

III. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Οριακής ζώνης σπληνικό λέμφωμα με συνοδό μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με IgMk και εναποθέσεις σε anti-HCV θετικό ασθενή.

Ε. Χελιώτη, Ε. Γκαλίτσιου, Μ. Σωτηράκη, Ε. Ευθυμίου, Σ. Μικρός,

Α. Παπαλεξάνδρου, Μ. Τσιλιβίγκου, Γ. Παπαδάκης

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(2):107-110)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναφέρουμε περίπτωση μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας (ΜΥΣΝ) με μονοκλωνική IgM κ γαμμοπάθεια, σε ασθενή με χρόνια HCV λοίμωξη και συνοδό λεμφοϋπερπλαστική νόσο των Β-κυττάρων. Ο ασθενής παρουσιάστηκε με ηπατοσπληνομεγαλία και ουραιμία χωρίς άλλα κλινικά σημεία συστηματικής νόσου εκτός της HCV λοίμωξης. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς έρχετο άμεσης έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης. Η διερεύνηση του αρρώστου οδήγησε σε βιοψία νεφρού που αποκάλυψε ΜΥΣΝ με IgM κ εναποθέσεις και διήθηση του διάμεσου ιστού από λεμφοειδή κύτταρα. Ακολούθησε οστεομυελική βιοψία η οποία ήταν συμβατή με σπληνικό οριακής ζώνης λέμφωμα, μια σπάνια λεμφοϋπερπλαστική νόσο με επίσης σπάνια συσχέτιση με ΜΥΣΝ.

Η περίπτωση μας καταδεικνύει την δυναμική διαγνωστική αξία της νεφρικής βιοψίας για σπάνια λεμφοπλασματοκυτταρικά νεοπλασμάτα με προεξάρχουσα κλινική εικόνα την νεφρική δυσλειτουργία.

Λέξεις ευρητήριο: Οριακής ζώνης λέμφωμα, χρόνια HCV λοίμωξη, Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, κρουοσφαιριναιμία τύπου I.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 2011 οι Senthil S. et al [1] πρότειναν μία νέα ιστολογική ταξινόμηση της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας (ΜΥΣΝ) με βάση τα ευρήματα του ανοσοφθορισμού. Διακρίνονται δύο κύριες ομάδες: η ΜΥΣΝ με ανοσοσυμπλεγματικές εναποθέσεις και η ΜΥΣΝ με κυρίαρχες τις εναποθέσεις στοιχείων του συμπληρώματος. Η πρώτη κατηγορία παρουσιάζεται σε χρόνιες λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα και μονοκλωνικές γαμμοπάθειες.

Η χρόνια HCV λοίμωξη μπορεί να παρουσιάσει διάφορες εξωηπατικές εκδηλώσεις όπως η ΜΥΣΝ. Συνήθως συνδυάζεται χαρακτηριστικά με μικτή κρουοσφαιριναιμία, ενώ δεν αναφέρεται συσχέτιση με κρουοσφαιριναιμία τύπου I. Στις εξωηπατικές εκδηλώσεις της χρόνιας HCV λοίμωξης ανήκουν και αιματολογικά νοσήματα όπως λέμφωμα. Επιπλέον τα non-Hodgkin λεμφώματα, συμπεριλαμβανομένου του σπληνικού οριακής ζώνης, αποτελούν σπάνια αίτια της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας [2]. Το οριακής ζώνης σπληνικό λέμφωμα αποτελεί ένα σπάνιο αιματολογικό νόσημα με διαγνωστικές δυσκολίες. Στην περίπτωση μας η συνοδός ΜΥΣΝ με IgM κ εναποθέσεις οδήγησε την διαγνωστική διαδικασία σε λεμφοϋπερπλαστική κατεύθυνση.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

