

IN DEPTH REVIEW

Nefropatie indotte da farmaci biologici nella terapia delle patologie reumatiche



Cristiana Rollino, Dario Roccatello

SCDU Nefrologia e Dialisi - Ospedale S.G. Bosco - Torino

Corrispondenza a: Cristiana Rollino; Divisione di Nefrologia - Ospedale S.G. Bosco P.za Donatore di Sangue 3 10154 Torino; Tel:+39 011 2402335 Fax:+39 011 2402386 Mail: cristiana.rollino@libero.it

Abstract

La frequenza di patologie autoimmuni associate a farmaci biologici usati nel trattamento delle malattie reumatiche (bio-DMARDS) è in aumento, come anche l'incidenza di nefropatie ad essi secondarie.

La letteratura riporta piccole casistiche e numerosi case report di associazione tra farmaci biologici e nefropatie glomerulari, vascolari ed interstiziali con una latenza tra l'inizio della terapie e l'insorgenza delle anomalie urinarie che varia da pochi mesi ad oltre 3 anni.

Molte delle patologie glomerulari che vengono segnalate possono anche essere associate alla malattia di base, come ai farmaci precedentemente assunti.

È indispensabile che si presti particolare attenzione prima della prescrizione dei bioDMARDS all'anamnesi e alla presenza di anomalie immunologiche sierologiche e si effettui un'accurata valutazione clinica, oltre ad una valutazione nefrologica preliminare e un monitoraggio nel corso della terapia.

La terapia consiste nella sospensione del farmaco biologico nei casi di interessamento renale, polmonare o neurologico. Deve essere considerata in questi casi l'opportunità di somministrare steroidi e/o immunodepressori.

Parole chiave: artrite reumatoide, farmaci biologici, malattie renali

Biologic drug-induced nephropathies

Frequency of autoimmune diseases secondary to biologic drugs used in rheumatic disorders (bio-DMARDS) is increasing.

Reports of renal diseases is also increasing. The literature reports small series and many case reports of association between the use of a biologic drug and glomerular, vascular or interstitial nephropathies elapsing several months to more than 3 years from the beginning of treatment.

Some of the reported glomerular diseases are already known to be possibly associated to the rheumatic disease.

Prevention consists in careful clinical, immunologic and renal evaluation before giving bioDMARDS and in careful monitoring.

These nephropathies and autoimmune diseases may go into remission just by drug discontinuation, which is mandatory in case of renal, nervous and pulmonary involvement. Corticosteroids or immunosuppressive drugs may be necessary.

Key words: biologic drugs, kidney disease, rheumatoid arthritis

Introduzione

I farmaci biologici trovano ormai ampio consenso nella terapia delle malattie reumatiche. Sono infatti in grado di ridurre l'infiammazione articolare, e le alterazioni radiologiche e di determinare un miglioramento clinico nel 70-80% dei pazienti trattati [1].

Lo studio CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) [2] condotto in 22966 pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) mostra che la prevalenza di utilizzo di questi farmaci nel Nord America è passata dal 40% nel 2003 al 62% nel 2009 [2].

Con l'aumentato utilizzo di questi farmaci sono aumentate anche le segnalazioni di patologie autoimmuni dovute a questi farmaci.

Più rare sono invece le segnalazioni di manifestazioni nefrologiche. Si tratta soprattutto di case report e di piccole casistiche in cui l'interessamento renale viene riferito nell'ambito di patologie sistemiche.

Farmaci

I farmaci biologici utilizzati nelle patologie reumatiche sono prevalentemente farmaci anti TNF α .

Tra questi riconosciamo:

- Etanercept: molecola di fusione tra il recettore umano p75 per il TNF α e un tratto Fc di una IgG1 umana.
- Infliximab e certolizumab: anticorpi monoclonali chimerici uomo-topo diretti contro il TNF α .
- Adalimumab e golimumab: anticorpi ricombinanti umani anti-TNF α .

