

Eculizumab come trattamento di salvataggio nella microangiopatia trombotica secondaria a lupus eritematoso sistemico: case report e revisione della letteratura

Nefrologo in corsia

Filippo Maria Fani¹, Annalisa Patera², Marco Delsante², Giovanni Maria Rossi², Lucio Manenti², Samuela Landini³, Giuseppe Regolisti², Enrico Fiaccadori²

1 UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio, Usl Toscana Centro

2 UO Nefrologia, AOU Parma, Azienda Ospedaliera-Universitaria Parma,

Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università di Parma

3 SOC Genetica Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Meyer, Firenze,

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze



Filippo Mari Fani

Corrispondenza a:

Filippo Maria Fani

UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio

Via di Torregalli 3

50143, Firenze

Tel: 3474056859

E-mail: filippomaria.fani@uslcentro.toscana.it

ABSTRACT

La microangiopatia trombotica (TMA) rappresenta una grave e frequente complicanza del lupus eritematoso sistemico (LES) ed è descritta nel 20-25% delle biopsie renali di pazienti con nefrite lupica (LN), associandosi ad una prognosi renale infausta.

Riportiamo il caso di una paziente affetta da glomerulonefrite lupica proliferativa (classe IV-G A/C), con associati evidenti aspetti di microangiopatia trombotica (TMA-LN). La paziente aveva esordito con un quadro di sindrome emolitico-uremica secondaria a LES inizialmente refrattaria alle terapie convenzionali con corticosteroidi, immunosoppressori e plasmaferesi, rispondendo invece al trattamento con eculizumab. È stata quindi condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di confrontare la nostra esperienza con casi precedentemente descritti. Sono stati individuati 11 lavori, pubblicati tra il 2011 ed il 2018, per un totale di 20 pazienti con presentazione sovrapponibile alla nostra, che documentavano una positiva risposta clinica al trattamento di salvataggio con eculizumab. Alla luce dei risultati ottenuti, seppure i dati disponibili in letteratura siano scarsi, eculizumab appare una possibile strategia terapeutica nelle forme di sindrome emolitico-uremica atipica secondaria a LES e resistenti alla terapia convenzionale.

PAROLE CHIAVE: nefrite lupica, lupus eritematoso sistemico, microangiopatia trombotica, eculizumab

Introduzione

La presenza di una concomitante microangiopatia trombotica (TMA) è nota e descritta fin nel 20-25% delle biopsie renali dei pazienti con nefrite lupica (LN) [1,2]. Di questi circa l'80% presenta TMA-LN renale isolata, circa il 10% un quadro sistematico di emolisi e trombocitopenia associata alla microangiopatia, e l'1-13% ha una concomitante sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLs) [1,3]. TMA-LN è stata descritta in tutte le classi istologiche, ma nell'80% si associa alle classi IV o IV+V [1]. La TMA-LN presenta una prognosi renale significativamente peggiore rispetto alla LN isolata [4]. La patogenesi della TMA-LN è fortemente eterogenea e può coinvolgere la presenza di anticorpi interferenti con gli enzimi di clivaggio del fattore di Von Willebrand (ADAMTS13), azione protrombotica degli anticorpi antifosfolipidi o alterazioni dei fattori di regolazione della cascata del complemento [2]. Il ruolo centrale svolto dal complemento è confermato, oltre che dai dati laboratoristici che documentano un consumo del complemento in circa l'80% delle nefriti lupiche, dalla fissazione dei fattori di attivazione terminale (C5b-9) nel 75% delle biopsie TMA-LN [5] e dalla compresenza di C4d glomerulare e microtrombi vascolari renali, suggerendo un ruolo della via classica del complemento nel danno microangiopatico [5,6]. Anche la via alterna del complemento sembra tuttavia essere coinvolta ed è stata descritta una serie di 11 pazienti con sindrome emolitico-uremica complemento-mediata (CM-HUS) e LN, in 6 dei quali era stata identificata una mutazione causativa [7]. Inoltre, in pazienti affetti da LN sono stati riscontrati specifici anticorpi attivanti la via alterna, in particolar modo anti-C3 [8,9]. Si tratta di anticorpi IgG, appartenenti prevalentemente alle sottoclassi IgG1 e IgG3 [10], la cui presenza sembra essere correlata allo stato di attività di malattia [11]. Tali anticorpi svolgerebbero una funzione attivante la via alterna, attraverso un aumentato clivaggio di C3, con la formazione di nuove C3 convertasi in grado di amplificare l'attivazione della via stessa [9]. Inoltre, gli anticorpi anti-C3 sarebbero in grado di inibire l'interazione di C3b con il fattore regolatore CR1, interferendo sulla dissociazione del C3b mediata dal Fattore H [12]. Infine, anche l'azione opsonizzante di C3b sulle cellule apoptotiche può essere inibita dal legame con l'autoanticorpo, favorendo la soppressione della clearance macrofagica C3b-mediata [13]. Questi anticorpi sono stati associati ad un decorso più grave ed incline alla riacutizzazione della LN ma, vista la specifica azione sulla via alterna, potrebbero anche essere coinvolti nella patogenesi della TMA-LN [9,14]. Inoltre, la prognosi renale della LN sarebbe correlata a valori elevati del Bb sierico, marcitore di attivazione della via alterna del complemento, supportandone ulteriormente il ruolo centrale nella patogenesi [15]. Viste le crescenti evidenze relative al coinvolgimento di entrambe le vie del complemento nella patogenesi della LN e la necessità di trattare prontamente e con efficacia forme clinicamente aggressive altrimenti associate a scadente prognosi renale [16], è stato di recente proposto l'utilizzo di eculizumab per il trattamento di forme di TMA-LN refrattarie al trattamento convenzionale [17]. Eculizumab è un anticorpo monoclonale IgG2/IgG4 ricombinante completamente umanizzato che, legandosi alla frazione C5, blocca la formazione del complesso terminale C5b-9 con C5a e di conseguenza la via di attivazione comune del complemento [18]. L'efficacia di eculizumab è già stata dimostrata in pazienti con sindrome emolitico-uremica atipica (aHUS) complemento-mediata ed associata a trapianto renale, consentendo una stabile interruzione della plasmaferesi [19]. Inoltre, è stato utilizzato con successo nella prevenzione delle recidive di sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi (CAPS) [20]. Riportiamo di seguito un caso di TMA-LN refrattaria alla terapia convenzionale responsivo ad eculizumab somministrato come terapia di salvataggio.

