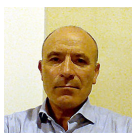


NEFROLOGO IN CORSIA

Il linfoma renale bilaterale: è ancora una malattia incurabile? Case Report



Marcello Napoli¹, AM. Montinaro¹, E. D'Ambrosio², N. Di Renzo³, C. Ambrosino¹, M. Lefons¹, C. Pati¹, E. Sozzo¹

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, PO S. Caterina N., Galatina

(2) UOC Anatomia Patologica. PO V. Fazzi, Lecce

(3) UOC Ematologia e Trapianto Cellule Staminali. PO V. Fazzi, Lecce

Corrispondenza a: Marcello Napoli; UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Caterina Novella; via Roma; 73013 Galatina; mail: mar.napoli@hotmail.com

Abstract

Il linfoma renale primitivo (LRP) bilaterale è una rara malattia dal controverso inquadramento diagnostico con un'elevata mortalità (75% entro il primo anno).

Riportiamo il caso di una cinquantatreenne pervenutaci nel Gennaio 2011 per colica renale. All'eco erano evidenti formazioni lobulari renali che indirizzavano alla TAC. Gli esami serici mostravano: creatinina 1.8 mg/dl, urea 75 mg/dl, FG 35 ml/m, Hb 11g/dl, GB 8500, Albumina 2.8 g/dl, markers neoplastici e virali epatici negativi. Proteinuria 0.3 g/24 ore. La TAC mostrava, in assenza di linfadenomegalie, reni con dimensioni lievemente aumentate e multiple aree tondeggianti ipodense infiltranti il parenchima renale. In fase contrastografica il rene mostrava lesioni infiltranti a "pelle di leopardo". La biopsia renale evidenziava: parenchima renale in gran parte occupato da infiltrato di elementi ad abito linfoide, di piccola e media taglia, fittamente stipati con compressione delle strutture tubulari. IF: negativa. La pt veniva sottoposta a BOM che escludeva infiltrazione linfomatosa. La diagnosi istologica era "Linfoma non Hodgkin a cellule B Stadio IV", la diagnosi clinica di LRP primitivo. La paziente veniva sottoposta a 6 cicli di terapia con il Protocollo R-CHOP-21 (rituximab - endoxan, adriplastina, vincristina, prednisone), l'ultimo dei quali praticato nell'agosto 2011. La pt attualmente è in follow up ematologico e nefrologico. La prima TAC di controllo, ottobre 2011 mostrava una completa regressione delle lesioni infiltranti. Tale reperto è stato confermato in altre due TAC eseguite nel febbraio e ottobre 2012. Gli ultimi esami ematochimici del febbraio 2013 mostravano: creatininemia 1.1 mg/dl, azotemia 40 mg/dl, proteinuria assente. Attualmente la pt è asintomatica ed è in trattamento con un ACE inibitore.

Il LRP è considerata patologia grave con mortalità ad un anno del 75%. Il buon esito del caso descritto può essere attribuito alla terapia ematologica la cui efficacia potrebbe aver risentito positivamente dalla diagnosi precoce.

Parole chiave: linfoma, neoplasie, rituximab

The bilateral renal lymphoma: an incurable disease? Case report

The bilateral primary renal lymphoma (PRL) is a rare disease with a high mortality rate (75% within the first year).

