

Sindrome nefrosica e insufficienza renale rapidamente progressiva in paziente con componente monoclonale: un caso clinico (seconda parte)

In Depth Review

Claudia Lopez¹, Marica Giliberti¹, Di Leo Vincenzo¹, Adriano Montinaro¹, Adele Mitrotti^{1,2}, Michele Rossini¹, Loreto Gesualdo¹

1 Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianti dell'Area Ionica (DiMePre-J), Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italia

2 Divisione di Nefrologia e Dialisi, Mater Dei Hospital, Bari, Italia

Corrispondenza a:

Adele Mitrotti

E-mail: a.mitrotti83@gmail.com

Il caso in breve

Nello scorso numero del Giornale Italiano di Nefrologia è stato presentato il caso di una donna caucasica di 53 anni con sindrome nefrosica, insufficienza renale cronica e anemia. Nel corso del ricovero presso la UOC di Nefrologia del Policlinico di Bari venivano eseguiti approfondimenti diagnostici che documentavano la presenza di una componente monoclonale IgG λ all'elettroforesi sierica, associata a proteinuria di Bence Jones λ e alla rilevazione urinaria di IgG λ completa. Alla luce del quadro clinico-laboratoristico, si eseguiva biopsia renale.

Interpretazione dei reperti bioptici

Riprendiamo le immagini presentate nel precedente numero, integrandole con la descrizione dei principali reperti osservati.

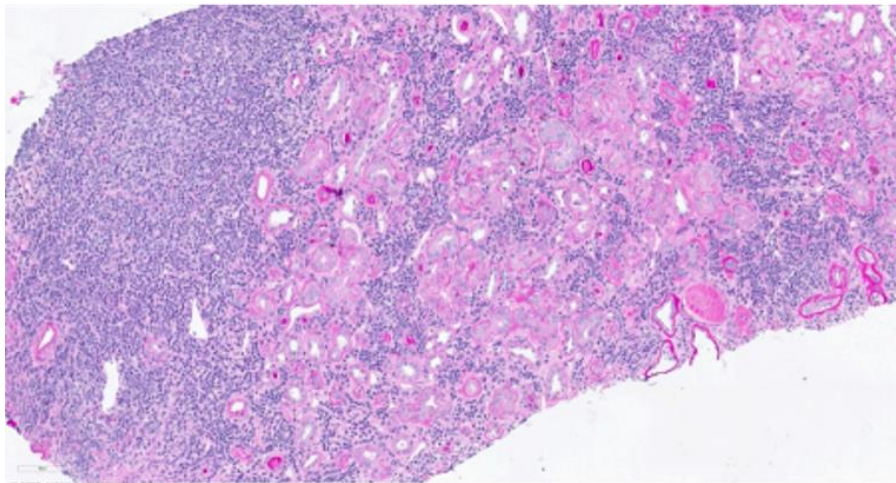


Figura 1. Microscopia Ottica – Colorazione PAS (Periodic Acid–Schiff). Diffuso infiltrato interstiziale costituito da piccole cellule monomorfe con nucleo rotondeggiante e scarso citoplasma, verosimilmente linfociti, che comprimono il comparto tubulare.

