymphocytaire de grade III compatible avec une maladie de Gougerot-Sjögren.

Un traitement immunosuppresseur est proposé (Medrol® 32 mg par jour tous les jours pendant dix jours, puis 1 jour sur deux, puis à dose très lentement dégressive 1 jour sur 2.

Actuellement, il reçoit toujours 8 mg tous les deux jours. Depuis, la fonction rénale reste stable (Fig. 3) (Tableaux I et II).

DISCUSSION

L'absence de facteur de risque cardiovasculaire chez un patient âgé et les anomalies immunologiques associées à l'insuffisance rénale nous incitent à proposer une biopsie rénale à la recherche d'une maladie systémique.

L'association d'une infiltration tubulointerstitielle inflammatoire, les anomalies biologiques, l'absence de lésion glomérulaire et le passé d'une activation virale (Herpes virus puis CMV) confirment notre suspicion de maladie de système sous-jacente. Malgré l'absence de tubulopathie ou de plaintes typiques de syndrome sec, nous pensons à une maladie de Gougerot-Sjögren. Une biopsie salivaire est réalisée. Elle montre une sialadénite lymphocytaire de grade III confirmant la maladie de Gougerot-Sjögren suspectée.

Comme pour toute affection auto-immune, la maladie de Gougerot-Sjögren est considérée comme une exocrinopathie inflammatoire résultant d'une auto-immunisation (3). Une infection virale (peut-être ici le CMV, bien que l'on incrimine plus souvent les rétrovirus VIH-1 ou HTLV-1 et les Herpes ou entérovirus) entraîne l'apoptose des cellules et l'expression des auto-anticorps SSB sur un terrain génétique réceptif. L'infection à CMV et à l'Herpes virus (zona facial) pourrait représenter les facteurs déclenchants de la pathologie immunitaire chez ce patient prédisposé.

L'atteinte rénale de la maladie de Gougerot-Sjögren est rarement décrite mais pourrait se retouver chez plus ou moins 20 à 30 % des