Presentazione del caso clinico

Viene presentato il caso di una paziente di 45 anni, di origini peruviane, ricoverata presso l'Unità Operativa di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma per sindrome nefritica, anemia e piastrinopenia di nuovo riscontro. In anamnesi la paziente presentava diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica ed ipotiroidismo in trattamento sostitutivo con L-tiroxina. Riferiva due aborti in precoce età gestazionale (30 e 39 anni) ed un pregresso intervento di colecistectomia laparoscopica per litiasi. La paziente riferiva inoltre la presenza di artralgie interfalangee, metacarpo-falangee e dei polsi, bilateralmente, presenti da circa tre anni e trattate con periodici cicli di steroide a bassa dose. Nel mese precedente il ricovero compariva eritema del volto a farfalla e due episodi di porpora con risoluzione spontanea. Tale eruzione eritematoso/purpurica aveva interessato gli arti superiori ed inferiori, l'addome, il torace ed il tronco con esiti discromici a cui si associano lesioni da grattamento. Nel maggio 2018 la paziente accedeva al pronto soccorso per dispnea ingravescente di recente insorgenza, associata alla comparsa di edemi declivi e contrazione della diuresi. In seguito, la paziente veniva ricoverata presso la nostra Unità Operativa. All'ingresso in reparto la paziente si presentava piretica (38°), severamente ipertesa (200/110 mmHg), in stato anasarcatico. Il quadro ipertensivo risultava in controllo (135/85 mmHg) mediante la somministrazione di nitrati e diuretico per via endovenosa (ev) entro le prime 12 ore di ricovero. Gli esami ematochimici e delle urine effettuati all'ingresso mostravano la presenza di anemia emolitica intravascolare (Hb 8.5 gr/dL, schistociti > 10/campo, LDH 1042 mU/dL), piastrinopenia (PLT 68000/mm³), insufficienza renale acuta (sCr 4,36 mg/dL, urea 141 mg/dL), acidosi metabolica, proteinuria (5-6 g/die) e microematuria. L'analisi dell'attività di ADAMTS13 ed inibitori risultava nella norma. Le indagini immunologiche rilevavano: ANA positivi, con pattern omogeneo, titolo 1:640; anti-ENA positivi per Sm, SNP e SSA; anti-dsDNA positivi, titolo 1:40; bassi livelli di C3 e C4 (rispettivamente 45 mg/dl e 6,2 mg/dl); crioglobuline positive (di tipo misto IgG-IgM policlonali; criocrito 4%); ANCA negativi; C1q positivo; anticorpi antifosfolipidi negativi; LAC negativo; anti-GBM negativi; Coombs diretto IgG debolmente positivo. Gli esami microbiologici su sangue, urine e fuci risultavano negativi, così come la sierologia per i principali virus e miceti; lo screening per il Quantiferon TB test risultava invece positivo. Ai fini di studiare la causa della dispnea veniva eseguito un ecocardiogramma (normale cinetica ventricolare sinistra, con spessori parietali e diametri nella norma; moderata insufficienza mitralica; sezioni destre non dilatate con lieve insufficienza tricuspidale e pressione polmonare sistolica (PAPs) stimata 40-45 mmHg) ed una TAC torace ad alta risoluzione (HRCT) (addensamenti multipli sfumati bilaterali da riempimento alveolare e segni di congestione vascolare con versamento pleurico bilaterale). Veniva inoltre eseguito un lavaggio broncoalveolare che escludeva la presenza di alveolite emorragica, con riscontri positivi esclusivamente per l'antigene di Aspergillus e PCR-CMV, con titolo di valore aspecifico, per cui veniva comunque intrapresa opportuna profilassi; risultavano invece negativi culturali per germi comuni, BK e virus respiratori. La paziente veniva sottoposta a biopsia renale eco-guidata. L'esame istologico in microscopia ottica evidenziava 53 glomeruli, 32 dei quali globalmente sclerotici o in via di sclerosi. Dei rimanenti, la maggior parte (19/21) mostrava proliferazione intra ed extracapillare con formazione di semilune floride, cariolessi, focale necrosi fibrinoide (Figura 1A e B), e diffuso ispessimento delle anse capillari glomerulari fino alla formazione di anse "a fil di ferro" (*wire loops*). Numerose arteriole mostravano lume occluso da trombi ialini e piastrinici, in corrispondenza dei quali si assocava frequentemente la presenza di necrosi fibrinoide (Figura 2A e B).

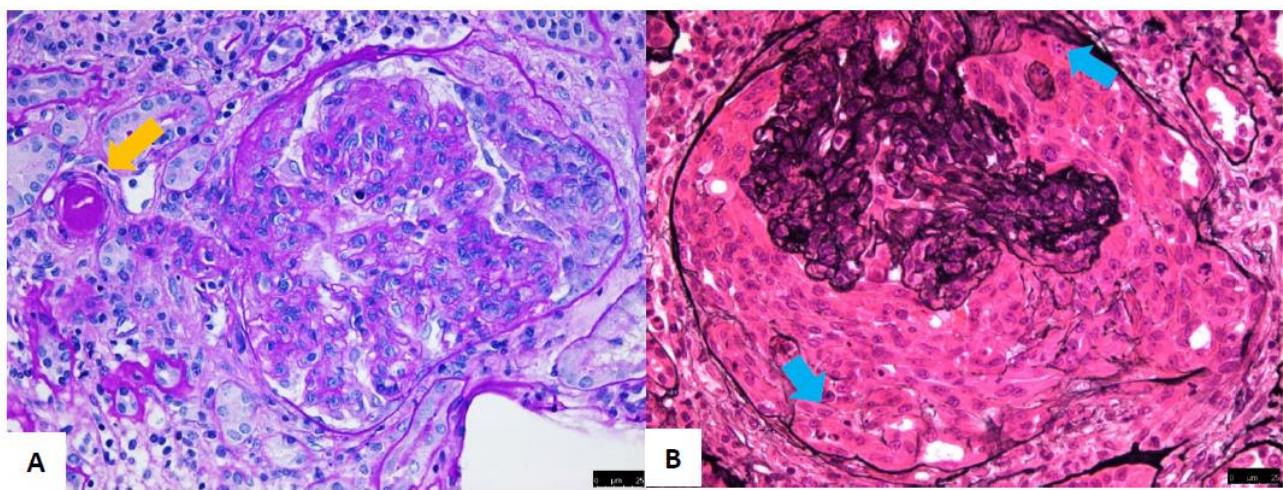


Figura 1A/B: Biopsia renale. A: glomerulo con semiluna florida e ipercellularità endocapillare, presenza di frammenti nucleari (carioessi), e piccola proliferazione extracapillare. L'arteriola preglomerulare (freccia gialla) appare occlusa da trombo ialino (PAS, 400x). B: Glomerulo con semiluna florida circonferenziale che comprime il fioccolo capillare. Nella semiluna si visualizzano numerosi frammenti carioretici nucleari (frecce blu) (Silver Metenamina, 400x).