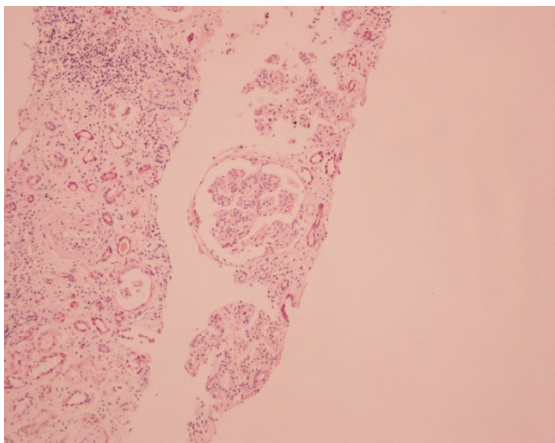
Άντρας 50 ετών με ιστορικό χρήσης ουσιών, κατάχρησης αλκοόλ, χρόνιας HCV λοίμωξης, στεφανιαίας νόσου και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας από 4μήνου (κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min) αγνώστου αιτιολογίας, προσήλθε στα επείγοντα του νοσοκομείου μας με ουραιμική συμπτωματολογία. Ο ασθενής εμφάνισε δύσπνοια (sO₂=85%), υπέρταση (180/90mmHg), εκσεσημασμένη ηπατοσπληνομεγαλία, ήπια περιφερικά οίδημα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε μεταβολική οξέωση, υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υποαλβουμιναιμία(2,8g/dl), αναιμία(Hb 6,8g/dl), θρομβοπενία(75000K/μL) και σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη: 9,9mg/dl, ουρία: 212 mg/dl) με στοιχεία σπειραματικής βλάβης (σπειραματικά ερυθρά: 40-50 HPFστην γενική ούρων και λευκωματουρία: 3,06g/24ωρο). Με βάση τα παραπάνω ευρήματα ο ασθενής υποβλήθηκε άμεσα σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης.

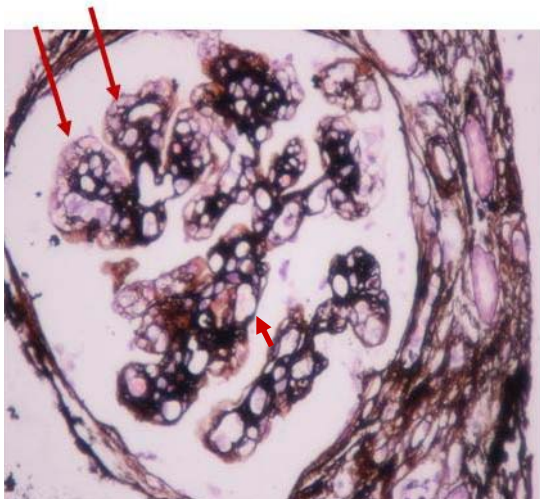
Από την διαγνωστική διερεύνηση επιβεβαιώθηκε απεικονιστικά η ηπατοσπληνομεγαλία, δεν ανευρέθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες ενώ οι νεφροί ήταν φυσιολογικού μεγέθους και πάχους φλοιού με αυξημένη ηχογένεια.

Ο ανοσολογικός έλεγχος ανέδειξε μονοκλωνική IgM κ γαμοπάθεια, κρουσφαιριναιμία τύπου I και χαμηλά επίπεδα C4. Παρά την αρχική σκέψη για νεφρική προσβολή στο πλαίσιο της χρόνιας HCV λοίμωξης η απουσία μικτής κρουσφαιριναιμίας και η ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας οδήγησε στην απόφαση για βιοψία νεφρού.

Η ιστολογική εξέταση του βιοπτικού υλικού ήταν συμβατή με την αρχική υποψία αποκαλύπτοντας ΜΥΣΝ [εικόνα 1,2], ο ανοσοφθορισμός είχε δύο ασυνήθιστα ευρήματα. Μονοκλωνικές IgM κ εναποθέσεις στην σπειραματική βασική μεμβράνη και διήθηση του διάμεσου χώρου από έντονα IgM κ θετικά λεμφοειδή κύτταρα [εικόνα 3,4]. Χαρακτηριστική ήταν η παρουσία του κυτταρικού δείκτη CD20 ενώ αντίθετα απουσίαζε ο CD 5.



