

## Gammopatie monoclonali e rene: una sfida diagnostica senza indizi

### Case reports

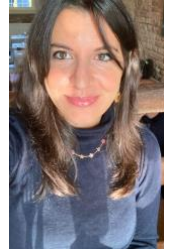
**Giulia Schiavone<sup>1</sup>, Fausta Catapano<sup>1</sup>, Enza Ratto<sup>1</sup>, Benedetta Fabbrizio<sup>2</sup>, Elena Mancini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. U.O. Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Bologna, Italia

<sup>2</sup> IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. SSD Diagnostica Istopatologica e Molecolare degli Organi Solidi e del relativo Trapianto, Bologna, Italia

**Corrispondenza a:**

Giulia Schiavone  
UO Nefrologia, Dialisi, Ipertensione  
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna  
Via Pelagio Palagi 9  
40138 Bologna, Italia  
E-mail: giulia.schiavone@aosp.bo.it



Giulia Schiavone

#### ABSTRACT

La diagnosi di MGRS con quadro istologico di PGNMID è una sfida clinica per l'assenza di alterazioni laboratoristiche suggestive di coinvolgimento renale secondario a paraproteinemia. La biopsia renale resta l'esame gold standard per la diagnosi di PGNMID, poiché si tratta di una gammopatia monoclonale a coinvolgimento renale spesso "senza clone" su siero e/o urine.

Attraverso il caso clinico discusso in questo articolo, vogliamo porre l'attenzione sulle difficoltà che si incontrano sia in fase diagnostica che nel monitoraggio della risposta nefro-ematologica alla terapia.

**PAROLE CHIAVE:** gammopatie monoclonali, paraproteine nefrotossiche, danno renale

## Introduzione

La gammopatia monoclonale è definita dalla presenza di una immunoglobulina monoclonale o da una parte di essa (catene leggere o pesanti libere, FLC o FHC) nel plasma, nelle urine o in entrambi, prodotta in genere da plasmacellule clonali o, meno comunemente, da B linfociti [1]. Le paraproteinemie sono state classificate, per decenni, in base a due criteri ematologici: 1. massa o burden di proliferazione clonale e 2. presenza di danno d'organo, quest'ultima, *conditio sine qua non* per l'avvio al trattamento ematologico. Nelle condizioni maligne, come il mieloma multiplo (MM), in cui entrambi i criteri sono soddisfatti, è indicato il trattamento [2]. I disordini clonali di piccola entità non associati a danno d'organo (vedi Tabella I) sono considerati benigni o pre-maligni, da osservare longitudinalmente [2].

Disordine plasmacellulare	Criteri diagnostici
IgM MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteina M sierica IgM &lt;3 g/dl</li> <li>• Non evidenza di anemia, sintomi costituzionali, iperviscosità, linfadenomegalia, epatosplenomegalia o altro danno d'organo</li> <li>• Infiltrazione linfoplasmocitica midollare &lt;10%</li> </ul>
Light chain MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormale rapporto FLC (&lt;0.26 o &gt;1.65)</li> <li>• Aumentato livello di FLC k (ratio &gt;1.65) o FLC λ (ratio &lt;0.26)</li> <li>• Assenza di danno d'organo (CRAB) o amiloidosi</li> <li>• Clone plasmacellulare midollare &lt;10%</li> <li>• Proteine monoclonali urinarie &lt;500 mg/24 ore</li> </ul>
non-IgM MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteina M sierica (non IgM) &lt;3 g/dL</li> <li>• Clone plasmacellulare midollare &lt;10%</li> <li>• Assenza di danno d'organo, in particolare CRAB o amiloidosi</li> </ul>
Mieloma multiplo smoldering	<p>Entrambi i criteri da soddisfare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteina M sierica (IgG o IgA) ≥3 g/dL o urinaria ≥500 mg/24 ore e/o clone plasmacellulare midollare 10-60%</li> <li>• Assenza di MDEs o di amiloidosi</li> </ul>

