

NEFROLOGO IN CORSIA

La Glomerulonefrite membranosa con sovrapposizione crescentica



Gioacchino Li Cavoli¹, Rita Passantino², Angelo Ferrantelli¹, Luisa Bono¹, Calogera Tortorici¹, Carlo Giammarresi¹, Tancredi Vincenzo Li Cavoli¹, Giacomo Ferrantelli¹, Ugo Rotolo¹

(1) Nefrologia e Dialisi, ARNAS Civico e Di Cristina Palermo Italia

(2) Anatomia Patologica, ARNAS Civico e Di Cristina Palermo Italia

Corrispondenza a: Li Cavoli Gioacchino; via Francesco Cilea 43 Palermo Italia; Tel: +39 0918431504 Cel: +39 3332318100 Fax: +39 0916663454

Mail: gioacchinolicavoli@libero.it

Abstract

La trasformazione acuta crescentica è un raro ma ben descritto evento nei pazienti con GN membranosa. Riportiamo la nostra esperienza relativa ad un paziente ricoverato per rapido deterioramento della funzione renale. Da 10 anni egli soffriva di ipertensione arteriosa e da 4 anni di polineuropatia mista. Per 1 anno il paziente effettuò terapia con prednisone ed azatioprina; 6 mesi prima del ricovero: creatinina 2,6 mg/dl e proteinuria 0,75 g/24 h. Al ricovero l'esame obiettivo evidenziava edema generalizzato ed ipertensione; ANCA, ANA, anti-dsDNA, ENA, anti-CCP e anti-GBM: negativi; immunoglobuline sieriche, C3 e C4, tests di funzione epatica ed altri parametri di routine nella norma; proteinuria 1,1 gr/24 h; creatinina: 6,8 mg/dl. Non evidenza clinica di LES, infezioni o neoplasie. L'istologia renale evidenziò una GN membranosa con sovrapposizione crescentica. Diagnosticammo quindi una vasculite ANCA-negativa e il paziente venne trattato con boli steroidei, prednisone e cicli di ciclofosfamide ev. Per il mancato miglioramento del quadro clinico, dopo 2 mesi venne interrotta la terapia con ciclofosfamide e il paziente iniziò il trattamento emodialitico. A differenza della Nefropatia Membranosa, i pazienti con sovrapposizione crescentica mostrano un decorso clinico più aggressivo. La terapia immunosoppressiva può migliorare la progressione del danno renale ed in alcuni casi il tempestivo trattamento è associato ad un favorevole recupero della funzione renale.

Parole chiave: Glomerulonefrite crescentica, Glomerulonefrite Membranosa

Membranous glomerulonephritis with crescent overlapping

Acute crescentic transformation is a rare but well described event in patients with membranous glomerulonephritis.

We report our experience with a 66-year-old Caucasian man presented for rapid decline in renal function. For nearly 10 years, he was suffering from hypertension and mixed sensori-motor polyneuropathy. He performed therapy with prednisone and azathioprine, suspended 1 year before presentation. Moreover, six months before presentation, laboratory tests showed a serum creatinine concentration 220 μmol/L and a 24-h protein excretion 0,75g/d. The physical examination showed oedema and severe hypertension; the 24-h protein excretion was 1,1 gr/d and creatinine concentration was 550.8 μmol/L; ANCA and other immunological tests were negative. There was no evidence of SLE, infection or malignancy. The kidney biopsy highlighted a membranous GN with crescentic overlap. The patient was treated with steroid and cyclophosphamide. Because there was no sign of improvement after 2 months, we stopped

the cyclophosphamide therapy and the patient started chronic haemodialysis treatment. Unlike membranous nephropathy, patients with superimposed crescentic glomerulonephritis appear to have a more aggressive clinical course. The importance of recognizing this group of patients with membranous nephropathy and crescentic glomerulonephritis is that immunosuppressive therapy may ameliorate the progression of renal damage and in some cases early treatment was associated with useful recovery of renal function.