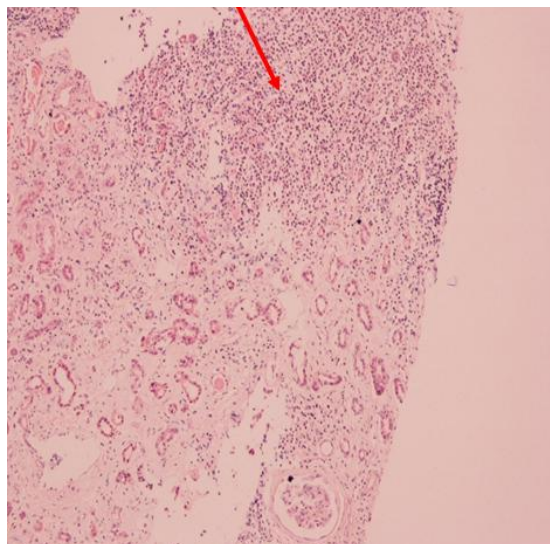
Εικόνα 1: Δύο σπειράματα με αλλοιώσεις ΜΥΣΝ, ↑λοβίωση & ↑↑κυτταροβρίθεια



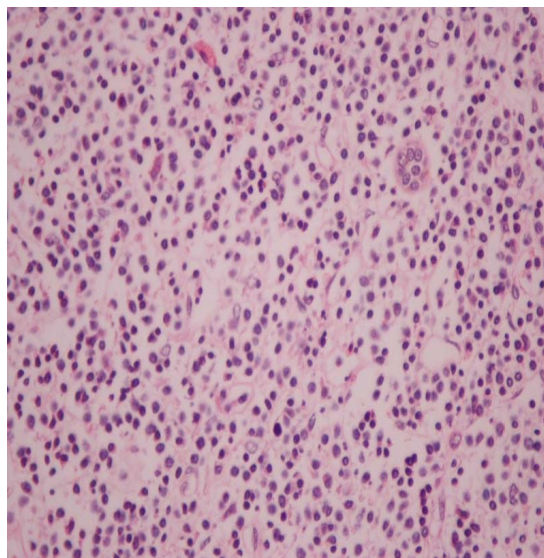
Εικόνα 2: Μεσαγγειοτριχοειδικές αλλοιώσεις (μεγάλα βέλη), αλλά και κατά τόπους διπλασιασμό των βασικών μεμβρανών (μικρό βέλος)

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα προχωρήσαμε σε οστεομελική βιοψία. Η ιστολογική έκθεση ανέδειξε πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση μικρών Β-κυττάρων και ο ανοσοφαινότυπος ήταν θετικός για το CD 20 και αρνητικός για το CD 5 [εικόνα 5]. Τα συγκεκριμένα ανοσοφαινοτυπικά

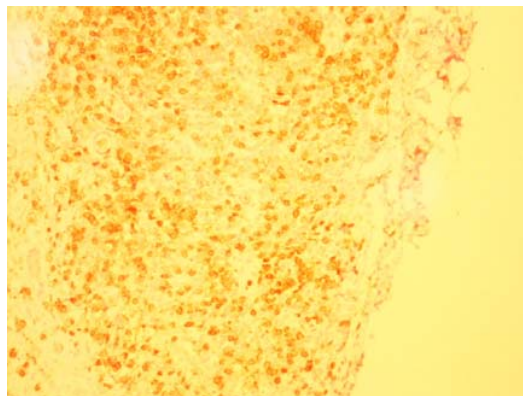
χαρακτηριστικά έθεσαν την διάγνωση του σπληνικού οριακής ζώνης λεμφώματος.



