

Un caso di gammopatia monoclonale di significato renale in un paziente con glomerulopatia immunotattoide

Alessandro Terreni¹, Franco Bergesio², Elisa Buti², Margherita Berardi¹, Egrina Dervishi², Chiara Nozzoli³, Konstantinos Giannakakis⁴, Anna Caldini¹

¹Laboratorio Generale, ²Nefrologia e Dialisi e ³Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

⁴Dipartimento di Patologia, Università La Sapienza, Roma

ABSTRACT

A case of monoclonal gammopathy of renal significance in a patient affected by immunotactoid glomerulopathy. Monoclonal gammopathy of renal significance is defined by the causal relationship between a small B-cell clone and the renal disease. Immunotactoid glomerulopathy is a rare glomerular disease characterized by highly organized crystalline structure of Congo Red-negative immune deposits in the absence of systemic disease. We describe a 54 years-old man with non-nephrotic proteinuria and chronic renal failure. Laboratory findings revealed a serum monoclonal component. Renal histology showed a morphological pattern of membrano-proliferative glomerulonephritis; electron microscopy evidenced micro tubular structures within the mesangium measuring approximately 20 nm in thickness, similar to cryoglobulins. Renal immunofluorescence demonstrated in the deposits the same monoclonal component observed in serum, leading to a final diagnosis of immunotactoid glomerulopathy.

CASO CLINICO

Un uomo di 54 anni con una storia di ipertensione, dislipidemia e obesità veniva ricoverato nella Unità Operativa di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi per la valutazione di una proteinuria non nefrosica. Nella storia clinica del paziente si segnalava un infarto del miocardio 6 anni prima, e una lieve proteinuria (~0,3 g/L) con una moderata insufficienza renale presente negli ultimi due anni. Al ricovero, il paziente presentava un leggero edema all'anca e una pressione sanguigna di 110/70 mmHg con marcata proteinuria (Tabella 1). L'elettroforesi siero proteica (Sebia, France) mostrava una componente monoclonale (CM) costituita da IgG κ , le catene leggere libere (FLC; Binding Site su Immage 800, Beckman, USA) risultavano entrambe aumentate, mentre l'immunofissazione urinaria (Hydrasys, Sebia, France) risultava negativa per la proteina di Bence Jones (PBJ) (Tabella 1). Le analisi sierologiche per anticorpi anti-nucleo, anti-citoplasma dei neutrofilii, anti-virus epatite B, virus epatite C e HIV risultavano tutte negative. Altre indagini di laboratorio rilevarono una isolata ipo-complementemia C3 (0,83 g/L; i.r. 0,9-1,8 g/L), con complemento C4 nella norma e crioglobuline negative. La biopsia renale presentava nove glomeruli,

uno dei quali era completamente sclerotizzato con un aumento della cellularità mesangiale e ampi depositi periodic acid Schiff positivi.

L'analisi microscopica in immunofluorescenza (IF) non veniva eseguita per mancanza di tessuto corticale. La microscopia ultrastrutturale evidenziava massicci depositi mesangiali e sub-endoteliali Rosso Congo (RC)-negativi con una organizzazione focale cristallina.

Non è stato possibile effettuare una diagnosi definitiva a causa delle lesioni istopatologiche che risultavano sovrapponibili alle glomerulonefriti crioglobulinemiche e alla glomerulopatia immunotattoide (ITG). Il paziente veniva quindi dimesso con una terapia farmacologica (β bloccante) e monitorato sistematicamente per la funzionalità renale, presenza di proteinuria e crioglobuline sieriche. Quest'ultime sono sempre state assenti. Una biopsia del midollo osseo in questa fase non venne presa in considerazione.

