

Glomerulonefrite membranoproliferativa con episodi recidivanti di insufficienza renale acuta nella sindrome di Schnitzler

Nefrologo in corsia

Luigi Rossi¹, Francesco Casucci¹, Annalisa Teutonico¹, Pasquale Libutti¹, Piero Lisi¹, Carlo Lomonte¹, Carlo Basile^{1,2}, Raffaele Manna³



Luigi Rossi

1 Divisione di Nefrologia, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti

2 Associazione Nefrologica Gabriella Sebastio, Martina Franca

3 Centro di Ricerca delle Malattie Rare e delle Febbri Periodiche, Fondazione Policlinico Gemelli, Università Cattolica, Roma

Corrispondenza a:

Carlo Basile,
Via C. Battisti 192
74121 Taranto, Italy
Tel + 39-099-4773688
E-mail: basile.miulli@libero.it

ABSTRACT

La sindrome di Schnitzler (SS) è un'entità rara e sottodiagnosticata che associa un rash orticarioide cronico, una gammopatia monoclonale IgM (o talvolta IgG) e segni e sintomi di infiammazione sistemica. Negli ultimi 45 anni, la SS è evoluta da un disordine elusivo poco conosciuto al paradigma di una sindrome auto-infiammatoria acquisita tardiva. Sebbene non vi sia una prova certa della sua precisa patogenesi, dovrebbe essere considerata una malattia acquisita che comporta una stimolazione anormale del sistema immunitario innato, che può essere annullata dall'antagonista del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1) anakinra. Qui descriviamo il caso di un paziente caucasico maschio di 56 anni affetto da SS e ospedalizzato più volte nella nostra unità a causa di episodi recidivanti di insufficienza renale acuta. È stato sottoposto a biopsia renale percutanea eco-guidata nel settembre 2012, che ha mostrato il quadro istologico della glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I. È stato sottoposto a terapie convenzionali, tra cui farmaci anti-infiammatori non steroidei, steroidi e farmaci immunosoppressivi; più recentemente è stato prescritto l'antagonista del recettore dell'IL-1 anakinra, con notevole beneficio clinico. Sebbene la letteratura riguardante il coinvolgimento dei reni nella SS sia davvero scarsa, esso può essere tuttavia così grave, come nel caso qui riportato, da farci raccomandare la ricerca sistematica dei marcatori di nefropatia nella SS.

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta, malattie autoinfiammatorie, eruzione urticarioide cronica, glomerulonefrite membranoproliferativa, gammopatia monoclonale IgM, sindrome di Schnitzler

Introduzione

Molte malattie sistemiche colpiscono il rene e la pelle, ivi inclusi disordini immunologici e infiammatori relativamente comuni (ad esempio lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, crioglobulinemia, porpora di Henoch-Schönlein, poliangioite microscopica e malattia ateroembolica) e rare condizioni ereditarie, come la malattia di Fabry [1].

La sindrome di Schnitzler (SS) è una malattia sistemica acquisita rara, che ha molte caratteristiche in comune con un gruppo di malattie ereditarie chiamate sindromi autoinfiammatorie [2]. Liliane Schnitzler, una dermatologa francese, ha documentato per la prima volta nel 1972 i diversi segni della SS [3]. Negli anni seguenti, sono stati segnalati casi in tutto il mondo, ma soprattutto in Europa. Essa rimane tuttavia una condizione rara, se si considera che fino a settembre 2014 erano stati segnalati solo 281 casi [4]. Secondo lo studio retrospettivo più numeroso pubblicato sulla SS, il rapporto maschio/femmina è 1.76 e l'età media di insorgenza è 51.6 anni [5]. Nel 2001, Lipsker et al. hanno riportato 4 casi ed eseguito un'ampia revisione della letteratura che ha permesso loro di stabilire criteri diagnostici [6].

I criteri diagnostici di Lipsker per la SS definiscono l'eritema cutaneo orticarioide e la componente IgM monoclonale (o IgG: variante) come "criteri obbligatori" e almeno due dei seguenti criteri come "minori": febbre, artralgia o artrite, dolore osseo, linfonodi palpabili, epatomegalia o splenomegalia, VES elevata, leucocitosi e alterazioni morfologiche delle ossa [6]. I più recenti criteri diagnostici di Strasburgo per la SS definiscono l'eritema orticarioide cronico e l'IgM o IgG monoclonale come "criteri obbligatori"; sono considerati "criteri minori" febbre ricorrente, reperti oggettivi di rimodellamento osseo con o senza dolore osseo, infiltrato di neutrofili nel derma alla biopsia cutanea, leucocitosi e/o Proteina C Reattiva (PCR) elevata [4].

