

SINDROME NEFROSICA COME PRIMA PRESENTAZIONE DI UN TIMOMA MALIGNO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

Antonio Federico, Maria Giuseppina Merletti, Eliana Lisi, Francesco De Finis, Giovanni Trivelli, Franco Sopranzi

Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, Macerata

Nephrotic syndrome as first presentation of malignant thymoma: description of a clinical case

Thymoma is a rare neoplasm originating from thymic epithelial cells. It is associated with paraneoplastic syndromes and a severe form of immunodeficiency. Kidney involvement is rare. We report the case of a 66-year-old woman affected by nephrotic syndrome and kidney failure. A diagnosis of thymoma was made after several months of hemodialysis. Numerous comorbidities made specific treatment impossible and the patient died one year after the diagnosis of thymoma.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Minimal-change glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Nephrotic syndrome, Thymoma

PAROLE CHIAVE:

Glomerulonefrite a lesioni minime, Glomerulosclerosi focale e segmentaria, Sindrome nefrosica, Timoma

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Federico
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Civile Macerata
Via S. Lucia 2
62100 Macerata
e-mail:
federicoantonio1@gmail.com

INTRODUZIONE

Il timo è un organo mediastinico che raggiunge il suo massimo sviluppo durante la pubertà e che con il progredire dell'età va incontro ad involuzione. È suddiviso in una zona corticale esterna e una midollare interna. La zona corticale è composta da un agglomerato di linfociti T, la midollare, è meno popolata da queste cellule. In quest'ultima si trovano i corpuscoli di Hassal, formati da cellule epiteliali, la cui funzione non è ancora chiara. In tutto il tessuto timico si trovano cellule epiteliali (stroma timico), macrofagi, cellule dendritiche. Quest'organo riveste un ruolo centrale nei meccanismi di immunità cellulo-mediata: in esso, infatti, avviene la differenziazione linfocitaria in due sottopopolazioni specializzate: T-Helper e T-citotossici. Il timoma rappresenta la più comune neoplasia del timo ed è caratterizzato da una notevole associazione con sindromi paraneoplastiche (Tab. I), che includono patologie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, polmiosite, miocardite, sindrome di Sjogren, rettocolite ulcerosa, tiroidite di Hashimoto, artrite reumatoide, sarcoidosi,

sclerodermia), endocrine (morbo di Addison, ipertiroidismo iperparatiroidismo, panipopituitarismo), ematologiche (aplasia eritroide, ipogammaglobulinemia, sindrome da deficit delle cellule T, pancitopenia, eritrocitosi, trombocitopenia amegacariocitica), neuromuscolari (miastenia gravis, sindrome di Lambert-Eaton, distrofia miotonica, miosite), altre patologie (osteoartrite polmonare ipertrofica, sindrome nefrosica, pemfigo, candidiasi muco-cutanea cronica) (1), e una severa forma di immunodeficienza (Sindrome di Good) (2, 3).

La sindrome nefrosica è una nota manifestazione sistemica delle malattie neoplastiche. Nel 70% circa delle sindromi nefrosiche associate a neoplasie, la biopsia renale rivela la presenza di una glomerulonefrite membranosa o di una glomerulonefrite a lesioni minime (4). In corso di timoma, anche se raramente, si può verificare un coinvolgimento renale con la comparsa di sindrome nefrosica (5).

CASO CLINICO

Donna caucasica di 66 anni, afferiva in Nefrologia per la presenza di stato anasarcatrico con incremento ponderale di circa 10 kg. La paziente aveva goduto di un discreto benessere fino al mese precedente, quando aveva notato la comparsa di importanti edemi diffusi agli arti inferiori ed al volto, in progressivo peggioramento.

Nell'anamnesi patologica remota: tonsillectomia a 30 anni, appendicectomia a 33 anni, gozzo multinodulare con componente tiroiditica (tiroidite di Hashimoto) trattata con levotiroxina, fibrillazione atriale cronica in terapia con digossina, indobufene e impianto di pacemaker.

