

Sindrome nefrosica steroide-dipendente da glomerulonefrite a lesioni minime trattata con Rituximab

Nefrologo in corsia

Fabrizio Cristiano^{1,2}, Vittore Verratti³, Ginevra Di Matteo², Stefania Fulle², Jenny Cristiano⁴, Benito D'Angelo¹, Ludovico Caravelli¹, Cosima Posari¹, Alessandra Schiazza¹, Alessandra Piano¹

1 UOSD Nefrologia Dialisi, Ospedale di Ortona, Contrada Santa Liberata – Asl 2 Lanciano Vasto Chieti
2 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, G. D'Annunzio University of Chieti-Pescara
3 Department of Psychological, Health and Territorial Sciences, University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara, Chieti
4 UOC Farmacia Ospedaliera – Ospedale Clinicizzato di Chieti – Asl 2 Lanciano Vasto Chieti



Fabrizio Cristiano

Corrispondenza a:

Fabrizio Cristiano
UOSD Nefrologia Dialisi
Ospedale di Ortona, Contrada Santa Liberata
Tel: 0859172200
Email: fabriziocristiano@asl2abruzzo.it

ABSTRACT

Signora di 47 anni affetta da glomerulonefrite a lesioni minime già sottoposta a terapia con steroide ad elevate dosi e soggetta a riacutizzazioni della sindrome nefrosica dopo la sospensione della terapia. È stato deciso di sottoporre la signora a trattamento off-label con Rituximab 375 mg/m² con schema tempo zero, un mese e tre mesi con buona risposta terapeutica e risoluzione del quadro clinico laboratoristico. La terapia è stata ben tollerata e non ha presentato effetti collaterali. Tale schema potrebbe essere un'alternativa allo schema terapeutico convenzionale con steroide o altre classi di farmaci immunosoppressivi, soprattutto al fine di evitare i problemi legati alla esposizione prolungata alla terapia steroidea.

PAROLE CHIAVE: glomerulonefrite a lesioni minime, Rituximab, sindrome nefrosica steroide dipendente

Introduzione

La glomerulonefrite a lesioni minime (*Minimal Change Disease* – MCD) rappresenta circa il 15% delle sindromi nefrosiche dell'adulto. Sebbene l'esatta eziologia della MCD rimanga sconosciuta, nella patogenesi sembra giocare un ruolo importante l'attivazione del sistema immunitario. La MCD è generalmente considerata autolimitante con decorso benigno e con un rischio estremamente basso di progressione verso un end-stage renal disease. Tuttavia negli adulti le manifestazioni cliniche sono più severe. Nuovi approcci sono stati adottati nel tentativo di limitare la sindrome nefrosica negli adulti con MCD. La terapia deve essere in grado di indurre una rapida remissione, evitare recidive e limitare gli effetti avversi [1].

Ci sono pochi trial clinici volti a valutare la terapia in questa condizione negli adulti. Il gold standard per il trattamento rimane tutt'oggi la terapia corticosteroidica [2]. Tuttavia solo il 30% degli adulti va incontro a remissione in 8 settimane, che rappresenta il tempo medio di remissione nei casi pediatrici. Negli adulti che hanno risposto alla terapia il 25% va incontro a relapse e il 30% diventa steroide-dipendente [3]. Inoltre il prolungato uso di steroide provoca numerosi effetti collaterali.

L'approccio terapeutico nella MCD non responsiva alla terapia steroidea si avvale di altri farmaci immunosoppressivi quali inibitori delle calcineurine, ciclofosfamide, micofenolato.

Il rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale anti-CD20 approvato nel trattamento del linfoma CD-20 positivo, artrite reumatoide, vasculite ANCA-associata. Dal 2006 il RTX viene impiegato nel trattamento delle sindromi nefrosiche recidivanti e negli ultimi anni se ne sta aumentando l'uso in corso di malattie renali autoimmuni come la nefropatia membranosa e le vasculiti IgA [4].

I dati dell'utilizzo del RTX negli adulti con MCD sono limitati, tuttavia sembra ridurre la frequenza delle recidive, il concomitante uso di immunosoppressori e la dose cumulativa di steroide. Ci sono diversi schemi di dosaggio di terapia che rendono difficile interpretare gli effetti del RTX [5, 7].

Riportiamo un caso di sindrome nefrosica in una paziente adulta con MCD non responsiva agli schemi di terapia convenzionali. L'utilizzo del Rituximab si è rilevato efficace nel trattamento della sindrome nefrosica [8].