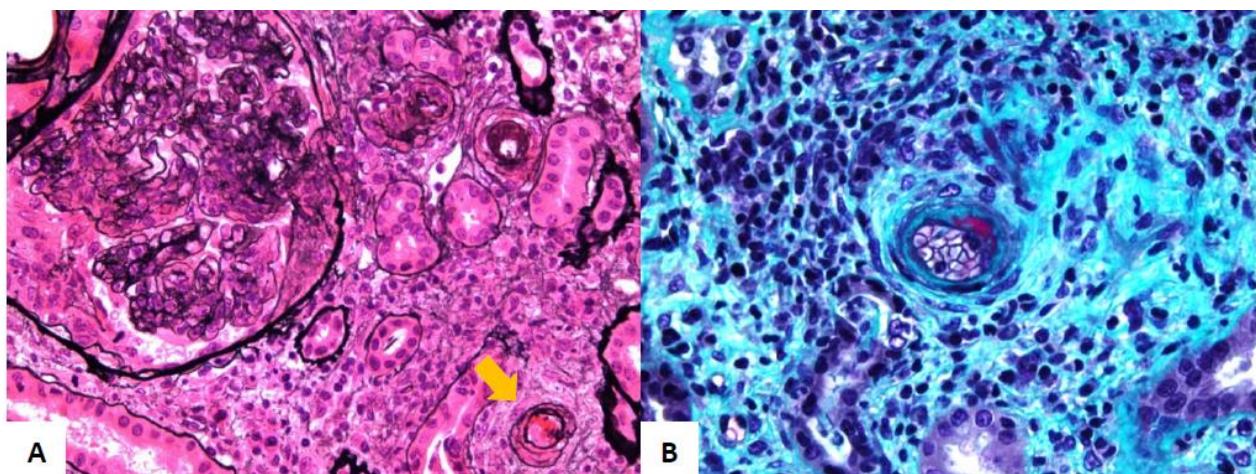


Figura 2A/B: Biopsia renale. A: arteriola con lume occluso da trombo, nel contesto del quale si identifica deposizione di fibrina (freccia gialla). A sinistra è presente un glomerulo con semiluna florida (Silver Metenamina, 200x). B: arteriola che presenta necrosi fibrinoide parietale e lume occluso da ampio trombo. Interstizio fibrotico con infiltrato infiammatorio ricco di linfociti e plasmacellule e significativa atrofia tubulare (Tricromica secondo Masson, 400x).

A livello interstiziale era presente fibrosi e atrofia tubulare di grado moderato-severo associate a infiltrato infiammatorio linfoplasmocitario. L'indagine in immunofluorescenza mostrava depositi granulari di IgG (2+), IgA (1+), IgM (1+) e C3 (2+) a livello mesangiale e delle membrane basali glomerulari. La microscopia elettronica confermava la presenza di depositi elettronodensi in sede subendoteliale e intramembranosa. Il quadro morfolologico e l'immunofluorescenza risultavano indicativi di glomerulonefrite lupica classe IV-G, con associati aspetti di TMA. Già a partire dal giorno successivo al trasferimento, in considerazione del quadro clinico suggestivo di TMA, la paziente veniva sottoposta a trattamento plasmaferetico (eseguite 5 sedute consecutive in sostituzione con plasma fresco congelato) con parziale risposta ematologica (Hb 9.3, PLT 143000, LDH 716, Aptoglobina 76, bil 2.7, schistociti sempre presenti) ma ulteriore peggioramento degli indici di funzionalità renale (sCr 6,8 mg/dL ed urea 220 mg/dL). L'andamento dei parametri ematochimici in funzione dei trattamenti eseguiti è riassunto nei grafici (Figura 3).