Gli esami ematochimici all'ingresso in reparto mostravano: BUN 44 mg/dL, creatinemia 1.46 mg/dL, clearance della creatinina 36 mL/min, VES 71 mm/h, colesterolemia totale 416 mg/dL, colesterolo HDL 62 mg/dL, trigliceridemia 300 mg/dL, proteine totali 4.6 g/dL (albumina 36.1%-1.66 g/dL, α 2-globuline 27.4%-1.26 g/dL, β 1-globuline 13.7%-0.63 g/dL), IgG 282 mg/dL (v.n. 840-660 mg/dL), C4 15.8 mg/dL (v.n. 18-59 mg/dL). Markers neoplastici: Ca 19.9 55.1 UI/mL (v.n. 0-35 UI/mL), Ca 125 97.8 UI/mL (v.n. 0-35 UI/mL), TPA 138 UI/L (v.n. 0-70 UI/L). Proteinuria 8.945 mg/24 h, indice di Cameron 0.17. Negativa la ricerca di ANA, ANCA, FR, crioglobuline, AMA, ASMA, ENA, ICC. Assenza di banda monoclonale. All'esame urine presenza di proteinuria >300 mg/dL e microematuria (++) . L'ecografia addominale eseguita all'ingresso in Ospedale, era negativa ed evidenziava reni di dimensioni regolari con quota parenchimale ben rappresentata senza dilatazione delle cavità calico-pieliche né immagini riferibili a calcoli.

Gli esami strumentali eseguiti durante il ricovero e volti ad escludere una patologia neoplastica, (clisma opaco, EGDS, Rx torace, Rx mammografia, TC torace e addome) risultavano negativi.

La paziente veniva sottoposta a biopsia renale per via percutanea sotto guida ecografica. Nel frustolo allestito per la microscopia ottica erano presenti 17 glomeruli dei quali 2 sclerojalini; nei restanti si osservava un modesto aumento della matrice mesangiale. Non erano evidenti significative alterazioni dei contorni delle membrane basali. L'epitelio tubulare a livello dei tubuli contorti prossimali era ridotto di altezza ed era presente anche atrofia di alcuni tubuli. Negativa la ricerca di amiloide.

All'immunofluorescenza non si osservavano depositi di IgA, IgG, C1q e fibrinogeno a livello glomerulare, mentre si notava la presenza di IgM e C3 a livello della membrana basale e del mesangio.

Alla microscopia elettronica erano presenti 3 glome-

TABELLA I - SINDROMI PARANEOPLASTICHE ASSOCIATE A TIMOMA

AUTOIMMUNI

Lupus Eritematoso Sistemico
Polimiosite
Miocardite
Sindrome di Sjogren
Rettocolite Ulcerosa
Tiroidite di Hashimoto
Artrite Reumatoide
Sarcoidosi
Sclerodemia

ENDOCRINE

Morbo di Di Addison
Ipertiroidismo
Iperparatiroidismo
Panipopituitarismo

EMATOLOGICHE

Aplasia Eritroide
Ipogammaglobulinemia
Sindrome da deficit delle cellule T
Pancitopenia
Eritrocitosi
Trombocitopenia Amegacariocitica

SINDROMI NEUROMUSCOLARI

Miastenia Gravis
Sindrome di Lambert-Eaton
Distrofia Miotonica
Miosite

MISCELLANEA

Osteoartropatia Polmonare Ipertrofica
Sindrome Nefrosica
Pemfigo
Candidiasi Muco-cutanea cronica

ruli nei quali si notava la sub-totale fusione pedicellare, l'attivazione dell'epitelio capsulare e l'incremento della matrice mesangiale con presenza di alcune fibrille collagene nel mesangio. Nelle anse capillari si osservavano granulociti neutrofili, linfociti e monociti. Erano presenti inoltre cilindri jalini nel lume tubulare e una diffusa vacuolizzazione delle cellule dei tubuli prossimali. Lieve infiltrato interstiziale; slaminamento della membrana elastica di un'arteriola. Il quadro deponeva per una glomerulonefrite a lesioni minime

o per una forma iniziale di glomerulosclerosi focale segmentaria.