**Tabella I: Criteri diagnostici e classificazione delle gammopatie monoclonali [2]. FLC= free light chains. CRAB= hyperCalcemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions. MDEs= myeloma-defining events**

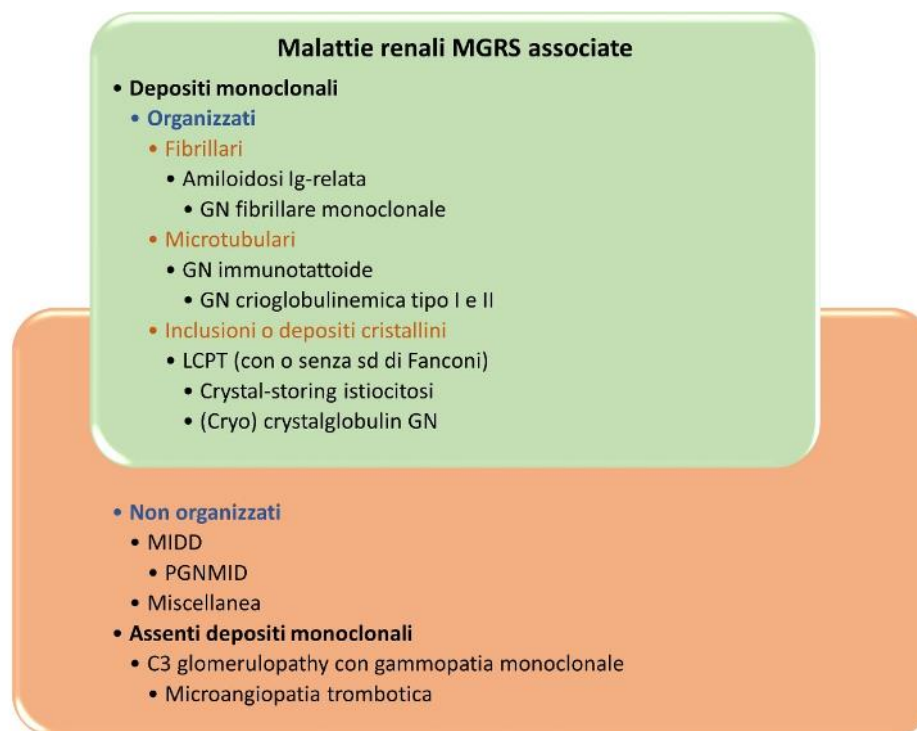
Fino a qualche anno fa non esisteva una entità nosologica che spiegasse la presenza di un danno renale associato ad un clone plasmacellulare apparentemente non patogeno, i "dangerous small clones" [3–4]. Nel 2012 l'IKMG (Gruppo di ricerca internazionale di rene e gammopatia monoclonale) ha coniato la definizione di MGRS (gammopatia monoclonale a significato renale), aggiornata successivamente nel 2017 [5–6]. La MGRS rappresenta ogni disordine clonale B o plasmacellulare che produce una immunoglobulina monoclonale nefrotossica che direttamente o indirettamente causa un insulto o danno renale ma che non soddisfa i criteri correnti per l'immediato trattamento (Tabella II) [6]. I pazienti che ne sono affetti necessitano, quindi, di essere trattati come se avessero un disordine clonale maligno [7].

Disordine plasmacellulare	Definizione (aggiornata nel 2017)
MGRS	<p>Ogni disordine linfoproliferativo clonale B cellulare o plasmacellulare che possiede due caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una o più lesioni renali riconducibili ad un danno da immunoglobuline monoclonali</li> <li>• Dal punto di vista ematologico, non richiede terapia</li> </ul>

**Tabella II: Definizione di MGRS [6]**

Nelle MGRS sono le caratteristiche chimico-fisiche delle Mlg o delle FLC nefropatogene a conferire loro patogenicità [8].