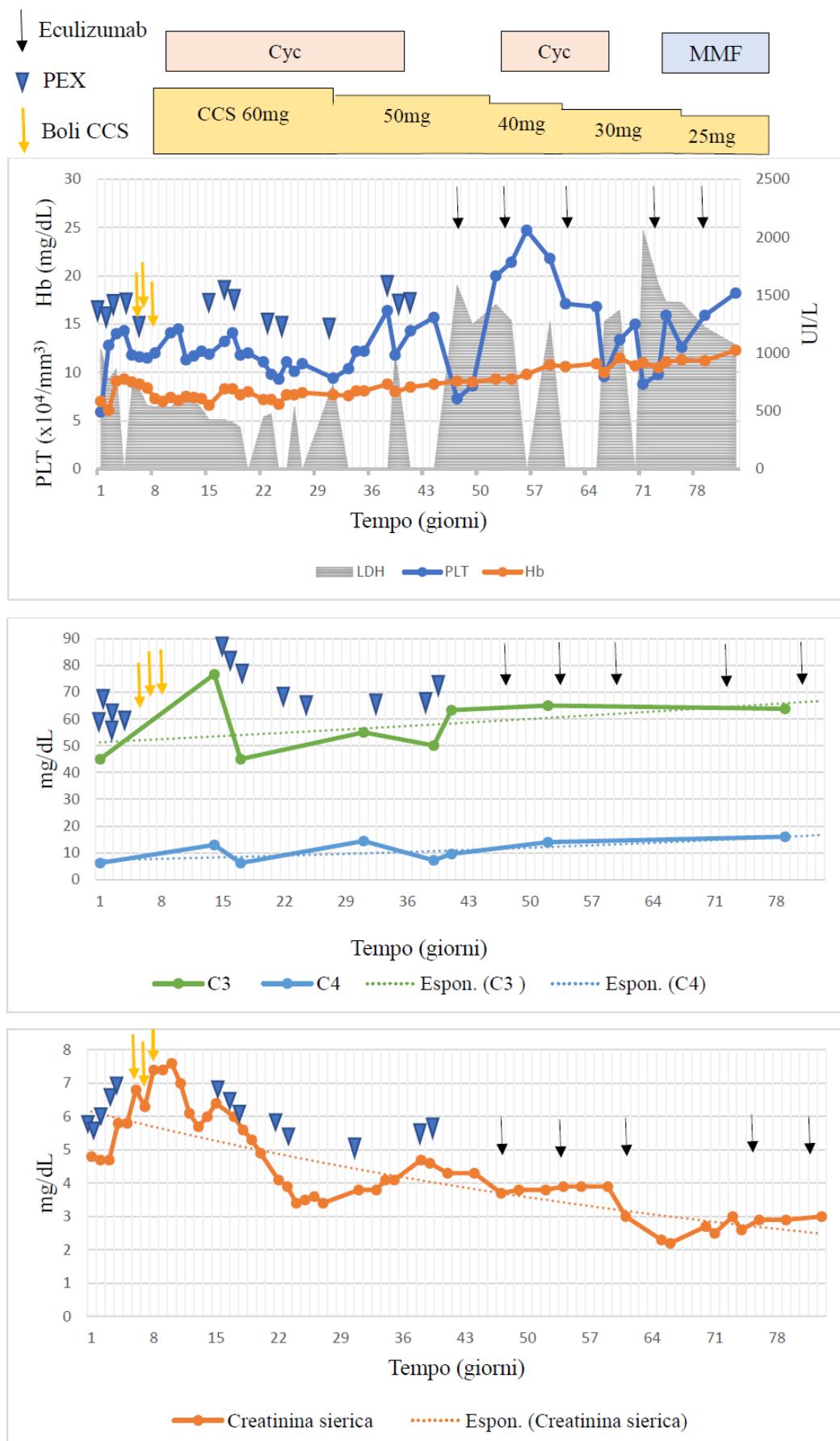


Figura 3: Andamento dei parametri ematochimici in funzione dei trattamenti eseguiti

La plasmaferesi veniva sospesa una volta pervenuti gli esami di screening immunologico ed intrapresa terapia immunosoppressiva combinata con tre boli di steroide (metilprednisone 500 mg), seguiti da prednisone per somministrazione orale (os) 1 mg/kg in associazione a ciclofosfamide (500 mg ev, seguiti a distanza di 15 giorni da 1,5 mg/kg/die per os). Si osservava però un nuovo repentino peggioramento dei parametri ematologici con ricomparsa di anemia emolitica microangiopatica per cui si decideva di riprendere la plasmaferesi (13 sedute complessive). Nonostante una stabilizzazione dei valori di emoglobina, persistevano segni di microangiopatia attiva, con aptoglobina ridotta, LDH elevato (1020 mg/dl), reticolociti aumentati (6,59 %), C3 ridotto (50,1 mg/dl) e numerosi schistociti allo striscio periferico. Inoltre, per la comparsa di leucopenia marcata e tale da richiedere supporto con fattori di crescita, si rendeva necessaria la temporanea sospensione della ciclofosfamide. In considerazione del danno microangiopatico, refrattario al trattamento aferetico, si decideva quindi, previa vaccinazione antimeningococcica e antibiotico profilassi con ciprofloxacina, di iniziare il trattamento con eculizumab che veniva somministrato al dosaggio di 900 mg a cadenza settimanale, per cinque settimane, e successivamente 1200 mg a cadenza bisettimanale.

Veniva inoltre reintrodotta ciclofosfamide a dosaggio ridotto, che tuttavia era dopo poco nuovamente sospesa per l'insorgenza di leucopenia marcata (WBC 670/mm³, neutrofili 72%) e concomitante iperpriressia secondaria ad infezione delle vie urinarie. Si decideva quindi di sospendere definitivamente la ciclofosfamide, passando a micofenolato mofetile (MMF) 500 mg per 2 volte/die, adeguando la dose di MMF alla severa immunosoppressione. Dopo 12 settimane di ricovero la paziente è stata quindi trasferita per motivi familiari presso altro centro per proseguire il follow-up. Al momento del trasferimento i parametri ematologici (Hb 12,3 g/dL, PLT 180000) e di funzionalità renale (sCr 3mg/dl, urea 160 mg/dL, proteinuria 4,5g/die) apparivano stabiliti, pur persistendo segni attivi di emolisi intravascolare (LDH 1004, schistociti 1-2/campo). La somministrazione di eculizumab è stata poi interrotta dal centro che ha preso in carico la paziente dopo circa un mese (complessivamente 7 somministrazioni), mantenendo unicamente la terapia immunosoppressiva di fondo con MMF 500 mg x 2/die e prednisone 7,5 mg/die. Nel periodo di follow-up (ultimo controllo disponibile a giugno 2019, a 13 mesi dall'esordio della LN) non si sono verificate recidive, gli indici di funzionalità renale erano stabili e la proteinuria si era ridotta a 0,8 g/die, gli indici di emolisi e i valori di complementemia si erano normalizzati. La paziente non ha presentato complicanze infettive maggiori secondarie alla terapia immunosoppressiva. Si registrava una riattivazione di herpes zoster (HZV) a novembre 2018 e un riscontro di scabbia nel febbraio 2019.

Durante il ricovero della paziente è stato richiesto test genetico mediante *Next Generation Sequencing* per sospetto di aHUS, evidenziando la presenza di alcuni polimorfismi (c. [1183C>T];[=]p.[Arg395Trp];[=] nel gene *NCF2* (NM_000433) e c..[305A>G];[=]p.[Asn102Ser];[=] nel gene *TNFAIP3* (NM_006290)) associati a maggiore suscettibilità a LES ed alterata risposta immunologica (rispettivamente con *Minor Allele Frequency* nella popolazione generale del 1,5% e 1%) [21,22]. Sono stati inoltre evidenziati dei polimorfismi funzionali del gene *CFH* (c.1204C>T();1419G>A();2016A>G();2808G>T – p.His402Tyr();Ala473Ala();Gln672Gln();Glu936Asp) descritti in associazione ad aHUS e GNMP [23–26] ma altamente rappresentati nella popolazione generale (*Minor Allele Frequency* del 63, 42 e 15%).

