

Trattamento della glomerulosclerosi focale e segmentaria corticoresistente con plasmafiltrazione a cascata e rituximab

Nefrologo in corsia

Paola Tatangelo, Francesco Londrino, Giorgio Di Vasta, Giuliana Guido, Alessia Centi, Sara Dominijanni, Eleonora Bernabei, Maria Stella Caramiello, Damiano Di Franco, Roberto Palumbo

U.O.C di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Eugenio, Roma, Italia



Paola Tatangelo

Corrispondenza a:

Francesco Londrino
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale S. Eugenio
Piazzale dell'Umanesimo, 10
00144, Roma, Italia
Tel +39.06.51002489
E-mail: londrinofrancesco@libero.it

ABSTRACT

Descriviamo un caso di glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS) resistente alla terapia steroidea, trattata con micofenolato mofetile ed ACE-inibitore. Dopo sei mesi il paziente mostrava una recidiva di sindrome nefrosica associata ad un'insufficienza renale ingravescente. La terapia combinata con plasmafiltrazione a cascata (PFC) e rituximab (RTX) in singola dose (375 mg/m²) si associava ad una rapida remissione del quadro clinico e recupero della funzione renale. In conclusione nella nostra esperienza la terapia di salvataggio con PFC e RTX è apparsa positiva nella FSGS corticoresistente; tuttavia questo approccio è meritevole di conferme mediante trial clinici mirati.

PAROLE CHIAVE: glomerulosclerosi focale e segmentaria, sindrome nefrosica corticoresistente, plasmafiltrazione a cascata, rituximab

ABSTRACT

A 39-year man with primary steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) was treated with mycophenolate mofetil and ACE-inhibitors. After six months a different therapeutics approach was mandatory due to the worsening of renal function and the relapse of proteinuria at the nephrotic range. The combination of cascade plasmafiltration and single dose of rituximab (375 mg/m²) achieved clinical remission and improved renal function in six months follow up. Cascade plasmafiltration in association with rituximab can be considered as a salvage method for primary steroid-resistant FSGS. Clinical trials should be carried out for protocol approval.

KEYWORDS : focal segmental glomerular sclerosis, steroid-resistant focal segmental glomerular sclerosis, cascade plasmafiltration, rituximab

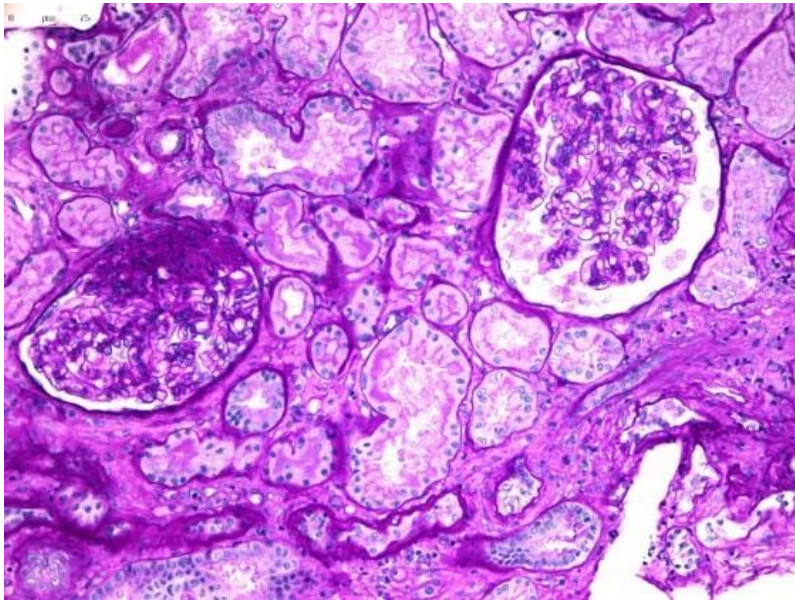
Introduzione

La glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS) è una podocitopatia ad etiologia polimorfa, la cui risposta alla terapia è molto variabile (1). Ancora oggi l'uso dello steroide rappresenta l'approccio di prima linea e traccia l'outcome clinico indirizzando nelle forme cortico-dipendenti o cortico-resistenti, a protocolli terapeutici differenti (2–4). Possibili opzioni alternative prevedono l'uso degli inibitori della calcineurina (CNI), la ciclofosfamide, il micofenolato mofetile (MMF), il rituximab (RTX), l'ACTH ed l'abatacept (5, 6). Ulteriori approcci includono le tecniche aferetiche, ossia il plasma exchange (PE), la LDL aferesi (LDL-a), la plasmafiltrazione a cascata (PFC) e l'immunoassorbimento (IA) (7). Di seguito riportiamo un caso di FSGS primitiva cortico-resistente trattata con PFC e RTX.

