

Granulomatosi con poliangite sovrapposta alla nefropatia a depositi mesangiali di IgA: una rara coesistenza di due nefropatie glomerulari con ottima risposta alla terapia con steroide e rituximab

Nefrologo in corsia

Francesco Londrino¹, Giovanni Giuliani¹, Marisa Santostefano², Olga Baraldi², Maria Mattiotti², Marco Mangiulli¹, Paola Tatangelo¹, Giorgia Gambardella¹, Sara Dominijanni¹, Marianna Napoli², Gaetano La Manna², Roberto Palumbo¹

1 UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Eugenio, Roma, Italia

2 UO Nefrologia, Dialisi e Trapianto, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italia

Corrispondenza a:

Francesco Londrino

U.O. Nefrologia e Dialisi

ASL ROMA2

E-mail: londrinofrancesco@gmail.com

ABSTRACT

La granulomatosi con poliangite (GPA) è una vasculite sistemica dei vasi di piccolo calibro, a patogenesi autoimmune ed associata prevalentemente a ANCA/PR3. Le alte e basse vie respiratorie ed il rene sono gli organi target in corso di GPA. Rari sono i casi di sovrapposizione ad altre glomerulonefriti.

Un uomo di 42 anni veniva ricoverato per sintomi costituzionali, episodi di emoftoe e quadro radiologico polmonare di infiltrati ground-glass e consolidamenti bilaterali. Veniva sottoposto a fibrobroncoscopia con BAL suggestivo per emorragia polmonare. Negativa risultava la ricerca di batteri, micobatteri e funghi. Le biopsie polmonari transbronchiali confermavano alveolite emorragica e capillarite. Gli esami di laboratorio mostravano positività per c-ANCA (IF +++; anti-PR3: 315 U/ml – vn<5) con anti-GBM negativi. Per rapida evoluzione del quadro polmonare con insufficienza respiratoria ingravescente e comparsa di porpora cutanea e coinvolgimento renale assimilabile a glomerulonefrite rapidamente progressiva (creatinina 3 mg/dl con sindrome nefritica), il paziente veniva sottoposto a boli di steroide (metilprednisolone 1000 mg per tre giorni) seguiti da terapia steroidea per os (prednisone secondo schema EUVAS per 6 mesi), plasma exchange (7 cicli in circa 10 giorni) e terapia di induzione della remissione con rituximab (RTX – 375 mg/m² a settimana per 4 settimane). La biopsia renale evidenziava in 3/6 glomeruli semilune floride. L'immunofluorescenza (IF) dimostrava intensi depositi di IgA (3+ diffusi) con IgG 2+, C3 +1 a livello del mesangio e delle anse capillari. In anamnesi il paziente presentava microematuria persistente da anni mai sottoposta ad approfondimenti diagnostici ed un "episodio nefritico" attribuito a FANS. La diagnosi finale è stata: GPA ANCA/PR3 positiva con coinvolgimento sistemico (cutaneo, polmonare, renale) sovrapposta a nefropatia a depositi mesangiali di IgA. Dopo 4 mesi si è assistito ad un recupero completo della funzione renale; nel periodo di follow-up di 4 anni, si è verificata la completa risoluzione del quadro clinico-funzionale. Durante il follow-up la terapia di mantenimento è stata effettuata con RTX nei primi 2 anni e successivamente con micofenolato mofetile (MMF).

PAROLE CHIAVE: granulomatosi con poliangite, vasculite sistemica ANCA-positiva, overlap granulomatosi con poliangite/vasculite ANCA-positiva, rituximab

Introduzione

La nefropatia a depositi mesangiali da IgA (IgAN) e la glomerulonefrite ANCA-associata sono nefropatie che solo raramente si presentano in concomitanza. A causa dell'esiguità dei dati attualmente disponibili in letteratura, la patogenesi, il trattamento e la prognosi di queste due malattie, presenti simultaneamente, non sono ad oggi ben definiti. La prevalenza di tale overlap è compresa tra lo 0,2% ed il 2% [1–4]. L'IgAN è la più comune glomerulopatia primitiva [5] con una prevalenza, calcolata sulla base della diagnosi istologica su biopsie renali, compresa tra il 3% ed il 16% [6, 7]. È interessante segnalare che uno studio autoptico su reni normali ha evidenziato come circa il 4,8% dei glomeruli sottoposti ad analisi istologica presentava depositi mesangiali ad IgA in assenza di storia di nefropatia nota [8]. Istologicamente la nefropatia ad IgA è caratterizzata da depositi mesangiali di IgA a cui possono essere associate IgG o IgM [9–11]. La glomerulonefrite ANCA-associata è caratterizzata da proliferazione extracapillare pauci-immune [12, 13]. A seguire riportiamo un caso di overlap di entrambe le forme istologiche con una successiva revisione dei dati disponibili in letteratura, confrontando i differenti quadri clinici, gli approcci terapeutici e le prognosi.

