



Sindrome nefrosica in paziente con linfoma linfoplasmocitoide: trattamento con Rituximab

Valentina Nieswandt¹, Maria Negri¹, Silvano Costa², Annalisa Foschi², Fabio Milanese²

¹*U.O. Medicina Interna e* ²*U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, Voghera, Italia*

Sindrome nefrosica in paziente con linfoma linfoplasmocitoide: trattamento con Rituximab

Il linfoma linfoplasmocitoide (LLP) è un disordine linfoproliferativo a cellule B, a basso grado di malignità, caratterizzato da un decorso clinico indolente. È raramente riportato in letteratura un coinvolgimento renale secondario a LLP primitivo. Riportiamo il caso clinico di un paziente maschio di 61 anni in buone condizioni cliniche con diagnosi di gammopatia monoclonale di incerto significato dal 2006; giunge alla nostra attenzione nel 2009 per comparsa di insufficienza renale acuta in quadro di sindrome nefrosica e comparsa di anemia normocitica, aumento della β 2-microglobulina e proteinuria di Bence-Jones positiva. La biopsia osteo-midollare mostrava referto compatibile con LLP. Il paziente è stato trattato con Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, associato a trattamento dialitico extracorporeo sostitutivo con progressivo recupero, pressochè completo e duraturo, della funzionalità renale. Le condizioni cliniche del paziente si sono mantenute stabili fino ai più recenti controlli. Il successo della terapia con Rituximab indica pertanto la stretta correlazione tra patologia linfoproliferativa e coinvolgimento renale.

Nephrotic syndrome in lymphoplasmacytic lymphoma: treatment with Rituximab

Lymphoplasmacytic lymphoma (LLP) is a B-cell low-grade lymphoproliferative disorder, characterized by indolent clinical course. Renal involvement as part of primitive LLP is extremely rare. We describe the case of a 61 years-old man, in good clinical conditions with diagnosis of MGUS since 2006. The patient came to our observation in 2009 because of acute renal failure in the contest of nephrotic syndrome and normocytic anemia, increase β 2-microglobulin and presence of Bence-Jones proteinuria. The bone marrow biopsy documented findings suggestive for LLP. The patient was treated with Rituximab, a monoclonal antibody against CD20, associated with hemodialyses; progressively we observed a recovery, almost complete and lasting, of renal function and patient's clinical conditions till the most recent follow-up visit. The success of therapy with Rituximab shows the close correlation between lymphoproliferative disorder and renal involvement.

Introduzione

Il linfoma linfoplasmocitoide (LLP) è un linfoma delle cellule B mature a basso grado di malignità che mostra una differenziazione in senso plasmocitoide, caratterizzato da morfologia cellulare variabile da piccoli linfociti a plasmacellule mature, includendo cellule con caratteristiche intermedie tra le due

popolazioni come i linfociti plasmocitoidi. Generalmente è caratterizzato dalla presenza di una componente monoclonale sierica IgM sebbene né il tipo di componente monoclonale né la quantità rilevabile lo distingua dagli altri linfomi. È infrequente che il LLP interessi i linfonodi o altri siti extramidollari e spesso la biopsia midollare è il primo e l'unico strumento per ottenere una diagnosi; è per questo motivo che assume una notevole importanza come esame diagnostico in questo disordine linfoproliferativo. In un sottogruppo di pazienti affetti da linfoma linfoplasmocitoide la presenza della componente monoclonale è associata a caratteristiche cliniche specifiche come la sindrome da iperviscosità, la crioglobulinemia, le neuropatie periferiche e i depositi di amiloide. Esiste una stretta correlazione tra linfoma linfoplasmocitico e malattia di Waldenstrom e spesso i due termini vengono usati indistintamente ma le due entità hanno caratteristiche istopatologiche e cliniche che non sono di solito presenti contemporaneamente. In associazione al linfoma linfoplasmocitoide viene raramente riportato un interessamento renale, risultato dal deposito di immunoglobuline monoclonali, o subunità di esse, o di sostanza amiloide nel compartimento renale (compresi glomeruli, tubuli e capillari) [1].

