

Leucémie myélo-monocytaire chronique et hypokaliémie inexplicée : chercher du lysozyme dans le tubule !

Urbain TAUVERON—JALENQUES, Service thérapie cellulaire et hématologie clinique, CHU Clermont-Ferrand, site Estaing, FRANCE

- Xavier BRISBART, Service anatomie et cytologie pathologiques, CHU Clermont-Ferrand, site Gabriel Montpied, FRANCE
- Juliette NOELLE, Pôle métabolique, CH Vichy, FRANCE
- Nadia DIOP, Hôpital de jour hématologie, CH Vichy, FRANCE
- Aurélien TIPLE, Pôle métabolique, CH Vichy, FRANCE
- Olivier TOURNILHAC, Service thérapie cellulaire et hématologie clinique, CHU Clermont-Ferrand, site Estaing, FRANCE
- Marion HERMET, Service rhumatologie – médecine interne, CH Vichy, FRANCE

Introduction : La leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) est une néoplasie myélodysplasique/myéloproliférative caractérisée par une monocytose sanguine persistante, la présence d'anomalies génétiques somatiques et un risque de transformation en leucémie aigüe myéloïde. Elle peut s'accompagner dans de rares cas d'une atteinte rénale.

Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente de 79 ans, hospitalisée pour une asthénie progressive depuis 15 jours. Le bilan biologique révélait une hyperleucocytose à 61,69G/L dont 30,23G/L de monocytes, une anémie à 9,2g/dL et une hypokaliémie (hK) à 2,2mmol/L. Un myélogramme avec étude cytogénétique et moléculaire montrait une moelle de richesse normale contenant 36% de monocytes avec des formes dysplasiques, 4% de blastes myéloïdes, une monosomie X complète et des mutations de SRSF2, TET2, KIT et KRAS, permettant le diagnostic de LMMC de type 1 de pronostic moléculaire (score CPSS-MOL) intermédiaire 1. La recherche d'un transcrite de fusion BCR-ABL1 et de mutation de JAK2 étaient négatives. En raison de la présence d'une mutation de KIT, ont été réalisées une tryptasémie (normale) et une biopsie ostéoméduillaire confirmant le diagnostic de LMMC sans identifier d'infiltrat mastocytaire. Un épisode d'insuffisance rénale (IR) aigue stade K-DIGO 1 (ascension en 6 jours de la créatininémie à 93 μ mol/L contre usuellement 62,4 μ mol/L, soit un DFG à 80,22mL/min/1,73m²) d'amélioration rapide après hydratation intraveineuse (au décours, créatininémie à 76 μ mol/L soit un DFG à 64,75mL/min/1,73m²) a fait découvrir une protéinurie (Pu) mixte non sélective à 2,1g/g de créatinine ainsi qu'une kaliurèse inadaptée à l'hK profonde (gradient transtubulaire du potassium en l'absence de supplémentation estimé entre 7-10), sans autres stigmates de dysfonction tubulaire ni hématurie. La ponction-biopsie rénale (PBR ; figure 1) révélait des tubules au cytoplasme vacuolisé, bordés de cellules cubiques contenant des gouttelettes éosinophiles, PAS-positives, sans tubulite significative, ainsi qu'un fibro-œdème et un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire interstitiel discrets ; les glomérules étaient sans anomalies. Une étude immunohistochimique complémentaire confirmait un aspect de néphropathie au lysozyme (NLy). Le lysozyme sérique était très élevé à 192mg/L (N<12mg/L). Un traitement par hydroxyurée a été introduit, associé à une supplémentation potassique et aux règles usuelles de néphroprotection. Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale, un traitement par hydroxyurée était privilégié par rapport à l'azacitidine du fait de la fragilité gériatrique de la patiente. A six semaines de l'introduction de l'hydroxyurée, on notait une fonction rénale revenue aux valeurs usuelles chez cette patiente, une protéinurie à 0,18g/g, une kaliémie normale alors que la supplémentation potassique avait pu être considérablement diminuée, une Hb à 12,4g/dL, des leucocytes à 9,6G/L et des monocytes à 2,7G/L.

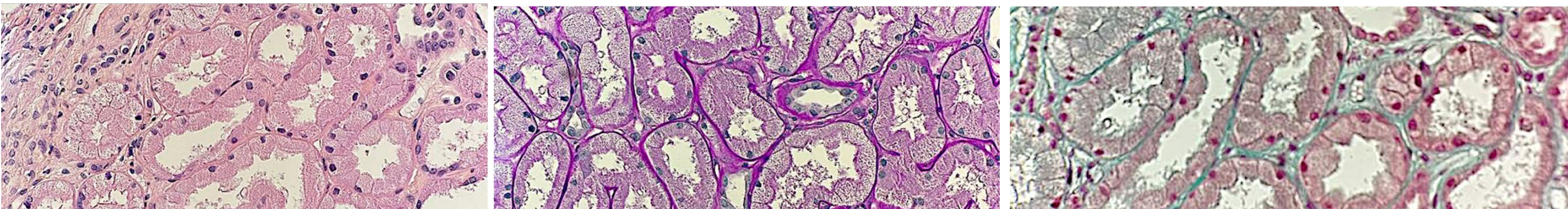


Figure 1 : PBR révélant une tubulopathie avec micro-vacuolisation cytoplasmique des tubules contournés proximaux.

Présence de gouttelettes éosinophiles PAS positives témoignant d'un matériel intra cytoplasmique en excès.

(a : HES x 40, b : Trichrome de Masson x40, c : PAS x40)

Discussion : Plusieurs atteintes rénales associées à la LMMC sont décrites dans la littérature : infiltration monocyttaire ou hématopoïèse extra-médullaire rénale, syndrome de lyse tumorale, lithiase urique, glomérulopathies, amylose [1]. La survenue d'une NLy est plus rarement rapportée. Elle correspond à l'accumulation dans les cellules épithéliales tubulaires proximales de lysozyme (enzyme sécrétée par les monocytes-macrophages, filtrée par les glomérules et réabsorbée par les tubules proximaux) aboutissant à une toxicité épithéliale et une nécrose tubulaire. Dans la majorité des cas satellites de LMMC rapportés, la présentation initiale est une IR souvent sévère, soit chronique, soit aigue de récupération souvent limitée [2]. Dans notre cas, la réalisation précoce d'une PBR face à une Pu et une hK inexplicées a rapidement permis d'obtenir un diagnostic et d'initier un traitement permettant de contrôler la leuco-monocytose, évitant probablement une dégradation définitive de la fonction rénale. Or, dans la LMMC la leuco-monocytose est corrélée à la créatininémie et l'IR est associée à une survie globale réduite [3]. Chez cette patiente, nous espérons que cette intervention précoce améliorera son pronostic global.

Conclusion : Les atteintes rénales associées à la LMMC sont à connaître et une hK, une Pu ou une IR inexplicées doivent faire pratiquer une PBR en sensibilisant l'anatomo-pathologiste à l'intérêt de rechercher une NLy, susceptible de bénéficier d'un traitement de fond de la LMMC.

Références :

- [1] Morschhauser F, Wattel E, Pagniez D et al. Glomerular injury in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1995 Aug;18(5-6):479-83.
- [2] Kudose S, Cossey LN, Canetta PA et al. Clinicopathologic Spectrum of Lysozyme-Associated Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023 May 15;8(8):1585-1595.
- [3] Hunter AM, Al Ali N, Mai A et al. Leukocytosis is associated with end organ damage and mortality in chronic myelomonocytic leukemia and can be mitigated by cytoreductive therapy. *Leuk Res*. 2021 Oct;109:106640.