Key words: Crescentic Glomerulonephritis, Membranous Glomerulonephritis

Introduzione

La sovrapposizione crescentica è un evento raro ma già noto da tempo nei pazienti con glomerulonefrite membranosa [1] (full text) [2] (full text). La concomitante presenza di una glomerulonefrite in corso di vasculite ANCA-relata e di una nefropatia membranosa nello stesso paziente è inusuale ma ben documentata in letteratura [3] (full text). L'interesse per la diversa eziopatogenesi tra queste 2 patologie glomerulari trova un ulteriore e fondamentale risvolto pratico nella differenza clinica-prognostica e nel conseguente diverso approccio terapeutico. Riportiamo la nostra esperienza.

Presentazione del caso

Un uomo di 66 anni venne ricoverato per rapido declino della funzione renale. Da circa 10 era affetto da ipertensione arteriosa e da 4 anni accusava parestesie, mialgie, intensa riduzione della forza muscolare agli arti inferiori e andatura atassica. Questa sintomatologia venne interpretata come una polineuropatia mista e venne prescritta dallo specialista neurologo terapia con prednisone e azatioprina (inizialmente 100mg/die e quindi 50 mg/die), effettuata nei 3 anni successivi. Veniva documentata sino a 2 anni prima del ricovero una normale funzione renale (creatinina 0.9 mg/dl, proteine assenti all'esame delle urine). Per la stabilizzazione del quadro clinico, da 1 anno il paziente aveva sospeso autonomamente la terapia immunosoppressiva. I tests di laboratorio, effettuati 6 mesi prima, mostravano una creatininemia di 2,6 mg/dl e una proteinuria di 0,75/gr 24 h. All'ingresso il Paziente accusava astenia e parestesie agli arti inferiori; l'esame obiettivo evidenziava edema agli arti superiori ed inferiori con severa ipertensione arteriosa; il sedimento urinario evidenziava la presenza di emazie e leucociti; proteinuria: 1.1gr/24 h, Hb: 9.1g/dl, creatininemia 6,8 mg/dl. La ricerca di ANCA, ANA, anti-dsDNA, ENA, anti-CCP e anti-GBM risultò negativa; C3, C4, IgA, IgG, IgM, glicemia, i parametri emocoagulativi e di funzione epatica risultarono nella norma. L'ecografia renale mostrava una normale volumetria con iperecogenicità e normale spessore della componente corticale. Non risultò evidenza clinico-strumentale di LES, patologia infettiva o neoplastica. Venne effettuata la biopsia renale.

Alla Microscopia Ottica nell'ambito dei 17 glomeruli repertati, veniva evidenziato un marcato ispessimento con irrigidimento diffuso e globale della parete dei capillari; vacuolizzazione sub-epiteliale focale e globale; spikes sottoepiteliali, focali e segmentali, riconoscibili alla colorazione di Jones; depositi fucsino-fili sottoepiteliali diffusi e segmentali, riconoscibili alla colorazione tricromica di Goldner; 11 crescents in diversi stadi evolutivi: 2 crescents cellulari circonferenziali ampi, 1 crescent cellulare semicirconferenziale, 1 crescent fibrocellulare circonferenziale, 5 crescents fibrosi semicirconferenziali e 2 crescents fibrosi circonferenziali (Figura 1 - Figura 2). I tubuli mostravano una severa atrofia con presenza di alcuni cilindri ialini ed occasionali cilindri granulosi ed emazie endoluminali; l'interstizio era sede di fibrosi severa, focale edema, discreto e localmente cospicuo infiltrato

infiammatorio linfomonocitario e plasmacellulare; era presente focale arterio- ed arteriolo-sclerosi di grado severo e pronunciata ialinosi arteriolare.

Alla Immunofluorescenza diretta i 6 glomeruli presenti mostravano:

1. IgG (++) : depositi glomerulari periferici prevalentemente sottoepiteliale ed in minor misura verosimilmente sottoendoteliali e mesangiali, diffusi e globali, regolari ed uniformi, granulari, grossolani, confluenti (Figura 3 a).