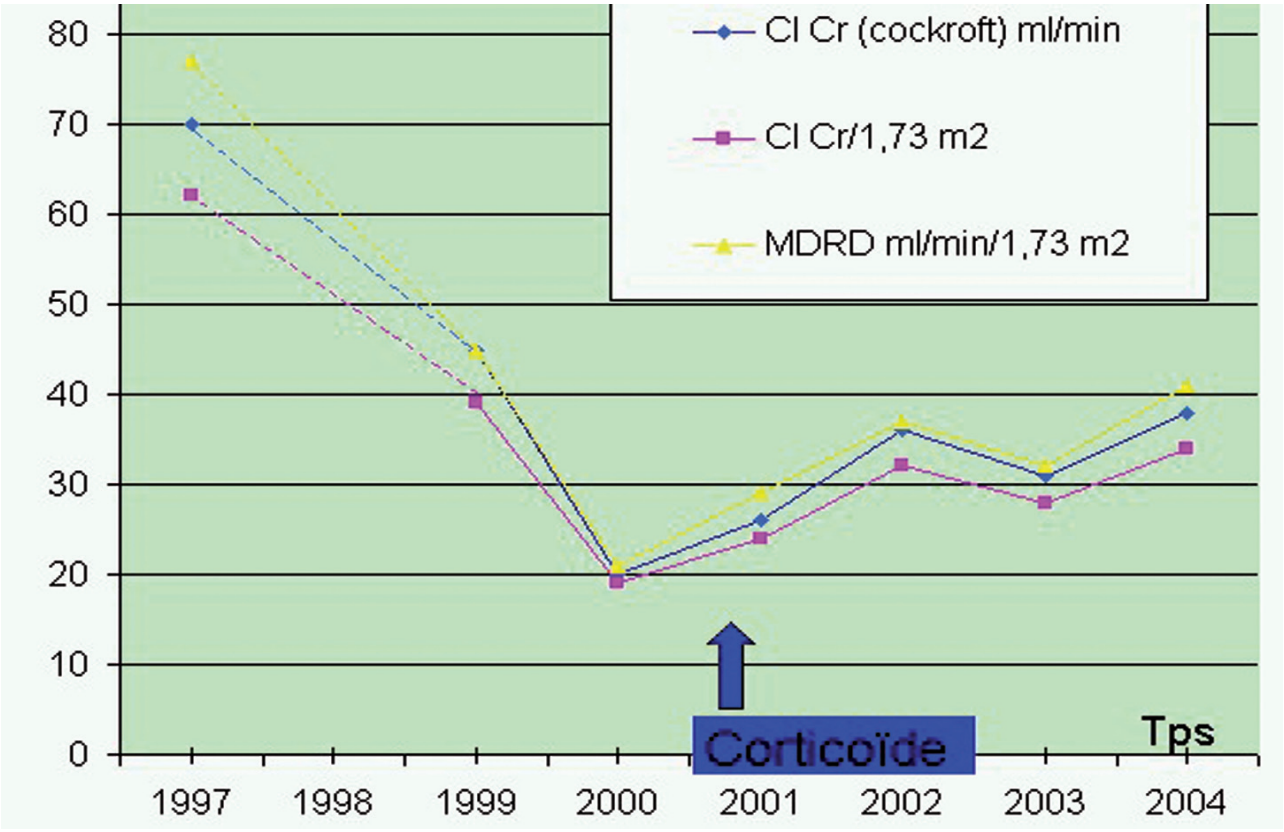


Figure 3. Evolution de la filtration glomérulaire (FG) au cours du temps mesurée sur les urines de 24 heures (points mauves) ou calculée selon Cockroft (points bleus) ou MDRD2 (points jaunes).

TABLEAU I. NÉPHROPATHIES TUBULO- INTERSTITIELLES CHRONIQUES

Acquises :
Infection : pyélonéphrite chronique, BK rénale
Métabolique : ac urique, ↑ Ca, K
Toxique : métaux lourds, analgésiques, néphrite radique
Immunologique : Sjögren, lupus érythémateux...
Tumoral hématologique : leucémie, lymphome, myélome

TABLEAU II. CLINIQUE DES NÉPHROPATHIES T/I

- Insuffisance rénale chronique
- Fanconi si T1 atteint
- Acidose hyperchlorémique
- Protéinurie tubulaire
- Polyurie surtout nocturne au départ
- Hyperkaliémie et perte aisée de Na ("salt losing nephritis")

patients, allant jusque 59 % des cas lors de biopsies systématiques (3-5). Cette atteinte est souvent tubulointerstitielle et exceptionnellement glomérulaire (3-5). L'acidose tubulaire et le diabète insipide rénal décrit dans la littérature ne sont pas retrouvés chez ce patient. Malheureusement, nous n'avons pas poussé plus loin les investigations comme la réalisation d'un test de surcharge acide. Néanmoins, aucun élément biologique ne paraissait inquiétant (pH veineux, natrémie, kaliémie, calcémie, phosphatémie dans les normes du laboratoire). Il serait pourtant intéressant de réaliser ce test fonctionnel rénal au regard des complications osseuses rencontrées notamment chez une patiente souffrant de maladie de Gougerot-Sjögren, comme décrit dans le New England Journal of Medecine (6).

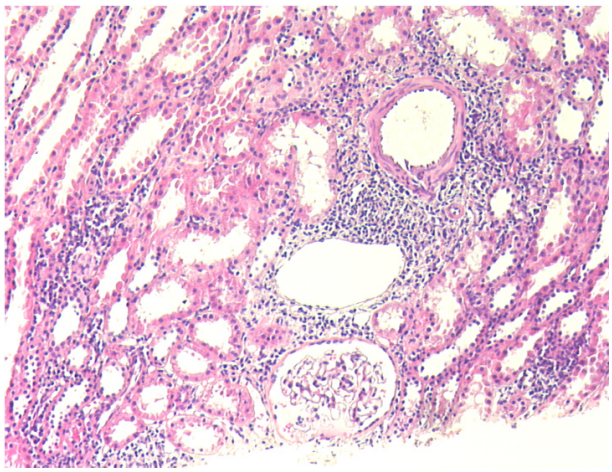


Figure 4. Biopsie rénale à un stade précose d'une maladie de Gougerot-Sjögren. Les tubes rénaux sont entourés de cellules lymphomononucléées engendrant l'atrophie des tubes et la desquamation avec la formation de cylindres cellulaires.