Caso clinico

Riportiamo il caso di un paziente maschio, di 61 anni, in buone condizioni generali, con anamnesi di ipertensione arteriosa essenziale moderata in trattamento farmacologico ed ipercolesterolemia in trattamento con statine (valori medi di colesterolemia di 240 mg/dl). Nel 2006, nel corso di controlli ematochimici occasionali eseguiti in completo benessere, è stata riscontrata la presenza di 2 picchi monoclonali all'elettroforesi delle sieroproteine: IgMk (2.7 g/l) e IgGk (6.6 g/l); la proteinuria di Bence-Jones era assente, la funzionalità renale ed epatica nella norma; nei *range* di normalità anche la β 2-microglobulina e gli indici di flogosi. Il paziente è stato sottoposto a biopsia osteo-midollare che ha mostrato: “ [...] Cellularità rispetto alla componente adiposa 40% disomogenea, sono riconoscibili gli elementi delle tre serie maturative ed una modesta componente plasmacellulare interstiziale (10% non evidenza di forme atipiche), detti elementi risultano CD138+, CD20-, CD56-”. I reperti erano indicativi per una gammopatia monoclonale di incerto significato. In seguito è stato avviato un regolare *follow-up* clinico strumentale, con evidenza di quadro di malattia sostanzialmente stabile fino a luglio 2009, quando il paziente giunge nuovamente alla nostra attenzione per importante incremento ponderale (riferito un aumento di circa 9 Kg in 15 giorni) associato a comparsa di importanti edemi declivi agli arti inferiori e significativa contrazione della diuresi. Il paziente è stato ricoverato presso la nostra U.O. dove ha eseguito esami ematochimici che hanno mostrato: creatinina 4 mg/dl (v.n. 0.5-1.2), urea 141 mg/dl (v.n. 10-50), colesterolo totale 408 mg/dl (v.n. 130-200), β 2-microglobulina 6.81 mg/l (v.n. 0.8-2.2); era inoltre presente una significativa proteinuria delle 24 ore pari a 12176 mg/24h (v.n. 28-150) e una modica elevazione della VES. Gli aspetti clinici e laboratoristici deponevano per un'insufficienza renale acuta in quadro di sindrome nefrosica. È stato quindi sottoposto ad ecografia dell'addome completo che ha consentito di escludere cause pre-renali e post-renali di insufficienza renale, non erano presenti linfadenomegalie né splenomegalia, era evidente una lieve riduzione delle dimensioni dei reni bilateralmente con rapporto cortico-midollare conservato. Per indagare l'eziologia di tale condizione sono stati dosati gli Ab anti-nucleo, gli ENA, gli ANCA, il fattore reumatoide ed i principali marcatori neoplastici risultati nella norma. Il paziente nei giorni successivi è andato incontro ad un rapido e progressivo peggioramento delle condizioni cliniche generali confermato dagli esami ematochimici che mostravano comparsa di una lieve anemia normocitica (Hb 12.6 mg/dl, MCV 89.1 fl, Hct 36.7%), creatinina 5.21 mg/dl, urea 149 mg/dl, *clearance* della creatinina 15.9 mg/dl, proteinuria delle 24 ore 17850, VES 101 mm; all'elettroforesi delle sieroproteine perma-

neva presenza di doppia componente monoclonale IgMk 2.8 g/l e IgGk 1.3 g/l, la proteinuria di Bence-Jones positiva per catene kappa, IgG sieriche 368 mg/dl, IgM sieriche 650 mg/dl, IgA sieriche 69 mg/dl, β 2-microglobulina 10.78 mg/dl. Le scadenti condizioni generali del paziente hanno impedito l'esecuzione di TC con mezzo di contrasto e inoltre il paziente ha rifiutato la biopsia renale. È stata ripetuta nuova biopsia osteomidollare che ha descritto: "[...] Cellularità 60-70% disomogenea, ampia sostituzione della componente emopoietica per presenza di abbondante infiltrato linfoide interstiziale (70-80%) costituito da elementi di piccole dimensioni con aspetti di differenziazione secernente, CD20+, CD5-, CD23-, CD10-, CD138-, modesto numero di linfociti T CD3+, CD5+ reattivi d'accompagnamento, rare plasmacellule CD138+". Il quadro era significativo per interessamento midollare in corso di forma linfoproliferativa a basso grado di malignità citologica a fenotipo B (CD20+) con caratteri morfofunzionali indicativi per linfoma linfoplasmocitico.