Caso clinico

M.M. è un paziente caucasico di 42 anni con anamnesi positiva per pregresso tabagismo ed asma bronchiale allergica. Si segnala circa 5 anni prima episodio non meglio documentato di “nefrite” dopo assunzione di FANS. Si rilevava negli anni costante microematuria, mai indagata. Nel maggio 2017 il paziente riferiva comparsa di sintomi costituzionali con astenia, mialgie, artralgie diffuse migranti, rigidità e impotenza funzionale delle grandi articolazioni. In occasione di una valutazione reumatologica veniva posto il sospetto di artrite reumatoide e si iniziava terapia steroidea con parziale beneficio. Nel luglio 2017 dopo episodio di emoftoe si effettuava radiografia del torace che documentava: “disomogeneo addensamento del lobo inferiore destro con broncogramma aereo sfumato e disomogeneo addensamento a carico del lobo inferiore sinistro” per cui il paziente eseguiva terapia antibiotica (ceftriaxone e claritromicina).

Per il persistere di artralgie, forte astenia ed emoftoe, in data 27/07/2017 il paziente si recava in Pronto Soccorso e veniva ricoverato presso il Reparto di Malattie Infettive in isolamento respiratorio nel sospetto di malattia tubercolare, successivamente esclusa (esame diretto e colturale per BK su espettorato negativi; negativa la ricerca di PCR per *M. tuberculosis*; negativo il Quantiferon). Gli esami ematochimici documentavano: anemia (Hb 8,5 g/dl – Htc 27 % – MCV 88 fL), leucocitosi neutrofila (GB 12.360/μl – N: 85%), PTL 420.000/μl, creatininemia 1,2 mg/dl, azotemia 90 mg/dl, incremento indici di flogosi (PCR 20 mg/dl), ma procalcitonina (PCT) negativa. L'esame urine presentava sedimento attivo (microematuria con emazie dismorfiche). La sierologia per HBV/HCV/HIV era negativa, la antigenemia urinaria per pneumococco/legionella negativa, emocolture negative (su tre campioni), markers per miceti (β-D-glucano e galattomannano) negativi, CMV-DNA negativo. Gli esami di autoimmunità evidenziavano positività c-ANCA/anti-PR3 ad alto titolo (IF +++; anti-PR3: 315 U/ml – vn<5), anti-GBM negativi; ANA, ENA, C3, C4, FR e crioglobulinemia e dosaggio IgG, IgA, IgM nella norma. In data 08/08/2017 veniva sottoposto a HRCT del torace e a fibrobroncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL) e biopsie trans-bronchiali multiple. La HRCT mostrava segni di interstiziopatia con aspetto a “ground-glass” (Fig. 1-A), il BAL risultava suggestivo per emorragia polmonare, la biopsia polmonare mostrava reperti compatibili con quadro di vasculite ed alveolite emorragica (Fig. 1-B).

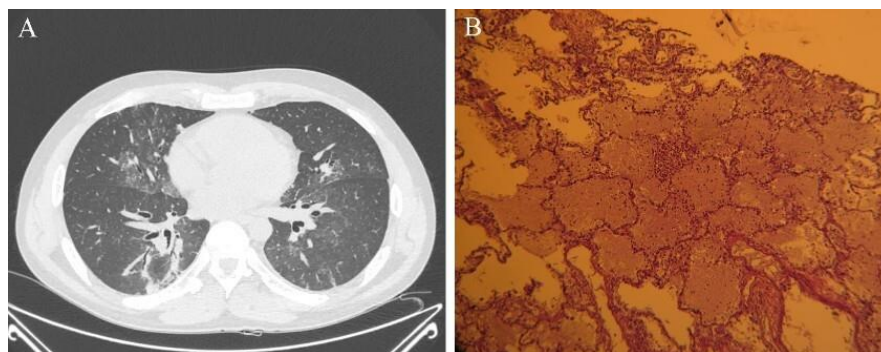


Figura 1: Immagine TC del torace con rilievo di interessamento polmonare con impegno interstiziale con aspetto a vetro smerigliato (A); biopsia polmonare compatibile con quadro di vasculite ed alveolite emorragica (B).

Per progressivo deterioramento della funzione renale (creatininemia da 1,2 mg/dl a 3,0 mg/dl) con sindrome nefritica e poi proteinuria nefrosica (5 g/die), si eseguiva consulenza nefrologica con trasferimento in Nefrologia, dove il paziente eseguiva biopsia renale. L'esame istologico dimostrava: presenza di semilune floride in 3/6 glomeruli (Fig. 2B-C). L'immunofluorescenza risultava positiva con IgA 3+ diffusi con IgG 2+, C3 +1 a livello del mesangio e delle anse capillari (Fig. 2A).

