



# PROTEINURIA NEFROSICA IN PAZIENTE CON DIABETE MELLITO DI TIPO II E TIROIDITE AUTOIMMUNE

M. D'Arezzo<sup>1</sup>, E. Balestra<sup>1</sup>, E. Fanciulli<sup>1</sup>, P. Freddi<sup>1</sup>, S. Sagripanti<sup>1</sup>, R. Mazzucchelli<sup>2</sup>, R. Montironi<sup>2</sup>, A. Cangioti<sup>3</sup>, G. Merlini<sup>4</sup>, G.M. Frascà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia, Ospedali Riuniti, Ancona

<sup>2</sup>Anatomia Patologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

<sup>3</sup>Anatomia Umana Normale, Università Politecnica delle Marche, Ancona

<sup>4</sup>Centro per l'Amiloidosi, Dipartimento di Biochimica, Università degli Studi, Pavia

## Nephrotic proteinuria with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis

*This study reports on a 67-year-old man, suffering from type 2 diabetes mellitus since 11 years along with arterial hypertension and autoimmune thyroiditis, in whom nephrotic proteinuria was detected together with a mild reduction in GFR. No autoantibodies or monoclonal proteins were detected in blood and urine. Renal biopsy material examined by light microscopy, immunofluorescence and electron microscopy showed AL amyloidosis. This case underlines the role of renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus, in whom renal diseases other than diabetic nephropathy may occur frequently. (G Ital Nefrol 2009; 26: 621-4)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Amyloidosis,  
Kidney biopsy,  
Diabetes  
mellitus,  
Nondiabetic  
nephropathy,  
Nephrotic  
syndrome

### PAROLE CHIAVE:

Amiloidosi,  
Biopsia renale,  
Diabete mellito,  
Nefropatia  
non diabetica,  
Sindrome  
nefrosica

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario D'Arezzo  
Ospedali Riuniti  
"Umberto I-Lancisi-Salesi"  
Via Conca, 71 (Torrette)  
60100 Ancona  
e-mail: mariodarezzo@virgilio.it

## INTRODUZIONE

È noto che il 30-40% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II sviluppa una nefropatia diabetica caratterizzata da proteinuria, ipertensione arteriosa e progressiva diminuzione della funzione renale fino a livelli tali da richiedere un trattamento sostitutivo (1, 2). Il costante aumento dell'incidenza del diabete mellito di tipo II, che si è osservato negli ultimi anni, ha comportato di pari passo un aumento del numero di pazienti che iniziano il trattamento dialitico in conseguenza di una nefropatia diabetica (3).

Nella pratica clinica solo alcuni pazienti affetti da diabete mellito di tipo II con nefropatia vengono studiati con biopsia renale e molto spesso viene posta la diagnosi di nefropatia diabetica esclusivamente sulla base di elementi clinici anche se diversi studi hanno riportato da anni che una percentuale di pazienti diabetici variabile dal 10 al 50% presenta una nefropatia diversa dalla nefropatia diabetica all'esame istologico (4).

Questo lavoro descrive il caso di un uomo di 67

anni affetto da tempo da diabete mellito di tipo II, tiroidite autoimmune ed ipertensione arteriosa che ha sviluppato una proteinuria nefrosica con una iniziale insufficienza renale, nel quale la biopsia renale ha dimostrato una amiloidosi AL insospettabile sul piano clinico.

## CASO CLINICO

Un uomo di 67 anni, fumatore di circa 20 sigarette/die sino all'età 50 anni, giungeva alla nostra osservazione a Settembre 2005 per un quadro clinico di sindrome nefrosica.

I punti salienti della storia clinica erano rappresentati da: a) diabete mellito diagnosticato all'età di 55 anni, trattato inizialmente con ipoglicemizzanti orali e successivamente con insulina; b) tiroidite autoimmune insorta all'età di 57 anni trattata con radioiodio e seguita da ipotiroidismo, in trattamento sostitutivo con levotiroxina; c) ipertensione arteriosa esordita all'età

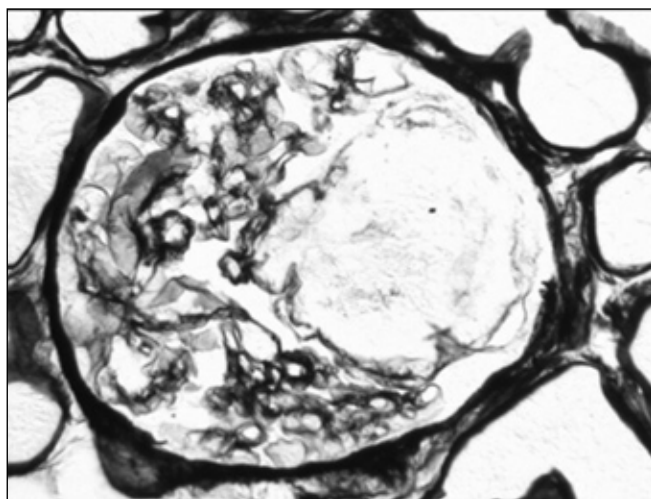


Fig. 1 - Biopsia renale del paziente descritto nell'articolo. Esteso accumulo di sostanza amiloide sulla matassa capillare. Microscopia ottica impregnazione argentica (PASN). x340.

