

Case report

Glomérulonéphrite extra-membraneuse et syndrome myélodysplasique: une association rare



Extramembranous glomerulonephritis and myelodysplastic syndrome: a rare association

Mahtat El Mehdi^{1,8}, Ahmed Alayoude², Mohamed Amine Hamzi², Wafe Arache², Kawtar Hassani², Selim Jennane¹, Hicham Eddou¹, Kamal Doghmi¹, Mohamed Mikdame¹

¹Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc, ²Service de Néphrologie et de Transplantation Rénale, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

⁸Corresponding author: Mahtat El Mehdi, Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

Mots clés: Glomérulonéphrite extra-membraneuse, syndrome myélodysplasique, Maroc

Received: 15/10/2013 - Accepted: 26/08/2014 - Published: 30/01/2018

Résumé

Les syndromes myélodysplasiques peuvent s'accompagner de maladies auto-immunes. L'atteinte rénale au cours de ces syndromes est rare. Dans ce cas, les glomérulopathies prédominent cette atteinte. La glomérulonéphrite extra-membraneuse est exceptionnellement reportée en association avec un syndrome myélodysplasique. Nous rapportons dans ce papier le cas d'une patiente présentant une glomérulonéphrite associée à une anémie révélant un syndrome myélodysplasique de faible risque. Dans la lumière de ce cas, nous faisons une courte revue de la littérature des cas précédemment publiés et nous discutons le lien pathogénique entre ces deux entités.

Pan African Medical Journal. 2018;29:85. doi:10.11604/pamj.2018.29.85.3486

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/29/85/full/>

© Mahtat El Mehdi et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Myelodysplastic syndromes may be associated with autoimmune diseases. Renal involvement is rare but, if occurs, it manifests predominantly as glomerular diseases. Extramembranous glomerulonephritis associated with myelodysplastic syndrome has been reported very rarely. We here report the case of a patient presenting with glomerulonephritis associated with anemia, revealing low-risk myelodysplastic syndrome. In the light of this case, we conducted a review of the literature of previously published cases and discussed the pathogenic link between these two entities.

Key words: Extramembranous glomerulonephritis, myelodysplastic syndrome, Morocco

Introduction

Il est reporté que 10 à 20% des patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) présentent des maladies auto-immunes (MAI) [1]. L'incidence du syndrome néphrotique est plus élevée chez ces patients par rapport à la population générale [2]. L'association d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) et d'un SMD chez l'adulte est exceptionnelle, peu de cas ont été rapportés dans la littérature [3]. Nous décrivons dans ce case-report l'observation d'une patiente présentant un SMD de faible risque associé à une GEM.

Patient et observation

Il s'agit d'une patiente âgée de 50 ans, sans antécédents pathologiques. En 2011, la patiente a présenté un syndrome oedémato-ascitique qui a conduit au diagnostic d'un syndrome néphrotique impur avec une albuminémie à 15g/l, une protidémie à 37g/l, une protéinurie évaluée à 7g/24h associée à une hématurie microscopique, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale (créatininémie à 12 mg/l). Devant ce tableau une ponction-biopsie rénale a montré une glomérulonéphrite extra-membraneuse type II (Figure 1 et Figure 2) confirmée à l'immunofluorescence qui montrait des dépôts granuleux d'IgG et de C3 sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Le bilan étiologique, comprenant un bilan d'auto-immunité, la recherche d'une néoplasie et un bilan infectieux bactérien et viral, était négatif confortant la nature idiopathique de cette glomérulopathie.

Par ailleurs, la patiente présentait une cytolysse avec une cholestase hépatique, dont les bilans morphologique et immunologique étaient négatifs. La ponction-biopsie hépatique retrouvait un aspect d'hépatite chronique active non-spécifique avec cholestase. Ce tableau hépatique a été alors mis sur le compte d'une toxicité médicamenteuse aux statines et fibrates. La cholestase et la

cytolysse se sont amendées après arrêt de ces médicaments. Associé à ce tableau, le bilan retrouvait une anémie normochrome normocytaire à 6,4g/dl avec un VGM à 97 fl, arégénérative (taux de réticulocytes à 37900 éléments /mm³), les autres lignées étaient représentées normalement. La ferritinémie était à 245 ng/l et le dosage vitaminique (vitamine B12 et folates) était normal. La patiente ne présentait pas de syndrome inflammatoire (CRP à 1mg/l).