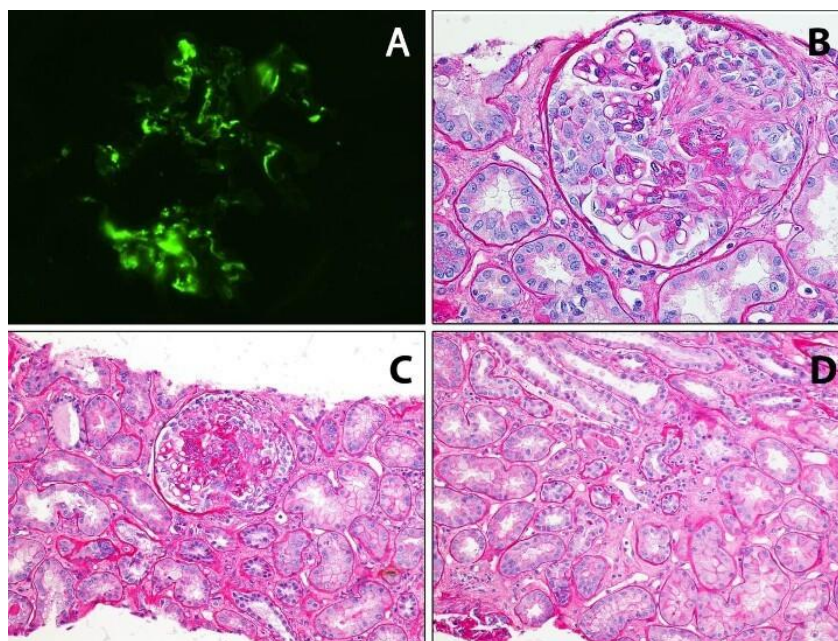


Figura 2: Quadro di glomerulonefrite compatibile con vasculite microscopica con pattern di danno prevalentemente a semilune (3/6 glomeruli) sovrapposta a nefropatia a depositi mesangiali di IgA. In particolare si evidenzia: immunofluorescenza positiva per IgA (A); immagini di microscopia ottica (colorazione PAS) con evidenza di due glomeruli con proliferazione extracapillare (B e C) ed interstizio renale (D).

In considerazione dell'anamnesi (microematuria persistente), nonché dei test immunologici che rilevavano positività dei c-ANCA/anti-PR3 ad alto titolo e della presenza di elementi clinici ed istologici patognomonici per vasculite, veniva posta la diagnosi di sindrome pneumo-renale da granulomatosi associata a poliangeite (GPA) sovrapposta a nefropatia a depositi mesangiali di IgA.

Durante la degenza in Nefrologia, le condizioni cliniche si aggravavano ulteriormente. In particolare peggiorava il quadro clinico respiratorio: persisteva tosse con emoftoe, peggiorava la dispnea per sforzi lievi, compariva insufficienza respiratoria con necessità di O2 terapia con Ventimask (all'emogasanalisi arteriosa: PaO₂/FIO₂=283). Una nuova HRCT confermava l'interessamento dell'interstizio polmonare con estese opacità alveolari. Comparivano anche porpora cutanea,

ipertensione arteriosa e macroematuria. Un'ecocardiogramma transesofageo escludeva la presenza di endocardite. Il videat otorinolaringoiatrico e la TC del massiccio facciale non mettevano in evidenza segni macroscopici di coinvolgimento da vasculite delle vie aeree superiori. La ricerca su tampone nasale di colonizzazione da *Staphylococcus Aureus* era negativa. Nei giorni tra il 19 e il 21 agosto 2017 si somministravano boli di metilprednisolone 1000 mg, seguiti da terapia orale (prednisone 1 mg/kg/die). Si iniziava plasmateresi (7 cicli totali in circa 10 giorni). Si eseguiva terapia di induzione con Rituximab (RTX -375 mg/m² alla settimana per quattro settimane, pari a 900 mg per dose). Dopo l'inizio della terapia si è assistito a rapido e progressivo miglioramento del quadro clinico con graduale remissione dei sintomi sistemici.

Una successiva HRCT del torace di controllo effettuata a una settimana di distanza confermava l'iniziale risoluzione degli addensamenti parenchimali. Il paziente veniva dimesso con valori di creatinina pari a 3,2 mg/dl, sedimento attivo, dimezzamento di oltre il 50% della proteinuria (<2 grammi/die) e risoluzione della macroematuria. In regime di DH la terapia di induzione della remissione richiedeva la III e la IV somministrazione di RTX [14]. Il paziente veniva sottoposto a stretto monitoraggio clinico-laboratoristico presso l'ambulatorio di immunopatologia renale. Si continuava terapia steroidea con tapering del prednisone a 5 mg a 6 mesi. Al quarto mese dalla terapia di induzione si è assistito ad un recupero completo della funzione renale (creatinemia 1 mg/dl, eGFR pari a 92 ml/min/1.73 m² sec. CKD-EPI) con risoluzione della microematuria e valori di proteinuria di circa 0,5 g/die in corso di terapia con ACE-inibitore e sartano a bassi dosaggi. La terapia di mantenimento con RTX è stata portata avanti per due anni (500 mg ogni 6 mesi) [15]. Successivamente è stata iniziata terapia con micofenolato mofetile (500 mg due volte al giorno).