Εικόνα 3: Διήθηση από λεμφοειδή κύτταρα (βέλος)



Εικόνα 4: Χαρακτηριστική πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση



Εικόνα 5: Ανοσοφαινότυπος θετικός για το CD20(+)

Ο ασθενής εντάχθηκε σε πρόγραμμα χρόνιας εξωνεφρικής κάθαρσης ενώ από αιματολογικής πλευράς δεν ακολούθησε καμία θεραπεία αλλά παρακολουθείται τακτικά για πιθανή εξαλλαγή σε υψηλής διαφοροποίησης λέμφωμα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΧΟΛΙΑ

Το σπληνικό οριακής ζώνης λέμφωμα (ΣΟΖΛ) είναι ένα non-Hodgkin λέμφωμα προερχόμενο από περιφερικά Β-λεμφοκύτταρα που με βάση τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας το 2008 ταξινομείται στην κατηγορία των λεμφωμάτων οριακής ζώνης (ΛΟΖ) μαζί με το οριακής ζώνης MALT λέμφωμα (± Β-μονοκυτταροειδή κύτταρα), το λεμφαδενοειδές ΛΟΖ (± Β-μονοκυτταροειδή κύτταρα). Το σπληνικό ΛΟΖ αντιπροσωπεύει < 5% όλων των non-Hodgkin λεμφωμάτων. Έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 65 έτη ενώ είναι σπάνιο σε ηλικίες κάτω των 50. Θεωρείται ότι προέρχεται από μεταβλαστικό κέντρο των Β-κυττάρων μνήμης σπληνικού τύπου. Η παθογένεια της νόσου είναι ασαφής. Επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν συσχέτιση του σπληνικού ΛΟΖ με ιογενείς λοιμώξεις όπως η ηπατίτιδα C και ο ερπητοϊός που σχετίζεται με την ανάπτυξη σαρκώματος Kaposi. Σε μία μελέτη του Hermine O. et al. [3] η θεραπεία της HCV λοίμωξης οδήγησε σε ύφεση του σπληνικού ΛΟΖ, ενώ υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ του ιικού φορτίου και της ενεργότητας της λεμφουπερπλαστικής νόσου. Καθώς τα ΛΟΖ αναπτύσσονται συχνά στο πλαίσιο διαρκούς ανοσολογικού ερεθίσματος (π.χ. το γαστρικό ΛΟΖ τυπικά εμφανίζεται στο πλαίσιο λοίμωξης με H. Pylori.) είναι πιθανό τα αντιγόνα της HCV λοίμωξης να αποτελούν ένα τέτοιο ερέθισμα. Τυπικά οι ασθενείς παρουσιάζουν σπληνομεγαλία, λεμφοκυττάρωση και κυτταροπενίες. Σε αντίθεση με τα περισσότερα non-Hodgkin λεμφώματα η παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων και η συμμετοχή εξωλεμφικών οργάνων είναι σπάνια. Ευρήματα από το περιφερικό αίμα, εστιακή μυελική συμμετοχή και ηπατική διήθηση είναι συνήθη. Περίπου το 1/3 των ασθενών εμφανίζει μονοκλωνική πρωτεΐνη συνήθως IgM. Η διάγνωση του ΣΟΖΛ βασίζεται στην λεμφοκυτταρική μορφολογία, τον ανοσοφαινότυπο, την κυτταρογενετική ανάλυση, την οστεομυελική βιοψία και την σπληνική ιστολογία.