Le myélogramme montrait une moelle très riche, avec une hyperplasie de la lignée érythroblastique et une dysplasie multilignée sans excès de blastes. La coloration de Perls ne montrait pas de sidéoblastes en couronne. Le caryotype médullaire retrouvait un clone minoritaire avec une monosomie du chromosome 7 (six mitoses sur vingt). Le diagnostic d'un syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire avec dysplasie multilignée est retenu, avec risque intermédiaire 1 selon le score pronostique international des myélodysplasies. Un traitement selon le protocole Ponticelli est entrepris pendant six mois permettant l'obtention d'une rémission partielle du syndrome néphrotique. Sur le plan hématologique, la patiente est mise sous epoetin bêta à la dose de 30000 UI/ semaine. A deux mois du début de l'érythropoïétine, la patiente n'est plus transfusée et a une hémoglobine à 9,8g/l.

Discussion

L'association SMD et maladies auto-immunes est importante à connaître. En effet, il est reporté que la survenue d'une MAI au cours de l'évolution d'un SMD aggrave le pronostic de ce dernier [4]. Les manifestations auto-immunes les plus fréquentes sont représentées par les vascularites [1]. Sur le plan physiopathologique, la survenue des MAI au cours des SMD serait déclenchée par l'excès d'apoptose des cellules hématopoïétiques et

entretenu par des anomalies fonctionnelles des cellules dendritiques et des lymphocytes T [1].

La GEM est une maladie auto-immune à complexes immuns dont le diagnostic est histologique. Elle se caractérise par des dépôts granulaires d'IgG et de la fraction C3 du complément dans les parois des capillaires glomérulaires [5]. La GEM est idiopathique dans 80% des cas [6]. Les causes des GEM secondaires sont représentées par les infections à virus de l'hépatite B, la bilharziose et le plaudisme dans les pays en voie de développement et par l'atteinte lupique dans les pays développés. Elle peut s'associer également à des tumeurs solides. L'association glomérulonéphrite et SMD a été reporté dans la littérature (Tableau 1) [2-14] et la survenue d'une GEM au cours d'un SMD est exceptionnelle. Le tumor necrosis factor α (TNF- α) est impliqué dans la pathogénie de la GEM [7], en effet son expression est retrouvée dans les dépôts extra-membraneux et dans les podocytes [7].

Cette cytokine est incriminée également dans l'apoptose accrue des cellules hématopoïétiques au cours des SMD [8]. Ces données indiquent que le TNF- α jouerait un rôle dans la genèse et l'association de ces deux pathologies. Il est suggéré aussi que l'excès d'apoptose dans les SMD libère des néo-antigènes suscitant une réponse immunitaire adaptative avec une dérégulation des fonctions des lymphocytes T-reg impliqués dans le maintien de la tolérance du soi [9]. Sur le plan physiopathologique, on n'arrive pas jusqu'à ce jour à expliquer de manière explicite l'association de ces deux pathologies. Mais il est clair qu'une dérégulation du système immunitaire dans les SMD favorise l'apparition de MAI.

Conclusion

L'incidence des maladies auto-immunes est plus élevée chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques. L'atteinte rénale au cours de ces syndromes dont la physiopathologie est encore mal connue, reste rare ou plutôt sous-estimée. Ainsi, la recherche de manifestations néphrologiques, notamment glomérulaire, devrait faire partie du bilan initial des patients atteints de SMD.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Le Dr Mahtat El Mehdi a participé à la prise en charge de la patiente et a rédigé l'article; Les Dr Alayoude Ahmed, Arache Wafae, Eddou Hicham et Jennane Selim ont participé à la prise en charge de la patiente; Les Dr Hamzi Mohamed Amine et Hassani Kawtar ont participé à la rédaction de l'article; Les Pr Mikdame Mohamed et Doghmi Kamal ont participé à la correction de la version finale de l'article. Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Tableau et figures

Tableau 1: Les associations syndrome myélodysplasique et glomérulopathies précédemment rapportés

Figure 1: Trichrome de Masson (Gx100): épaissement régulier de la membrane basale glomérulaire sans prolifération endo ou extra membraneuse