Veniva eseguita una terapia con restrizione sodica e idrica, ACE-inibitore a basso dosaggio, diuretici, statina e steroide (prednisone 1 mg/kg/die).

Durante la degenza si assisteva ad un progressivo drammatico deterioramento della funzionalità renale, con incremento della proteinuria (15 g/24 h) e successiva contrazione della diuresi fino all'anuria con dispnea e scompenso cardiaco. Si decideva a questo punto di posizionare un catetere venoso centrale femoro-cavale destro e veniva iniziato il trattamento emodialitico.

La radiografia del torace, negativa al momento del ricovero, in quella fase mostrava la presenza di polmonite apicale destra con versamento pleurico bilaterale, confermata alla TC torace, mentre una scintigrafia escludeva l'embolia polmonare. Pertanto sia a causa del focolaio polmonare che per la comparsa di grave scompenso glico-metabolico che richiedeva terapia insulinica, la terapia steroidea veniva gradualmente ridotta fino alla sospensione. Dopo risoluzione della polmonite la paziente veniva dimessa in trattamento emodialitico cronico che proseguiva senza ulteriori complicazioni cliniche. Successivamente, circa 2 mesi dopo, veniva allestita una fistola artero-venosa in sede distale sinistra.

Tre mesi dopo per malfunzionamento della fistola artero-venosa distale sinistra, pur in assenza di patologia trombotica, come dimostrava l'eco-color-Doppler veniva posizionato un catetere venoso centrale a permanenza in sede giugulare interna destra. In seguito, veniva tentata una revisione chirurgica della FAV distale sinistra di cui la paziente era portatrice ma i vasi ispezionati non risultavano più idonei per una prossimalizzazione. Qualche mese dopo si procedeva pertanto, al confezionamento di una nuova fistola artero-venosa in sede distale destra, ben funzionante che consentiva la rimozione del catetere venoso centrale a permanenza.

Un anno dopo comparsa di edema a mantellina e turgore giugulare, associato a tosse e dispnea. La TC del torace e del mediastino escludeva formazioni occupanti spazio, ma evidenziava trombosi completa della cava superiore e giugulare interna destra. Il chirurgo vascolare ritenendo che tale complicanza fosse secondaria a pregresso cateterismo della vena, consigliava terapia anticoagulante che determinava un miglioramento del quadro clinico.

Dopo pochi mesi veniva eseguita una nuova TC toracica per comparsa di tosse persistente e dispnea che evidenziava la presenza di un nodulo polmonare basale sinistro, piccoli linfonodi epiaortici nel mediastino medio, massa di 3.5 cm a livello mediastinico anteriormente all'aorta sospetta per timoma (Fig. 1).

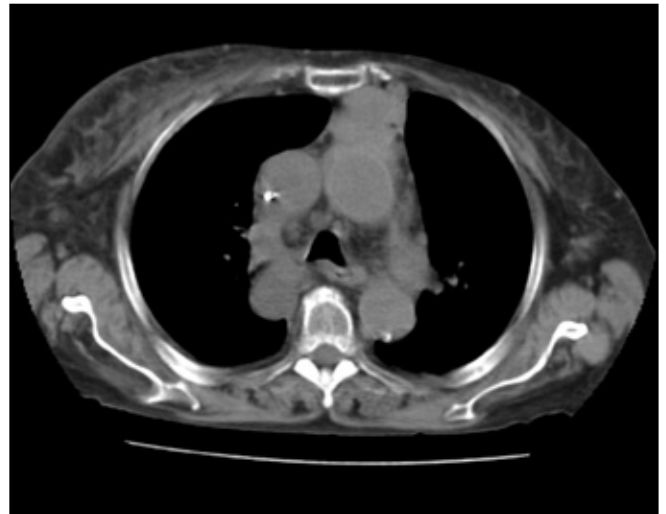


Fig. 1 - TC torace. Tumefazione del mediastino anteriore compatibile con timoma.

L'esame PET mostrava un iperaccumulo patologico a livello del mediastino, anteriormente all'aorta, con interessamento a colata del mediastino anteriore in sede paramediana destra, associato ad ipercaptazione pericardica laterale destra.