Caso clinico

Un uomo di 39 anni si rivolge al medico di famiglia per comparsa di edemi declivi ingravescenti e viene indirizzato dallo specialista nefrologo. La storia clinica appare priva di elementi rilevanti. Il paziente per benessere soggettivo non aveva più effettuato controlli da 5 anni. Gli accertamenti antecedenti a questo periodo sia sul sangue che sulle urine apparivano negativi. Gli esami chiesti dal nefrologo mostravano: alterazione della funzione renale (Cr: 2 mg/dl – GFR di 40,8 mL/min/1.73 m² sec. CKD-EPI), dislipidemia (colesterolemia 310 mg/dl, trigliceridemia 278 mg/dl), disprotidemia (albuminemia: 1,8 g/dl), proteinuria in range nefrosico (6 g/die). ANA, ENA, C3, C4, ANCA, crioglobuline, fattore reumatoide, immunofissazione sierica e free light chain apparivano nella norma. L'esame delle urine mostrava assenza di microematuria. Il quadro era compatibile con sindrome nefrosica. Clinicamente si evidenziava la coesistenza di ipertensione arteriosa (PA 140/90 mmHg). L'ecografia renale documentava reni di dimensioni conservate con iniziale riduzione della differenziazione cortico-midollare, vasi renali pervi. A scopo diagnostico si eseguiva una biopsia renale eco-assistita che documentava un quadro compatibile con glomerulosclerosi focale e segmentaria. In particolare in microscopia ottica (MO) si rilevavano 27 glomeruli, uno con sclerosi globale ed i rimanenti caratterizzati in grado variabile da aumento della matrice mesangiale, focale ispessimento e pieghettamento delle pareti capillari, segmentale collasso ischemico del convoluto talvolta con formazione di sinechie flocculo capsulare. Erano presenti aree multiple di atrofia tubulare associate a fibrosi dell'interstizio (Figura 1) ed ialinosi arteriolare. All'immunofluorescenza si osservavano depositi focali e segmentali di IgM e C3.

Fig. 1



Ampia area di sclerosi flocculare segmentaria con sinechia flocculo-capsulare. La restante porzione flocculare e l'altro glomerulo mostrano solo alcune piccole proliferazioni mesangiali. Tubuli in gran parte atrofici e desquamati. Fibrosi interstiziale di grado lieve (Foto PAS 20 x 6)

La microscopia elettronica confermava i dati della MO. Si procedeva a trattamento con terapia steroidea (1 mg/Kg/die), si associava ACE-inibitore (ramipril 5 mg), diuretico (furosemide 50 mg/die), statina (atorvastatina 20 mg/die), antiaggregante (cardiaspirina 100 mg/die). Il regime dietetico si basava sulla stretta osservanza di restrizione idrosalina. A distanza di cinque mesi non si assisteva a risposta clinica. Pertanto si optava, per controindicazione alla ciclosporina (riduzione dai valori di filtrato, danno tubulo interstiziale), ad una terapia di seconda linea imperniata sull'uso del micofenolato mofetile (un grammo due volte al giorno) potenziando l'ACE-inibitore (ramipril 10 mg/die) associato a bassi dosaggi di sartano, che garantivano una remissione parziale del quadro clinico (Cr: 1.6 mg/dl – proteinuria 3 grammi/die). Dopo 6 mesi si assisteva ad una recidiva di sindrome nefrosica associata a peggioramento della funzione renale (Cr: 4,8 mg/dl – U-Pr: 9 grammi/die). In considerazione della corticoresistenza, nonché dei precedenti approcci, veniva intrapresa terapia di salvataggio con plasmafiltrazione a cascata (5 sedute consecutive) mediante l'utilizzo della membrana a base di etilvinilalcol copolimero seguita da una singola somministrazione di Rituximab (375 mg/m²). Si assisteva ad un'immediata remissione del quadro nefrosico con miglioramento della funzione renale (valori di creatinina pari a 2.4 mg/dl, immediata remissione totale della proteinuria). Nei controlli successivi la proteinuria si stabiliva su livelli di 1.8 gr/24h. A circa 6 mesi di distanza la Cr è risultata 2.47 mg/dl, la proteinuria 2,5 gr/24h. Il paziente è in terapia con MMF 500 mg x 2/die ed ACE-inibitore (ramipril 10 mg). I CD20 sono azzerati.