Tre anni dopo, il paziente veniva ricoverato nuovamente a causa del perdurare della ridotta funzionalità renale e della presenza di proteinuria (Tabella 1). Nel tentativo di raggiungere una diagnosi definitiva, veniva eseguita una seconda biopsia renale che confermava la presenza di depositi mesangiali e sub-endoteliali alla microscopia ottica e la positività IgG, IgM, C3 e catene leggere κ alla microscopia IF. La

Corrispondenza a: Alessandro Terreni, Laboratorio Generale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Largo Giovanni Alessandro Brambilla 3, 50134 Firenze, Italia. Tel. 0557949416, Fax 055 7945367, E-mail terrenia@aou-careggi.toscana.it

Ricevuto: 29.04.2015

Revisionato: 25.05.2015

Accettato: 29.05.2015

Tabella 1

Risultati degli esami chimico clinici nel corso del ricovero e del successivo monitoraggio del paziente

Esame	Febbraio 2008	Marzo 2011	Bortezomib/Desametasone + Thalidomide (5 cicli)	Agosto 2013	Intervallo di riferimento
U-Proteine totali (g/24h)	2,3	2,9		1,46	<0,150
S-Creatinina (mg/dL)	1,3	1,6		1,3	0,63-1,14
"Clearance" della creatinina (ml/min)	42	45		83	70-140
Immunofissazione sierica	IgG kappa	IgG kappa		IgG kappa	
Componente monoclonale (g/L)	7	9,3		7,6	
FLC κ (mg/L)	44,7	25,6		8,14	3,3 - 19,4
FLC λ (mg/L)	22,9	12		5,3	5,7 - 26,3
Rapporto κ/λ	1,95	2,13		1,53	0,26 - 1,65
Proteina di Bence Jones	assente	assente		assente	

microscopia elettronica a trasmissione (TEM) mostrava microtubuli di varia densità con una dimensione di ~20 nm di spessore su uno sfondo di materiale elettronico disorganizzato. Le analisi di laboratorio mostravano una misura della CM stabile con FLC di tipo κ aumentate e PBJ negativa (Tabella 1). Per studiare il ruolo della CM nel danno renale veniva deciso di effettuare una biopsia del midollo osseo, che rivelava la presenza di più del 40% di plasmacellule, supportando l'ipotesi di un mieloma multiplo (MM) secernente IgG κ , responsabile dei depositi osservati a livello renale. Veniva posta quindi diagnosi di ITG e il paziente iniziava una terapia con Bortezomib e Desametasone con l'aggiunta di Thalidomide, seguendo un calendario bisettimanale. Dopo 5 cicli di terapia, il paziente presentava una buona risposta sia ematologica che renale con una riduzione marcata della proteinuria (Tabella 1). Al paziente veniva offerto di sottoporsi a un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) pur nella consapevolezza dei grandi rischi clinici legati alle molte comorbidità presenti. Due mesi dopo, il paziente eseguiva un ASCT, ma sfortunatamente decedeva a causa di gravi complicanze infettive.

DISCUSSIONE

Il termine gammopatia monoclonale di significato renale (MGRS) indica una relazione tra gammopatia monoclonale (MG) e malattia renale in pazienti in cui il significato della MG non è indeterminato, ma è legato alla patogenesi della malattia (1). Le recenti descrizioni di nuovi casi di MGRS stanno ampliando la dimensione di questa patologia.

MGRS è definita da una relazione causale tra il piccolo clone maligno di cellule B e il danno renale dovuto di solito alla deposizione di immunoglobuline monoclonali (MIg) o frammenti di esse, quindi non legato alla proliferazione cellulare (2). Sulla base di tale definizione il rene da mieloma non dovrebbe essere incluso in MGRS, essendo le sue complicanze legate alla massa tumorale presente. La maggior parte delle MGRS sono causate dalla deposizione di frammenti di

MIg con una localizzazione e una organizzazione ultrastrutturale specifica. In un paziente in cui si sospetta MGRS, diviene quindi essenziale, per valutare le caratteristiche della MG, stabilire se il suo isotipo è palesemente linfoide e/o plasmocitario, e valutare il tipo di nefropatia e il suo impatto sulla funzionalità renale. Inoltre, è fondamentale ricercare manifestazioni extrarenali. Nella maggior parte dei casi è necessario effettuare una biopsia renale su cui eseguire analisi in IF e in TEM per stabilire la composizione dei depositi e il pattern organizzativo ultrastrutturale.