La classificazione delle forme di MGRS, oltre che sui meccanismi patogenetici, si basa sulla presenza o meno di depositi monoclonali e sulle caratteristiche ultrastrutturali di questi ultimi: organizzati e non organizzati (Figura 1) [3–6–9–10].



**Figura 1: Classificazione istopatologica [6]. Ig= immunoglobulin. GN= glomerulonephritis. LCPT= light-chain proximal tubulopathy. MIDD= monoclonal immunoglobulin deposition disease**

Nell'ambito delle MGRS con depositi monoclonali non organizzati si colloca la Glomerulonefrite proliferativa con depositi di immunoglobuline monoclonali (PGNMID) che, nel 2009, fu descritta per la prima volta da Nasr come una rara malattia renale a depositi non organizzati di MIg che mimava una glomerulonefrite da immunocomplessi [11–12]. La PGNMID rappresenta una sfida diagnostica in quanto solo il 30% dei pazienti affetti presenta una componente monoclonale sierica e in 3 pazienti su 4 il riscontro di monoclonalità è solo su tessuto renale [13].

Descriviamo qui il caso clinico di un paziente affetto da PGNMID il cui processo diagnostico, arduo per l'assenza di indizi che orientassero verso una forma paraproteina-relata, ha trovato la sua svolta, del tutto inaspettata, nell'esito della biopsia renale.

Questo caso clinico mette in luce le difficoltà diagnostiche della PGNMID che immancabilmente, ritroviamo nella fase di monitoraggio della risposta nefro-ematologica.

### Caso clinico

Si tratta di un uomo di 72 anni, ricoverato nella nostra U.O. nell'ottobre 2016 per inquadramento diagnostico di una insufficienza renale rapidamente evolutiva.

In anamnesi: fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione arteriosa di lunga data in terapia con Ace inibitore; dislipidemia in terapia con Lovastatina; due interventi chirurgici: TURP per verosimile IPB ed ernioplastica inguinale; normofunzione renale. Il primo episodio di AKI (creatinina 1.7-2 mg/dL) datava a tre mesi prima, in luglio, in occasione di un accesso in Pronto Soccorso per ritenzione urinaria acuta risoltasi dopo posizionamento di catetere vescicale. In quell'occasione il

paziente aveva avuto un “blocco intestinale” trattato con clistere evacuativo con esito positivo.

Circa 2 settimane prima quell’episodio, il paziente aveva presentato una reazione allergica con rash diffuso, a seguito dell’assunzione di macrolide per una faringodinia associata a malessere generale; in quella occasione non aveva eseguito esami di laboratorio.

Ripetuti gli esami inerenti la funzione renale nei mesi successivi (agosto e settembre) si confermava il danno renale ingravescente (creatinina 2.57-3 mg/dl), per cui il paziente afferiva al nostro Reparto di Nefrologia.

### Ricovero

All’ingresso il paziente era in ottime condizioni cliniche generali, con perfetto controllo pressorio (PA 120/60 mmHg); l’esame obiettivo era negativo per reperti patologici.

Gli esami di laboratorio (Tabella III) confermavano il danno renale di grado moderato-severo associato ad una proteinuria di lieve entità, in parte tubulare, con una lieve microalbuminuria e sedimento nefritico. Si confermava la dislipidemia mista e, in aggiunta, l’iperuricemia. La glicemia era nella norma. All’emocromo: anemia normocitica e normocromica con assetto marziale e LDH nella norma; assenti alterazioni della formula leucocitaria e piastrine normali.

Gli esami immunologici ed il Rast test per alimenti, acari, derivati di animali, pollini e farmaci (Ampicillina e Amoxicillina) erano negativi; IgE aumentate; PSA totale lievemente superiore ai limiti della norma con un PSA free normale.