We report the case of a fifty-three years old women observed in January 2011 for renal colic. Ultrasonography showed hypoechoic lobular formations in the kidney. Blood tests showed: creatinine 1.8 mg/dl, urea 75 mg/dl, Creatinine Clearance 35 ml/m, hemoglobinemia 11 g/dl, with blood cells 8.500/mcL, Albumin 2.8 g/dl, Beta -2 micro - 27.3/mL. Proteinuria was 0.3 g/24 hours. The CT scan showed kidneys with larger dimensions and multiple hypodense areas infiltrating the renal parenchyma with contrast-enhanced low in which kidneys had lesions similar to "leopard skin". The CT scan showed no enlarged lymph nodes. Renal biopsy showed: renal parenchyma largely occupied by infiltration of lymphoid elements, small and medium-sized, densely packed with compression of the tubular structures. Immunofluorescence for immunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogen, kappa and lambda were negative. The bone marrow biopsy excluded lymphomatous infiltration. The histological diagnosis was "non-Hodgkin's B-cell lymphoma"; the clinical diagnosis was LRBP. The patient was treated by 6 cycles of R-CHOP-21 protocol (rituximab - endoxan, adriplastina, vincristine, prednisone), the latter of which practiced in August 2011. The pt is currently in follow-up hematology and nephrology. The first TAC control, in October 2011, showed a complete regression of the lesions infiltrating. This finding was confirmed by two other CT scan performed in February and October 2012. The last blood tests of February 2013 showed: creatinine 1.1 mg/dl, Urea 40 mg/dl, proteinuria absent. Currently, the pt is asymptomatic and is being treated by low dose of ACE inhibitor.

The bilateral PRL is considered a severe disease with one-year mortality of 75%. The successful outcome of the case described can be attributed to haematological therapy and to the early diagnosis.

Key words: lymphoma, neoplasms, rituximab

Introduzione

La localizzazione renale secondaria a malattie linfoproliferative è un'evenienza relativamente frequente. Studi autopsici hanno evidenziato che percentuali variabili tra il 30 ed il 70% di pazienti deceduti per linfoma non-Hodgkin presentano un coinvolgimento renale [1] [2] [3]. Più raro è il linfoma renale primitivo (LRP) [4] (full text) [5], la cui esistenza come entità nosologica è messa in discussione dall'assenza di tessuto linfoide nel rene. Si ritiene che i linfatici dell'ilo renale o della capsula possano dare origine alla proliferazione linfomatosa. Una recente review riporta poco meno di un centinaio di casi descritti [6]. Il LRP colpisce prevalentemente i maschi adulti potendo interessare sia le donne che i bambini [7]. In genere è monolaterale raramente è bilaterale [8]. Il LRP bilaterale è una malattia considerata fino ad alcuni anni fa fatale, con una mortalità entro il primo anno del 75% [4] (full text). Le cause della gravità della prognosi sarebbero riconducibili alla rapida diffusione forse favorita dal ritardo diagnostico [6].

Case report

In questo studio riportiamo un caso di una cinquantatreenne giunta alla nostra osservazione nel gennaio 2011 per colica renale. In anamnesi un episodio di colica renale con espulsione di un piccolo calcolo in giovane età. L'ecografia (Figura 1) mostrava dei reni di dimensioni nei limiti, con aspetto lobulato con delle aree tondeggianti ipoecogene alternate ad altre ad ecogenicità più elevata, di dubbia interpretazione che indirizzavano alla TAC con contrasto. Gli esami serici mostravano: creatinina 1.8 mg/dl, urea 75 mg/dl, FG 35 ml/m, Hb 11, GB 8500, LDH 369, Albumina 2.8 g/dl, markers neoplastici negativi; HBV, HCV e HIV negativi. Proteinuria 0.3 g/24 ore. La TAC mostrava, in assenza di linfadenomegalie, reni di aspetto globoso e di volume lievemente aumentato con multiple aree tondeggianti ipodense che in fase contrastografica presentavano uno scarso enhancement distinguendosi in modo netto dal restante parenchima renale. Il rene assumeva un aspetto a «pelle di leopardo» (Figura 2). La paziente veniva sottoposta a biopsia renale che evidenziava «*parenchima renale in gran parte occupato da infiltrato di elementi ad abito linfoide, di piccola e media taglia, fittamente*