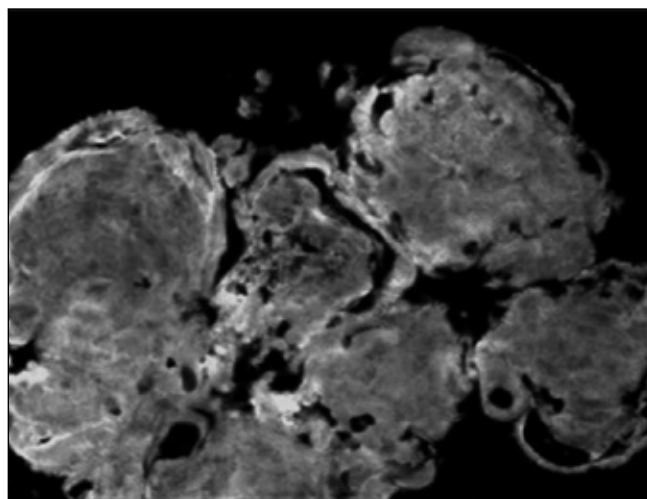


Fig. 2 - Biopsia renale del paziente descritto nell'articolo. Immunofluorescenza su sezioni al criostato antisieri anti-catene leggere  $\lambda$  ad intensità variabile del materiale depositato sulla matassa glomerulare. x340.

di 59 anni e trattata con Ramipril, con un buon controllo pressorio.

Nel 2002, all'età di 64 anni, nel corso di controlli di routine veniva riscontrata proteinuria dosabile sino a 2 g/die, senza alterazioni della funzione renale (creatinemia di 1 mg%) e veniva associato alla terapia con ACE-inibitore una antagonista del recettore per angiotensina II (losartan 50 mg al dì).

Nei mesi successivi si è verificato un progressivo peggioramento della proteinuria sino a valori maggiori di 5 g/die, seguito nel 2005 da un progressivo peggioramento della funzione renale.

Gli esami effettuati all'ingresso in Ospedale dimostravano: creatinemia 1.5 mg/dL, uricemia 10.7 mg/dL, protidemia totale 6.3 g/dL, albuminemia di 3.7 g/dL, alfa 2 globuline 17.3%, Gammaglobuline 12.4%; esame urine: proteinuria 300 mg/dL, microematuria (GR++), GB +, cilindri ialini. All'elettroforesi la proteinuria risultava di tipo glomerulare non selettivo e la ricerca della proteinuria di Bence Jones era negativa. L'assetto immunologico evidenziava C3 104 mg%, C4 28 mg%, IgG 614 mg%, IgA 288 mg%, IgM 58 mg%. Negativa la ricerca di ANA, ANCA, anticorpi anti-DNA nativo, anticorpi anti-cardiolipina. Gli anticorpi anti-tireoglobulina ed anticorpi anti-tireoperossidasi erano rispettivamente 101 U/mL e 193 U/mL (vn 0-60).

All'immunofissazione sierica non si riscontravano componenti monoclonali.

Ecograficamente il parenchima renale era nella norma, con rapporto cortico-midollare conservato, indice di resistenza aumentato all'eco-color-Doppler (0.81). L'esame del fondo oculare dimostrava per una retinopatia ipertensiva di II° grado senza segni di retinopatia diabetica.

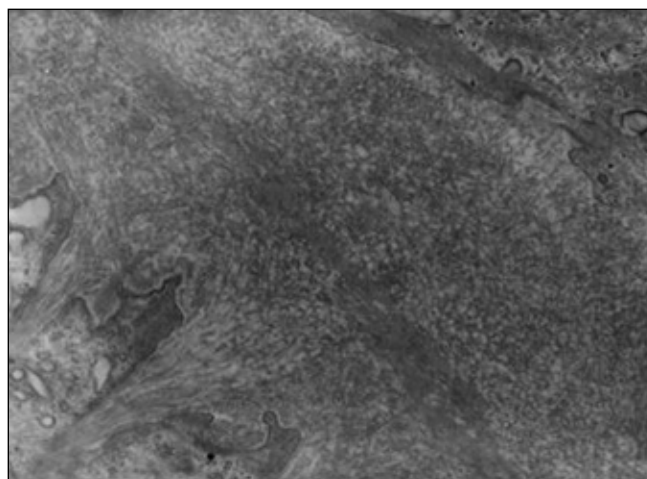


Fig. 3 - Biopsia renale del paziente descritto nell'articolo. Microscopia elettronica. Presenza di depositi a livello matassa capillare composti da fibrille di 8-10 nm.