Revisione sistematica della letteratura

La ricerca bibliografica è stata condotta sulle banche dati online Medline (Pubmed) e Cochrane library, utilizzando parole chiave ed operatori booleani come segue: (“eculizumab” [all fields]) AND ((“Systemic Lupus Erithematosus” [all fields]) OR (“SLE” [all fields]) OR (“lupus” [all fields])). La ricerca iniziale ha prodotto 187 riferimenti. Sono stati presi in considerazione unicamente i *case report* e le *case series* nei quali ai pazienti fosse stato somministrato eculizumab per il trattamento della LN, con o senza TMA. Tra i criteri per l'esclusione rientravano: revisioni, trials clinici e pubblicazioni in lingue diverse dall'inglese. Gli studi che hanno soddisfatto i criteri sopra menzionati sono stati 11, pubblicati tra il 2011 ed il 2018, per un totale di 20 pazienti. Le caratteristiche degli studi esaminati sono riassunte nella Tabella I.

Dei 20 pazienti in totale, 16 erano di sesso femminile, con età compresa tra i 4 ed i 52 anni. La maggior parte dei pazienti era affetta da LES e TMA secondaria; un solo caso [27] presentava concomitante CAPS. Il 90% (18/20) dei casi descritti presentava aHUS. In circa la metà dei casi (9/20) erano presenti segni di TMA alla biopsia renale, con evidenza di rigonfiamento endoteliale, arteriolopatia proliferativa (*onion skinning*), trombi di fibrina luminale e frammentazione degli eritrociti; i rimanenti presentavano LN attiva con forme proliferative (classe III o IV) ed in un caso classe V. L'attività di ADAMTS13 era normale in tutti i pazienti testati (15/20). Lo studio genetico dei fattori della via alterna del complemento è stato eseguito in una minoranza dei casi (6/20), di cui in due casi sono stati individuati polimorfismi della frazione C3, oltre delezioni in eterozigosi di CFHRF1 e 3, con potenziale ruolo favorente [27,28]. Il profilo anticorpale dei pazienti è riportato nella Tabella I. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a precedenti trattamenti immunosoppressori, come elencato nella Tabella I, e 15 di loro avevano ricevuto plasmaferesi. In nessun paziente eculizumab è stato utilizzato come trattamento iniziale della sindrome emolitico-uremica secondaria, bensì come terapia di salvataggio nelle forme resistenti ai precedenti trattamenti effettuati. Dopo la somministrazione di eculizumab, la maggior parte dei casi descritti (19/20) ha risposto positivamente al trattamento ottenendo la progressiva normalizzazione dei parametri ematologici e della complementemia in 3-8 settimane. Il miglioramento o ripristino della funzione renale è stato osservato nell'85% (17/20) dei casi. In uno di questi, eculizumab è stato utilizzato per una recidiva sul rene trapiantato di un paziente già affetto da aHUS secondaria a LES [29]. È stato inoltre riportato un caso di LN refrattaria, in assenza di aHUS secondaria associata, trattato con successo con eculizumab [30]. È opportuno segnalare che nei casi di mancata risposta al trattamento erano già presenti lesioni avanzate alla biopsia renale e che due dei pazienti non responsivi risultavano già dialisi-dipendenti al momento della presentazione [31]. In nessun caso sono stati riportati eventi avversi severi attribuibili ad eculizumab. Un paziente [32] ha sviluppato polmonite da *Streptococcus Pneumoniae* con versamento pleurico moderato che ha richiesto la temporanea sospensione del trattamento, ed ha risposto alla terapia antibiotica. Nei casi riportati si è registrata una bassa incidenza di recidive durante il trattamento, ma mancano chiari dati sul rischio di recidiva alla sospensione, che secondo alcuni autori sembrerebbe invece significativo (fino al 20%) [1].

Discussione

La TMA secondaria a LN rappresenta un'entità altamente eterogenea, caratterizzata da prognosi renale e *quoad vitam* particolarmente infausti, per la quale non esistono chiare evidenze di trattamento e che va probabilmente distinta rispetto alle forme di LN resistenti non associate a microangiopatia [1,2]. Sebbene il meccanismo patogenetico sottostante sia vario e non ancora del tutto chiarito, è possibile ipotizzare che in presenza di LES alterazioni della via alterna del

complemento favoriscono la transizione verso forme prevalentemente microangiopatiche [33,34], per la presenza di fattori umorali o di determinati polimorfismi. Nel caso presentato le manifestazioni legate alla microangiopatia apparivano prevalenti rispetto alla sottostante malattia lupica. Inoltre, l'interessamento renale ed ematologico si presentavano estremamente aggressivi e scarsamente responsivi alla terapia convenzionale con immunosoppressori, seppur in associazione a trattamenti plasmaferetici. In considerazione dei dati disponibili relativi alla scadente prognosi renale di queste forme [1,15], abbiamo quindi ritenuto giustificato nella nostra paziente l'utilizzo di eculizumab come terapia di salvataggio, analogamente a quanto avviene nelle forme di aHUS complemento-mediata. Tale indicazione trovava ulteriore conferma nelle esperienze positive riportate in casi analoghi precedentemente descritti in letteratura (Tabella I). La risposta terapeutica ad eculizumab evidenziata nel caso riportato rafforza l'ipotesi del ruolo centrale svolto dal sistema del complemento nella patogenesi della LN. In questa prospettiva, è interessante notare come, tra i vari casi emersi in letteratura, sia stato riferito un caso di LN severa in cui non erano presenti segni clinici o istopatologici di TMA [30] e che ha comunque presentato una risposta favorevole al trattamento con eculizumab. La nostra paziente ha mostrato una rapida ed ottimale risposta al trattamento in tempi compatibili con quelli indicati dalla letteratura (3-8 settimane) ed in assenza di effetti collaterali direttamente correlabili alla somministrazione di eculizumab. Il confronto dei dati della nostra paziente con precedenti casi clinici è riportato in Figura 4.