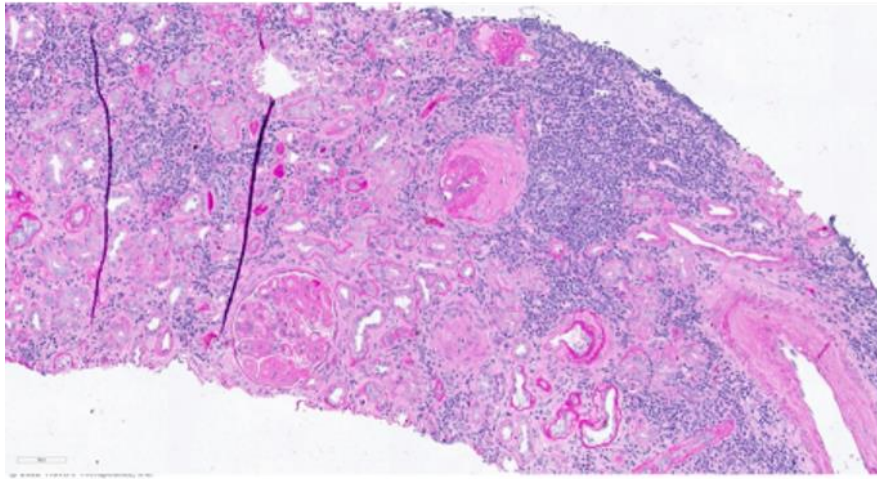


Figura 2. Microscopia Ottica – Colorazione PAS (Periodic Acid–Schiff). A piccolo ingrandimento si osservano alcuni glomeruli globalmente sclerotici, i restanti presentano aspetto proliferativo mesangiale ed endocapillare con pattern lobulato tipico delle glomerulonefriti membranoproliferative. Campionata un’arteria del calibro di una interlobulare affetta da moderato ispessimento fibrotico intimale.

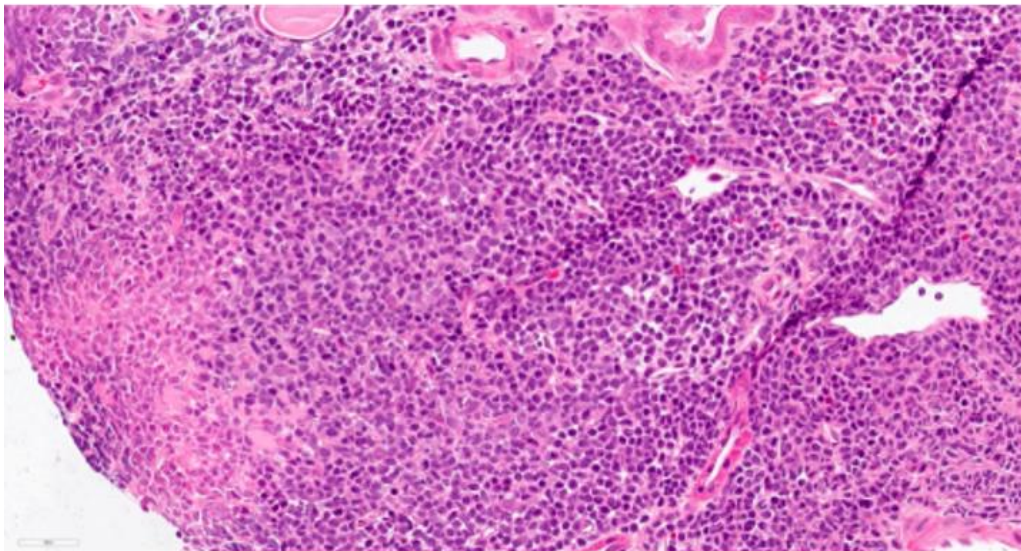


Figura 3. Microscopia Ottica – Colorazione PAS (Periodic Acid–Schiff). Infiltrato monomorfo di piccoli linfociti.

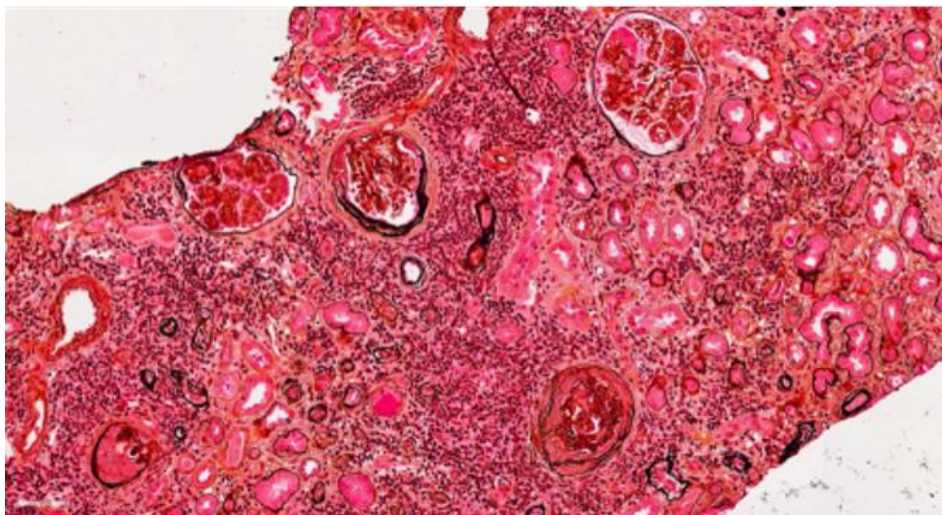


Figura 4. Microscopia Ottica – Impregnazione argentea secondo Jones.