Altri farmaci biologici utilizzati nelle patologie reumatiche sono:

- Abatacept: molecola di fusione tra la porzione extracellulare del CTLA4 e il tratto Fc di una IgG1 umana. Il legame del CTLA4 con il CD80 (molecola di costimolazione) dell'Antigen Presenting Cell è indispensabile perché avvenga l'interazione tra questa cellula e il linfocita T.
- Rituximab: anticorpo chimerico uomo-topo anti CD20 linfocitario
- Anakinra: antagonista del recettore dell'IL1
- Tocilizumab: anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore solubile dell'IL6.

Questi farmaci nel loro insieme sono definiti biologic-DMARDS (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs).

Le raccomandazioni nell'AR sono quelle di trattare con DMARDS tradizionali: il metotrexate deve essere utilizzato come primo farmaco [3] (full text). Nei pazienti con risposta inadeguata o intolleranza al metotrexate si raccomanda di passare ad altro DMARD (leflunomide, sulfasalazina). In caso di fallimento si deve considerare un trattamento con un farmaco biologico che, in caso di ulteriore resistenza, può essere sostituito con un altro [3] (full text).

Patologie autoimmuni complicanti i bio-DMARDS

Il gruppo di studio delle patologie autoimmuni (GEAS) della Società Spagnola di Medicina Interna [4] ha tenuto un registro dei pazienti con malattie sistemiche autoimmuni trattate

con farmaci biologici dal 2006 (BIOGEAS) [4]. I casi segnalati sono stati circa 800 nel 2009 e sono ormai oltre 1500 [5] prevalentemente riferiti a farmaci anti-TNF.

Le patologie autoimmuni possono essere classificate in forme ad interessamento generale o organo specifiche (Figura 1).

Quelle ad interessamento generale includono: lupus, vasculiti, sarcoidosi, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, processi ipereosinofili, sindrome emofagocitica [5].

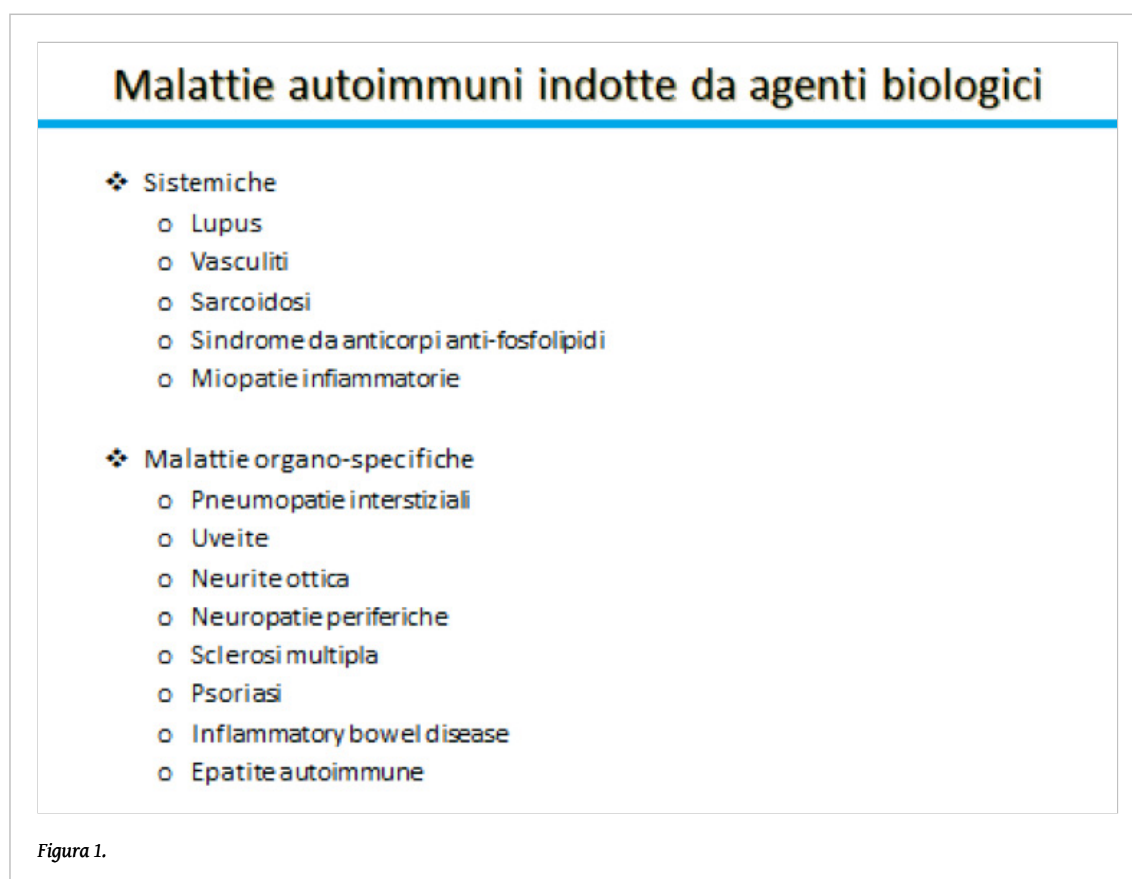
Tra quelle organo-specifiche ci sono pneumopatia interstiziale, psoriasi, uveite, neurite ottica, neuropatie periferiche, sclerosi multipla, inflammatory bowel disease, epatite autoimmune, miopatie infiammatorie [5].