Veniva effettuato agoaspirato della massa. All'esame citologico presenza di numerosi elementi linfocitosimili e cellule più grandi di aspetto epitelioide e con ampio citoplasma. Tale quadro orientava verso la diagnosi di lesione proliferativa del mediastino a partenza dal timo.

In considerazione della presenza di numerose comorbidità, dell'impossibilità di un trattamento chirurgico radicale, per lo stato ormai avanzato della patologia, e non potendo effettuare chemioterapia e una terapia radiante sul mediastino per la presenza del pacemaker, si optava per un trattamento palliativo con analoghi della somatostatina.

La patologia neoplastica progrediva con la comparsa di numerose lesioni ripetitive a livello osseo e polmonare con versamenti pleurici recidivanti. Il decesso della paziente si verificava dopo circa un anno dalla diagnosi di timoma.

DISCUSSIONE

Il timoma è una neoplasia che origina dalle cellule epiteliali timiche e rappresenta nell'adulto il 20% di tutti i tumori del mediastino. Nel 90% dei casi origina a livello del mediastino anteriore e raramente si presenta a livello pleurico o polmonare. Si accompagna spesso, circa nel 40% dei casi descritti, a differenti sindromi paraneoplastiche (6), e ad una severa

forma di immunodeficienza nota come Sindrome di Good. Altri tumori, anche se meno frequenti, possono provenire da quest'organo, come il carcinoma timico, i carcinoidi timici, i tumori a cellule germinali, ed i linfomi. L'incidenza del timoma è simile nei maschi e nelle femmine, l'età di comparsa è piuttosto varia, anche se c'è un picco tra la terza e la quarta decade di vita (7). Non sono noti fattori di rischio. Per lo più questi tumori vengono diagnosticati occasionalmente in soggetti asintomatici; altri pazienti presentano segni e sintomi dovuti direttamente alle dimensioni della neoplasia e agli effetti sugli organi adiacenti (dolore toracico, dispnea, tosse, paralisi del nervo frenico, trombosi della vena cava superiore, disfagia, disfonìa per infiltrazione del nervo ricorrente, tachiaritmie sopraventricolari, febbre, anoressia, calo ponderale, sudorazione notturna), o alla comparsa di una sindrome paraneoplastica. I timomi sono associati a varie sindromi paraneoplastiche, generalmente di natura autoimmune (8, 9). Si ritiene che le malattie autoimmuni correlate a timoma siano determinate da induzione di cloni cellulari T auto-immuni, nel tessuto timico neoplastico o a soppressione di cellule T regolatrici che controllano la risposta immunitaria (10). La *Myasthenia Gravis* è la più comune di queste, e si ritrova in circa il 45% dei pazienti con timoma. L'aplasia eritroide (*Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) e l'ipogammaglobulinemia si ritrovano in circa il 5-10% dei pazienti. Altre condizioni, come la polimiosite, il Lupus Eritematoso Sistemico, l'artrite reumatoide, la tiroidite, la colite ulcerosa, sono state descritte in pazienti con timoma ma sono meno frequenti. Altri studi hanno descritto la presenza contemporanea di altri tumori secondari al timoma (11).

La sindrome di Good è una forma di ipogammaglobulinemia secondaria a timoma, quasi tutti i pazienti hanno livelli ridotti di IgG, IgA e IgM sieriche (12). L'incidenza dell'ipogammaglobulinemia oscilla tra il 6% e l'11% (8, 9). Si tratta di una malattia a patogenesi non definita, anche se ci sono alcune evidenze che supportano l'ipotesi che il difetto principale possa essere nel midollo osseo con arresto dello sviluppo delle cellule pre-B, e alterata maturazione dei precursori linfoidi. Due sono le teorie proposte per spiegare l'associazione tra timoma e deficit dell'immunità umorale. La prima ipotesi sostiene che vi siano alcune citochine secrete dalle cellule dello stroma midollare in grado di influenzare la maturazione delle cellule T e delle cellule B. In un modello animale murino, è stato dimostrato che le cellule dello stroma midollare timico, sono in grado di produrre una citochina detta limitina, che inibisce la maturazione e differenziazione dei precursori delle cellule B (13). La seconda ipotesi si basa sul fatto che nei pazienti con timoma si verifica frequentemente la produzione di autoanti-