Hb: 10 mg/dL	Ferro: 111 mcg/dL
MCV: 84 fL	Ferritina: 195 ng/mL
Creatinina: 2.32 mg/dL	Clearance misurata creatinina: 29.4 ml/min Proteinuria: 225 mg/die glomerulare non selettiva Alfa 1 microglobulina urine: 25.1 mg/L UACR (urinary albumin-creatinine ratio): 69 mg/g
Colesterolo totale: 226 mg/dL	Acido urico: 8.4 mg/dL
LDL: 154 mg/dl Trigliceridi: 236 mg/dL	Glucosio: 88 mg/dL
C3/C4: 131/40 mg/dL ANA: <1:80 ANCA: negativi Ab anti cardiolipina IgG/IgM: 4/2 U/mL	IgG/IgA/IgM: 1307/268/119 mg/dL IgE: 212 UI/mL Immunofissazione sierica ed urinaria: negativa FLC sieriche: kappa 49.4 mg/L, lambda 25.8 mg/L, ratio 1.91

**Tabella III: Esami di laboratorio al momento del ricovero**

L’ecografia documentava reni morfologicamente normali per dimensioni, spessore corticale e differenziazione cortico-midollare, alcune cisti bilateralmente, non idronefrosi; arterie renali principali regolarmente pervie, IR intraparenchimali aumentati (0.75), vene renali pervie; prostata con ipertrofia del lobo medio (diametro trasverso 35 mm).

I dati anamnestici e laboratoristici consentivano di formulare diverse ipotesi diagnostiche (nefropatia ostruttiva? nefrite interstiziale acuta?), che necessitavano di una conferma mediante biopsia renale.

### Biopsia renale

La microscopia ottica (MO) mostrava: 18 glomeruli (3 in sclerosi globale), ipercellularità endocapillare moderata ed essudazione di polimorfonucleati, iperplasia podocitaria. Comparto tubulo-interstiziale: atrofia/fibrosi (2+); cilindri tubulari sia ialini che ematici (1+), pleiomorfismo nucleare. Vasi: fibrosi intima a carico delle arterie (3+), indenni le arteriole (Figura 2).

All’immunofluorescenza (IF) si rilevavano: 9 glomeruli sede di depositi di IgG (3+) e catene leggere kappa (2+) con pattern di deposizione diffuso e globale, lineare e parietale lungo le pareti capillari (Figura 3 e 4). Alla microscopia elettronica non erano presenti glomeruli.