stipati con compressione delle strutture tubulari” (Figura 3). L’immunofluorescenza con antisieri per IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogeno, catene kappa e lambda era negativa. Le indagini immunoistochimiche evidenziavano: intensa positività della gran parte degli elementi linfoidi dell’infiltrato per CD20 e CD79a; debole diffusa positività per CD30; in alcuni elementi dot-like, assai debole e parziale positività per CD5, debole e parziale positività per Ciclina-D1; negatività per CD10; interposizione di un discreto numero di linfociti T (CD3+), con prevalenza di CD4 sul CD8; l’indice proliferativo valutato con ki67 era intorno al 40-50%. La colorazione Rosso Congo non evidenziava depositi amiloide. Successivamente si eseguiva la biopsia osteo-midollare che escludeva infiltrazione linfomatosa. La diagnosi istologica era “Linfoma non Hodgkin a cellule B”, la diagnosi clinica di “Linfoma Renale Primitivo Bilaterale”. La paziente veniva sottoposta a 6 cicli di chemioterapia con il Protocollo R-CHOP-21 (rituximab - endoxan, adriplastina, vincristina, prednisone), l’ultimo dei quali praticato nell’agosto 2011. La paziente attualmente è in follow up ematologico e nefrologico. La prima TAC di controllo, ottobre 2011 mostrava una completa regressione delle lesioni infiltranti. Nella Figura 4 il confronto fra la TC pre e post trattamento evidenziava la completa regressione degli infiltrati linfomatosi. Tale reperto è stato confermato in altre TC eseguite successivamente, l’ultima delle quali nell’ottobre 2013. Una PET eseguita nel giugno 2013 è risultata negativa. Gli ultimi esami ematochimici, a 27 mesi dall’ultimo ciclo di chemioterapia, mostravano: creatininemia 1.1 mg/dl, azotemia 40 mg/dl, proteinuria assente. Attualmente la pt è asintomatica, con una modesta ipertensione arteriosa ed è in trattamento con un ACE inibitore.

Discussione

Il LRP bilaterale era considerata una patologia molto grave, con prognosi peggiore rispetto ad altre forme di linfoma a classica localizzazione, con mortalità ad un anno del 75% [4] (full text) [6] [7]. Un fattore determinante nel condizionare negativamente la prognosi è il ritardo diagnostico, legato all’anomala localizzazione del linfoma ed alla aspecificità dei sintomi. Sono assenti, infatti, tumefazioni linfonodali palpabili in quanto, i linfonodi sono

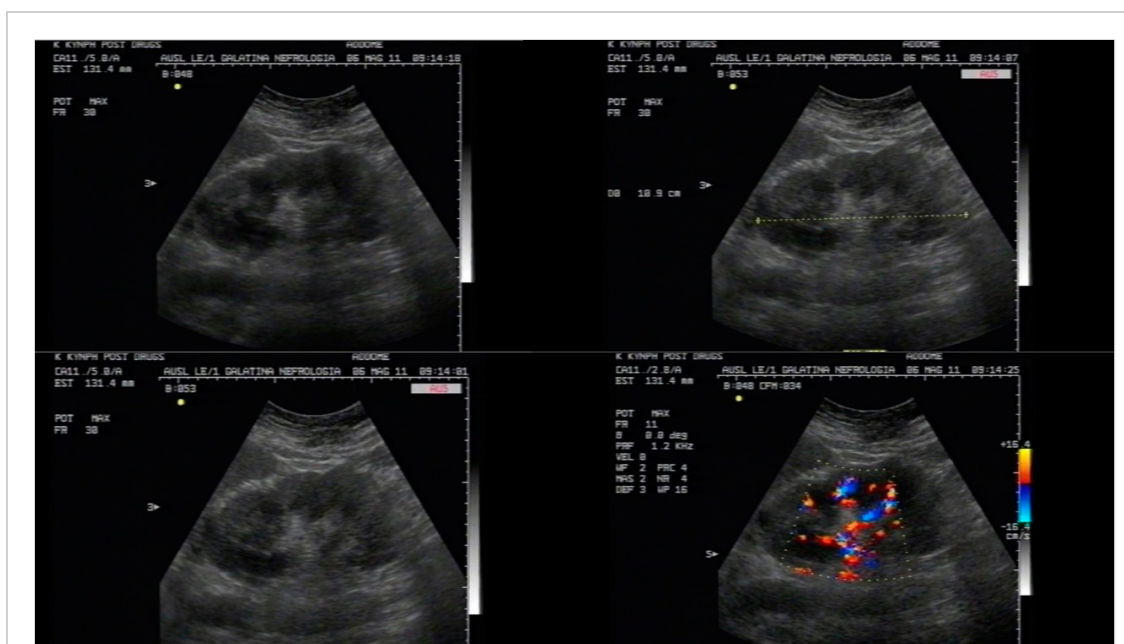


Figura 1.
Ecografia renale: parenchima renale ad aspetto lobulato, ove si alternano aree ipoecoge ad altre a maggior ecogenicità. Buona la rappresentazione colorimetrica al color Doppler