A 4 anni dall'inizio della terapia di induzione il paziente è in ottime condizioni cliniche, gli esami ematochimici mostrano normofunzione renale, il sedimento urinario è negativo, la proteinuria è assente. Gli ANCA risultano negativi, i CD 20 sono ancora soppressi. A causa dei bassi valori di pressione arteriosa il paziente al momento assume sartano a basso dosaggio (Losartan 12,5 mg/die).

Revisione della letteratura

In letteratura sono stati riportati poco più di 30 case report e 7 case series di pazienti con positività per glomerulonefrite ANCA-positiva e malattia a depositi mesangiali di IgA. Di seguito riportiamo una rapida revisione della letteratura dal 1992 ad oggi relativa principalmente alle metanalisi disponibili sull'argomento trattato. Si segnala una prevalenza del sesso femminile, un'età media di insorgenza avanzata (oltre la quinta decade d'età), una prevalenza del pattern p-ANCA/MPO-ANCA. Le terapie di induzione sono state impiegate principalmente sull'utilizzo di steroide e ciclofosfamide, non risulta nei paper analizzati l'impiego di rituximab.

O'Donoghue et al. [16] nel 1992 hanno valutato la presenza di ANCA in 100 pazienti con IgAN e 30 bambini con porpora di Henoch Schonlein (HSP). Due pazienti con IgA hanno presentato titoli elevati di pANCA mentre nessun bambino con HSP era ANCA-positivo. Questi due pazienti non hanno mostrato rapido declino della funzione renale o sintomi sistemici correlati a vasculite. Altri 20 pazienti con IgAN e 10 bambini con HSP sono stati valutati longitudinalmente e prospetticamente per la comparsa di ANCA; tuttavia nessuno ha sviluppato autoanticorpi dopo un periodo di 2 anni di osservazione. Gli autori concludevano che gli ANCA non sono coinvolti nella vasculite presente nella HSP o nella patogenesi del danno glomerulare presente nella nefropatia ad IgA.

Allmaras et al. [17] nel 1997 hanno valutato 3 pazienti affetti da IgAN con un quadro di insufficienza renale rapidamente progressiva e titoli elevati di p-ANCA. Due pazienti su 3 sono diventati dipendenti dalla dialisi nonostante l'immunosoppressione ottenuta con metilprednisolone e ciclofosfamide. La funzione renale è successivamente migliorata in entrambi i pazienti fino ad

interrompere completamente il trattamento sostitutivo. Alla luce dell'efficacia del trattamento immunosoppressivo, lo stesso è stato continuato secondo lo standard di cura delle vasculiti ANCA-associate. Gli autori concludevano che una immunosoppressione precoce sia stata di beneficio in questa categoria di pazienti, che può rappresentare un nuovo subset di IgAN.

Haas et al. [18] nel 2000 hanno valutato una coorte di 6 pazienti con glomerulonefrite ANCA ed IgAN. Dei sei pazienti affetti da IgAN, 4 presentavano anticorpi anti-PR3, un paziente aveva anticorpi anti-MPO ed un paziente aveva entrambe le forme. I glomeruli presentavano minore iper-cellularità endocapillare e mesangiale rispetto a pazienti con IgAN senza ANCA. Per 5 pazienti vi è stato un follow-up: 3 di loro hanno recuperato la funzione renale dopo trattamento con ciclofosfamide e steroide. Gli altri due hanno avuto necessità di dialisi in fase acuta ed anche successivamente.

Bantis et al. [19] nel 2009 hanno valutato una coorte di 8 pazienti affetti da IgAN con positività ANCA.

Sono stati analizzati retrospettivamente 393 pazienti con IgAN, 8 dei quali hanno presentato ANCA-positività (5 MPO e 3 PR3). Nella stessa coorte sono stati individuati, inoltre, 26 pazienti con semilune in più del 10% dei glomeruli disponibili e sono stati usati come controllo negativo. Degli 8 pazienti tutti hanno presentato GN rapidamente progressiva; 3 macro-ematuria e tutti tranne uno dei sintomi sistemici; sei hanno presentato coinvolgimento polmonare; nessuno ha presentato porpora; tutti avevano sedimento attivo; 3 hanno presentato sindrome nefrosica; 7 ipertensione. Al confronto con il gruppo di controllo i pazienti ANCA-positivi erano più anziani e presentavano più frequentemente segni sistemici; tendevano ad avere una maggiore alterazione della funzione renale alla diagnosi, livelli di Hb più bassi, più elevati valori di proteinuria e macroematuria; in generale, quindi, si presentavano con un quadro clinico più grave e, tutti, con GN rapidamente progressiva.