Il paziente veniva quindi sottoposto a biopsia renale per via percutanea sotto guida ecografica. Nel frustolo allestito per la microscopia ottica erano presenti 24 glomeruli nei quali si osservavano grossolani depositi di materiale amorfo, debolmente eosinofilo, con scarsa affinità per l'acido periodico e l'argento (Fig. 1), positivo al Rosso Congo ed alla Tioflavina T, in sede mesangiale, sulla membrana glomerulare, sulla parete vascolare e in sede interstiziale associato ad atrofia tubulare focale con modesto infiltrato infiammatorio. Nelle arterie di piccolo calibro era presente una discreta iperplasia dell'intima.

All'immunofluorescenza non si osservavano depositi di C3, C1q, IgG, IgA, IgM mentre risultava positiva la ricerca di catene leggere  $\lambda$  ad intensità variabile (Fig. 2), con disposizione corrispondente alla distribuzione dei depositi osservati in microscopia ottica.

Alla microscopia elettronica i depositi risultavano composti da fibrille comprese tra 8 e 10 nm (Fig. 3). Veniva posta diagnosi di amiloidosi di tipo AL.

Il paziente è stato successivamente sottoposto a biopsia osteomidollare che ha mostrato una quota di plasmacellule inferiore al 5% con prevalente secrezione  $\lambda$ . L'indagine molecolare, eseguita su DNA genomico, non evidenziava mutazioni nelle sequenze codificanti del gene apolipoproteina A-I, negli esoni 3 e 4 del gene apoproteina A-II, nell'esone 2 del gene lisozima e nell'esone 5 del gene per la catena alfa del fibrinogeno.

Non sono state riscontrate alterazioni sistemiche secondarie ad amiloidosi AL, in particolare il paziente non aveva segni di neuropatia periferica, epatomegalia, cardiomegalia.

## DISCUSSIONE

Il caso sopra descritto sottolinea l'importanza e l'utilità di effettuare una biopsia renale nei pazienti affetti da diabete mellito II con segni di nefropatia.

Studi morfologici hanno dimostrato che i pazienti affetti da diabete mellito di tipo II possono presentare nefropatie diverse dalla nefropatia diabetica, spesso di natura immunologica, che possono essere associate o meno alle lesioni tipiche del diabete (4).

L'incidenza di una nefropatia non diabetica varia dal 10 al 50% a seconda delle casistiche e risente della politica biotica adottata dai vari centri. Pertanto è possibile che questa evenienza sia più frequente di quanto sinora ritenuto e che molti casi vengano sbrigativamente etichettati come nefropatia diabetica senza esame istologico.

Uno studio, effettuato nell'ambito del Gruppo di Immunopatologia Renale della SIN (4) che includeva 393 biopsie renali effettuate in pazienti affetti da diabete mellito II con nefropatia, ha dimostrato la presenza di una tipica nefropatia diabetica in meno della metà dei casi, mentre circa il 15% presentava lesioni di tipo ischemico, e 45% nefropatie di altra natura, associate o meno a lesioni caratteristiche del diabete. È interessante notare che nell'ambito di questo ultimo gruppo erano rappresentate tutte le nefropatie comunemente riscontrate in ogni casistica biotica, compresi alcuni casi di amiloidosi che rappresentavano l'1.5%.

Poiché retinopatia e nefropatia diabetica sono spesso associate (5), nella pratica clinica si tende ad effettuare la biopsia renale solo nei pazienti che non presentano segni di retinopatia.

Tuttavia questo criterio può non essere del tutto attendibile, in quanto l'associazione tra nefropatia diabetica e retinopatia diabetica non è costante. Infatti

circa il 40% dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale in emodialisi con diabete mellito di tipo II non mostra segni di retinopatia diabetica (6) e, d'altra parte, il 13.6% di pazienti con retinopatia diabetica ha una nefropatia non diabetica (7).