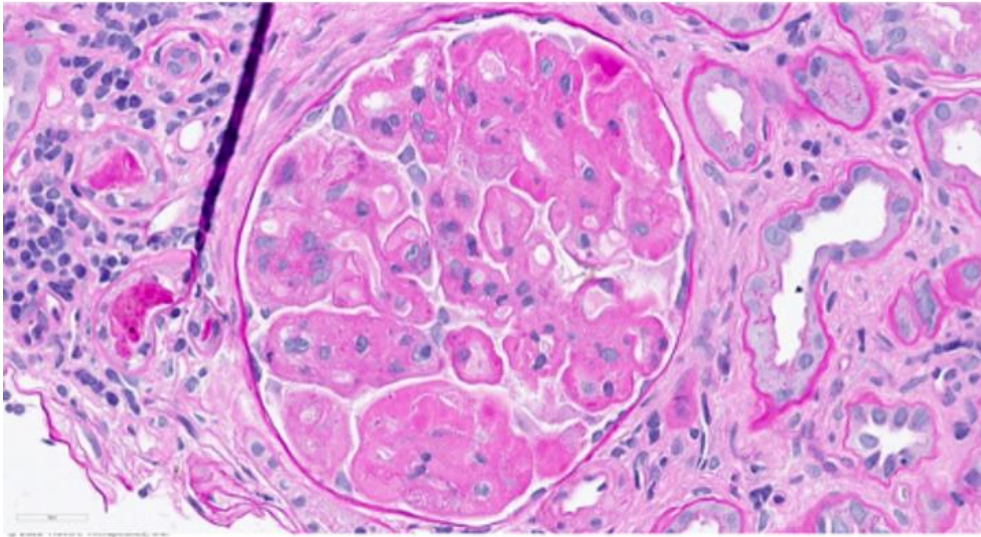


Figura 5. Microscopia Ottica – Colorazione PAS (Periodic Acid-Schiff). Diffuso e globale incremento della matrice e cellularità mesangiale di grado severo associato a formazione di doppi contorni delle MB glomerulari per la presenza di depositi proteici ed interposizione cellulare nello spazio subendoteliale. Pattern di danno glomerulare membrano-proliferativo.

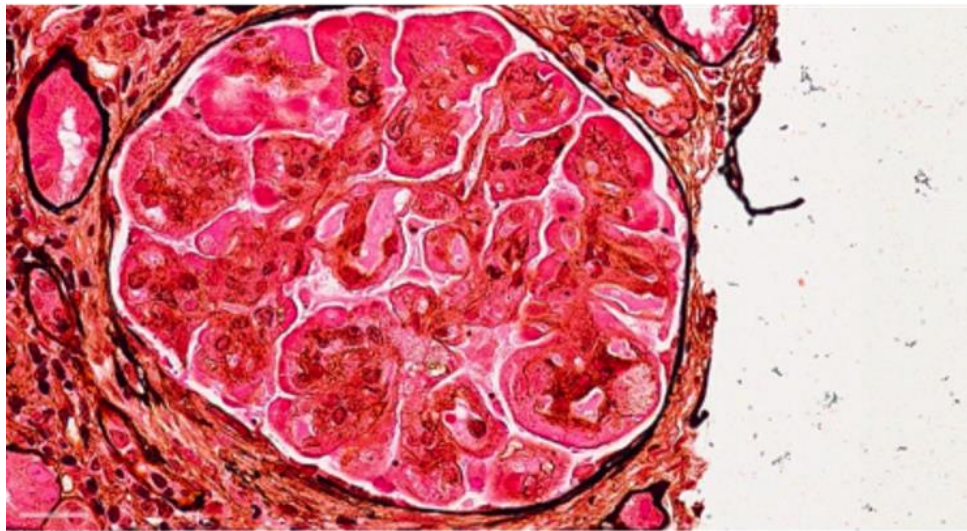


Figura 6. Microscopia Ottica – Impregnazione argentea secondo Jones. Pattern membranoproliferativo.