Istologicamente nel gruppo ANCA la percentuale media di semilune era del 54,3 +/-18%. Circa 1/5 erano semilune fibrose. Era presente solo lieve iper-cellularità mesangiale; iper-cellularità endocapillare solo in 4. Era presente atrofia tubulare lieve-moderata accompagnata da diversi gradi di fibrosi interstiziale. All'immunoistochimica tutti e 8 i campioni presentavano IgA nel mesangio. Alla microscopia elettronica oltre a depositi elettrondensi nella matrice mesangiale era presente una diffusa e focale perdita di processi podocitari. Non erano presenti depositi sub-endoteliali o sub-epiteliali. I pazienti ANCA presentavano un più grave quadro istologico: una maggiore percentuale di semilune. L'iper-cellularità mesangiale era marcatamente aumentata nei pazienti ANCA negativi rispetto agli ANCA-positivi.

Per quanto riguarda la risposta al trattamento tutti i pazienti con ANCA hanno ricevuto terapia immunosoppressiva di induzione con corticosteroide e ciclofosfamide secondo gli standard; come mantenimento ciclofosfamide (n=2), azatioprina (n=4), MMF (n=22). Nessun paziente ha avuto necessità di dialisi. La funzione renale è migliorata in tutti i pazienti dopo 6 mesi di terapia e si è mantenuta stabile nel follow-up; si è assistito anche ad un miglioramento della proteinuria media e dei valori di emoglobina. In 4 pazienti è stata effettuata una biopsia renale di controllo dopo trattamento: non erano presenti necrosi, sinechie o semilune; la sclerosi glomerulare e l'IFTA erano, però, in peggioramento. All'IF le IgA erano ancora presenti. Dei 26 pazienti ANCA negativi 12 hanno ricevuto terapia immunosoppressiva (ciclofosfamide e steroide n=5; solo steroide n=5; MMF n=2); il resto dei pazienti è stato trattato con ACEi e/o fish-oil. A differenza dei pazienti ANCA-positivi non è stato osservato, a 6 mesi dal trattamento, un significativo miglioramento della funzione renale. Nel follow-up a lungo termine dei pazienti ANCA negativi si è osservato, anzi, un ulteriore peggioramento della funzione. Gli autori attribuiscono, come spiegazione a questo scenario, una terapia immunosoppressiva più aggressiva istituita per i pazienti con IgAN ANCA-positivi.

Yang et al. [20] nel 2015 hanno valutato 20 pazienti affetti contemporaneamente da IgAN e glomerulonefrite ANCA-associata. Sono stati selezionati retrospettivamente 3543 pazienti con IgAN.

20 di questi pazienti hanno presentato positività ANCA. Sono stati creati 3 gruppi: pazienti con IgAN e vasculite ANCA; pazienti con solo IgAN; pazienti con solo vasculite ANCA.

Il peggioramento della funzione renale è risultato maggiore tra i pazienti con positività ANCA ed IgAN o solo affetti da vasculite ANCA rispetto ai pazienti con sola IgAN.

I sintomi sistemici erano più frequenti nei pazienti con positività ANCA ed IgAN e in pazienti con vasculite ANCA rispetto ai pazienti con IgAN. Vi erano inoltre livelli comparabili di Hb (livelli più bassi) e VES/PCR (valori più alti) nei pazienti con ANCA-IgAN e vasculite rispetto ai pazienti con IgAN. Istologicamente non sono state osservate differenze statistiche nella composizione delle semilune tra i tre gruppi, se non per la presenza di necrosi fibrinoide che era minore nei pazienti con IgAN. Dopo terapia immunosoppressiva, il 75% dei pazienti ANCA IgAN ha interrotto il trattamento dialitico, mentre non vi sono stati sospensioni tra i pazienti con solo IgAN. Non vi è stata differenza statistica nella percentuale di ESRD tra i tre gruppi a 6 mesi dalla biopsia o al termine del follow-up.

Gli autori suggeriscono che lo screening per ANCA debba essere preso in considerazione in alcuni pazienti IgAN soprattutto se anziani con manifestazioni severe, sintomi sistemici o necrosi fibrinoide alla biopsia.