Il tempo di latenza tra l'insorgenza della patologia e l'avvio della terapia varia da pochi giorni fino ad anni; mediamente è stato di 40 settimane [4].

Le caratteristiche di queste patologie non sono del tutto sovrapponibili a quelle delle forme idiopatiche. Per esempio, meno del 40% dei casi di lupus soddisfaceva i criteri diagnostici lupus [5] e il coinvolgimento di organi vitali (rene o sistema nervoso centrale) era inferiore al 10% [5]. Meno del 10% dei casi di vasculite soddisfaceva i criteri diagnostici ARA [5] e gli ANCA erano positivi solo nel 59% dei pazienti [4].

Le forme di interessamento polmonare e neurologico sono quelle gravate da prognosi peggiore e condizionano la sopravvivenza del paziente [5].

Il nesso di causalità tra farmaco e patologia si evince da alcuni elementi ricorrenti: 1) la relazione cronologica con l'inizio della terapia, 2) la comparsa delle lesioni cutanee in alcuni pazienti trattati con etanercept in prossimità della sede di iniezione sottocutanea con successiva diffusione ad altre aree del corpo, 3) la regressione delle lesioni con la sospensione



del farmaco nel 90% dei casi, 4) un fenomeno di reinduzione osservato nei due terzi dei pazienti [4].

Nefropatie complicanti i bio-DMARDS

La letteratura riporta soprattutto case report di malattie renali e piccole casistiche. Anche nella recente review di Perez-Alvarez [5] non sono riportate patologie nefrologiche se non nell'ambito di patologie sistemiche. In particolare il 13% dei pazienti affetti da vasculite presentava una nefropatia e tra gli oltre 140 casi affetti da lupus eritematoso sistemico il 10% presentava un interessamento renale.

I case report si riferiscono a diversi farmaci biologici anti-reumatici. Secondariamente ad etanercept sono riportati vasculite [6], nefrite lupica [7] [8] (full text), glomerulonefrite (GN) membranosa [8] (full text) [9], GN proliferativa extracapillare [10], GN in corso di sindrome di Schoenlein-Henoch [11] [12].

In seguito ad uso di Infliximab sono state segnalate GN proliferativa extracapillare [8] (full text) [13], vasculite [6] [8] (full text) [14], nefrite tubulointerstiziale [15].