indenni dalla localizzazione linfomatosa. In alcuni casi, come il nostro, la malattia può manifestarsi solo con anomalie urinarie e insufficienza renale al III stadio, pertanto completamente asintomatica. La nostra paziente, se non fosse stato per la colica renale, da attribuire verosimilmente ad una scarica di urati, probabilmente sarebbe pervenuta alla diagnosi in tempi molto più lunghi. Il buon esito del caso descritto, dopo un follow up di 24 mesi, si associa ad analoghe esperienze di altri autori [9] (full text) [10] che hanno utilizzato il nostro stesso protocollo terapeutico. Il protocollo R-CHOP è stato ampiamente validato nel trat-



Fig. 2

Figura 2.
TC con mezzo di contrasto: "reni a pelle di leopardo", con aspetto globoso e di volume lievemente aumentato; multiple aree tondeggianti ipodense che in fase contrastografica presentavano uno scarso enhancement distinguendosi in modo netto dal restante parenchima renale

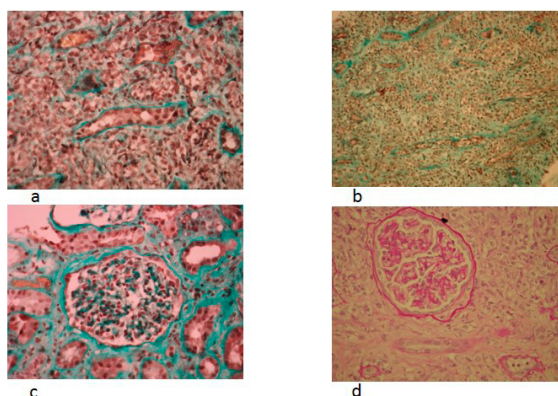


Fig. 3

Figura 3.
Preparato istologico di biopsia renale: nelle figure a-b parenchima renale in gran parte occupato da infiltrato di elementi ad abito linfoide, di piccola e media taglia, fittamente stipati con compressione e distruzione di alcune strutture tubulari. I glomeruli appaiono indenni da lesioni rilevanti (c-d)

tamento del Linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL). In uno studio randomizzato controllato, alcuni autori hanno dimostrato la superiorità del protocollo R-CHOP rispetto al protocollo CHOP classico (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), rilevando che l'aggiunta del Rituximab alla chemioterapia classica migliorava notevolmente la prognosi del DLBCL: la sopravvivenza a 10 anni libera da progressione era del 36,5%, rispetto al 20% con la sola CHOP, e la sopravvivenza globale a 10 anni era pari al 43,5% rispetto al 27,6% [11] (full text). Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti è refrattaria alla terapia o presenta recidive a breve termine del DLBCL [12] (full text). Risultati incoraggianti sono emersi da uno studio che ha confrontato il protocollo R-CHOP con il protocollo di "Intensified chemotherapy" R-ACVBP (rituximab, doxorubicina, ciclofosfamide, vindesina, bleomicina e prednisone) ottenendo un miglioramento dei risultati a breve termine, pur con un aumento delle complicanze in particolare quelle ematologiche [13]. Il raggiungimento in prima linea della remissione completa è di grande importanza, soprattutto se la malattia interessa soggetti giovani e in forma. Appare fondamentale, pertanto, che i pazienti pervengano tempestivamente alla diagnosi, nelle migliori condizioni possibili onde poter sfruttare tutte le possibilità terapeutiche. Non è certo se una terapia di mantenimento con rituximab dopo R-CHOP, possa migliorare la prognosi del DLBCL [14].