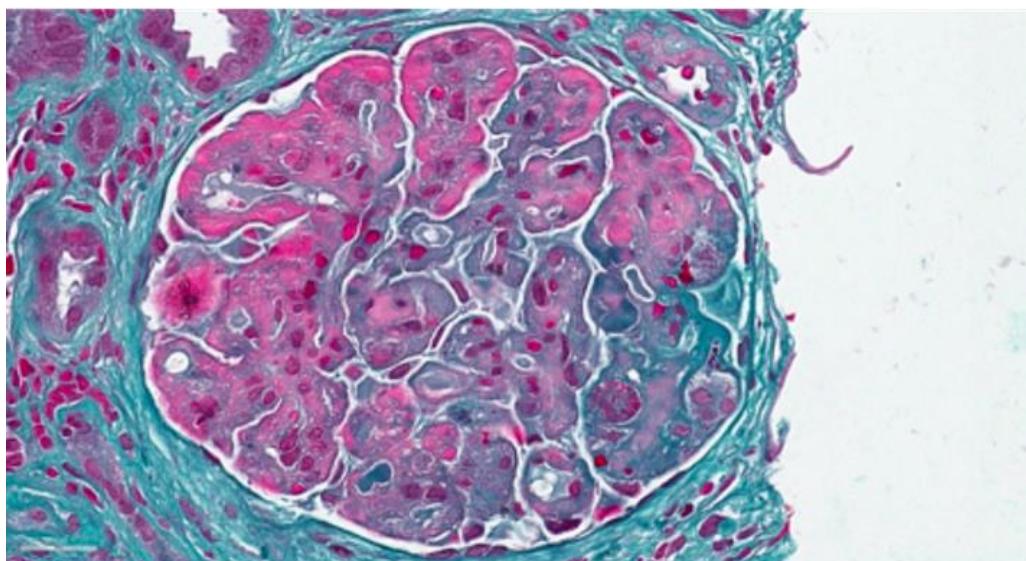


Figura 7. Microscopia Ottica – Colorazione Tricromica di Masson.