Discussione

La terapia steroidea è ancora oggi la pietra miliare nella FSGS (1–7). La corticoresistenza segna una prognosi sfavorevole ed apre possibilità terapeutiche di seconda linea. Nei pazienti corticodipendenti e cortico-resistenti, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dall'uso della ciclosporina (CsA). Il trattamento con CsA per 6-12 mesi può garantire una remissione completa o parziale in circa il 60% dei pazienti; tuttavia la sospensione del farmaco rimane ad alto rischio di

recidiva. La presenza di valori di filtrato inferiori a $40 \text{ ml/min/1.73m}^2$, controindica l'uso del farmaco (8-11). Gli agenti citotossici (ciclofosfamide) sono un'ulteriore possibilità nell'armamentario terapeutico del nefrologo; la risposta allo steroide è fortemente predittiva anche della risposta agli agenti citotossici (9,12,13). Il MMF è stato utilizzato con risultati non particolarmente eclatanti e risposte che sembrerebbero sovrapponibili a quelle degli inibitori della calcineurina (14–16). Un'ulteriore possibilità è il RTX. I dati della letteratura mostrano un maggior effetto del farmaco nei soggetti cortico-sensibili, mentre appaiono discordanti le esperienze nei pazienti cortico-resistenti (17–19). Sono riportate esperienze anche con ACTH ed abatacept (6, 20, 21). Infine, tentativi di salvataggio sono stati effettuati con le tecniche aferetiche, la cui efficacia reale è spesso inficiata dal concomitante uso di altri farmaci immunosoppressori e non è ad oggi sostanziata da trial clinici dedicati. Inoltre, le esperienze riportate in forma di piccoli studi o case reports sono spesso a breve termine. In particolare le tecniche aferetiche, in primis il Plasma Exchange (PE), hanno dato buoni risultati in corso di recidiva di FSGS in pazienti sottoposti a trapianto di rene, la loro efficacia è ancora del tutto da stabilire per le FSGS primitive (22–24). La presenza di possibili fattori circolanti, non del tutto caratterizzati, che possano danneggiare il podocita ed aumentare la permeabilità glomerulare, potrebbe giustificare l'utilizzo. I fattori di permeabilità venivano inizialmente identificati come molecole del peso molecolare di 50 KDa (25). Studi successivi hanno ridimensionato il ruolo di queste sostanze. Moriconi et al. dimostrava come la remissione della FSGS con il PE non necessariamente si associava ad una normalizzazione del fattore di permeabilità (25). Purtroppo la non conoscenza della patogenesi della FSGS rende difficile descrivere come le tecniche aferetiche possano realmente agire. Inoltre, la netta prevalenza di successi terapeutici nella FSGS recidivata sul rene trapiantato rispetto alle forme primitive, potrebbe essere spiegata da meccanismi patogenetici differenti (22). Come il PE anche l'immunoassorbimento (IA) e la LDL-Aferesi hanno mostrato una buona capacità di indurre remissione nella recidiva del FSGS nel trapianto di rene. Se minori sono le esperienze sull'immunoassorbimento (26), abbiamo molti più lavori relativi all'LDL aferesi. L'LDL-a nasce inizialmente per la terapia delle ipercolesterolemie refrattarie alle terapie ipocolesterolemizzanti convenzionali ed è ormai tecnica conosciuta e ampiamente sperimentata da diversi anni (27). E' stata successivamente utilizzata anche nelle forme di FSGS cortico-resistenti con sindrome nefrosica ed ipercolesterolemia secondaria, con buoni risultati sia sull'assetto lipidico che sul quadro renale. E' interessante osservare che anche in assenza di effetti sull'assetto lipidico, l'LDL-a talvolta migliora l'outcome renale e si associa ad una risposta allo steroide nelle forme resistenti (28, 29). La plasma filtrazione a cascata (PFC) utilizza filtri a diversa porosità, non richiede liquidi di sostituzione, garantendo una maggiore selettività rispetto alla PE per diverse sostanze a seconda del cut-off del filtro impiegato. Per quanto l'uso di tecniche aferetiche selettive nella FSGS non sia stato del tutto codificato, questa metodica in contrasto con il classico PE potrebbe consentire la rimozione di possibili cause etiologiche, evitando la perdita di sostanze potenzialmente "utili" che possono essere importanti per la ripresa della funzione podocitaria. La membrana impiegata nella nostra esperienza è stato l'etilvinilalcol copolimero che consente una buona rimozione di immunocomplessi circolanti e immunoglobuline anche della serie IgG e IgM. Sulla base delle osservazioni sopra riportate, nel nostro paziente la cortico-resistenza, nonché la presenza di insufficienza renale riducevano le possibilità di terapia. Dopo il riscontro di cortico-resistenza si introduceva in terapia il MMF, che in associazione all'ACE-inibitore favoriva inizialmente una remissione parziale. Pertanto per la recidiva di sindrome nefrosica con rapido peggioramento della funzione renale, il paziente veniva sottoposto ad un tentativo di terapia di salvataggio con un ciclo di 5 sedute di plasmafiltrazione a cascata a cui seguiva la somministrazione singola di RTX (una dose a 375 mg/m^2). Abbiamo immediatamente assistito ad un rapido azzeramento della proteinuria e ad un progressivo recupero della funzione renale, come verosimile risoluzione del quadro di sindrome nefrosica. Si continuava la terapia di mantenimento con MMF associato