Conclusioni

IL LRP, sia monolaterale che bilaterale, è un'entità clinica ben definita che in passato aveva una prognosi molto severa. I progressi della chemioterapia in campo oncoematologico nella cura del DLBCL, in particolare da quando è stato aggiunto il rituximab, hanno probabilmente migliorato la prognosi anche del LRP come dimostrato dal nostro caso e da altre esperienze analoghe. Appare evidente che il ricorso rapido alla biopsia renale in presenza di masse renali, di dubbia interpretazione alla TC (il nostro caso ci ha richiamato l'aspetto a "pelle di leopardo"), possa migliorare la prognosi del LRP permettendo un ricorso tempestivo alla terapia.

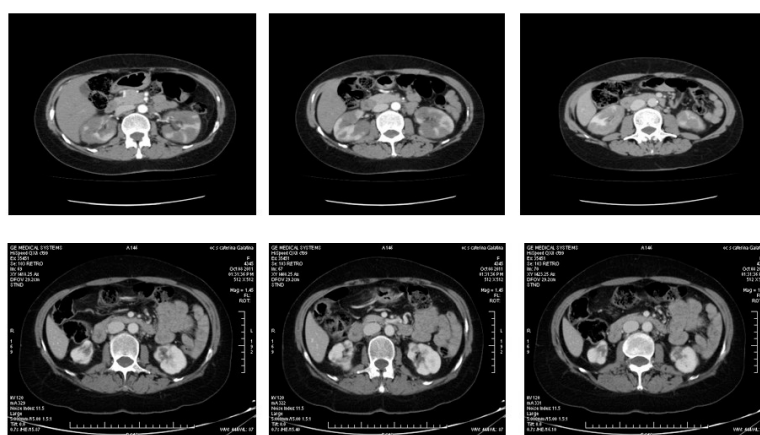


Fig. 4

Figura 4. Confronto tra la TC eseguita prima (in alto) e dopo il trattamento con R-CHOP 21. È evidente come le chiazze a basso enhancement, indicative dell'infiltrazione linfomatosa, presenti al momento della diagnosi, regrediscono completamente dopo il trattamento

Bibliografia

- [1] Omer HA, Hussein MR Primary renal lymphoma. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2007 Jun;12(3):314-5
- [2] Da'as N, Polliack A, Cohen Y et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *European journal of haematology* 2001 Sep;67(3):158-64
- [3] Kandel LB, McCullough DL, Harrison LH et al. Primary renal lymphoma. Does it exist? *Cancer* 1987 Aug 1;60(3):386-91
- [4] Barreto F, Dall'Oglio MF, Srougi M et al. Renal lymphoma. Atypical presentation of a renal tumor. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2006 Mar-Apr;32(2):190-2 (full text)
- [5] Okuno SH, Hoyer JD, Ristow K et al. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. *Cancer* 1995 May 1;75(9):2258-61
- [6] Besso L, Quercia AD, Daidola G et al. [Lymphomatous renal involvement]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2010 Sep-Oct;27 Suppl 50:S34-9
- [7] Porcaro AB, D'Amico A, Novella G et al. Primary lymphoma of the kidney. Report of a case and update of the literature. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia* 2002 Mar;74(1):44-7
- [8] Ahmad AH, MacLennan GT, Listinsky C et al. Primary renal lymphoma: a rare neoplasm that may present as a primary renal mass. *The Journal of urology* 2005 Jan;173(1):239
- [9] Sawa N, Ubara Y, Katori H et al. Renal intravascular large B-cell lymphoma localized only within peritubular capillaries. Report of a case. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2007;46(10):657-62 (full text)
- [10] Vázquez Alonso F, Sánchez Ramos C, Vicente Prados FJ et al. Primary renal lymphoma: report of three new cases and literature review. *Archivos espanoles de urologia* 2009 Jul;62(6):461-5
- [11] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010 Sep 23;116(12):2040-5 (full text)
- [12] Karlin L, Coiffier B Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions. *OncoTargets and therapy* 2013;6:289-96 (full text)
- [13] Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Nov 26;378(9806):1858-67
- [14] Michallet AS, Lebras L, Coiffier B et al. Maintenance therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Current opinion in oncology* 2012 Sep;24(5):461-5