Nel caso del paziente riportato, l'assenza di una retinopatia diabetica ci orientava verso la possibilità di una nefropatia diversa da quella diabetica, pur coi limiti predittivi di questo parametro. Inoltre la patologia tiroidea associata e la presenza di anticorpi antitiroidei ci orientava per una glomerulonefrite membranosa, tra l'altro, causa frequente di proteinuria non nefrosica nei pazienti adulti e spesso riscontrata anche in pazienti con diabete mellito di tipo II (4). La biopsia renale dimostrava, invece, la presenza di amiloidosi AL, clinicamente insospettata.

La nefropatia amiloidea rappresenta globalmente l'1-5% delle diagnosi morfologiche nelle casistiche biotiche ed l'1.5% di quelle con pazienti affetti da diabete mellito di tipo II e fra queste circa un terzo dei casi sono di tipo AL (8); mentre i restanti sono rappresentati da amiloidosi di tipo AA, secondaria a malattie infiammatorie croniche, infezioni e neoplasie.

Nel nostro paziente mancavano le patologie associate ad amiloidosi AA e componenti monoclonali ricercate sia nel sangue sia nelle urine, a rendere più difficile la diagnosi. Le indagini effettuate dopo la definizione della diagnosi morfologica non hanno dimostrato un interessamento sistemico della malattia e la quota plasma cellulare nella biopsia osteomidollare è risultata molto modesta anche se con prevalente secrezione monoclonale. In questi pazienti non vi è ancora accordo sull'opportunità di terapia e sullo schema da utilizzare.

La presenza e l'estensione della compromissione renale è un forte argomento a favore di un intervento terapeutico, considerato il rischio elevato di progressione dell'insufficienza renale (8) e l'elevata mortalità dei pazienti che raggiungono la fase uremica.

Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi protocolli per il trattamento dell'amiloidosi AL che hanno consentito di ottenere risultati migliori che in passato (9, 10).

In conclusione, ancora oggi è indicato studiare con biopsia renale i pazienti affetti da diabete mellito di tipo II e nefropatia, specie se vi sono elementi clinici e laboratoristici non del tutto concordanti con la diagnosi di nefropatia diabetica, perché gli interventi terapeutici oggi disponibili possono consentire di evitare la progressione dell'insufficienza renale e, in molti casi, di migliorare la prognosi a distanza dei pazienti.

### TEST DI VERIFICA

**1) La biopsia renale nei pazienti affetti da Diabete Mellito di tipo II e nefropatia dimostra una nefropatia diabetica in:**

- a. <5%
- b. 5-10%
- c. 10-20%
- d. 20-50%
- e. >50%.

**2) In quale percentuale si manifesta la nefropatia amiloidea in pazienti con diabete mellito sottoposti a biopsia renale?**

- a. 1-1.5%
- b. 3-6%
- c. 6-10%
- d. <1%
- e. >10%.

**3) La biopsia renale va eseguita nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II se vi è:**

- a. Proteinuria in range nefrosico
- b. Ipertensione arteriosa resistente al trattamento farmacologico
- c. Assenza di retinopatia e/o neuropatia diabetica
- d. Insufficienza renale ingravescente

### RIASSUNTO

Questo lavoro riporta il caso di un paziente di 67 anni, affetto da diabete mellito di tipo II da circa 12 anni, complicato da ipertensione arteriosa e da tiroidite autoimmune, che ha sviluppato una proteinuria nefrosica da undici anni dopo l'insorgenza del diabete, con una modesta riduzione della funzione renale, in assenza di autoanticorpi e di catene leggere su sangue ed urine.

La biopsia renale, studiata in Microscopia Ottica, Immunofluorescenza e Microscopia Elettronica ha dimostrato la presenza di amiloidosi AL, insospettabile sul piano clinico.

Questo caso sottolinea l'incostanza di sottoporre a biopsia renale i pazienti con diabete mellito di tipo II che possono frequentemente presentare lesioni non correlate al diabete.

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Striker GE, Agodoa LL, Held P, Doi T, Conti T, Striker LJ. Kidney disease of diabetes mellitus (diabetic nephropathy): perspectives in the United States. *J Diabetes Complications* 1991; 5: 51-2.
2. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in types 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-808.
3. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
4. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 713-20.
5. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battie D. Renal pathology patterns in type II diabetic mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2547-52.
6. Wolf G, Müller N, Mandecka A, Müller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2007; 68 (2): 81-6.
7. Wong TY, Choi PC, Szeto CC, et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care* 2002; 25: 900-5.
8. Bergesio F, Ciciani AM, Mangannaro M, et al.; Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 941-51. Epub 2007 Oct 19.
9. Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2413-5.
10. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Annals of Oncology* 2008; 19 (Suppl. 4): 63-6.