2. k (+/++) e λ (+++): depositi glomerulari, periferici capillari, prevalentemente sottoepiteliali, in minor misura verosimilmente sottoendoteliali, e mesangiali, diffusi e globali, granulari (Figura 3 b-c). 3. C3 (+++): depositi glomerulari granulari, periferici capillari, prevalentemente sottoepiteliali, in minor misura sottoendoteliali e mesangiali, diffusi e globali.

Il quadro istologico indicava la presenza di una GN membranosa con sovrapposizione crescentica. Il paziente venne trattato con Metilprednisolone 125 mg e.v per 3 giorni consecutivi, seguiti da prednisone 50mg p.o., e da 1 bolo di Ciclofosfamide 250 mg e.v ripetuto dopo 21 giorni. Per l' ulteriore peggioramento del quadro clinico (nausea, vomito, inappetenza) venne iniziato il trattamento emodialitico ed interrotta la terapia immunosoppressiva.

Discussione

La GN Membranosa è morfologicamente caratterizzata dalla presenza di:

- ampi depositi di complessi immuni sottoepiteliali fucsino-fili alla colorazione tricromia di Goldner, separati da spikes che appaiono colorati in blu

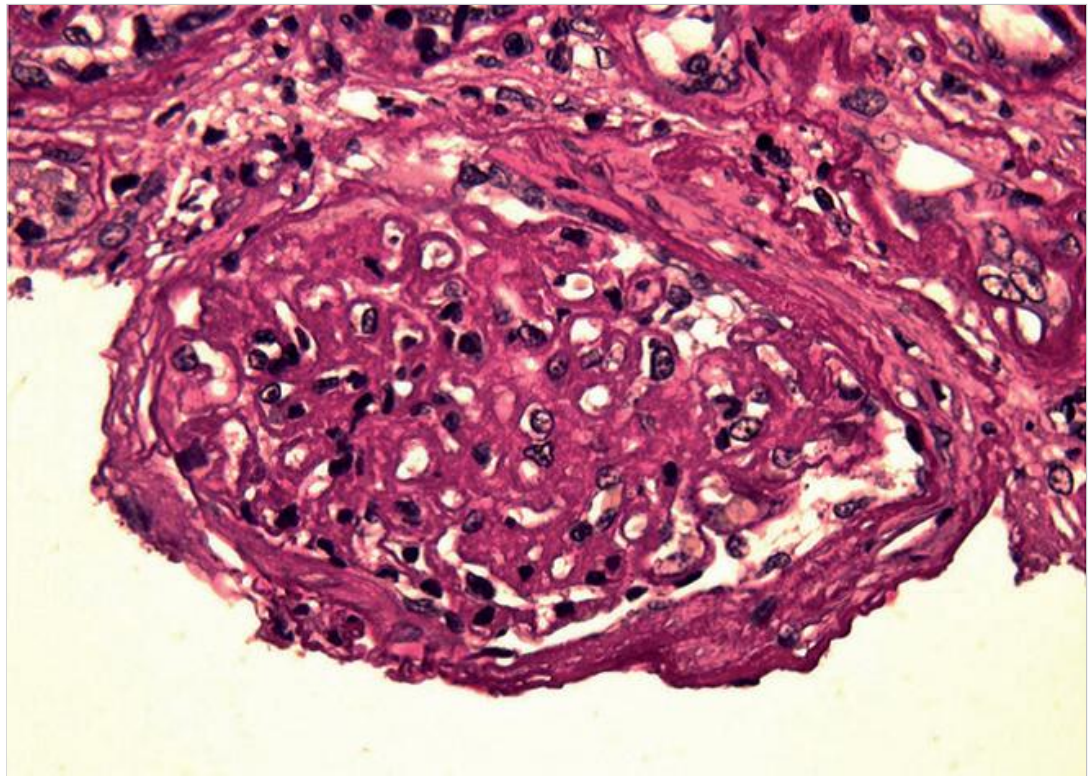


Figura 1.
Globale e rilevante inspessimento delle membrane basali glomerulari in assenza di evidente proliferazione cellulare (PAS, x 400).