In associazione ad Adalimumab sono riportate GN membranosa [16] [17], nefrite interstiziale granulomatosa [18], nefrite lupica [8] (full text), vasculite [19] [20], a Tocilizumab GN proliferativa extracapillare [21] e ad Abatacept GN a depositi di IgA [22].

L'articolo che raccoglie più casi è quello di Piga et al [23]. Gli Autori hanno effettuato un'analisi della letteratura individuando gli articoli che trattassero di nefropatie insorte dopo assunzione di farmaci biologici in malattie reumatiche. Delle 2687 pubblicazioni potenzialmente interessanti, dopo esclusione degli articoli non pertinenti, sono stati individuati 21 articoli che riportavano 26 casi clinici a cui gli autori hanno aggiunto 3 casi della propria esperienza. Nell'articolo vengono quindi descritti 29 pazienti, 22 dei quali affetti da artrite reumatoide, 2 da artrite psoriasica e 2 da spondilite anchilosante. Il 51.7% stava assumendo etanercept, il 10.3% Infliximab, il 3.4% tocilizumab e il 34.4% abatacept.

Gli autori classificano le patologie nefrologiche in: "interessamento renale immunologico (glomerulare o interstiziale)" (13 casi), "vasculite con interessamento renale" (12 casi) e "sindromi lupus-like" (4 casi). Le vasculiti includono 2 casi di sindrome di Schoenlein-Henoch, 8 casi ANCA positivi e 2 casi non sottoposti a biopsia renale.

Le diagnosi istologiche dell'intera casistica sono costituite da vasculite ANCA positiva (8 casi), GN in corso di sindrome di Schoenlein-Henoch (2 casi), GN proliferativa extracapillare (2 casi), GN membranosa (5 casi), nefrite lupica (4 casi), GN a depositi di IgA (2 casi), GN mesangiale (2 casi), GN a lesioni minime (1 caso) e nefrite interstiziale granulomatosa (1 caso). In 2 casi non è stata effettuata la biopsia renale. Le sindromi lupus-like includono 3 casi di GN lupica classe IV e 1 caso classe III.

Le manifestazioni di esordio sono state rappresentate da sindrome nefrosica nel 48.1% dei casi, sindrome nefritica acuta nel 37%, aumento della creatinina senza anomalie urinarie nel 7.4%, proteinuria isolata nel 3.7%, ematuria isolata nel 3.7%.

La latenza tra l'avvio della terapia e comparsa della nefropatia è stata di 2-84 mesi.

La letteratura riporta inoltre casi di doppia nefropatia, come un caso di amiloidosi associata a GN proliferativa extracapillare [15].

Terapia

Le possibilità terapeutiche consistono nella sospensione del farmaco, ritenuta obbligatoria nei casi in cui sia presente interessamento degli organi maggiori (rene, polmone e sistema nervoso) (Perez). L'opportunità di uno switch ad altro farmaco biologico è da valutare individualmente in base all'attività della malattia di base [24] (full text) [25] (full text) [26] [27] (full text) [28] (full text) [29] (full text) [30].

Nella casistica riportata da Piga [23] le malattie glomerulari o interstiziali immunologiche sono regredite in modo completo nel 46.1% dei casi, le vasculiti (inclusa la sindrome di Schoenlein-Henoch) nel 41.7%, le forme lupus-like nel 25% e in modo parziale nel 46.1%, 25% e 75% rispettivamente.

Discussione

La frequenza di patologie autoimmuni che si associano a bioDMARDS è in aumento. L'incidenza di nefropatie non è per il momento accertata, ma è anch'essa in aumento.

Le malattie autoimmuni associate a bio-DMARDS hanno caratteristiche atipiche in quanto il corredo sintomatologico è globalmente meno grave ed è meno frequente la positività dei marcatori biologici.