Quindi, la diagnosi di SS è considerata "certa" se vengono soddisfatti i due criteri obbligatori e almeno due criteri minori (con gammopatia IgM) e tre criteri minori (con gammopatia IgG); la diagnosi di SS è considerata "probabile" se sono soddisfatti i due criteri obbligatori e almeno un criterio minore (con gammopatia IgM) e due criteri minori (con gammopatia IgG) [4]. Uno studio multicentrico in cui sono stati seguiti pazienti con SS è stato condotto tra il 2009 e il 2014 in 14 ospedali (prevalentemente francesi, tra cui alcuni ospedali di Parigi, Strasburgo, Montpellier, Nantes e Besançon, e due ospedali italiani, Bari e Genova). Lo studio ha concluso che i criteri diagnostici attualmente in uso per diagnosticare la SS sono affidabili [7].

La componente IgM monoclonale è il marker biologico della malattia; le varianti del sottotipo IgG costituiscono il 7% dei casi segnalati [4]. Circa il 15-20% dei pazienti con SS svilupperà un disturbo linfoproliferativo, una prevalenza condivisa con altri pazienti affetti da gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) [8]. I reports di Lipsker et al. nel 2001, Simon et al. nel 2013 e de Koning et al. nel 2014 rappresentano la maggior parte dei casi pubblicati [4-6].

Le pubblicazioni che riportano un coinvolgimento renale nella SS sono veramente poche [1, 9-11] (Tabella I). Qui riportiamo l'ulteriore follow-up di tre anni del caso già documentato da Basile et al. [11].

Autori – Voce bibliografica	Età e sesso	Dati istologici di biopsia renale	Creatininemia (mg/dl)	Segni e sintomi del caso clinico
O'Hare A et al - 1	Maschio - 34 anni	Nefrite tubulointerstiziale diffusa associata a deposizione di catene leggere	2.4	Vasculite leucocitoclastica (biopsia cutanea) - Gammopatia monoclonale IgG-λ - Ipocomplementemia
Weshoff TH et al - 9	Maschio - 63 anni	Non fu eseguita biopsia renale	1.6	Vasculite orticarioide (biopsia cutanea) - Gammopatia monoclonale IgM - Normocomplementemia
Iwafuchi Y et al - 10	Maschio - 62 anni	Glomerulonefrite membranosa	1.0	Orticaria intermittente - Gammopatia monoclonale IgM-κ - Proteinuria 5 g/24 h
Basile C et al - 11	Maschio - 56 anni	Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I	8.5	Orticaria intermittente - Poliartralgie - Iperpiressia - Insufficienza renale acuta oligoanurica - Gammopatia monoclonale IgG-λ - Ipocomplementemia

Tabella I: Pubblicazioni che riportano un coinvolgimento renale nella SS.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un uomo caucasico di 56 anni in buona salute fino all'età di 44 anni, quando ha avuto il primo episodio di poliartralgie e iperpiressia severa di durata variabile. Il quadro clinico è regredito in una settimana per mezzo della somministrazione di paracetamolo e antibiotici. Da allora, diversi episodi simili della durata di circa una settimana si sono verificati ad intervalli di circa sei mesi, complicati dall'insorgenza di un'eruzione cutanea; ciascuno di questi episodi è stato trattato con successo con diclofenac orale.

I tests di laboratorio durante gli episodi acuti hanno mostrato un aumento dei livelli sierici di alcuni markers infiammatori che sono tornati alla normalità nei periodi di benessere. Anche le radiografie scheletriche e la TAC total body erano normali. Nel 2008, quando il paziente aveva 47 anni, si è verificato un primo episodio di danno renale acuto non oligurico (creatinina sierica 2.0 mg/dl); la terapia di supporto e il diclofenac orale sono stati in grado di ripristinare la normale funzionalità renale. Nel 2012, quando il paziente aveva 51 anni, un secondo episodio di danno renale oligurico acuto (creatinina sierica 1.7 mg/dl) associato a poliartralgia, febbre e rash cutaneo hanno portato alla prima ospedalizzazione nel nostro reparto.