Καθώς σπάνια υπάρχει η δυνατότητα εξέτασης σπληνικού υλικού η διάγνωση του ΣΟΖΛ μπορεί να τεθεί σε ασθενή με κλινική σπληνομεγαλία και τυπικά μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά στην οστεομυελική βιοψία. Ο μεσολόγος των οστών συνήθως περιέχει διακριτά αθροίσματα λεμφοειδών κυττάρων, πιθανώς σε μοτίβο οριακής ζώνης με ή χωρίς διάχυτη λεμφοειδή διήθηση [4]. Η οζώδης απεικόνιση στο βιοψικό υλικό χρησιμεύει στη διάκριση του ΣΟΖΛ από την λευχαιμία τριχωτών κυττάρων. Ο ανοσοφαινότυπος στο ΣΟΖΛ χαρακτηρίζεται από Β-κυτταρικούς δείκτες (CD 19, CD 20, CD 22) [5]. Τυπικά είναι αρνητικός για CD 5, CD 10, CD 43 και CD 25. Απουσία του CD 5 διαχωρίζει το ΣΟΖΛ από την Β-κυτταρική χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία,

το μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα και το mantle κυτταρικό λέμφωμα. Απουσία CD 103 και CD 25 χρησιμεύει στην διάκριση από την λευχαιμία τριχωτών κυττάρων.

Το ΣΟΖΛ έχει ήπια εξέλιξη με μέση επιβίωση πάνω από 10 χρόνια [6]. Εν τούτοις σε ορισμένους ασθενείς εμφανίζεται με επιθετική μορφή και μέση επιβίωση τους 18 μήνες. Υπάρχει πιθανότητα εξαλλαγής σε υψηλής διαφοροποίησης λέμφωμα [7]. Πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες για την εξέλιξη του ΣΟΖΛ αναφέρονται στη βιβλιογραφία η HGB<12g/dl, η LDH πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα και η Alb<3,5 g/dl [8].

Το ΣΟΖΛ ως λεμφουπερπλαστικό νόσημα εμφανίζει σπάνια συσχέτιση με την ΜΥΣΝ. Η ΜΥΣΝ με ανοσοσυμπλεγματικές εναποθέσεις θεωρείται αποτέλεσμα χρόνιας αντιγοναιμίας και/ή κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων [9]. Είναι συνήθως δευτεροπαθής στο πλαίσιο χρόνιας HCV και HBV λοίμωξης. Η ΜΥΣΝ στο πλαίσιο HCV λοίμωξης, συνδυάζεται με μικτή κρουοσφαιριναιμία (τύπου II κρουοσφαιριναιμία) που χαρακτηρίζεται από συνδυασμό πολυκλωνικής Ig με μονοκλωνική IgM ή IgA [10]. Αντίθετα η τύπου I κρουοσφαιριναιμία παρουσιάζει μεμονωμένη μονοκλωνική IgG, IgM ή IgA. Ο συγκεκριμένος τύπος δεν έχει συσχετιστεί με ΜΥΣΝ στο πλαίσιο HCV λοίμωξης.

Η μονοκλωνική γαμμοπάθεια έχει αναγνωριστεί ως αιτία ΜΥΣΝ, ενώ η ηπατίτιδα C μπορεί δυνητικά να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μονοκλωνικής γαμμοπάθειας [11].

Η χρόνια HCV λοίμωξη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη non-Hodgkin λεμφώματος των Β-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του σπληνικού λεμφώματος. Οι αιματολογικές κακοήθειες μπορεί να εμφανίσουν ως σπάνια επιπλοκή σπειραματονεφρίτιδα. Οι συνθέστερες είναι η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και τα non-Hodgkin λεμφώματα με την ΜΥΣΝ να αποτελεί το συνθέστερο τύπο σπειραματικής βλάβης.

Στη δική μας περίπτωση τα κυρίαρχα κλινικά ευρήματα αφορούσαν την νεφρική συμμετοχή. Ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού από 2,4 mg/dl σε 9,9 mg/dl μέσα σε 4 μήνες), χωρίς προνεφρικούς ή μετανεφρικούς παράγοντες και απουσία συμπτωμάτων κρουοσφαιριναιμίας ή συστηματικής νόσου. Η βιοψία νεφρού ήταν η εξέταση που οδήγησε την διάγνωση σε λεμφουπερπλαστική κατεύθυνση και η οστεομυελική βιοψία αυτή που τεκμηρίωσε το σπληνικό οριακής ζώνης λέμφωμα μικρών Β-κυττάρων με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.