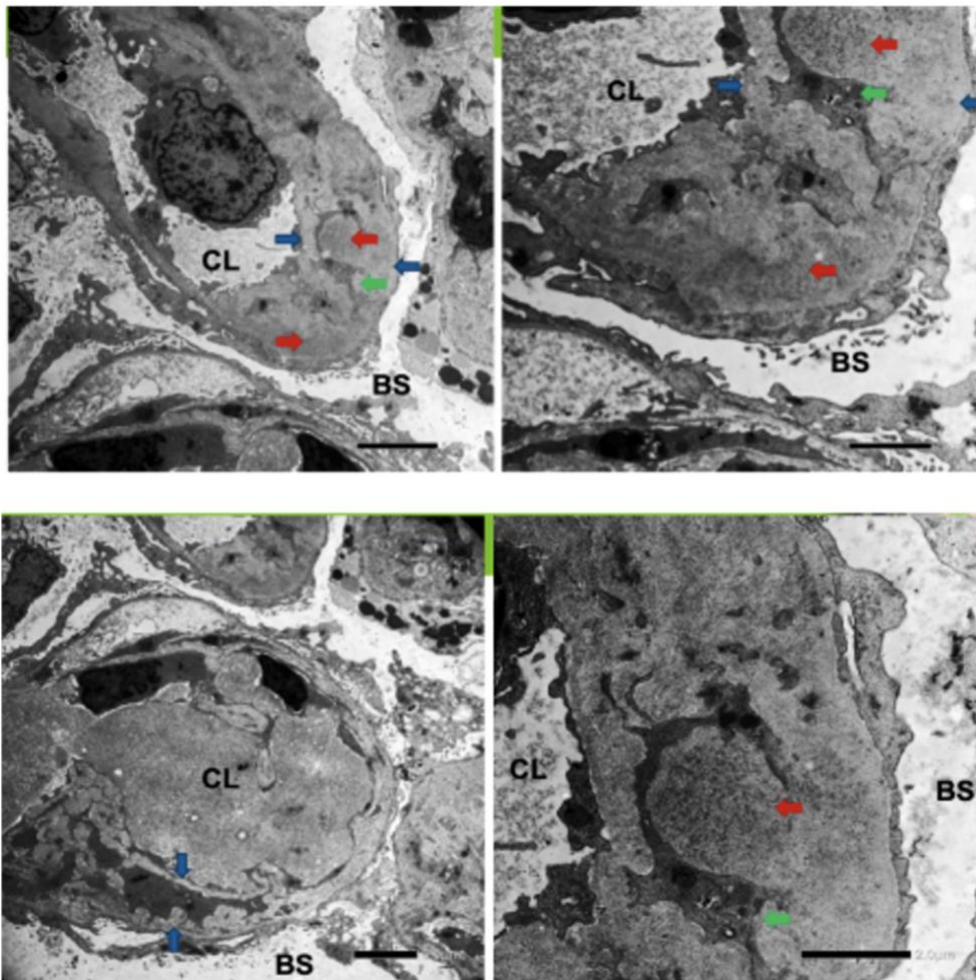


Figura 8. Microscopia elettronica. Depositi organizzati microtubulari.

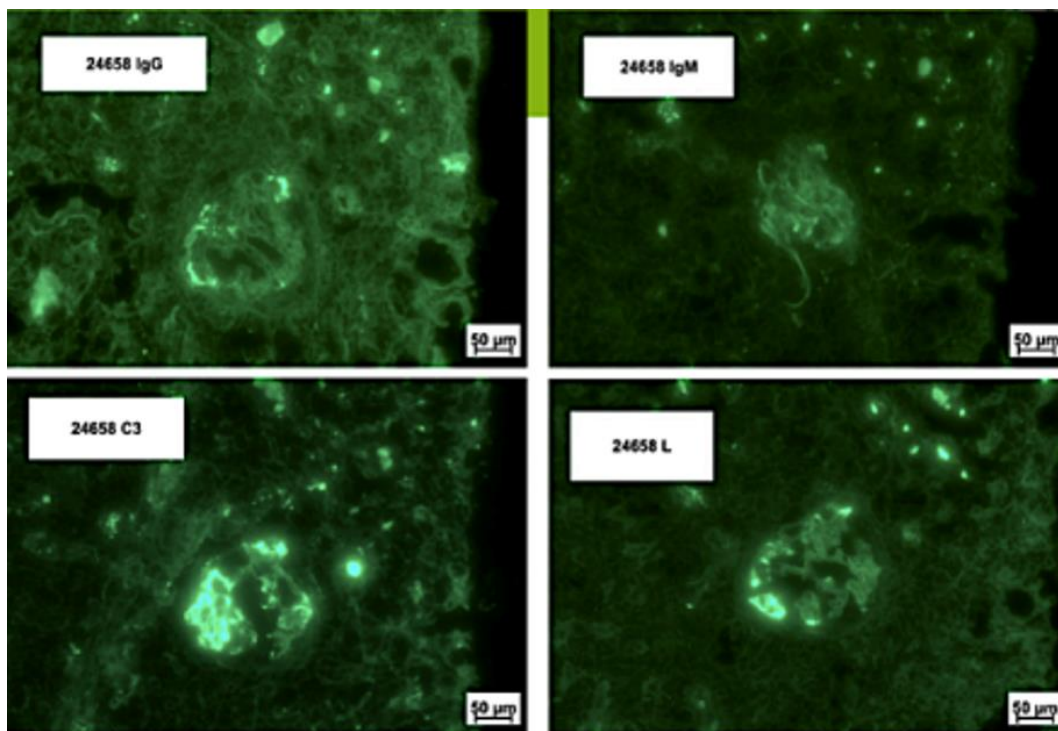


Figura 9. Immunofluorescenza. Depositi di IgG, catene Lambda e C3, granulari grossolani in sede mesangiale e parietale irregolare.