corpi che sopprimono direttamente o indirettamente lo sviluppo della linea eritroide (14). L'incubazione di linfociti T provenienti da pazienti con sindrome di Good, con linfociti B provenienti da individui normali, sopprime la produzione di immunoglobuline ed inibisce la maturazione dei linfociti pre-B (15, 16). I pazienti con sindrome di Good vanno incontro a numerose infezioni, le più comuni sono quelle polmonari da batteri capsulati. Il quadro clinico osservato è simile a quello evidenziato nei pazienti con immunodeficienza comune variabile (CVID, *common variable immune deficiency*) (17). Frequenti possono essere le infezioni del tratto genito-urinario, della cute e da citomegalovirus. Sono state descritte anche infezioni da herpes simplex, varicella zoster, e polmonite da *Pneumocystis carinii*. Inoltre nei pazienti con sindrome di Good, così come nei pazienti con timoma, è frequente la presenza di patologie autoimmuni (*myasthenia gravis*, aplasia eritroide, anemia perniziosa, diabete mellito e trombocitopenia idiopatica) (18).

La sindrome nefrosica è una manifestazione paraneoplastica relativamente frequente, ma la sua associazione con il timoma è piuttosto rara, la prima è stata descritta nel 1980 da Posner et al. (10).

In uno studio di Karras et al. (6) che revisionava 21 casi clinici, la diagnosi di timoma precedeva quella di nefropatia in 11, mentre in 5 casi la diagnosi di nefropatia precedeva il timoma, e in altri 5 casi la diagnosi è stata contemporanea. Nel lavoro di Karras la patologia renale era riferibile nel 56% dei casi a glomerulonefrite a lesioni minime, nel 21% a glomerulonefrite membranosa, nel 7% a glomerulonefrite proliferativa extracapillare, nel 7% a nefrite lupica, nel 2% a glomerulosclerosi focale e segmentaria e nel 2% a microangiopatia trombotica. Nello stesso studio veniva anche evidenziato come gran parte dei pazienti con sindrome nefrosica associata a timoma era stata trattata con steroide. Questo trattamento era risultato efficace in 11 casi su 13 con remissione completa in 7 e parziale in 4. Alcuni pazienti che avevano avuto una remissione parziale con il solo utilizzo di steroidi, erano stati trattati con successo con altri farmaci immunosoppressivi come ciclosporina e ciclofosfamida.

Il caso clinico descritto documenta come la sindrome nefrosica può essere una manifestazione di presentazione del timoma maligno; questo è insolito in quanto il timoma in genere viene diagnosticato prima, e la sindrome nefrosica si evidenzia con un ritardo di 1-15 anni (in media 3-4 anni), dopo la timectomia e le cure mediche (5). La comparsa della sindrome nefrosica, considerando che il resto degli esami effettuati (compresa la TC del torace) escludeva la presenza di una neoplasia, ci ha indotto a pensare che la patologia fosse conseguente ad un danno primitivamente

renale. Per tale motivo, abbiamo intrapreso la terapia steroidea in seguito sospesa, a causa dell'infezione polmonare e della comparsa di un grave scompenso glico-metabolico. L'utilizzo della ciclosporina e della ciclofosfamida è stato escluso considerando le numerose comorbidità della paziente, non ultima l'uremia terminale che ha richiesto la terapia dialitica. Nel momento in cui, diversi mesi dopo la comparsa della malattia renale, è stato diagnosticato il timoma, non è stato possibile eseguire il trattamento chirurgico in quanto la neoplasia, ad uno stadio avanzato, non poteva essere asportata completamente con la chirurgia. La radioterapia veniva esclusa a causa della presenza del pacemaker. Non c'era indicazione alla chemioterapia date le gravi comorbidità. L'unico trattamento possibile, a questo punto, era a scopo palliativo con analoghi della somatostatina.