Xin Huang et al [21] nel 2015 hanno valutato 14 pazienti affetti da IgAN e con ANCA-positività (12 MPO-ANCA; 2 PR3-ANCA) [7]. Di questi, 3 presentavano severe manifestazioni cliniche con semilune alla biopsia renale in più del 50% dei glomeruli esaminati, proteinuria nefrosica, ematuria ed insufficienza renale. Gli altri 11 pazienti non presentavano semilune, avevano una proteinuria variabile, ematuria e più bassi valori di creatinina. Fra i tre pazienti con semilune trattati con steroide e ciclofosfamide, uno è diventato dipendente dalla dialisi al momento della biopsia ed è rimasto in dialisi anche dopo la terapia; il secondo paziente è deceduto per problematiche cardiologiche e l'ultimo ha mostrato miglioramento della funzione renale dopo la terapia e non ha sviluppato ESRD 26 mesi dopo la biopsia. 7 pazienti senza semilune sono stati trattati con steroide, ciclofosfamide, ACEi e medicine tradizionali cinesi; 6 hanno mostrato una stabilizzazione della malattia renale o un miglioramento della stessa; solo uno è progredito verso ESRD. Lijiao Xie et al [22] nel 2018 hanno valutato un totale di 2390 pazienti affetti da IgA. 35 presentavano anche positività ANCA e sono stati inoltre arruolati 40 pazienti non ANCA-positivi. I pazienti ANCA-positivi sono stati successivamente divisi in due gruppi, con o senza sintomi sistemici di vasculite. Dei 35 pazienti ANCA-positivi, 14 (40%) presentavano sintomi sistemici. Pazienti ANCA-positivi con sintomi sistemici presentavano una più breve durata di malattia, peggiore funzione renale, livelli più bassi di albumina ed emoglobina, una più alta incidenza di insufficienza renale rapidamente progressiva e moderata-severa atrofia tubulare. I pazienti ANCA-positivi con sintomi, inoltre, avevano una peggiore sopravvivenza renale rispetto sia agli ANCA-positivi senza sintomi che agli ANCA negativi.

Discussione

La coesistenza di vasculiti sistemiche ANCA-associate (AAV) e IgA Nephropathy con evidenza istologica di crescents e depositi di IgA mesangiali in IF e ME, con sierologia positiva per autoanticorpi ANCA MPO/PR3, è un'entità clinico-istologica overlapping ancora da definire.

Vengono pertanto esaminate separatamente le peculiarità cliniche, istologiche, patogenetiche e terapeutiche delle due entità nosologiche.

Manifestazioni cliniche ed immunopatologiche

La AAV sono malattie sistemiche che coinvolgono i vasi di piccolo calibro (capillari, arteriole, venule) ed includono tre entità cliniche, la granulomatosi con poliangeite (GPA), la poliangeite microscopica

(MPA) e la granulomatosi eosinofila con poliangeite (EGPA). Si tratta di malattie rare con un'incidenza di 1,2-2 casi su 100.000. La lesione Istologica caratterizzante è la capillarite necrotizzante in organi target differenti nelle tre forme. La nefropatia AAV-relata è una glomerulonefrite necrotizzante associata con proliferazione extracapillare, pauci-immune [23]. GPA e EGPA presentano inoltre caratteristici granulomi infiammatori, ricchi di eosinofili nell'EGPA. Le caratteristiche cliniche comuni sono importanti sintomi costituzionali spesso all'esordio, seguiti da sindrome nefritica e insufficienza renale a rapida progressione, fino all'ESRD.

Le AAV sono la causa più frequente di sindrome pneumo-renale. La sindrome pneumo-renale entra in diagnosi differenziale con altre malattie di interesse nefrologico come la malattia di Goodpasture, la crioglobulinemia mista essenziale, il LES, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la vasculite da IgA (in passato nota come malattia di Schoenlein Henoch) e la IgAN con andamento sistemico [24]. La grande variabilità ed il carattere sistemico del quadro spiega la difficoltà della diagnosi.

La IgAN è la nefropatia primitiva più diffusa nei paesi occidentali con incidenza di 2,5 casi/100.000. Depositi mesangiali di IgA sono presenti tra il 3% ed il 16% in biopsie renali dei soggetti sani [25]. La Tabella 1 sintetizza i principali quadri clinici associati alla IgAN. Scenari clinici aggiuntivi da considerare in diagnosi differenziale sono la vasculite da IgA (o Porpora di Schonlein-Henoch) [26] e la IgAN con sindrome pneumo-renale [27, 28].

QUADRI CLINICI

- MICROEMATURIA
può essere associata a proteinuria lieve moderata
- MACROEMATURIA
spesso accompagnata ad infezione delle alte vie aeree
- SINDROME NEFRITICA
con insufficienza renale rapidamente progressiva con crescents
- SINDROME NEFROSICA
con caratteristiche simili alla glomerulonefrite a lesioni minime
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA
può essere associata a macroematuria

Tabella 1: Manifestazioni cliniche in corso di IgA Nephropathy.

Patogenesi

I meccanismi patogenetici alla base delle vasculiti ANCA-associate e della IgAN sono differenti.

Nelle vasculiti ANCA-associate gli antigeni PR3 e MPO, normalmente presenti nei granuli primari dei neutrofili, sono causativi di malattia. Un trigger infettivo o ambientale o altro può determinare l'attivazione dei neutrofili, attivando l'esposizione di PR3 e MPO sulla superficie cellulare. La formazione ed il successivo legame degli autoanticorpi ANCA a questi autoantigeni scatena l'attivazione dei neutrofili, che aderiscono all'endotelio vascolare. La successiva degranolazione dei neutrofili porta al rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS), proteasi e NETs (neutrophil extracellular traps) con danneggiamento dell'endotelio. Segue il reclutamento delle cellule T e dei monociti che amplificano il danno tissutale [29].