La biopsia renale mostra: due frustoli di parenchima corticale renale contenenti fino a 10 glomeruli per sezione, 3 dei quali globalmente sclerotici. I restanti presentano diffuso

incremento della matrice e della cellularità mesangiale. Si osservano aspetti diffusi e globali di doppio contorno delle membrane basali capillari per interposizione cellulare associata alla presenza di abbondanti depositi di materiale proteico, questi ultimi evidenti anche in aree mesangiali e in forma di “pseudo trombi” nel lume di qualche capillare. È presente un diffuso infiltrato linfocitario con aspetti addensati e monomorfi evidente in oltre l’80% del parenchima. Si riscontra fibrosi interstiziale associata ad atrofia tubulare evidente nel 60% del parenchima, e fibrosi intinale di grado moderato della parete dei vasi arteriosi del calibro delle arterie interlobulari.

Diagnosi

La diagnosi istologica è di glomerulonefrite membrano-proliferativa con depositi organizzati microtubulari e infiltrazione linfomatosa. L’immunofluorescenza documenta depositi di IgG, catene Lambda e C3, granuli grossolani in sede mesangiale e parietale irregolare. La diagnosi conclusiva è di glomerulopatia immunotattoide.

Iter diagnostico e gestione clinica

Alla luce del riscontro agli esami ematochimici di componente monoclonale IgG lambda e della presenza di catene leggere libere all’immunofissazione, veniva eseguita, su indicazione ematologica, la tipizzazione linfocitaria. Alla tipizzazione i linfociti B (CD19+) risultavano pari al 39% del totale (range di riferimento 5–22%) e mostravano restrizione per la catena leggera lambda; risultavano positivi per CD5, CD20, CD22, CD23 e CD200, parzialmente positivi per CD43 e FMC7, e negativi per CD10, CD11c, CD38 e CD79b.

In collaborazione con i colleghi della UOC di Ematologia del Policlinico si decideva quindi di procedere all’esecuzione di biopsia osteomidollare, che documentava un midollo emopoietico con infiltrazione dell’85% da parte di elementi linfoidi di piccole dimensioni, positivi all’immunistochemica per CD5, CD20 e CD23 e negativi per ciclina D1, CD10 e bcl6. Nel complesso il quadro immuno-morfologico risultava compatibile, in prima istanza, con localizzazione osteomidollare di linfoma non-Hodgkin di possibile derivazione dai B-linfociti periferici, tipo leucemia linfocitica cronica/piccolo linfoma linfocitico (CLL/SLL).

Durante la degenza veniva eseguita TC total body con finestra ossea, che non evidenziava lesioni ossee riferibili alla patologia di base; si riscontravano tuttavia numerose linfadenomegalie in sede angolo-mandibolare, laterocervicale, sovraclaveare e ascellare bilateralmente, nonché in sede mediastinica, con adenopatia maggiore in sede sovraclaveare sinistra di diametro pari a 2,8 cm. Si documentava inoltre splenomegalia con lunghezza di circa 17 cm e ulteriori linfadenomegalie nei linfocentri addominali, retroperitoneali e in sede inguinale bilaterale. In corrispondenza della linfadenomegalia inguinale sinistra veniva eseguita agobiopsia linfonodale ecoguidata, che evidenziava un quadro compatibile con linfoma non-Hodgkin linfocitico, con positività per CD20, CD5 e bcl2, CD23 positivo/negativo, negatività per ciclina D1, CD3, bcl6 e CD10, e indice proliferativo Ki67 pari al 15–20%.

Nel corso del ricovero veniva impostata terapia di supporto con antipertensivi, diuretici ed eritropoietina.

La paziente veniva dimessa a fine dicembre 2024 e affidata a un follow-up ambulatoriale ematologico.