Alla luce dell'istotipo il paziente risultava candidato a ricevere una chemio-immunoterapia antiproliferativa e.v. ma le comorbidità escludevano la possibilità di iniziare un'associazione chemio-immunoterapica; è stata pertanto iniziata la somministrazione di monoterapia con Rituximab al dosaggio pieno di 650 mg e.v. (375 mg/m^2) settimanali, per un totale di 4 cicli da agosto a settembre 2009. Al secondo ciclo di terapia, alla luce del persistere di valori di creatinemia stabilmente elevati, il paziente è stato sottoposto a trattamento dialitico extracorporeo sostitutivo (9 sedute), terminato in settembre 2009 (Figura 1). In ottobre 2009, a poco tempo dal termine della terapia, è stato osservato un progressivo recupero della funzionalità renale: creatinina $2.32 \rightarrow 2.1 \rightarrow 1.97 \rightarrow 1.56 \text{ mg/dl}$, proteinuria delle 24 ore $10802 \rightarrow 4180 \text{ mg/24h}$, clearance della creatinina 57.8 ml/min . Le condizioni generali del paziente apparivano in miglioramento con risoluzione degli edemi declivi e ripresa di una diuresi efficace (circa 2000 ml al giorno mediamente); gli esami ematochimici nei mesi successivi sono completamente rientrati nel range di normalità (Figura 2). Il paziente è stato pertanto nuovamente avviato a *follow-up* ambulatoriale senza ulteriore insorgenza di complicazioni, come evidenziato anche dai più recenti controlli effettuati.

Discussione

In letteratura è stato frequentemente riportato un interessamento renale associato alle sindromi disproteinemiche o a linfomi a diffusione sistemica in stadio avanzato, ma raramente è descritto in associazione al linfoma linfoplasmocitoide, in particolare ad interessamento extranodale primitivo [2]. Solitamente la causa più frequente di sindrome nefrosica è l'amiloidosi causata dal deposito di catene leggere, meno frequentemente la glomerulonefrite crioglobulinemica [3]. La fisiopatologia del danno renale nelle malattie linfoproliferative dipende dal tipo e dalla quantità di immunoglobuline presenti. All'immunofluorescenza del tessuto renale danneggiato in corso di malattia linfoproliferativa in alcuni casi sono presenti depositi di IgM le cui catene leggere sono causa del danno renale; l'istologia del rene mostra una glomerulonefrite membranoproliferativa con depositi di componente monoclonale IgM. La fisiopatologia del danno renale causata da componente monoclonale IgG è completamente differente ed è simile a quello delle glomerulonefriti da immunocomplessi. Lindstrom *et al.* spiegano come la sindrome nefrosica nel linfoma linfoplasmocitoide sia immunologicamente mediata da depositi di immunocomplessi e questa affermazione è stata confermata dai bassi livelli di fattori del complemento nel siero e dalla presenza di IgG e C3 lungo la membrana basale renale [4-5]. In letteratura sono stati riportati 2 casi analoghi al nostro; il primo paziente era affetto da linfoma linfoplasmocitoide con componente monoclonale IgM e ha sviluppato un'insufficienza renale acuta da glomerulonefrite membranoproliferativa, il secondo paziente era affetto da linfoma linfoplasmocitoide con componente

monoclonale IgG e ha sviluppato una glomerulonefrite immunocitoide. Entrambi i pazienti sono stati trattati con cicli di chemio-immunoterapia ed entrambi i pazienti sono deceduti a breve tempo dalla somministrazione della terapia. Il razionale dell'approccio terapeutico dovrebbe basarsi sulla riduzione dei livelli circolanti di catene leggere monoclonali prevenendo l'insorgenza di un'insufficienza renale acuta terminale; nei casi riportati la terapia citoriduttiva si è dimostrata inefficace mantenendo costante la produzione di proteine monoclonali [6]. Alla luce della grave insufficienza renale, dell'istotipo della patologia linfoproliferativa CD20+, e per la riconosciuta efficacia nel trattamento della sindrome nefrosica [7], il nostro paziente è stato trattato con il solo Rituximab, evitando le consuete associazioni polichemioterapiche potenzialmente nefrotossiche. Questa terapia ha garantito un rapido controllo della produzione di proteine monoclonali e della patologia neoplastica, mantenutosi a lungo termine, e non ha inciso negativamente sulla già compromessa funzionalità renale del paziente.