Le nefropatie variano da forme vascolari/glomerulari in corso di patologie sistemiche, come vasculiti e lupus, a forme localizzate al rene con disparati e imprevedibili quadri istologici. È curioso notare come le patologie nefrologiche secondarie ai farmaci biologici possano rispondere proprio agli stessi farmaci [31].

Il meccanismo con cui si sviluppano potrebbe essere mediato da un attacco del farmaco al TNF adeso alle cellule renali, con sviluppo di immunocomplessi in loco, oppure adeso al linfocita con rottura cellulare e liberazione di materiale nucleare e successivo sviluppo di anticorpi anti-DNA [32] (full text).

Molte delle patologie glomerulari che vengono segnalate in associazione a bio-DMARDS possono anche essere associate alla malattia di base come descritto in letteratura [33] (full text). Le associazioni più comuni sono tra GN membranosa e artrite reumatoide, tra GN a depositi di IgA e artrite psoriasica o spondilite anchilosante, tra amiloidosi e ogni patologia reumatica.

Bisogna poi ricordare che anche i DMARDS tradizionali possono essere responsabili di patologie nefrologiche. Sono state segnalate nefropatie interstiziali secondarie ad acido 5-amino salicilico [34] ed è nota l'associazione tra GN membranosa e assunzione di sali d'oro e penicillamina.

Non esistono elementi che permettano di discriminare tra una nefropatia secondaria al farmaco ed una secondaria alla malattia di base. Le caratteristiche istologiche delle nefropatie indotte dai bio-DMARDS non sono infatti patognomiche quindi peculiari ai farmaci biologici. La correlazione cronologica può invece essere orientativa [23].

È necessario ricordare che sono possibili anche associazioni di nefropatie diverse nello stesso paziente, probabilmente a diversa eziologia, la malattia di base e il farmaco. Per esempio è interessante il caso di amiloidosi, probabilmente conseguente a malattia infiammatoria intestinale, con contemporanea identificazione di GN proliferativa extracapillare, probabilmente da infliximab utilizzato per la patologia stessa [15].

È indispensabile che si presti particolare attenzione prima della prescrizione dei bioDMARDS all'anamnesi e alla presenza di eventuali anomalie immunologiche sierologiche e si

effettui un'accurata valutazione clinica. È indispensabile anche una valutazione nefrologica preliminare e un monitoraggio nel corso della terapia.

La terapia consiste nella sospensione del farmaco biologico nei casi di interessamento renale, polmonare o neurologico, oppure nella somministrazione di steroidi e/o immunodepressori.

In conclusione, i farmaci biologici rappresentano un'opzione più razionale al trattamento delle patologie immunomediate. Sono diretti contro singole citochine patogenetiche o recettori di sottopopolazioni cellulari direttamente coinvolti nel processo flogistico. Nonostante le loro caratteristiche molecolari li rendono potenzialmente lesivi e il danno d'organo indotto dal loro impiego, di genesi immunomediata, è potenzialmente suscettibile di reversione con trattamenti antiinfiammatori e immunosoppressori convenzionali, ciò che costituisce un evidente paradosso.