En outre, un dosage de la ß2 micro-globuline urinaire augmenté est un facteur prédictif de l'atteinte rénale comme signalé dans Clinical Nephrology (7).

L'aspect original de ce cas est la découverte d'une insuffisance rénale chez un sujet âgé où un traitement permet de stabiliser l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. En effet, l'exploration conduit au diagnostic d'une maladie de Gougerot-Sjögren. De plus, la maladie ne se révèle pas sur un mode classique : plaintes oculaires et salivaires (3, 4), le plus souvent chez une femme d'âge moyen. Enfin, les circonstances de découverte de la maladie de Gougerot-Sjögren via l'insuffisance rénale sont surprenantes (5) et montrent l'hétérogénicité des manifestations cliniques.

Les figures 1a et 1b montrent l'histologie rénale typique d'une maladie tubulointerstitielle avancée, soit une disparition de l'architecture rénale masquée par une infiltration lymphomonocytaire. A un stade plus précoce de la maladie de Gougerot-Sjögren, on observe (Fig. 4) une atrophie des tubes rénaux, une fibrose inflammatoire de l'interstitium et un glomérule non lésé. Cette biopsie a été réalisée chez une patiente présentant une élévation de la β2microglobuline urinaire et une discrète élévation de la créatinémie pour l'âge et le poids (11 mg/l; 17 ans, 55 kg). Les structures du rein sont entourées de cellules lymphomononucléées engendrant des atrophies épithéliales et de la desquamation avec formation de cylindres cellulaires.

Dans le diagnostic différentiel, outre toutes les atteintes tubulointerstitielles comme les néphropathies toxiques (métaux lourds, analgésiques, rayons), néphropathies virales et infectieuses aboutissant à une pyélonéphrite, les atteintes tubulointerstitielles des maladies de système comme le lupus, on retiendra la possibilité d'une infiltration lymphoplasmocytaire liée à un lymphome ou à un syndrome myéloprolifératif. Ce diagnostic est d'autant plus délicat à établir que le syndrome de Gougerot-Sjögren peut se compliquer ultérieurement d'un syndrome lymphoprolifératif (4, 5).

Le traitement de la maladie de Gougerot-Sjögren est, d'une part, lié au traitement symptomatique et/ou correcteur des anomalies secondaires aux lésions tissulaires et d'autre part ,lié aux interventions visant à s'opposer au processus immunologique pathogène (3, 8). C'est dans cette dernière optique que les corticoïdes ont été proposés au patient. Parmi les autres modulateurs, on pouvait aussi envisager les antimalariques de synthèse (Plaquenil®), le méthotrexate et autres immunosuppresseurs chimiques ou anti-TNF (3, 8). Ces derniers font cependant l'objet d'études ponctuelles et ne sont pas encore utilisés en dehors de protocoles expérimentaux. Les corticoïdes ont été préférés chez ce patient car si le Plaquenil® est régulièrement utilisé en première ligne, il est plutôt recommandé en l'absence de lésion viscérale, ce qui n'était pas le cas de notre patient insuffisant rénal.

La figure 3 montre l'évolution de la clearance de créatinine du patient entre 1997 et 2004 et l'impact du traitement. L'évolution habituellement favorable sous corticoïdes se vérifie ici (9). A noter cependant que, dans certains cas, une néphropathie à complexes immuns circulants accompagnée d'une cryoglobulinémie peut évoluer vers une insuffisance rénale rapidement progressive par atteinte glomérulaire, de type glomérulonéphrite membrano-prolifératives (4, 5). Dans notre cas, la protéinurie est faible et plutôt de type tubulaire. De plus, la biopsie rénale montre quelques glomérules atrophiés mais sans atteinte inflammatoire.