all'ACE-inibitore. A sei mesi il paziente rimaneva in remissione parziale.

Conclusioni

La nostra esperienza dimostra che nei pazienti con FSGS cortico-resistente con insufficienza renale e sindrome nefrosica è possibile effettuare una terapia di salvataggio mediante plasmafiltrazione a cascata associata al rituximab. Questo approccio merita una conferma con trials clinici randomizzati e controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. Valerio F, Sottini L, Turina S et al Choosing the right treatment approach in focal and segmental glomerular sclerosis with chronic renal failure. *G Ital Nefrol*. 2008 Nov-Dec;25 Suppl 44:S88-S98
2. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:219.
3. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:72.
4. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98:443.
5. Hogan J, Radhakrishnan J The treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Sep;21(5):434-41. doi: 10.1053/j.ackd.2014.03.016.
6. Malaga-Dieguez L, Bouhassira D, Gipson D et al. Novel therapies for FSGS: preclinical and clinical studies. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Mar;22(2):e1-6. doi: 10.1053/j.ackd.2014.10.001. Review.
7. Chen YM, Liapis H Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrol*. 2015 Jul 9;16:101. doi: 10.1186/s12882-015-0090-9.
8. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36:53.
9. Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:51.
10. McCauley J, Shapiro R, Ellis D et al. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1286.
11. Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:655.
12. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS et al. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981; 19:454.
13. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS et al. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 1988; 113:996.
14. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098.
15. Day CJ, Cockwell P, Lipkin G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:2011.
16. Montané B, Abitbol C, Chandar J et al. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:772.
17. Kronbichler A, König P, Busch M et al. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125:328.
18. Ochi A, Takei T, Nakayama K et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012; 51:759.
19. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1317.
20. Hogan J, Bomback AS, Mehta K et al. Treatment of idiopathic FSGS with adrenocorticotrophic hormone gel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:2072.
21. Bomback AS, Canetta PA, Beck LH Jr et al. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial. *Am J Nephrol* 2012; 36:58.
22. Moriconi L. Therapeutic apheresis in idiopathic nephrotic syndrome. *G Ital Nefrol*. 2012 Jan-Feb;29 Suppl 54:S67-72.
23. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997; 48:282.
24. Feld SM, Figueroa P, Savin V, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:230.
25. Savin VJ, Sharma R, Sharma M et al Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 1996 Apr 4;334(14):878-83.
26. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R et al. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2013.
27. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1981 Nov 7;2(8254):1005-7.
28. Stenvinkel P, Alvestrand A, Angelin B et al LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:866.
29. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y et al. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1121.