La glomerulonefrite a lesioni minime, rappresenta la forma di patologia glomerulare più frequentemente associata a timoma maligno. L'associazione tra linfoma di Hodgkin e glomerulonefrite a lesioni minime (19), suggerisce l'idea che l'immunità cellulo-mediata giochi un ruolo importante in questa specifica nefropatia.

La patogenesi di una glomerulonefrite a lesioni minime o di una glomerulosclerosi focale e segmentaria associate a timoma, sarebbe legata alla liberazione in circolo di un fattore di permeabilità vascolare prodotto da una popolazione di cellule T. È stato, infatti, ipotizzato che il timoma associato a proliferazione di linfociti T, possa provocare la secrezione di una linfochina che aumenta la permeabilità della membrana basale glomerulare, in quanto influisce direttamente sulla circolazione della parete capillare, con conseguente processo di fusione dei podociti e proteinuria marcata (20).

In conclusione la malattia glomerulare, in particolare la glomerulonefrite a lesioni minime, può rappresentare una conseguenza di una disregolazione del sistema immunitario associata alla comparsa della malattia timica; tuttavia sono necessari ulteriori studi che aiutino a comprendere la fisiopatologia della sindrome nefrosica ed il ruolo dell'immunità nel suo sviluppo.

RIASSUNTO

Il timoma è una rara neoplasia, originante dalle cellule epiteliali timiche, caratterizzata da una notevole associazione con sindromi paraneoplastiche e con una severa forma di immunodeficienza. Il coinvolgimento renale in corso di timoma è raro. In questo report viene descritto il caso di una paziente di 66 anni, alla quale è stato diagnosticato un timoma dopo molti mesi dall'esordio della sindrome nefrosica e dall'insufficienza renale che ha richiesto trattamento emodialitico sostitutivo. A causa delle numerose comorbidità non è stato possibile attuare un trattamento specifico della neoplasia. Il decesso si è verificato a distanza di un anno dalla diagnosi di timoma.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2280-9.
2. Good RA, Maclean LD, Varco RL, Zak SJ. Thymic tumor and acquired agammaglobulinemia: a clinical and experimental study of the immune response. *Surgery* 1956; 40 (6): 1010-7.
3. Good RA. Cellular immunology in a historical perspective. *Immunol Rev* 2002; 185: 136-58.
4. Zinger C, Ben-Itzhak O, Szyman P, Green J, Nakhoul F. Minimal-change nephropathy and malignant thymoma. *Am J Nephrol* 1998; 18: 61-3.
5. Schillinger F, Milcent T, Wolf C, Gulino R, Montagnac R. Nephrotic syndrome as the presenting feature of malignant thymoma. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2732-4.
6. Karras A, de Montpreville V, Fakhouri F, Grünfeld JP, Lesavre P. Groupe d'Etudes des Néphropathies Associées aux Thymomes. Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy: report of 21 cases and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1075-82. Epub 2005 Mar 23.
7. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1860-9.
8. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pépin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. *Arch Intern Med* 1974; 134: 374-9.
9. Rosenow EC 3rd, Hurley BT. Disorders of the thymus. A review. *Arch Intern Med* 1984; 144: 763-70.
10. Posner MR, Prout MN, Berk S. Thymoma and the nephrotic syndrome: a report of a case. *Cancer* 1980; 45: 387-91.
11. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Thymectomy and malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 251-3.
12. Jeandel C, Gastin I, Blain H, et al. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated with selective cobalamin malabsorption and benign IgM-kappa gammopathy. *J Intern Med* 1994; 235: 179-82.

13. Oritani K, Medina KL, Tomiyama Y, et al. Limitin: An interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. *Nat Med* 2000; 6: 659-66.
14. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implication for therapy. *Blood* 1996; 87: 4831-8.
15. Litwin SD, Zanjani ED. Lymphocytes suppressing both immunoglobulin and erythroid differentiation in hypogammaglobulinaemia. *Nature* 1997; 266: 57-8.
16. Hayward AR, Paolucci P, Webster AD, Kohler P. Pre-B cell suppression by thymoma patient lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 437-42.
17. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003; 56 (1): 12-6.
18. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl. 1): 1-28.
19. Audard V, Larousse F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69: 2251-60.
20. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T-cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.