Τελικά, ο ασθενής εντάχθηκε σε χρόνο πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης. Σε ότι αφορά το σπληνικό λέμφωμα δεδομένης της καλής πρόγνωσης καθώς και της μη ενεργότητας της HCV λοίμωξης, ο ασθενής τέθηκε σε πρόγραμμα αιματολογικής παρακολούθησης με τακτικό έλεγχο HGB, LDH και Alb ορού για το ενδεχόμενο πιθανής εξέλιξης σε λέμφωμα υψηλής διαφοροποίησης.

Συμπερασματικά, το ΣΟΖΛ είναι μία σπάνια αιτία ΜΥΣΝ δευτεροπαθούς εξ εναποθέσεως IgM κ και

μονοκλωνικής γαμμοπάθειας και ειδικά σε anti-HCV θετικό ασθενή χωρίς την παρουσία μικτής κρουσφαιριναιμίας. Η συγκεκριμένη περίπτωση καταδεικνύει ότι σε περιπτώσεις

εκδηλώσεων νεφρικής νόσου η βιοψία νεφρού μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την διάγνωση σπάνιων λεμφοεπιπλαστικών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31:341.
2. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis –A New Look at an Old Entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
3. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89.
4. Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. The histopathology of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood* 1994; 84:3828.
5. Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, et al. The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell lymphomas. *Blood* 1994; 83:1558.
6. Parry-Jones N, Matutes E, Gruszka-Westwood AM, et al. Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report on 129 patients. *Br J Hematol* 2003; 120:759.
7. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End results database. *Cancer* 2013; 119:629
8. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use *Blood* 2006; 107:4643
9. Kowalewska J, Nicosia RF, Smith KD et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol.* 2011 Jun;42(6):896-903.
10. Saadoun D, Landau D A, Calabrese L H, Cacoub P P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology* 2007;46:1234–1242.
11. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998; 129:294.

CASE REPORT

Splenic Marginal Zone lymphoma with concurrent Membranoproliferative Glomerulonephritis with IgMk Deposits in an Anti-HCV Positive Patient.

E. Chelioti, E. Gkalitsiou, M. Sotiraki, E. Efthymiou, S. Mikros, A. Papalexandrou, M. Tsilivigou, G. Papadakis

Department of Nephrology and Renal Dialysis Unit, “Tzaneio” General Hospital, Piraeus, Greece

(*Scientific Chronicles* 2013;18(2):107-110)

ABSTRACT

We report a case of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with IgM κ deposits in a patient with chronic HCV infection and simultaneous onset of monoclonal IgM + κ gammopathy with concurrent small B-cell lymphoproliferative disease. The patient was presented with hepatosplenomegaly and a uremic state that necessitated dialysis therapy without any clinical signs of systemic disease apart from the chronic HCV infection. The diagnostic approach led to a renal biopsy that revealed MPGN with dominant IgM κ deposits and lymphoid cells infiltrating the interstitium. The immunofluorescence was positive for the CD 20 B-cell marker while CD 5 was absent. The bone marrow biopsy that followed was consistent with lymphoplasmacytic lymphoma of small B-cell with plasmacytic differentiation. The immunophenotype turned positive for CD 20 and negative for CD 5. These histologic findings suggested the diagnosis of splenic marginal zone lymphoma. The patient became hemodialysis dependent and due to the indolent course of splenic marginal zone lymphoma was regularly monitored for potential transform to a high grade lymphoma. Our case emphasize that the renal biopsy is a powerful diagnostic tool and can offer valuable information for diagnosis rare lymphoproliferative disorders in cases with predominant renal disease

Keywords: Splenic marginal zone lymphoma, chronic HCV infection, membranoproliferative glomerulonephritis.