- spikes, ossia proiezioni perpendicolari della membrana basale, simili a denti di pettine e visibili soprattutto alla colorazione di Jones, ma anche, quando sono più pronunciati, al PAS
- marcato inspessimento con irrigidimento delle membrane basali glomerulari

La GN crescentica paucimmune è morfologicamente caratterizzata da:

- proliferazione cellulare extracapillare con formazione di crescents ed obliterazione dello spazio urinario di Bowman
- necrosi fibrinoide focale e segmentale del flocculo glomerulare in diretto contatto con il crescent circostante
- assenza di una significativa deposizione glomerulare di complessi immuni

Talvolta, si può osservare una GN membranosa con sovrapposizione crescentica in assenza di segni sistemici di vasculite [4] (full text); le principali caratteristiche della forma classica della GN membranosa idiopatica e della forma con evoluzione crescentica sono riassunte in Tabella 1.

La GN Membranosa ha un esordio insidioso, talvolta paucisintomatico ed un decorso clinico variabile: regredisce spontaneamente in un terzo dei casi e progredisce verso l' insufficienza renale cronica terminale in 10 anni nel 40% dei casi non trattati [5].

La GN paucimmune si riscontra in corso di malattie sistemiche come la la Poliangiote microscopica, la Granulomatosi di Wegener e più raramente nella Sindrome di Churg–Strauss. Talvolta, la vasculite pauci-immune può essere limitata solo al rene. È la più comune causa di GN rapidamente progressiva. La maggior parte dei pazienti, con o senza associata vasculite sistemica, presenta in circolo gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA), tut-

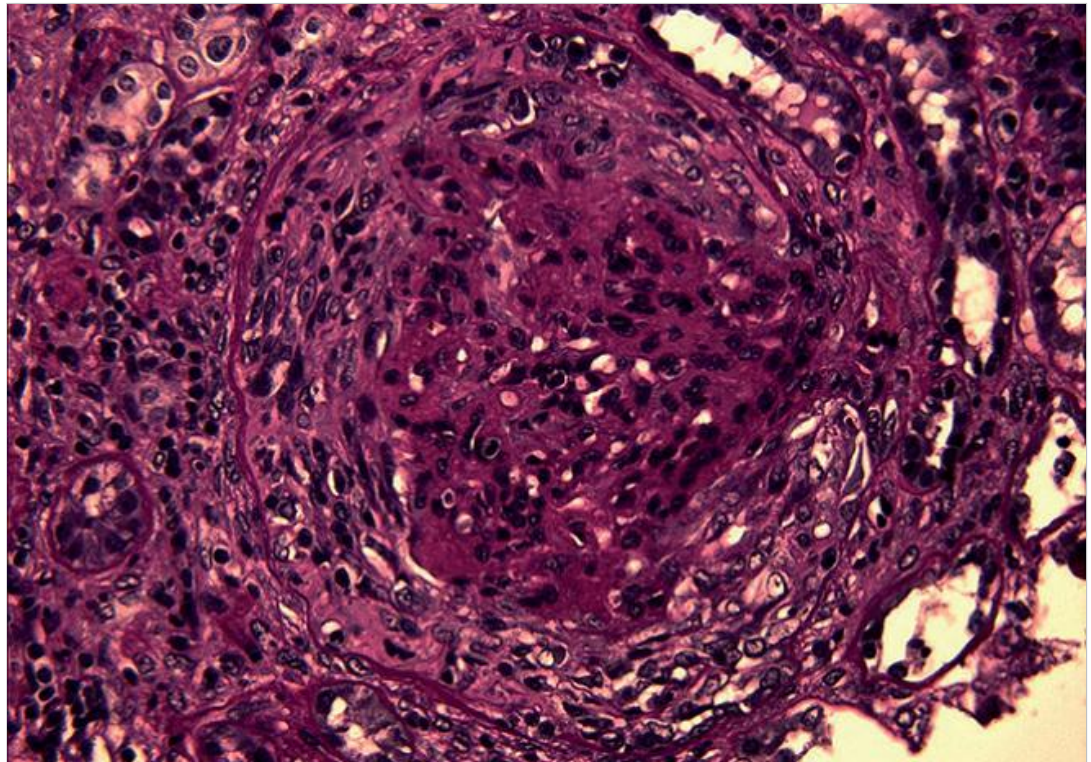


Figura 2.
Crescent fibrocellulare nello spazio urinario, che comprime il residuo glomerulo ed il suo flocculo. (PAS, x 400)