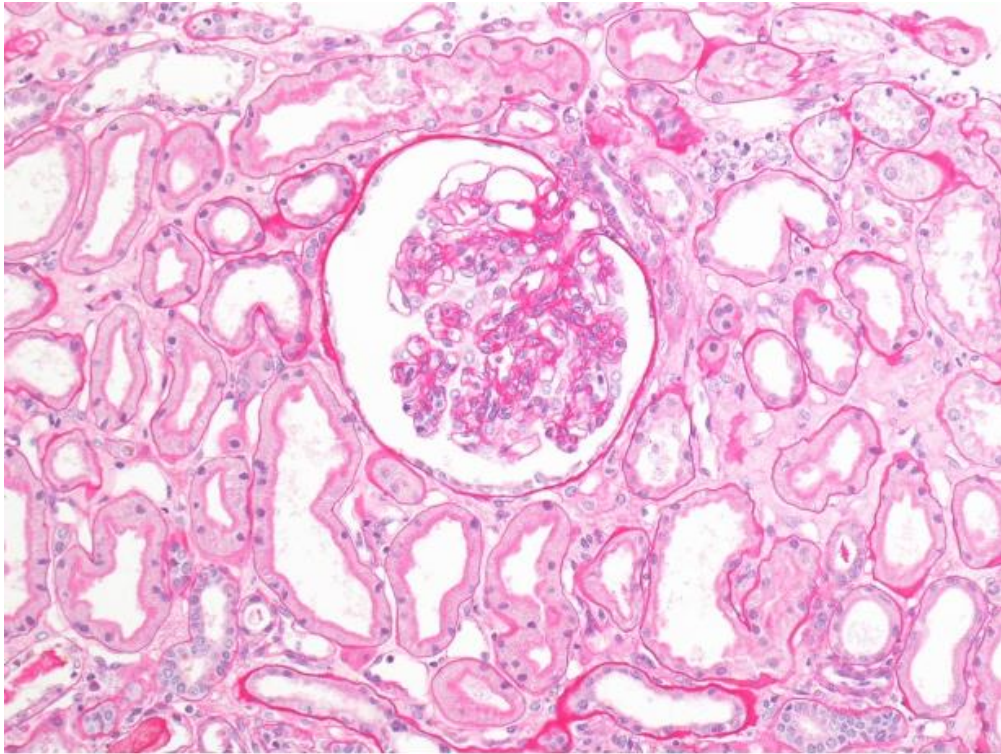


Figura 2: MO (colorazione PAS) ipercellularità endocapillare moderata ed essudazione di polimorfonucleati, iperplasia podocitaria. Comparto tubulo-interstiziale: atrofia/fibrosi (2+)

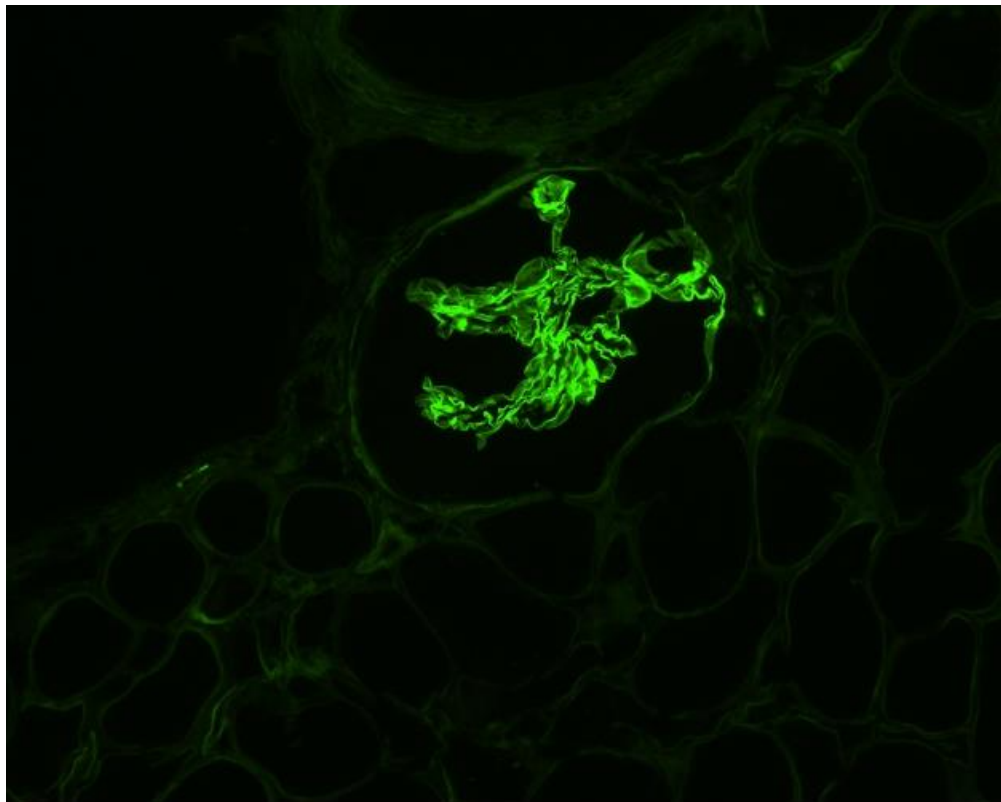
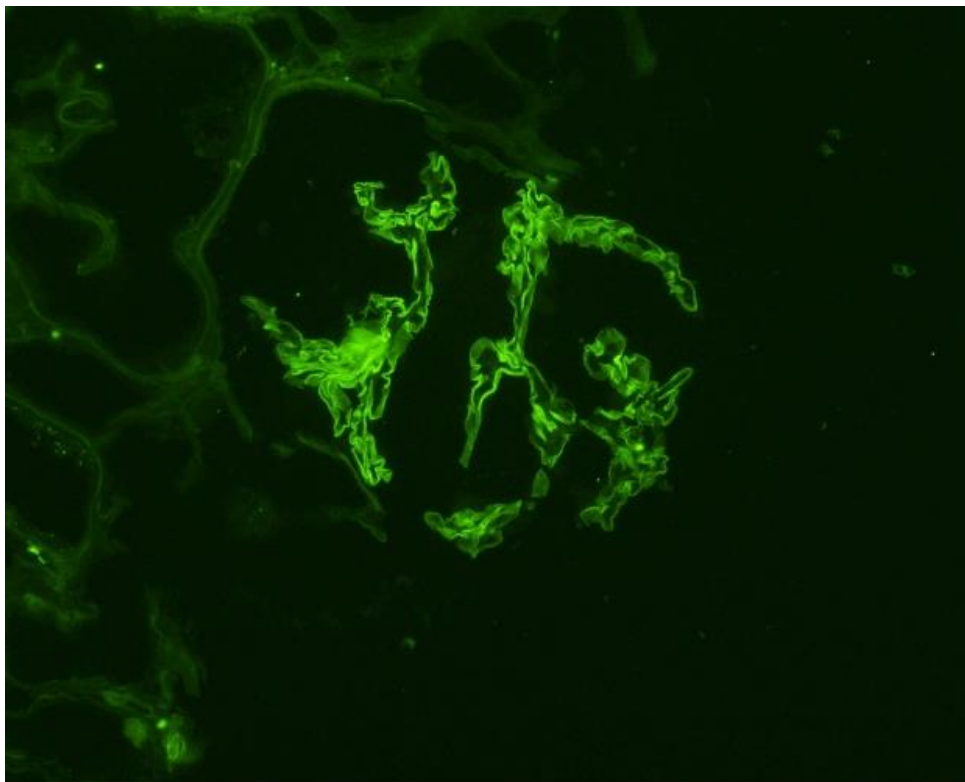