La patogenesi della IgA Nephropathy segue un modello multiple-hit. Alcuni dati suggeriscono che la fonte di IgA1 glicosilate patogene possano essere le plasmacellule (produttrici di IgA1) situate nel tessuto linfoide associato alle mucose. Le plasmacellule attivate subiscono un cambio di classe tramite meccanismi sia T-cell dipendenti che indipendenti. I fattori BAFF (B-cell activating factor) e APRIL (a proliferation-inducing ligand) sono fondamentali per l'induzione delle cellule B indipendente dalle cellule T, con lo switch a plasmacellule che producono IgA1. I pazienti con IgAN hanno livelli aumentati della sottoclasse IgA1 prevalentemente in forma polimerica, che mostra una

glicosilazione aberrante. Ne consegue la formazione di anticorpi IgG diretti contro le IgA. Il legame IgG-IgA comporta la formazione di immunocomplessi “nefritogeni” che si depositano nel mesangio, possono attivare il complemento ed innescare la glomerulonefrite [25].

Risposta alla terapia

Il network di esperti dell’EUVAS (European Vasculitis Study Group) ha avuto un ruolo di primo piano in importanti trials terapeutici, che consentono oggi di disporre di raccomandazioni e linee-guida sia nella terapia di induzione che del mantenimento della remissione delle vasculiti ANCA-associate.

Gli steroidi ad alte dosi endovena seguiti da steroide per os e boli di ciclofosfamide sono alla base della induzione della remissione nelle AAV e nella IgAN con proliferazione extra-capillare ed insufficienza renale rapidamente progressiva. Ancora meno chiaro sembra l’utilizzo di RTX nei casi di IgAN, a differenza di quanto oggi accade per le AAV, in cui RTX ha dimostrato pari efficacia della ciclofosfamide [30, 31].

Overlap tra IgAN e AAV

L’alta incidenza della nefropatia IgAN potrebbe suggerire che la co-esistenza di vasculite AAV e IgAN, sulla base delle differenze cliniche e patogenetiche, possa essere casuale.

D’altra parte, alcuni studi hanno indicato come la presenza di depositi di IgA nei campioni bioptici potrebbe rappresentare lo stadio iniziale di una GN pauci-immune ANCA-associata [20]. IC contenenti IgA potrebbero scatenare l’infiammazione con conseguente danno glomerulare tipico delle AAV. Comunque, Bantis et al hanno osservato che i depositi ad IgA erano ancora presenti nei campioni tissutali anche 6 mesi dopo la terapia, come un possibile trigger essenziale nella formazione di ANCA, mediata da citochine (TNF, IL-8) e molecole di adesione) e attivazione policlonale di cellule B con formazione di ANCA.

Tuttavia, queste ipotesi e questi dati, se pur molto affascinanti in quanto forniscono un’ipotetica associazione causativa tra le due entità prese in esame, si scontrano con i dati forniti dalla maggior parte dei case series (se pur limitati) che abbiamo analizzato. In letteratura su entrambe le nefriti è stato ipotizzato il possibile ruolo patogenetico dello *Staphylococcus Aureus* nasale, come fattore di attivazione del processo patogenetico e possibilità di recidiva di malattia.

Dall’analisi della letteratura, i casi di overlap ANCA/MPO sono stati descritti come pattern più frequente. A nostra conoscenza tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia di induzione con steroide e ciclofosfamide. La maggior parte dei paper analizzati concorda nell’affermare che i pazienti con IgAN e AAV abbiano alcune caratteristiche peculiari rispetto ai pazienti affetti da IgAN: età maggiore alla diagnosi, più gravi manifestazioni sistemiche, compreso il polmone, un più rapido e severo peggioramento della funzione renale con frequente necessità di terapia dialitica, anemia più severa, indici di flogosi più elevati.

Queste caratteristiche cliniche assimilano i pazienti con AAV a quelli con IgAN.

Nel nostro case report, le caratteristiche peculiari del paziente sono la giovane età e la positività ANCA/PR3. In fase acuta la vasculite ha manifestato un decorso clinico aggressivo con manifestazioni sia renali che extrarenali (sindrome pneumo-renale, porpora, artralgie). Il nostro case report rappresenta un caso sottoposto a terapia di induzione e di mantenimento con RTX, con ottimale risposta clinica sia in fase acuta (non ESRD, non ventilazione assistita di secondo livello), sia in fase di follow-up. A 4 anni dalla diagnosi segnaliamo normofunzione renale, assenza di sintomi costituzionali e di manifestazioni extrarenali di vasculite. Inoltre l’uso di steroide (schema EUVAS con decalage a 6 mesi) e RTX (sia in fase di induzione che di mantenimento) ha determinato una remissione completa, con normalizzazione del sedimento urinario. Inoltre, in corso di follow-up si

segnala assenza di complicanze infettive e costante negatività per la ricerca dello stafilococco aureo al tampone nasale. All'ultimo controllo clinico, la terapia si basa su micofenolato mofetile a dosaggio di mantenimento (500 mg due volte al giorno) e sartano (losartan 12,5 mg/die).