L'ITG è un'entità clinica e patologica caratterizzata da depositi extracellulari di materiale RC negativo nelle pareti mesangiali e capillari (3). La struttura microtubulare, come evidenziato dalla TEM, è la sola caratteristica presente in assenza di patologia sistemica. L'età media al momento della comparsa è di ~60 anni. Le manifestazioni cliniche tipiche comprendono proteinuria, spesso nel range nefrotico, ed ematuria. Nella maggior parte dei casi, questa malattia è associata a una patologia linfoproliferativa sottostante (4). I pochi casi riportati in letteratura non consentono di stabilire una prognosi e una terapia definitiva (5). L'ITG infatti, è una malattia glomerulare rara che rientra nella categoria delle glomerulonefriti con deposizione di Ig (6) in cui IF e TEM sono strumenti necessari per la diagnosi (7). La diagnosi differenziale di ITG deve essere eseguita in relazione a numerose patologie, dalla glomerulonefrite crioglobulinemica, al lupus, alla glomerulonefrite fibrillare (4). L'ITG in particolare può essere scambiata con una malattia da crioglobuline, dato che in entrambe sono presenti caratteristiche sovrapponibili, come la deposizione organizzata di micro-tubuli (5).

Nei pazienti con ITG, i reni presentano depositi di MIg, a livello sub-endoteliale e intra-membranoso con una frequenza maggiore rispetto ai pazienti con crioglobulinemia (5). La microscopia in IF mette in risalto di solito IgG e C3 sulle pareti mesangiali e capillari, inoltre in diversi casi è stato osservato che la restrizione della catena leggera coinvolge più spesso le catene κ rispetto alle catene λ .

La TEM mostra in questi soggetti depositi di

microtubuli a livello extracellulare con un diametro compreso tra 10 e 90 nm, soprattutto presenti nello spazio sub-endoteliale e mesangiale (8).

In questo caso clinico, due aspetti fondamentali devono essere presi in considerazione; il primo è quello legato all'assenza delle crioglobuline in tutti i prelievi eseguiti nel corso dei ripetuti ricoveri, a cui non è stato attribuito il giusto peso per effettuare una diagnosi differenziale tra glomerulonefriti crioglobulinemiche e ITG. L'altro aspetto è il criterio in uso per stabilire la presenza di un danno renale (creatinina sierica >2 mg/dL) per la diagnosi differenziale tra MM, MM asintomatico e gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS). Infatti, è ben noto che usare un valore fisso per la valutazione della concentrazione della creatinina sierica e per la definizione di una insufficienza renale, può essere fuorviante in quanto tale valore dipende in modo importante, dall'età e dal sesso, nonché dalla massa corporea del soggetto. L'"International Myeloma Working Group" (9) ha perciò modificato la precedente indicazione definendo l'insufficienza renale come una clearance della creatinina <40 mL/min misurata o calcolata utilizzando le formule "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) o "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI). L'utilizzo di questi nuovi criteri avrebbe potuto indirizzare il clinico verso una diagnosi più rapida, permettendo di trattare precocemente il paziente, evitando la manifestazione clinica del danno (10).

In conclusione, questo caso clinico mette in luce l'importanza di valutare sempre il ruolo patogenetico di una CM a prescindere dalla sua entità. Emerge inoltre come sia essenziale considerare il possibile significato renale di una CM nel siero e/o nelle urine.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120:4292-5.
2. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;121:3583-90.
3. Manganelli R, Iannaccone S, Ferbo U, et al. Una solita sindrome nefrosica (ImmunotactoidGlomeulopathy): percorso diagnostico. *G Ital Nefrol* 2010;27:668-73.
4. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1390-7.
5. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002;62:1764-75.
6. Dember LM. Light chains, casts, sheets and fibrils: monoclonal immunoglobulin diseases and immunotactoid/fibrillary glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1320-1.
7. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4137-46.
8. Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:512-31.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-48.
10. Caldini A, Graziani MS per il Gruppo di Studio SIBioC - Medicina di Laboratorio Proteine. Aggiornamento dei criteri per la diagnosi del mieloma multiplo da parte dell'International Myeloma Working Group. *Biochim Clin* 2015;39:275-80.