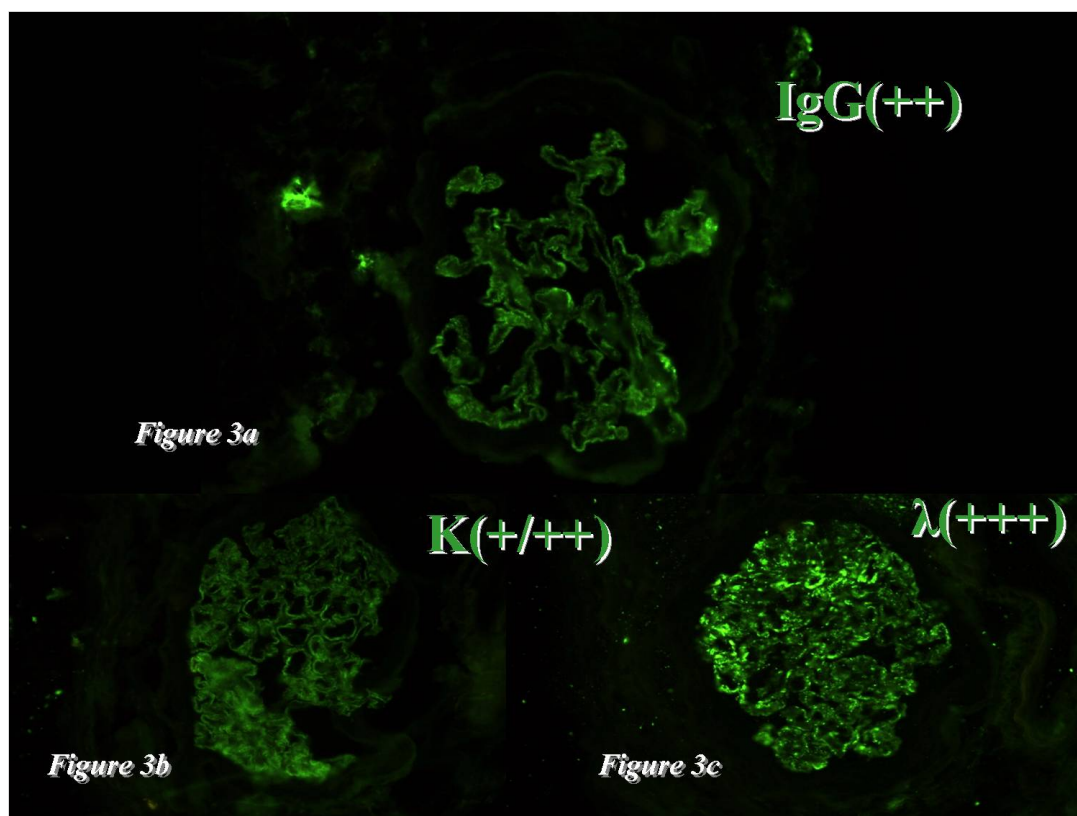


Figura 3.

L'immunofluorescenza per IgG e catene leggere kappa e λ rivela una forte, diffusa e globale positività granulare subepiteliale nelle pareti capillari glomerulari. (Immunofluorescenza positiva per IgG(++), catene leggere k(+/+++)
e λ (+++), x 400)

tavia circa il 10% dei casi risultano ANCA-negativi. Il quadro istologico e la prognosi sono simili a quelli dei casi ANCA-positivi [6] (full text).