Conclusioni

Il legame tra la vasculite ANCA-positiva e la IgA nephropathy ad oggi appare ancora poco chiaro per differenti aspetti. Nel nostro case report la diagnosi clinica di IgAN (microematuria persistente) ha preceduto quella istologica di overlap (GPA e IgAN). Abbiamo assistito ad un'ottima risposta clinico-biumorale alla terapia di induzione con steroide e RTX, pertanto incoraggiamo questo approccio. A quattro anni dalla diagnosi il paziente non mostra segni di attività di entrambe le malattie. A nostro parere la risposta clinica ottimale con remissione completa e stabile potrebbe essere legata anche allo schema terapeutico di induzione della remissione e allo schema di mantenimento con RTX, in quanto la AAV del nostro caso è classificabile come GPA, più responsiva al RTX rispetto alle altre AAV non granulomatose.

Ringraziamenti

Si esprime un sentito ringraziamento alla Dott.ssa Gina Gregorini (UO Nefrologia, ASST Spedali Civili di Brescia) che ha contribuito a revisionare l'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ștefan G, Terinte-Balcan G, Stancu S, et al. IgA nephropathy with serum ANCA-positivity: case series and literature review. *Rheumatol Int.* 2021;41(7):1347-1355. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04888-2>.
2. Wunsch E, Norman GL, Milkiewicz M, et al. Anti-glycoprotein 2 (anti-GP2) IgA and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies to serine proteinase 3 (PR3-ANCA): antibodies to predict severe disease, poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(2):302-313. <https://doi.org/10.1111/apt.16153>.
3. Nissaisorakarn P, D'Agati V, Anis K, et al. ANCA and IgA glomerulonephritis all in one: prognosis and complications. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017222080. Published 2017 Oct 9. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222080>.
4. Krasselt M, Halbritter J, Amann K, et al. ANCA-positive IgA nephropathy in a patient with ANA-positive long-standing rheumatoid arthritis and type 1 diabetes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 124(2):241-242.
5. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2402-2414. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1206793>.
6. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004;66(3):920-923. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x>.
7. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002;347(10):738-748. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020109>.
8. Crowley-Nowick PA, Julian BA, Wyatt RJ, et al. IgA nephropathy in blacks: studies of IgA2 allotypes and clinical course. *Kidney Int.* 1991;39(6):1218-1224. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.154>.
9. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, et al. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2533-2536. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq812>.
10. Shin DH, Lim BJ, Han IM, et al. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Mod Pathol.* 2016;29(7):743-752. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.77>.
11. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, et al. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(11):3191-3195. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm346>.
12. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-98-1-76>.
13. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int.* 2004;65(6):2145-2152. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00632.x>.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. RAVE-ITN Research Group. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
15. Elena Treppo, Marco Binutti, Roberto Agarinis, Salvatore De Vita, Luca Quartuccio. Rituximab Induction and Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med* 2021 Aug 24;10(17):3773. <https://doi.org/10.3390/jcm10173773>.
16. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(6):534-538.
17. Allmaras E, Nowack R, Andrassy K, et al. Rapidly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression. *Clin Nephrol.* 1997;48(5):269-273.
18. Haas M, Jafri J, Bartosh SM, et al. ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(4):709-718. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.17615>.
19. Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, et al. Is presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):259-268. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.031>.
20. Yang YZ, Shi SF, Chen YQ, et al. Clinical features of IgA nephropathy with serum ANCA positivity: a retrospective case-control study. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):482-488. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv078>.
21. Huang X, Wang Y, Xie L, et al. IgA nephropathy with anti-neutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin Nephrol.* 2015;84(3):156-164. <https://doi.org/10.5414/CN108571>.
22. Xie L, He J, Liu X, et al. Clinical value of systemic symptoms in IgA nephropathy with ANCA positivity. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1953-1961. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3931-z>.
23. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* 2004;117(1):39-50. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.030>.

24. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med.* 1997;126(11):866-873. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-11-199706010-00003>.
25. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):429-441. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>.
26. J. Charles Jennette. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013 October; 17(5): 603–606. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6>.
27. Hié M, Costedoat-Chalumeau N, Saadoun D, et al. Syndrome pneumo-rénal: une urgence diagnostique et thérapeutique pour le réanimateur et l'interniste [The pulmonary-renal syndrome: a diagnostic and therapeutic emergency for the internist and the intensivist]. *Rev Med Interne.* 2013;34(11):679-686. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.003>.
28. Rajagopala S, Parameswaran S, Ajmera JS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in IgA nephropathy: case series and systematic review of the literature. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(1):109-121. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12818>.
29. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-137. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>
30. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
31. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>.