Figura 3: IF depositi IgG (3+) lungo le anse capillari con pattern diffuso, globale, lineare





**Figura 4: IF depositi di catene leggere kappa (2+) lungo le anse capillari con pattern diffuso, globale, lineare**

Tale quadro deponava per una glomerulonefrite proliferativa endocapillare focale con deposizione monoclonale di IgG e catene leggere kappa (PGNMID). Concomitavano lesioni croniche sia tubulo-interstiziali che vascolari.

Alla luce del riscontro istologico di un coinvolgimento renale da deposizione parenchimale di depositi monoclonali IgG Kappa, si rendeva necessaria l'esecuzione della biopsia osteomidollare (BOM) che rivelava componente plasmacellulare midollare 2% con lieve sbilanciamento kappa/lambda.

In accordo con gli Ematologi veniva avviata una terapia specifica mirata alla soppressione del clone plasmacellulare (6 cicli di Bortezomib-Ciclofosfamida-Desametasone), interrotta per gravi complicanze cerebro e cardiovascolari (sindrome coronarica acuta ed ictus emorragico cerebellare).

Alla terapia ematologica specifica veniva affiancata quella di supporto, volta alla correzione dei fattori di progressione del danno renale cronico (ipolipemizzante, antipertensiva), nonché antiproteinurica (Ace-i). Veniva, inoltre, effettuato un follow-up clinico-laboratoristico combinato nefro-ematologico, in regime ambulatoriale.