Figure 2: Coloration de la réticuline par imprégnation argentique (Gx100): épaissement régulier de la membrane basale glomérulaire sans prolifération endo ou extra membraneuse

Références

1. Ustwani OA, Ford L, Sait S, Block AM, Barcos M, Vigil C. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases: Case series and review of literature. *Leuk Res.* 2013 Aug; 37(8): 894-9. **PubMed | Google Scholar**
2. Saitoh T, Murakami H, Uchiumi H et al. Myelodysplastic syndromes with nephrotic syndrome. *Am J Hematol.* 1999 Mar; 60(3): 200-4. **PubMed | Google Scholar**
3. Doukkali O, Tarrass F, Medkouri G, Fatihi E, Ramdani B, Zaid D et al. Glomérulonéphrite extramembraneuse et syndrome myélodysplasique. *Néphrologie.* 2004; 25(2): 59-61. **PubMed | Google Scholar**

4. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1995 Oct;91(2):403-8. **PubMed | Google Scholar**
5. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May; 3(3): 905-19. **PubMed | Google Scholar**
6. CATTRAN DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001 May; 59(5): 1983-94. **PubMed | Google Scholar**
7. Neale TJ, Ruger BM, Macaulay H et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed by glomerular visceral epithelial cells in human membranous nephropathy. *Am J Pathol.* 1995 Jun; 146(6): 1444-1454. **PubMed | Google Scholar**
8. Molnar L, Berki T, Hussain A, Nemeth P, Losonczy H. Detection of TNF alpha expression in the bone marrow and determination of TNF alpha production of peripheral blood mononuclear cells in myelodysplastic syndrome. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6(1): 18-23. **PubMed | Google Scholar**
9. Kiladjian JJ, Visentin G, Vieu E, Chevret S, Eclache V, Stirnemann J et al. Activation of cytotoxic T-cell receptor gamma delta T lymphocytes in response to specific stimulation in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2008 Mar; 93(3): 381-9. **PubMed | Google Scholar**
10. Paydas S, Paydas S, Tuncer I, Zorludemir S, Gonlusen G. A case with membranous glomerulonephritis and myelodysplastic syndrome. *Nephron.* 1992; 62(2): 231-2. **PubMed | Google Scholar**
11. Komatsuda A, Miura I, Obtain H et al. Crescentic glomerulonephritis accompanied by myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in a patient having myelodysplastic syndrome with trisomy 7. *Am J Kidney Dis.* 1998 Feb; 31(2): 336-40. **PubMed | Google Scholar**
12. Morschhauser F, Wattel E, Pagniez D, Loui V, Rose C, Bauters Fenaux P. Glomerular injury in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1995 Aug; 18(5-6): 479-83. **PubMed | Google Scholar**
13. Hayashi S, Okada T, Tsutsuma H, Kumakawa T, Mori M. A case of myelodysplastic syndrome associated with IgA nephropathy. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1999 May; 36(5): 373-6. **PubMed | Google Scholar**
14. Hamzi MA, Mahtat EM, Hassani K, Asserraji M, Benyahia M, Oualim Z. Myelodysplastic syndrome and extracapillary glomerulonephritis: is there a link? *African Journal of Nephrology.* 2012; 15(1): 18-21. **Google Scholar**

| Tableau 1: Les associations syndrome myélodysplasique et glomérulopathies précédemment rapportés | | |
|---|------------------------------------|----------------------|
| Auteur | Glomérulonéphrite reportée | Nombre de cas |
| Saitoh et al. [2] | Prolifération mésangiale diffuse | 1 |
| | Syndrome néphrotique | 4 |
| Doukkali et al. [3] | GEM | 1 |
| Enright h et al. [4] | GEM | 1 |
| Paydas S. et al. [10] | GEM | 1 |
| Komatsuda A. et al. [11] | Glomérulonéphrite extra capillaire | 1 |
| Morschhauser F. et al. [12] | Glomérulonéphrite extra capillaire | 1 |
| | Amylose AL | 1 |
| Hayashi S. et al. [13] | Néphropathie à IgA | 1 |
| Hamzi MA et al. [14] | Glomérulonéphrite extra capillaire | 1 |
| Notre cas | GEM | 1 |
| Les associations syndrome myélodysplasique et glomérulopathies précédemment reportés | | |