Nel gennaio 2025, in seguito a valutazione ematologica ambulatoriale con esami ematochimici indicativi di severo peggioramento della funzione renale, la paziente veniva sottoposta a un secondo ricovero presso la UOC di Nefrologia. All’ingresso i parametri vitali risultavano nella

norma con PA 127/80 mmHg, FC 88 bpm e TC 36,0 °C, all'esame obiettivo presenza di edemi declivi improntabili bilateralmente. Gli esami ematochimici mostravano sCr 5,44 mg/dL con eGFR 8 ml/min/1,73 m² e albumina sierica (s-Alb) 3,1 g/dL. All'esame delle urine si confermava sedimento attivo con >40 emazie per campo ad alto ingrandimento (GRC/HPF) e 5–10 leucociti per campo (WBC/HPF), con urinocoltura negativa. Venivano ripetute sierologie HIV, HBV e HCV, risultate negative, e si confermava Quantiferon positivo. Durante la degenza, per la scarsa risposta alla terapia medica conservativa e l'ulteriore incremento della creatinina sierica fino a valori di 6 mg/dL in associazione a sovraccarico idrico, veniva posta indicazione al posizionamento di catetere venoso centrale giugulare per emodialisi; la paziente veniva pertanto sottoposta a due sedute emodialitiche in attesa del ricovero presso la UOC di Ematologia per l'avvio della terapia specifica. In tale contesto veniva praticata terapia steroidea preparatoria e avviata profilassi con isoniazide.

All'inizio di febbraio 2025, la paziente veniva trasferita presso la UOC di Ematologia per il proseguimento dell'iter terapeutico, con avvio del protocollo di trattamento con Obinutuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD20, e Venetoclax, inibitore di BCL-2.

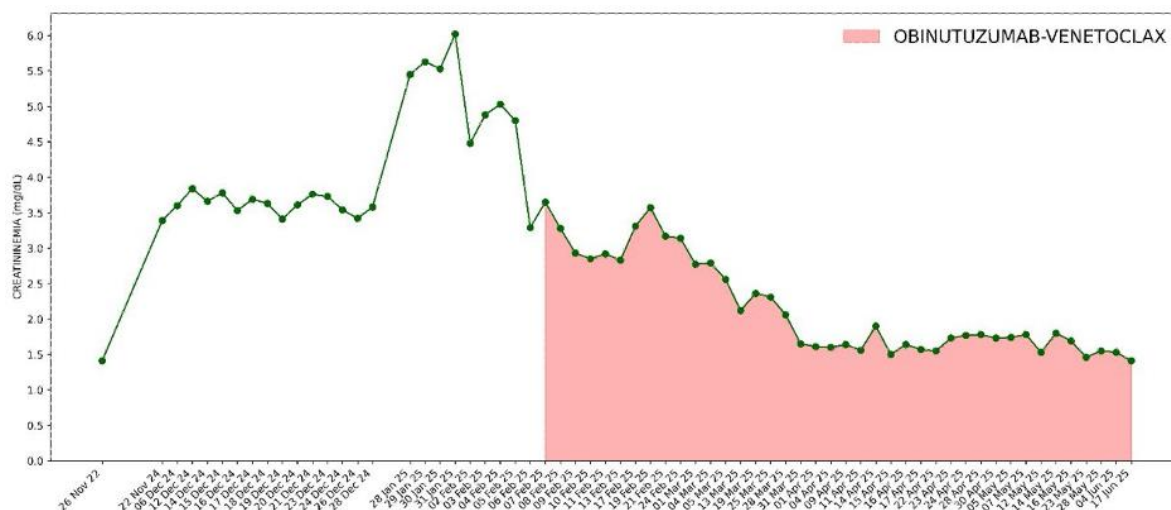


Figura 10. Andamento temporale della creatininemia dai primi dati anamnestici disponibili fino a giugno 2025. A febbraio 2025 è stata avviata terapia con Obinutuzumab e Venetoclax.

Il grafico documenta come l'avvio della terapia con Obinutuzumab e Venetoclax abbia determinato una progressiva riduzione dei valori sierici di creatinina, con concomitante recupero della funzione renale, tale da consentire la sospensione del trattamento emodialitico.

La paziente è attualmente in follow-up ambulatoriale congiunto presso le UOC di Ematologia e di Nefrologia del Policlinico di Bari.