A distanza di 5 anni si è osservata stabilità del quadro reno-ematologico (Tabella IV).

Hb	13 g/dL
creatinina	2,2 mg/dL
proteinuria	143 mg/die
FLC sieriche:	
kappa	43,6
lambda	24
ratio	1,82
Immunofissazione siero ed urine	negativa

**Tabella IV: Esami di laboratorio dopo 5 anni di follow-up**

## Discussione

Il nostro paziente si presentava con un danno renale acuto ingravescente di difficile interpretazione eziologica. Inizialmente i dati anamnestici ci hanno orientato verso una nefropatia su base ostruttiva, in considerazione del primo episodio di AKI in presenza di anuria.

Nessun dato immunologico supportava una eziologia immuno-mediata del danno renale. Successivamente abbiamo ipotizzato una nefrite tubulo-interstiziale acuta su base immuno-allergica, in considerazione della reazione allergica che aveva preceduto il primo riscontro di alterazione funzionale renale.

Gli esami laboratoristici mirati alla ricerca di una paraproteina (immunofissazione sierica ed urinaria, FLC ratio) risultavano negativi.

Come anche nel nostro caso clinico, nella PGNMID è assai difficile rilevare una componente monoclonale (presente solo nel 30% dei casi) mediante elettroforesi sierica, immunofissazione sierica ed urinaria, FLC ratio [14].

La biopsia renale, che è obbligatoria nei quadri di danno renale acuto o cronico ad eziologia non chiara nel nostro caso ha rivelato, inaspettatamente, una glomerulonefrite proliferativa endocapillare focale a depositi monoclonali (IgG kappa).

La biopsia osteo-midollare, eseguita in un secondo momento, è un passaggio necessario nell'algoritmo diagnostico di una nefropatia a depositi monoclonali, ed ha confermato si trattasse di una forma MGRS, data la presenza di un clone plasmacellulare <10% sbilanciato per catene leggere kappa.

Nella PGNMID il danno renale avviene tipicamente per deposizione glomerulare di immunoglobuline intatte (MIg) a isotipo IgG, con restrizione clonale della catena leggera, di solito kappa (73% dei casi) [14]. Sono descritti in letteratura casi meno comuni di PGNMID-LC, in cui i depositi clonali sono costituiti da sole FLC, o di PGNMID a isotipo IgA o IgM (circa il 10% dei casi) [15]. Il pattern istopatologico più frequente (2/3 casi) è quello membrano-proliferativo, seguito dalla forma proliferativa endocapillare (20-35% dei casi), che abbiamo diagnosticato nel nostro paziente, e dalla mesangio-proliferativa pura (3-13% dei casi) [13]. Esistono, poi, forme rare non proliferative, tra cui il pattern membranoso con restrizione clonale dei depositi (5% dei casi) [16].

La diagnosi della PGNMID si basa sulla presenza, alla immunofluorescenza, di depositi limitati al glomerulo, a sede mesangiale e lungo le anse capillari con pattern granulare di IgG e quasi sempre di C3, meno comunemente di C1q [13]. Importante, ai fini della diagnosi, è caratterizzare la sottoclasse di IgG, poiché si tratta di IgG monotipiche (IgG3). Nel nostro caso ciò non è stato possibile per indisponibilità del reagente nel nostro laboratorio.

La microscopia elettronica, strumento essenziale nella diagnosi differenziale, consente di discriminare tali depositi "non organizzati" dalle forme a depositi organizzati di tipo microtubulare (GN immunotattoide e GN crioglobulinemica tipo 1), molto simili per caratteristiche morfologiche in MO e IF ma diverse per presentazione clinica e prognosi. Nel nostro caso non è stata condotta l'indagine ultrastrutturale per assenza di glomeruli, tuttavia il quadro istologico in microscopia ottica ed immunofluorescenza, l'esordio clinico limitato al rene e l'assenza di una CM sierica ed urinaria sono stati sufficienti alla diagnosi conclusiva di PGNMID.