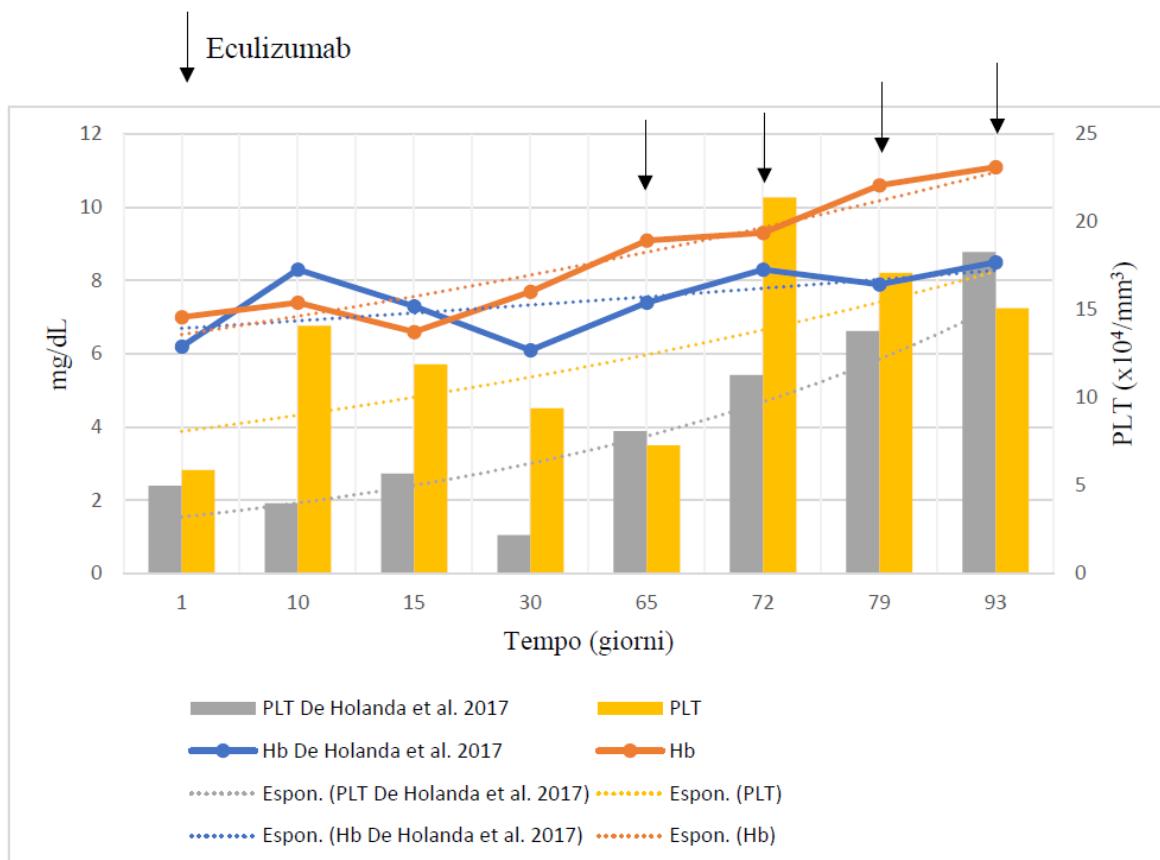


Figura 4: Confronto della risposta clinica del caso rispetto a precedenti case report

Al momento mancano trial clinici e i dati disponibili derivano unicamente da *case report* e *case series*. Un singolo studio monocentrico randomizzato in doppio cieco, composto da 24 pazienti con LES, ha fallito nel dimostrare un beneficio terapeutico nel braccio trattato con eculizumab [35]. Bisogna però sottolineare che la maggior parte dei pazienti arruolati in questo studio presentavano forme lievi di malattia e che il protocollo prevedeva un'unica somministrazione di eculizumab, con un follow-up di soli due mesi. Un successivo studio randomizzato [36], che si proponeva di valutare l'effetto di eculizumab in pazienti con forme proliferative di LN, è stato precocemente interrotto per problemi logistici dopo l'arruolamento del primo paziente. Presentando la paziente in oggetto una forma molto aggressiva di LN, possiamo ipotizzare che la presenza di polimorfismi del CFH, di per sé stessi probabilmente non patogenetici per aHUS, possa aver facilitato la transizione verso un pattern di tipo prevalentemente microangiopatico. Quest'ipotesi è consolidata da un lato, dall'elevata incidenza nella popolazione generale dei polimorfismi individuati che ne rendono improbabile un ruolo primario, dall'altro, dall'assenza di recidive di aHUS una volta ottenuto il controllo della LN sottostante. I pochi dati disponibili in letteratura rispetto alla sospensione di eculizumab mostrano un elevato rischio di recidiva alla sospensione, fino al 20% nella TMA secondaria a LN e fino al 50% in quella secondaria a APLs [1], ma lo studio genetico dei fattori del complemento è raramente disponibile nei casi riportati. In generale l'interruzione di eculizumab può esser presa in considerazione, caso per caso, quando si sia ottenuta la risoluzione dell'anemia emolitica microangiopatica e delle altre manifestazioni cliniche di TMA [37].

I pochi casi descritti non sono evidentemente sufficienti a supportare l'uso diffuso di eculizumab nella TMA secondaria a LN ma impongono una riflessione sull'effettivo impatto clinico di una possibile concomitante disfunzione della via alterna del complemento in corso di LN. Purtroppo, allo stato attuale, le analisi genetiche e funzionali della via alterna del complemento sono disponibili solo in pochi centri, spesso con lunghi tempi di risposta, risultando scarsamente dirimenti per definire la strategia iniziale di trattamento. In attesa di una semplificazione e di una maggiore diffusione di queste indagini, la disponibilità di un farmaco in grado di bloccare la via comune di attivazione terminale del complemento può rappresentare, in casi selezionati, una prospettiva terapeutica da prendere in considerazione.

Conclusioni

Sebbene sarebbero necessari trial clinici randomizzati al fine di validare l'uso di eculizumab nella TMA secondaria a LN, tali studi risultano difficilmente eseguibili per la bassa numerosità delle casistiche dovuta alla rarità della malattia. I pochi dati disponibili sembrano supportare l'uso complementare di eculizumab, in casi selezionati, come trattamento di salvataggio nella TMA secondaria a LN.