Tabelle e figure

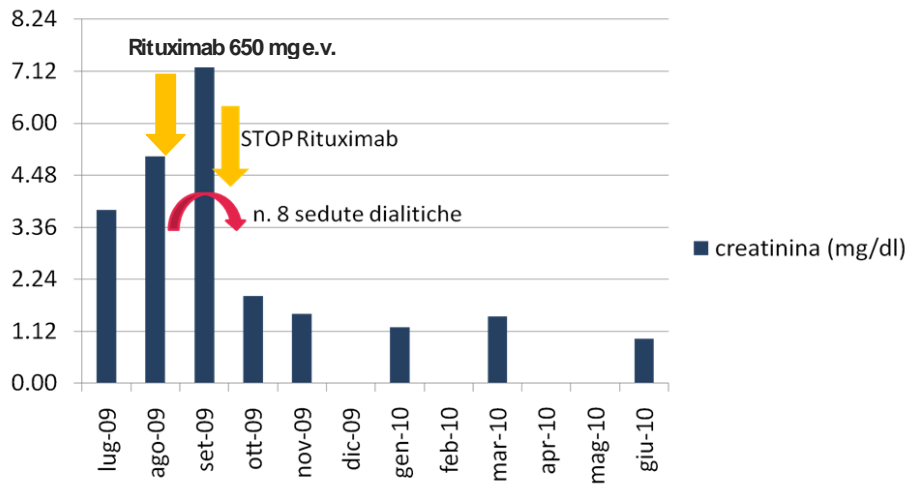


Figura 1. Andamento dei valori di creatinina sierica in relazione alle terapie.

	Creat. 0.5-1.2 mg/dl	Urea 10-50 mg/dl	Protei- nuria 28-150 g/24 h	Albumina 3500-5200 mg/dl	Colester. tot 130-200 mg/dl	β2-microgl. 0.8-2.2 mg/l
Mar 2006	0.82	37	n.d.p.	n.d.p.	270	1.48
Mar 2009	0.92	32	n.d.p.	n.d.p.	327	1.51
Lug 2009	4	141	12176	1814	408	6.81
Ago 2009	5.21	149	17850	1390	279	10.78
Set 2009	7.23	163	17140	1315	256	13.75
Ott 2009	2.32	63	10180	1436	320	7.21
Nov 2009	1.36	72	4180	1891	362	5.3
Feb 2010	1.4	68	90	4305	172	2.21
Giu 2010	1.3	66	120	4552	192	1.63

Figura 2. Andamento principali parametri di laboratorio.

Bibliografia

1. Morice WG, Chen D, Kurtin PJ et al. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. *Mod Pathol* 2009 ;22(6):807-816.
2. Da'as N, Polliack A, Cohen Y et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001;67(3):158-164.
3. Markowitz GS, Mirosław P, Zdunek MP et al. Nephrotic syndrome, renal insufficiency, and a monoclonal gammopathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):1135-1140.
4. Lindström FD, Hed J, Enestorm S. Renal pathology of Waldenström's macroglobulinaemia with monoclonal antiglomerular antibodies and nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1980;41(2):196-204.
5. Kyle RA. Monoclonal gammopathies and the kidney. *Annu Rev Med* 1989;40:53-60.
6. Colović N, Terzić T, Bosko A et al. Nephrotic syndrome and acute renal failure in non-Hodgkin lymphoplasmacytic lymphoma. *Med Oncol* 2008;25(4):458-461.
7. Ahmed MS, Wong CF. Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):11-17.