Il dermatologo descriveva il quadro come un eritema orticarioide non pruriginoso, completamente diverso da un eritema vasculitico, più prominente sul tronco, sulle braccia e sulle gambe e che risparmiava i palmi delle mani, le piante dei piedi, testa e collo (Figura 1). Si rilevavano livelli aumentati di alcuni marcatori infiammatori, in particolare leucitosi e PCR. I livelli del complemento sierico (C3 e C4) erano molto bassi; ANA, ANCA, ENA, anticorpi anti-dsDNA erano normali; non venivano evidenziate crioglobulinemie. Per la prima volta si rilevava una gammopatia monoclonale IgG-λ. Una biopsia renale percutanea eco-guidata mostrava il quadro istologico della glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I (Figura 2e Figura 3).



Fig. 1: Eritema orticarioide non pruriginoso, più prominente sul dorso, addome e braccia

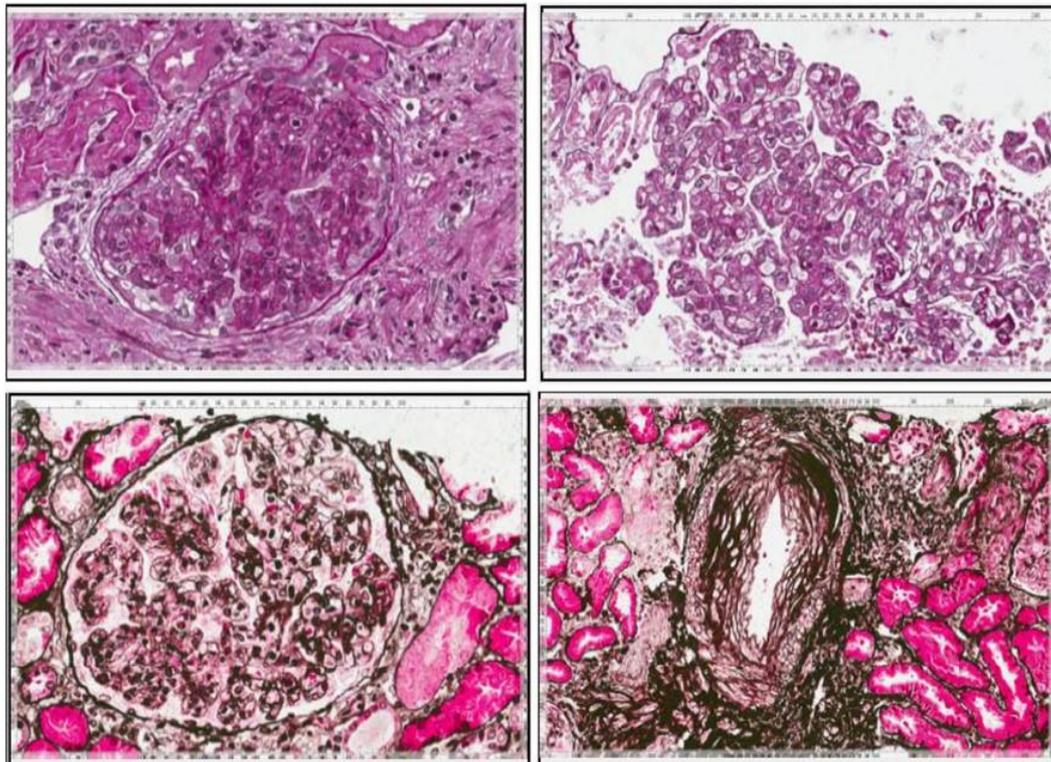


Fig. 2: Biopsia renale, microscopia ottica. Pannelli superiori, sinistro e destro: glomeruli ipercellulari con proliferazione endocapillare e mesangiale (colorazione PAS). Pannello inferiore sinistro: aspetto a doppio contorno con splitting e duplicazione della membrana basale glomerulare e aumento della matrice mesangiale (colorazione argentea). Pannello inferiore destro: ispessimento intimale con "lamellizzazione" della membrana elastica di un'arteria (colorazione argentea)