BIBLIOGRAFIA

1. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, Yu F, Liu G, Zhao MH. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013 Jan 15; 15(1):R12.
2. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(5):376-86.
3. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, Arreola-Guerra JM, Mejía-Vile JM, Correa-Rotter R, Gómez-Martín D, Alcocer-Varela J. Renal Thrombotic Microangiopathy in Proliferative Lupus Nephritis: Risk Factors and Clinical Outcomes: A Case-Control Study. *J Clin Rheumatol* 2016; 22(5):235-40.
4. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, Liu G, Zhao MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013 Apr; 83(4):715-23.
5. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, Wilhelmus S, van Es LA, de Fijter JW, Bruijn JA, Bajema IM, Cohen D. Complement Factor C4d Is a Common Denominator in Thrombotic Microangiopathy. *J Am Soc Nephrol* 2015 Sep; 26(9):2239-47.
6. Cohen D, Koopmans M, Kremer Hovinga IC, Berger SP, Roos van Groningen M, Steup-Beekman GM, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Potential for glomerular C4d as an indicator of thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2008 Aug; 58(8):2460-9.
7. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv* 2018 Aug 28; 2(16):2090-4.
8. Vasilev VV, Noe R, Dragon-Durey MA, Chauvet S, Lazarov VJ, Deliyska BP, Fremeaux-Bacchi V, Dimitrov JD, Roumenina LT. Functional Characterization of Autoantibodies against Complement Component C3 in Patients with Lupus Nephritis. *J Biol Chem* 2015 Oct 16; 290(42):25343-55.
9. Vasilev VV, Radanova M, Lazarov VJ, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Autoantibodies Against C3b-Functional Consequences and Disease Relevance. *Front Immunol* 2019 Jan 29; 10:64.
10. Nilsson B, Ekdahl KN, Svarvare M, Bjelle A, Nilsson UR. Purification and characterization of IgG immunoconglutinins from patients with systemic lupus erythematosus: implications for a regulatory function. *Clin Exp Immunol* 1990 Nov; 82(2):262-7.
11. Ngu JL, Soothill JF. Immunoconglutinin and complement changes in children with acute nephritis. *Clin Exp Immunol* 1969 Dec; 5(6):557-66.
12. Marozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S, Hertig A, Bertrand D, Olagne J, Frimat M, Ulinski T, Deschenes G, Burtey S, Delahousse M, Moulin B, Legendre C, Fremeaux-Bacchi V, Le Quintrec M. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2017 May; 28(5):1603-13.
13. Kenyon KD, Cole C, Crawford F, Kappler JW, Thurman JM, Bratton DL, Boackle SA, Henson PM. IgG autoantibodies against deposited C3 inhibit macrophage-mediated apoptotic cell engulfment in systemic autoimmunity. *J Immunol* 2011 Sep 1; 187(5):2101-11.
14. Hristova MH, Stoyanova VS. Autoantibodies against complement components in systemic lupus erythematosus – role in the pathogenesis and clinical manifestations. *Lupus* 2017 Dec; 26(14):1550-5.
15. Song D, Guo WY, Wang FM, Li YZ, Song Y, Yu F, Zhao MH. Complement Alternative Pathways Activation in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Med Sci* 2017 Mar; 353(3):247-57.
16. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2014 May; 10(5):279-89.
17. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, Dall'Era M. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017 Aug; 37(8):1249-55.
18. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcir CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 Feb 5; 350(6):552-9.
19. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013 Jun 6; 368(23):2169-81.
20. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012 Mar 22; 366(12):1163-5.
21. Zhou Q, Hui X, Ying W, Hou J, Wang W, Liu D, Wang Y, Yu Y, Wang J, Sun J, Zhang Q, Wang X. A Cohort of 169 Chronic Granulomatous Disease Patients Exposed to BCG Vaccination: a Retrospective Study from a Single Center in

- Shanghai, China (2004-2017). *J Clin Immunol* 2018 Apr; 38(3):260-72.
22. Zhang B, Naomi Nakamura B, Perlman A, Alipour O, Abbasi SQ, Sohn P, Gulati A, Moore G, Hwang C, Sheibani S, Zarchy T, Shao L. Identification of functional missense single-nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 in a predominantly Hispanic population. *J Clin Transl Sci* 2018 Dec; 2(6):350-5.
 23. Oymak Y, Karapına TH, Ay Y, Özcan E, Müminoğlu N, Aydin Köker S, Töret E, Berdeli A, Serdaroglu E, Vergin C. Thrombotic Microangiopathy with Complement Factor H Gene Mutations Unassociated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Turk J Haematol* 2015 Sep; 32(3):275-6.
 24. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JL, Sethi S, McRae JL, Murphy BF, Silvestri G, Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, Hageman GS, Smith RJ. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet* 2006 Jul; 43(7):582-9.
 25. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, Bettinaglio P, Bresin E, Pianetti G, Gamba S, Brioschi S, Daina E, Remuzzi G, Noris M; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003 Dec 15; 12(24):3385-95.
 26. Sugimoto K, Fujita S, Miyazaki K, Okada M, Takemura T. C3 glomerulonephritis associated with a missense mutation in the factor H gene. *Tohoku J Exp Med* 2012 Jul; 227(3):211-5.
 27. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilágyi Á, Csuka D, Prohászka Z, Schratzberger P, Lhotta K, Mayer G. Efficacy of Eculizumab in a Patient With Immunoabsorption-Dependent Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. *Medicine (Baltimore)* 2014 Nov; 93(26):e143.
 28. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol* 2017 Dec; 36(12):2859-67.
 29. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, Martin PY, Villard J. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011 Nov; 11(11):2523-7.
 30. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna N, Hall AE, Lightstone L, Terence Cook H, Cairns TD. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015 Dec; 54(12):2286-8.
 31. Cavero T, Rabasco C, Lopez A, Roman E, Avila A, Sevillano A, Huerta A, Rojas-Rivera J, Fuentes C, Blasco M, Jarque A, Garcia A, Mendizabal S, Gavela E, Macia M, Quintana LF, Maria Romera A, Borrego J, Arjona E, Espinosa M, Portoles J, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Aljama P, Morales E, Cao M, Rodriguez de Cordoba S, Praga M. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Mar 1; 32(3):466-74.
 32. Coppo R, Peruzz L, Amore A, Martino S, Vergano L, Lastauka I, Schieppati A, Noris M, Tovo PA, Remuzzi G. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol* 2015 Jan; 30(1):167-72.
 33. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014 Aug 14; 371(7):654-66.
 34. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 Oct 22; 361(17):1676-87.
 35. Furie R, Matis L, Rollins S, et al. A single dose, placebo-controlled, double blind, phase I study of the humanized anti-C5 antibody hbG1.1 in patients with systemic lupus erythematosus. Abstract presented at *American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting*; 2004 October 19, San Antonio, TX.
 36. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2015 Sep; 1(2):91-9.
 37. Kello N, Khouri LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2019 Aug; 49(1):74-83.