Nous illustrons ici le cas d'un patient présentant une insuffisance rénale de grade 4. L'incidence de celle-ci augmente fortement avec l'âge et est souvent sous-estimée par la mesure de la créatinémie seule (10, 11). En pratique courante, on utilise le dosage de la créatinémie et de la créatinurie pour obtenir la clearance de créatinine. Cette mesure est souvent faussée par une mauvaise récolte des urines (incompréhension du patient ou incontinence si le patient est plus âgé). On conseille donc le plus souvent d'appliquer une formule d'évaluation de la filtration glomérulaire (FG) comme celle de Cockcroft-Gault (12) ou du MDRD (13), ou plutôt sa version simplifiée (MDRD2) (14). Les limites de ces méthodes ont été abordées antérieurement dans cette revue (10, 11). En pratique, et dès le stade précoce de l'insuffisance rénale, le médecin généraliste joue un rôle essentiel pour dépister les facteurs de risque cardiovasculaire et néphrologique, pour détecter la microalbuminurie (ou la protéinurie à un stade plus avancé), pour mesurer ou calculer la FG et pour réaliser les examens complémentaires (échographie des reins ou uroscanner à blanc). La référence au néphrologue est indiquée en cas de syndrome néphrotique, de protéinurie et hématurie, si la FG est inférieure à 60 ml/min chez le sujet de moins de 65 ans avec ou sans signes urinaires et 45 ml/min pour tous les autres, si la dégradation rénale est rapide et si le patient présente des facteurs de risque ou de co-morbidité associés.

CONCLUSION

Au terme de cette observation et de cette discussion, nous insistons pour qu'un diagnostic de l'insuffisance rénale soit le plus précis et précoce possible car de là dépendent le traitement et le pronostic rénal. Monsieur L. ne présentait pas les facteurs de risque cardio-vasculaire habituellement rencontrés chez l'insuffisant rénal âgé, insuffisance rénale souvent attribuée à la néphroangiosclérose. En effet, ce patient n'avait aucune histoire d'hypertension artérielle chronique, pas de diabète connu et pas de tabagisme actif. Le plus intriguant était l'association d'une cause peu claire d'insuffisance rénale avec les anomalies biologiques et immunologiques plaidant pour une maladie dysimmunitaire sous-jacente. Dans ce cas, la biopsie rénale a considérablement aidé au diagnostic, finalement confirmé par la biopsie salivaire accessoire.

Nous concluons donc qu'il est important d'approfondir le diagnostic d'une insuffisance rénale chronique, même chez le sujet âgé, si possible sans délai. Le pronostic et le traitement en dépendent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rutkowski B.— On behalf of the Central Eastern European (CEE) Advisory Board in Chronic Renal Failure (CRF), Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry Department of Nephrology, Medical University.- Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant,* 2000, **15**, 156-160.

2. Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique A.S.B.L. Registre de Néphrologie de la Communauté Française de Belgique.— «10th anniversary of the registry of the GNFB». One-day symposium. Brussels, 20 novembre 2004.

3. Hayem G, Roux F, Meyer O.—Actualités sur le syndrome de Gougerot-Sjögren. L'actualité rhumatologique 2006 (par les médecins du centre Viggo Petresen et du service de l'hôpital Bichat). Elsevier, Paris, 2006, 3-28.

4. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, et al.— Maladies et syndromes systémiques. Quatrième édition. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2000, 533-573.

5. Skopouli FN.— Kidney injury in Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 63-64.

6. Cukierman T, Gatt ME, Hiller N, et al.— A fractured diagnosis. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 509-514.

7. Pertovaara M, Korpela M, Pasternack A.— Factors predictive of renal involvement in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol,* 2001, **56**, 10-18.

8. Mavragani C, Moutsopoulos N, Moutsopoulos H.— The management of Sjögren Syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 252-261.

9. Komatsu H, Hara S, Kikuchi M, et al.— Two cases of interstitial nephritis with primary Sjögren's syndrome successfully treated by steroid therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 2003, **45**, 398-404.

10. Delanaye P, Chapelle JP, Ferir AM, et al.— La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev. Med. Liège*, 2003, **58**, 95-100.

11. Krzesinski JM, A. Crismer.— Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique légère à modérée. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 405-413.

12. Cockcroft DW, Gault MH.— Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, **16**, 31-41.

13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.— A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999, **130**, 461-470.

14. K/DOQI.— Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, S1-246.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur N. Smelten, Hôpital du Bois de l'Abbaye, Rue Laplace, B-4100 Seraing, Belgique.