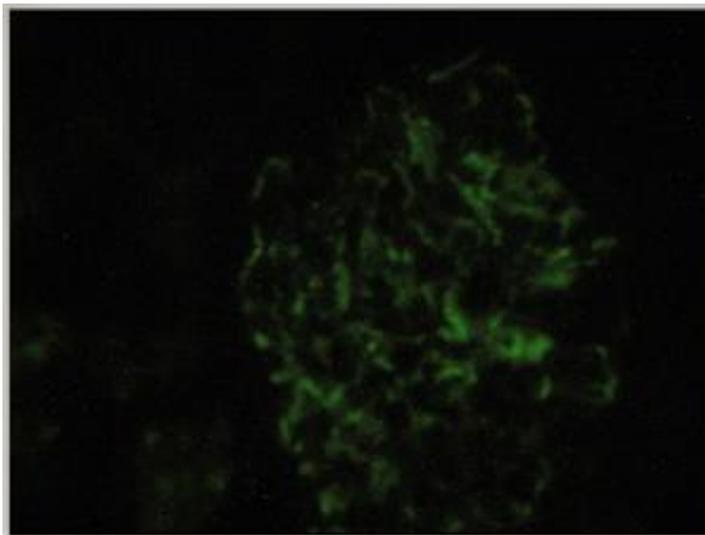


Fig. 3: Biopsia renale, microscopia a immunofluorescenza. Depositi brillanti sparsi lungo le pareti dei capillari e nel mesangio rilevati con un anticorpo anti-C3

Boli e.v. di metilprednisolone (15 mg/kg/die) per tre giorni ripristinavano con successo la funzionalità renale. Al paziente veniva prescritto un trattamento ambulatoriale a lungo termine comprendente steroidi a basso dosaggio e farmaci immunosoppressori (tra cui ciclosporina e azatioprina). Questo trattamento non era tuttavia in grado di prevenire l'insorgenza di nuovi episodi, caratterizzati dalla stessa coorte di segni, sintomi clinici e dati di laboratorio descritta sopra. Nello specifico, l'insorgenza di danno renale acuto portava a 4 ricoveri nella nostra unità, rispettivamente nel 2013, 2014, 2015 e 2016, con un livello di creatinina sierica compreso tra 2.8 e 8.5 mg/dl. Durante l'ultimo ricovero in ospedale nel 2016 si riscontrava anuria e il più alto livello di creatinina sierica (8.5 mg/dl), che richiedeva terapia sostitutiva renale (5 sedute di emodialisi).

Boli e.v. di metilprednisolone (15 mg/kg/die) per tre giorni ebbero successo nel ripristinare la funzionalità renale in tutti e quattro i ricoveri ospedalieri (rispettivamente nel 2013, 2014, 2015 e 2016). Abbiamo infine posto diagnosi di SS nel marzo 2016. Successivamente, è stato prescritto un trattamento a lungo termine con somministrazione giornaliera sottocutanea dell'antagonista del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1), anakinra (100 mg/die) [2, 4]. Il paziente ha deciso di non aderire a questa prescrizione, ma ha accettato di essere trattato all'esordio dei sintomi di un nuovo potenziale episodio con la somministrazione sottocutanea di anakinra e per un totale di 3-4 giorni successivi all'esordio [11].

Lo staff medico ha accettato questa strategia proposta dal paziente, pronto comunque a modificarla in caso di insuccesso. Dal marzo 2016 al febbraio 2019 vi sono stati in totale 6 episodi sintomatici caratterizzati da poliartralgie, faringodinia, iperpiressia e contrazione della diuresi (4 episodi nel 2017, rispettivamente gennaio, febbraio, maggio e novembre; 2 episodi nel 2018, rispettivamente aprile e novembre). Tutti questi episodi sono stati trattati al domicilio del paziente nella stessa maniera: somministrazione di anakinra (100 mg/die per via sottocutanea) per 4 giorni consecutivi. La sintomatologia è regredita completamente nel giro di 48 ore. Nessuna ospedalizzazione si è verificata negli ultimi 3 anni. Vi sono stati incrementi moderati della creatininemia nel corso dei 6 episodi sintomatici occorsi negli ultimi 3 anni. Al di fuori di tali episodi, la funzione renale è sempre risultata nella norma (Figura 4).