Tabella I: Caratteristiche cliniche, sierologiche e istopatologiche dei pazienti con LN trattata con Eculizumab

References	Gender / Age	Diagnoses	Renal biopsy	Immune profile	ADAMTS 13	Genetics	Eculizumab protocol	Previous treatments	Response	Relapses
(Hadaya et al., 2011)	F 27	LN and ESRD Absent systemic manifestations of TMA	LN and TMA	ANA, aCL, aPL, LAC e anti-B2GPI	ND	No	1200 mg, then 900 mg four times a week	Hemodialysis, rituximab, anticoagulants, steroids, MMF, plasma exchange	Yes	No
(Kronbichler et al., 2014)	F 30	CAPS and TMA secondary to SLE	TMA	aCL, anti-B2GPI	ND	Exon 13 gene C3	900 mg four times a week, 1200 mg fortnightly	Steroids, rituximab, plasma exchange	Yes	No
(El-Husseini et al., 2015)	F 24	LN complicated by TMA refractory to standard therapy	First biopsy: Class 5 LN Repeat kidney biopsy: Class 3+4 LN and TMA	Negative	Normal	ND	1200 mg IV every 2 weeks	MMF, steroids, cyclophosphamide, plasma exchange	Yes	No
(Coppo et al., 2015)	F 4	TMA in a patient with LN refractory	Class 4-G LN	ANA, anti-dsDNA	Normal	No	300 mg, then 20 mg/kg given on alternate weeks for 2 months	Cyclophosphamide, MMF, rituximab, calcineurin inhibitors, plasma exchange, steroids	Yes	No
(Pickering et al., 2015)	F 17	Severe resistant LN	Class 4-G LN	ANA, anti-dsDNA	ND	ND	Steroids IV and eculizumab	Cyclophosphamide, rituximab, MMF, tacrolimus	Yes	No
(Bermea et al., 2016)	F 30	aHUS and LN	Class 3+4 LN	ANA, anti-dsDNA	70%	ND	900 IV mg, then 1200 mg a week	Steroids, cyclophosphamide, rituximab, plasma exchange	Yes	No
	M 21	aHUS and LN	Class 2 LN	ANA	67%	ND	900 mg IV two times a weeks	MMF, steroids, cyclophosphamide, hemodialysis	Yes	No
(Raufi et al., 2016)	F 25	TMA complement mediated with LN	Class 4 LN and TMA	ANA, anti-dsDNA, ANCA, anti-Sm, anti-SSA	99%	No	900 mg four times a week, then 1200 mg fortnightly	Steroids, cyclophosphamide, MMF, rituximab, plasma exchange	Yes	No
(de Holanda et al., 2017)	F 18	TMA and LN	Class 4 LN and TMA	ANA, anti-dsDNA	58%	CFHR1 and CFHR3 heterozygous deletion	900 mg four times a week, then 1200 mg fortnightly	Hemodialysis, steroids, plasma exchange, cyclophosphamide	Yes	No

Tabella I: Caratteristiche cliniche, sierologiche e istopatologiche dei pazienti con LN trattata con Eculizumab

<i>(Cavero et al., 2017)</i>	F 51	LN and TMA secondary	Class 4-S LN	ND	Normal	ND	ND	Steroids, cyclophosphamide, rituximab, plasma exchange	No	ND
	F 16	LN and TMA secondary	Class 4-S LN	ND	Normal	ND	ND	Steroids, MMF	Haematological improvements only, not renal	ND
	F 52	LN and TMA secondary	Class 4-G LN	ND	Normal	ND	ND	Steroids, cyclophosphamide, plasma exchange	Haematological improvements only, not renal	ND
<i>(Ono et al., 2018)</i>	F 31	SLE and LN with TMA	TMA and Class 5 LN	ANA 1:320	Normal	No	900 mg IV four times a week, then 1200 mg fortnightly	Steroids, plasma exchange, hemodialysis	Yes	ND
<i>(Kello et al., 2018)</i>	F 27	TMA and LN	Class 4 LN	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-C3	ND	ND	900 mg IV four times a week, then 1200 mg fortnightly. 600 mg additional after plasma exchange	Steroids, cyclophosphamide	Yes	ND
	F 40	SLE and TMA	Not applicable	ANA, LAC, anti-dsDNA	ND	ND		High-dose steroids, anticoagulants	Yes	ND
	F 32	SLE and TMA	TMA	ANA, anti-dsDNA, LAC, anti-B2GP1	59%	ND		Steroids, anticoagulants, plasma exchange	Yes	ND
	M 27	TMA and LN	TMA and Class 4+5 LN	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, LAC, anti-B2GPI, aCL	58%	ND		Steroids, plasma exchange, MMF	Yes	ND
	F 24	TMA and LN	TMA and Class 4 LN	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, aCL	56%	ND		Steroids, plasma exchange, anticoagulants, cyclophosphamide	Yes	ND

Tabella I: Caratteristiche cliniche, sierologiche e istopatologiche dei pazienti con LN trattata con Eculizumab

	M 21	TMA and LN	TMA and Class 4 LN	ANA, anti- dsDNA, anti-Sm, aCL	69%	ND		Steroids, plasma exchange, rituximab	Yes	ND
	M 21	TMA and LN	Class 4+5 LN	ANA, anti- dsDNA, anti-SSA	67%	ND		Steroids, plasma exchange, cyclophosphamide	Yes	ND

SLE Systemic lupus erythematosus, *LN* lupus nephritis, *ERSD* End Stage Renal Disease, *TMA* thrombotic microangiopathy, *aHUS* Atypical hemolytic-uremic syndrome, *CAPS* Catastrophic syndrome of antiphospholipid antibodies, *ANA* antinuclear antibodies, *LAC* lupus anticoagulant, *aCL* anticardiolipin antibodies, *ANCA* anti-cytoplasmic neutrophil antibodies, *anti-B2GPI* anti-beta 2 glycoprotein 1 antibodies, *MMF* mycophenolate mofetil, *IV* intravenous, *ND* date not available.

Bermea RS, Sharma N, Cohen K, et al. Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complicating Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016 Sep;22(6):320-3.

Cavero T, Rabasco C, Lopez A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):466-474.

Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):167-72.

de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, et al. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol*. 2017 Dec;36(12):2859-2867.

El-Husseini A, Hannan S, Awad A, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan;65(1):127-30.

Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2523-7.

Kello N, Khouri LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):74-83.

Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, et al. Efficacy of Eculizumab in a Patient With Immunoabsorption-Dependent Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(26):e143.

Ono M, Ohashi N, Namikawa A, et al. A Rare Case of Lupus Nephritis Presenting as Thrombotic Microangiopathy with Diffuse Pseudotubulization Possibly Caused by Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Intern Med*. 2018 Jun 1;57(11):1617-1623.

Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2286-8.

Raufi AG, Scott S, Darwish O, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Secondary to Lupus Nephritis, Responsive to Eculizumab. *Hematol Rep*. 2016 Sep 30;8(3):6625.