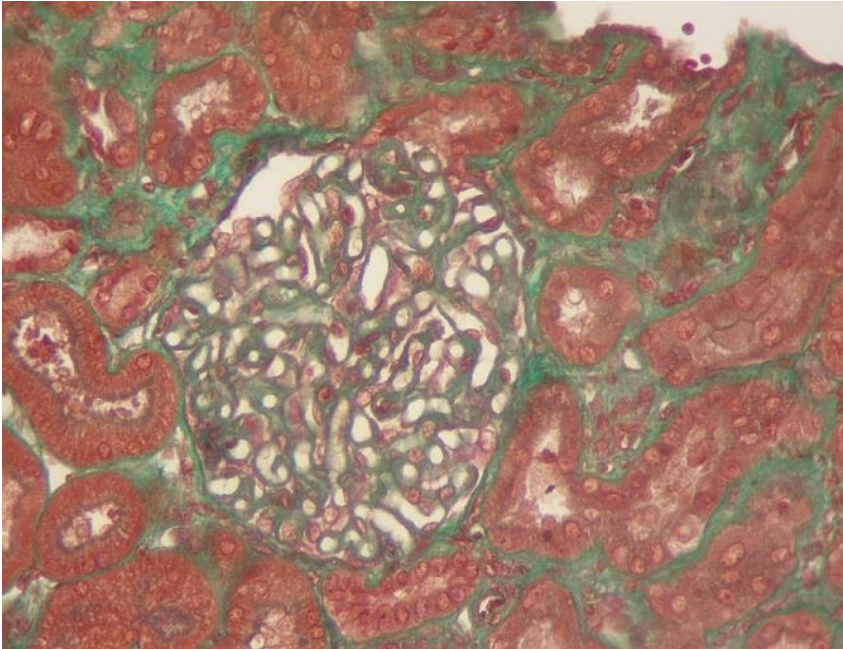


Figure 1: Trichrome de Masson (Gx100): épaissement régulier de la membrane basale glomérulaire sans prolifération endo ou extra membraneuse

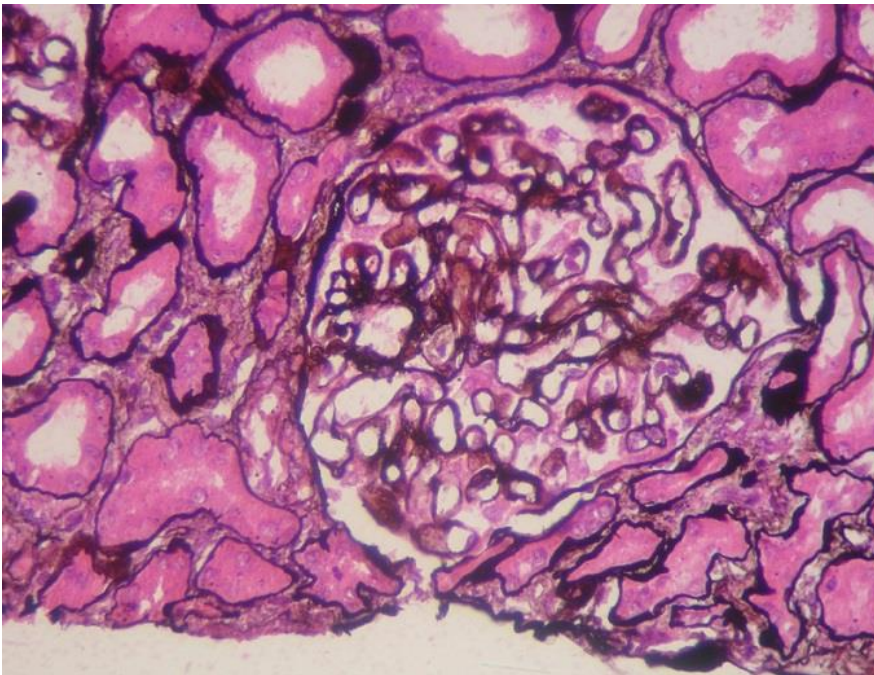


Figure 2: Coloration de la réticuline par imprégnation argentique (Gx100): épaissement régulier de la membrane basale glomérulaire sans prolifération endo ou extra membraneuse