È riportata in letteratura la trasformazione crescentica della GN membranosa primitiva [7] (full text).

Ugualmente è riportata la coincidenza di glomerulopatia membranosa con una vasculite ANCA-associata sin dall'esordio della sintomatologia oppure la trasformazione vasculitica

Tabella 1. Confronto delle caratteristiche clinico-istologiche tra la GN Membranosa pura e la GN Membranosa con trasformazione crescentica

Caratteristica clinica o istologica	GN Membranosa pura	GN Membranosa con trasformazione crescentica
Deposizione glomerulare di complessi immuni	Presenti	Presenti
Spikes	Presenti	Presenti
Inspessimento delle membrane basali glomerulari	Presente	Presente
Proliferazione cellulare extracapillare (crescents)	Assente	Presente
Necrosi fibrinoide del flocculo glomerulare	Assente	Presente
Decorso clinico	Lento con evoluzione nell'arco di 10-20 anni	Rapida compromissione della funzione renale
Prognosi	Variabile, talvolta benigna anche in assenza di terapia immunosoppressiva	Costantemente negativa in assenza di terapia immunosoppressiva

di una GN Membranosa anche dopo molti anni dall' esordio della malattia [8] (full text). In tutti i reports è ben documentato il severo e rapido deterioramento della funzione renale. A differenza infatti della Nefropatia Membranosa, che ha un decorso insidioso e progressivo nell' arco di molti anni, i pazienti con sovrapposta GN crescentica mostrano un decorso della malattia nettamente più aggressivo.

La immunopatogenesi di questa inusuale evoluzione del processo clinico-patologico non è chiara né probabilmente univoca. Sono state avanzate le seguenti interpretazioni:

- La possibile presenza di una Nefrite lupica membranosa classe V con sovrapposta Nefrite lupica classe III focale o diffusa con severa attività istopatologica [9] (full text)
- La combinazione di una GN da anticorpi anti-GBM con una Nefropatia Membranosa [10] (full text)
- La possibile sovrapposizione alla Nefropatia Membranosa di una GN pauci-immune necrotizzante crescentica [11]

Nel caso da noi riportato la sospensione della terapia con azatioprina e prednisone può avere favorito la trasformazione istopatologica della GN membranosa e la rapida progressione del danno renale. È importante considerare e individuare questa possibile evenienza in quanto la terapia immunosoppressiva, se instaurata tempestivamente, può modificare l' evoluzione del danno renale.

Bibliografia

[1] Kwan JT, Moore RH, Dodd SM et al. Crescentic transformation in primary membranous glomerulonephritis. Postgraduate medical journal 1991 Jun;67(788):574-6 (full text)

[2] Zhou GY Membranous glomerulonephritis associated with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 2012 Jul 17;32(4):548-51 (full text)

[3] Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Feb;4(2):299-308 (full text)

[4] Hall AM, Symington EM, Sampson SA et al. Crescentic transformation of membranous glomerulopathy: a reversible condition. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Apr;21(4):1136-7 (full text)

[5] Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney international 1995 Nov;48(5):1600-4

[6] Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European

Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Jul;20(7):1392-9 (full text)

[7] Nayak SG, Satish R Crescentic transformation in primary membranous glomerulopathy: association with anti-GBM antibody. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2007 Nov;18(4):599-602 (full text)

[8] Tse WY, Howie AJ, Adu D et al. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997 May;12(5):1017-27 (full text)

[9] Basford AW, Lewis J, Dwyer JP et al. Membranous nephropathy with crescents. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011 Oct;22(10):1804-8 (full text)

[10] Patel D, Nivera N, Tunkel AR et al. Anti-glomerular basement membrane disease superimposed on membranous nephropathy: a case report and review of the literature. Journal of medical case reports 2010 Aug 2;4:237 (full text)

[11] Kanodia K, Vanikar A, Patel R et al. Membranous Nephropathy With MPO-ANCA-Associated Crescentic GN. Nephro-urology monthly 2014 Nov;6(6):e20701