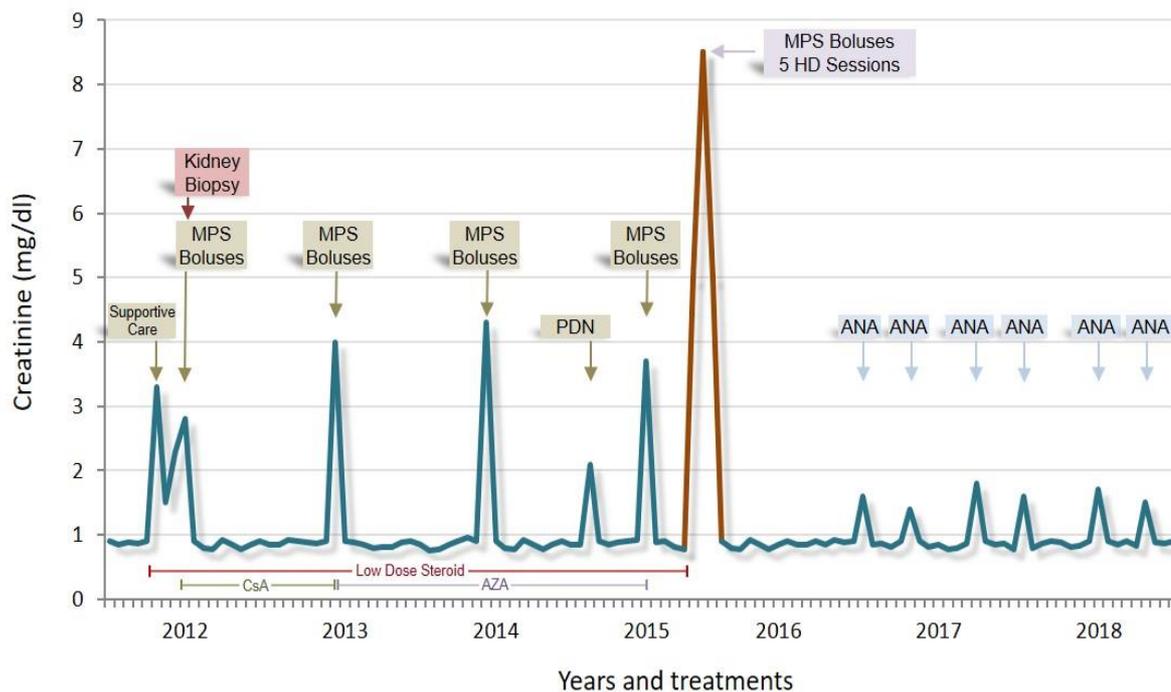


Figure legend:
 MPS Boluses: methylprednisolone 15 mg/Kg/day for 3 days
 PDN: prednisone 1 mg/Kg/day with tapering
 CsA: cyclosporine 75 mg twice daily
 AZA: azathioprine 50 mg twice daily
 ANA: anakinra

Fig. 4: La figura illustra in maniera sinottica le variazioni della creatininemia e i diversi schemi terapeutici adottati nel corso degli anni

Discussione

Negli ultimi 45 anni, la SS è evoluta da un disordine elusivo poco conosciuto al paradigma di una sindrome auto-infiammatoria acquisita tardiva. Sebbene non vi sia una prova certa della sua precisa patogenesi, dovrebbe essere considerata una malattia acquisita che comporta una stimolazione anormale del sistema immunitario innato [6]. L'inflammasoma è un complesso multiproteico intracellulare che comprende parte della risposta immunitaria innata [12]. L'inflammasoma promuove la maturazione e la secrezione delle citochine pro-infiammatorie interleuchina 1 β (IL-1 β) ed interleuchina 18 (IL-18).

È difficile trarre conclusioni dirette sulla patogenesi della SS a causa del ridotto numero di pazienti sottoposti a biopsia cutanea con studi di immunofluorescenza diretta. Tuttavia, è stato proposto che le lesioni cutanee osservate nella SS possano essere scatenate dalla deposizione di IgM nell'epidermide e nella giunzione dermoepidermica [13].