In accordo con gli Ematologi è stata intrapresa una terapia con agenti anti-Mieloma (Bortezomib based regimen), poiché il clone documentato su tessuto renale era di tipo IgG. Di fatto, quando il clone è tipo IgM il regime terapeutico di scelta si basa su anticorpi monoclonali anti CD20 diretti contro un precursore clonale B linfocellulare [17].

La decisione di intraprendere una terapia ematologica mirata a sopprimere il clone produttore di MIg nefrotossiche si basa su una valutazione olistica, che tiene conto della fragilità del paziente, delle sue comorbidità e dell'entità del danno renale cronico in termini di fibrosi tubulo-interstiziale e di glomerulosclerosi. Le MGRS sono, infatti, condizioni non fatali, la cui terapia è volta a preservare la funzione renale, lì dove in condizioni sistemiche come la AL amiloidosi la terapia è invece salvavita [7]. Nello specifico della PGNMID l'indicazione ad iniziare una terapia aggressiva riguarda i casi di sindrome nefrosica, flare nefritico, GFR <20 ml/min ed eleggibilità a trapianto di rene, nonché in quelli con rapido declino della funzione renale, come nel nostro paziente.

Da quanto emerge dai pochi dati riportati in letteratura, che includono casistiche limitate, la chemioterapia (Rituximab/Bortezomib) adattata al clone sottostante o, in assenza di un clone documentabile, impostata empiricamente, consente di ottenere un recupero funzionale renale [17–18].

Nel nostro caso clinico, il follow-up a 5 anni ha documentato una assoluta stabilità sia sul piano ematologico che su quello nefrologico, in termini di filtrato glomerulare e proteinuria/24 ore, nonostante il paziente non abbia concluso i cicli di chemioterapia.

In assenza di un clone identificabile, il monitoraggio della risposta renale ed ematologica risulta complesso, poichè si basa sulle variazioni del filtrato glomerulare, della proteinuria 24 ore (parametri che possono però essere influenzati da altri fattori eziologici), sul FLC ratio.

In conclusione, la PGNMID rappresenta una sfida sia diagnostica che terapeutica. Sarebbe pertanto auspicabile la ricerca di nuove tecniche diagnostiche per rilevare i piccoli cloni nefropatogeni e di nuovi marcatori di risposta terapeutica.



## BIBLIOGRAFIA

1. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med* 2021 May 20; 384(20):1931-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810907>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 Nov; 15(12):e538-48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Bridoux F, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney intern* 2015 Apr; 87(4):698-711. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.408>
4. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006 Oct 15; 108(8):2520-30. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-001164>
5. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012 Nov 22; 120(22):4292-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-445304>
6. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019 Jan; 15(1):45-59. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>
7. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013 Nov 21; 122(22):3583-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-495929>
8. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011 Jun; 79(12):1289-301. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.94>
9. Leung N, Drosou ME, Nasr SH. Dysproteinemias and Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 Jan 6; 13(1):128-39. <https://doi.org/10.2215/CJN.00560117>
10. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016 Mar; 25(2):127-37. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000201>
11. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 Sep; 20(9):2055-64. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009010110>
12. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004 Jan; 65(1):85-96. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x>
13. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015 May; 90(5):587-96. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.024>
14. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Jan 25; 36(2):208-15. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz176>
15. Nasr SH, Larsen CP, Sirac C, et al. Light chain only variant of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits is associated with a high detection rate of the pathogenic plasma cell clone. *Kidney Int* 2020 Mar; 97(3):589-601. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.10.025>
16. Komatsuda A, Masai R, Ohtani H, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Dec; 23(12):3888-94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn363>
17. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018 Jul; 94(1):199-205. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.020>
18. Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jul; 6(7):1609-16. <https://doi.org/10.2215/CJN.10611110>