Bibliografia

- [1] Yazici Y Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there. *Lancet* 2009 Jul 18;374(9685):178-80
- [2] Zhang J, Shan Y, Reed G et al. Thresholds in disease activity for switching biologics in rheumatoid arthritis patients: experience from a large U.S. cohort. *Arthritis care & research* 2011 Dec;63(12):1672-9
- [3] Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2014 Jul;81(4):287-97 (full text)
- [4] Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmunity reviews* 2010 Jan;9(3):188-93
- [5] Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M et al. Biologics-induced autoimmune diseases. *Current opinion in rheumatology* 2013 Jan;25(1):56-64
- [6] Reitblat T, Reitblat O Appearance of ANCA - associated vasculitis under Tumor necrosis factor-alpha inhibitors treatment. *The American journal of case reports* 2013;14:80-2
- [7] Yahya TM, Dhanyamraju S, Harrington TM et al. Spontaneous resolution of lupus nephritis following withdrawal of etanercept. *Annals of clinical and laboratory science* 2013 Fall;43(4):447-9
- [8] Stokes MB, Foster K, Markowitz GS et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1400-6 (full text)
- [9] Kaushik P, Rahmani M, Ellison W et al. Membranous glomerulonephritis with the use of etanercept in ankylosing spondylitis. *The Annals of pharmacotherapy* 2011 Dec;45(12):e62
- [10] Kaneko K, Nanki T, Hosoya T et al. Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2010 Dec;20(6):632-6
- [11] Duffy TN, Genta M, Moll S et al. Henoch Schönlein purpura following etanercept treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S106
- [12] Rolle AS, Zimmermann B, Poon SH et al. Etanercept-induced Henoch-Schönlein purpura in a patient with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2013 Mar;19(2):90-3
- [13] Chen TJ, Yang YF, Huang PH et al. Permanent renal loss following tumor necrosis factor alpha antagonists for arthritis. *Rheumatology international* 2010 Jun;30(8):1077-9
- [14] Ashok D, Dubey S, Tomlinson I et al. C-ANCA positive systemic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Clinical rheumatology* 2008 Feb;27(2):261-4
- [15] Hatakeyama T, Komatsuda A, Matsuda A et al. Renal amyloidosis associated with extracapillary glomerulonephritis and vasculitis in a patient with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Clinical nephrology* 2008 Sep;70(3):240-4
- [16] Maruotti N, Corrado A, Gaudio A et al. Membranous nephropathy in rheumatoid arthritis: a case report. *Clinical and experimental rheumatology* 2009 Sep-Oct;27(5):840-2
- [17] Gupta A, Pendyala P, Arora P et al. Development of the nephrotic syndrome during treatment of Crohn's disease with adalimumab. *Journal of clinical gastroenterology* 2011 Mar;45(3):e30-3
- [18] Korsten P, Sweiss NJ, Nagorsnik U et al. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Dec;56(6):e17-21
- [19] Simms R, Kipgen D, Dahill S et al. ANCA-associated renal vasculitis following anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Mar;51(3):e11-4
- [20] Nishimura K, Saegusa J, Kawano S et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced antiglomerular basement membrane antibody disease in a patient with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2012 Sep;39(9):1904-5

- [21] Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H et al. Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013 Jul;52(7):1341-3
- [22] Michel M, Henri P, Vincent FB et al. Mesangial immunoglobulin (Ig)A glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2013 Dec;80(6):660-3
- [23] Piga M, Chessa E, Ibba V et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmunity reviews* 2014 Aug;13(8):873-9
- [24] Finckh A, Ciurea A, Brulhart L et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Annals of the rheumatic diseases* 2010 Feb;69(2):387-93 (full text)
- [25] Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008 Jul;47(7):1000-5 (full text)
- [26] Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009 Jul 18;374(9685):210-21
- [27] Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *The New England journal of medicine* 2005 Sep 15;353(11):1114-23 (full text)
- [28] Favalli EG, Arreghini M, Arnoldi C et al. Anti-tumor necrosis factor alpha switching in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2004 Apr 15;51(2):301-2 (full text)
- [29] Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007 Jul;46(7):1191-9 (full text)
- [30] van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clinical rheumatology* 2008 Aug;27(8):1021-8
- [31] Ito S, Tsutsumi A, Harada T et al. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010 Oct;25(10):2175-7
- [32] Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I et al. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron. Clinical practice* 2011;119(2):c89-94; discussion c96 (full text)
- [33] Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC medicine* 2013 Apr 4;11:95 (full text)
- [34] Patel H, Barr A, Jeejeebhoy KN et al. Renal effects of long-term treatment with 5-aminosalicylic acid. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2009 Mar;23(3):170-6