Caso clinico

Donna di 47 anni in stato di buona salute fino a comparsa di edemi declivi con progressivo aumento ponderale. Gli esami ematochimici documentavano un quadro di sindrome nefrosica in normofunzione renale (creatinina 0,9 mg/dl). Un esame urine estemporaneo documentava proteinuria dosabile pari a 400 mg/dl e un esame urine delle 24/h evidenziava proteinuria nel range nefrosico pari 12 g/die. Veniva sottoposta a biopsia renale che mostrava un quadro di MCD. La paziente iniziava terapia steroidea con prednisone 75 mg/die. La terapia steroidea veniva protratta per 8 mesi effettuando un lento e progressivo decalage. Al termine della terapia steroidea la paziente presentava una proteinuria estemporanea di 10 mg/dl, con risoluzione della sindrome nefrosica. Tuttavia dopo un mese dalla sospensione della terapia la paziente presentava una recidiva della sindrome nefrosica con proteinuria estemporanea oltre i limiti di definizione del nostro laboratorio (>4.000 mg/dl). Alla luce della buona risposta iniziale la paziente riprendeva terapia steroidea che veniva protratta per tre mesi con regressione del quadro clinico laboratoristico. Dopo tre mesi dalla sospensione, si presentava nuova recidiva compatibile con sindrome nefrosica con proteinuria delle 24/h pari a 8 g/dl, protidemia totale 4 g/dl. È stata inizialmente ripresa terapia con steroide, inizialmente con boli endovenosi per tre giorni, metilprednisolone al dosaggio di 750 mg/die, e a seguire per os con metilprednisolone 0,5 mg/kg/die progressivamente ridotto nei trenta

giorni successivi. Alla luce della seconda recidiva della sindrome nefrosica, previa acquisizione del consenso, in settima giornata è stato deciso di somministrare un primo bolo di Rituximab al dosaggio di 375 mg/m². A distanza di un mese la proteinuria si è ridotta a 4,3 g/die ed è stato somministrato un secondo bolo di Rituximab al dosaggio di 375 mg/m². Al controllo a tre mesi la proteinuria si è ridotta a 1,5 g/die ed è stato somministrato un terzo bolo di Rituximab al dosaggio di 375 mg/m² al terzo mese.

A distanza di 48 mesi dall'ultima somministrazione di Rituximab il valore della proteinuria risulta nella norma pari a 0,3 g/die. La terapia somministrata è stata ben tollerata. La paziente non ha avuto bisogno di alcuna terapia immunosoppressiva di mantenimento.

Discussione

La sindrome nefrosica nei giovani adulti è la manifestazione clinica di diverse malattie glomerulari tra cui MCD [7]. Il danno glomerulare è di tipo immunomediato tramite l'attivazione dei linfociti B. La terapia steroidea della MCD continua a essere il trattamento cardine all'insorgenza della malattia raggiungendo la remissione dopo alcune settimane, tuttavia alcuni pazienti dopo la sospensione dello steroide tendono a presentare recidive con necessità di ripetuti cicli di terapia steroidea da sola o con aggiunta di altri farmaci immunosoppressori. A seconda del tasso di recidive questi pazienti sono classificati come "steroidi-dipendenti" e vengono esposti a possibili effetti avversi e gravi dell'esposizione a terapia con steroide prolungata come osteoporosi, cataratta, diabete iatrogeno, ritardo di crescita nei bambini. La possibilità di un approccio terapeutico specifico sui linfociti B rappresenta un'evoluzione nel trattamento della GNLM tramite una deplezione dei linfociti B che provocano il danno glomerulare immunomediato. Lo schema terapeutico proposto con tre boli di Rituximab al dosaggio di 375 mg/m² al tempo zero, a un mese e a tre mesi ha consentito di ridurre al minimo gli effetti collaterali e i costi rispetto al protocollo standard di quattro dosi usato sia per le vasculiti sia per il trattamento dei linfomi a cellule B. La tollerabilità e l'efficacia dello schema proposto potrebbe rappresentare un'alternativa alla terapia prolungata convenzionale con lo steroide evitandone tutti gli effetti collaterali.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahn W, Bomback AS. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (6): 955-64. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.019>.
2. Ruggenti P, Remuzzi G et al. Rituximab in steroid dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *JASN.* 850-863, 2014. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251>.
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (2): 332-45. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>.
4. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 84: 1025–1033, 2013. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.211>.
5. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk J, Zhang SY, Henique C et al. NEPHRUTIX: a randomized, double-blind, placebo vs rituximab – controlled trial assessing T cell subset changes in minimal change nephrotic syndrome. *J Autoimmun.* 2018; 88:91-102. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.10.006>.
6. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 23: 1117–1124, 2012. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011080775>.
7. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 28: 1225–1232, 2013. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs515>.
8. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M et al. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis – What is known and what is still unknown? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (11): 102671. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102671>.