È possibile che infezioni come l'HIV e la tubercolosi possano anche avere un ruolo causale nello sviluppo della SS, poiché sia l'HIV [14] sia la tubercolosi [15] sono noti per attivare l'inflammasoma NLRP3 (dominio di oligomerizzazione legante i nucleotidi con ripetizioni ricche di leucine contenenti il dominio pirinico 3), che induce la produzione di IL-1 β . È interessante notare che un paziente era affetto da infezione da HIV [14] e l'altro da tubercolosi [15]. La iper-produzione sistemica di IL-1 β in pazienti con SS si traduce in una profonda perdita di funzionalità delle cellule T_H17 anti-infiammatorie [16], coerente con la risposta eccellente alla somministrazione di anakinra nei pazienti con SS. Anakinra è una versione ricombinante e lievemente modificata

dell'antagonista del recettore dell'IL-1 umana. Esso è usato come seconda linea di trattamento dell'artrite reumatoide. È usato inoltre nel trattamento delle sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS), ivi inclusa la Neonatal Onset Multi Inflammatory Disease (NOMID) [6]. Dal giugno 2018 anakinra è stato riconosciuto come trattamento di prima linea della SS. La risposta ad anakinra è così immediata e sorprendente, che è stato proposto di aggiungere la risposta ad anakinra come criterio diagnostico della SS [17]. Quanto al caso clinico qui riportato, vanno sottolineati due aspetti: il primo è la decisione dello staff medico di documentarne il follow-up a 3 anni, facendo seguito alla segnalazione precedente [11], in quanto si è ritenuto importante riportarne l'evoluzione favorevole dopo l'introduzione di anakinra in terapia; l'altro aspetto peculiare del case report è la novità assoluta dello schema terapeutico (somministrazione di anakinra, 100 mg/die per via sottocutanea per 4 giorni consecutivi, all'insorgere dei sintomi tipici della SS, prontamente riconosciuti dal paziente). Come già detto, la scelta di questo schema terapeutico è stata fortemente voluta dal paziente e, alla luce dei risultati finora conseguiti, è stata premiante.

Conclusioni

In conclusione, negli ultimi 45 anni, la SS è evoluta da un disordine elusivo poco conosciuto a paradigma di una sindrome autoinfiammatoria acquisita tardiva. Sebbene non esista una prova certa della sua precisa patogenesi, dovrebbe essere considerata una malattia acquisita che comporta una stimolazione anormale del sistema immunitario innato, che può essere contrastata dall'antagonista del recettore dell'IL-1 anakinra. Sebbene la letteratura riguardante il coinvolgimento dei reni nella SS sia davvero scarsa, tuttavia, il coinvolgimento renale può essere così grave, come nel caso qui riportato, che ci porta a raccomandare la ricerca sistematica dei marcatori di nefropatia nella SS.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Hare A, Olson JL, Connolly MK, et al. Renal insufficiency with monoclonal gammopathy and urticarial vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1):203-7.
2. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:38.
3. Schnitzler L. Lésions urticariennes chroniques permanents (érythème pétaoloide?) *Cas Cliniques*, n° 46 B. *Journée Dermatologique d'Angers* 1972.
4. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4:41.
5. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5):562-8.
6. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:37-44.
7. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, et al. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy* 2017; 72(2):177-82.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102(10):3759-64.
9. Weshoff TH, Zidek W, Uharek L, et al. Impairment of renal function in Schnitzler's syndrome. *J Nephrol* 2006; 19:660-3.
10. Iwafuchi Y, Morita T, Hata K et al. Schnitzler syndrome complicated by membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2012; 78(6):497-500.
11. Basile C, Rossi L, Casucci F, et al. Kidney involvement in the Schnitzler syndrome, a rare disease. *Clin Kidney J* 2017; 10(6):723-7.
12. Lachmann HJ, Hawkins PN. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res&Ther* 2009; 11:212.
13. Lipsker D, Spehner D, Drillien R, et al. Schnitzler syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions. *Br J Dermatol* 2000; 142(5):954-9.
14. Guo H, Gao J, Taxman DJ, et al. HIV-1 infection induces interleukin-1 β production via TLR8 protein-dependent and NLRP3 inflammasome mechanisms in human monocytes. *J Biol Chem* 2014; 289(31):21716-26.
15. Briken V, Ahlbrand SE, Shah S. Mycobacterium tuberculosis and the host cell inflammasome: a complex relationship. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3:62.
16. Noster R, de Koning HD, Maier E, et al. Dysregulation of proinflammatory versus anti-inflammatory human TH17 cell functionalities in the autoinflammatory Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4):1161-9.
17. Kolivras A, Theunis A, Ferster A, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an autoinflammatory disease manifested as neutrophilic urticarial dermatosis with additional perieccrine involvement. *J Cutan Pathol* 2011; 38(2):202-8.