

NEFROLOGO IN CORSIA

Insorgenza di glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA e positività di p-ANCA in un paziente affetto da artrite psoriasica in trattamento con etanercept



Paola Nazzaro, Ruggiero Battaglia, Christian D'Altri, Anna Lisa Marangi, Mariantonietta Perniola, Angela Rodio, Francesco De Padova

Nefrologia e dialisi, Ospedale Valle d'Itria, Martina Franca

Corrispondenza a: Paola Nazzaro; Nefrologia e dialisi, Ospedale Valle d'Itria, Martina Franca; Tel: +39 080 4835335; E-mail: p.nazzaro@live.it

Abstract

I farmaci anti-TNF α sono oramai usati nella pratica clinica nel trattamento di diverse malattie reumatiche. Possono, tuttavia, portare allo sviluppo di malattie autoimmuni sistemiche e allo sviluppo di glomerulonefriti de novo.

Riportiamo il caso di un paziente affetto da artrite psoriasica e malattia renale cronica trattato con Etanercept. Dopo tale trattamento il paziente ha presentato sindrome nefrosica per cui è stato sottoposto a biopsia renale con diagnosi istologica di GN a depositi mesangiali di IgA. Il farmaco è stato sospeso ottenendo una riduzione della proteinuria. Successivamente il paziente è stato sottoposto ad ulteriore trattamento con agenti anti-TNF α (di nuovo Etanercept e poi Adalimumab) presentandosi una recidiva di sindrome nefrosica, positività dei p-ANCA e peggioramento della funzione renale fino al trattamento dialitico.

Il ruolo eziologico dei farmaci anti-TNF α , nel nostro paziente, è supportato dalla stretta relazione temporale tra l'insorgenza della patologia glomerulare e il trattamento in questione e l'iniziale miglioramento del quadro clinico e laboratoristico dopo la sospensione. Tuttavia, la ripresa del trattamento biologico, resa necessaria dal grave riacutizzarsi dell'artrite psoriasica, ha portato ad ulteriore peggioramento del quadro renale fino all'evoluzione finale.

Parole chiave: adalimumab, anti-TNF α , etanercept, glomerulonefrite IgA mesangiale, p-ANCA

Development of mesangial immunoglobulin IgA glomerulonephritis and p-ANCA positivity in a patient with psoriatic arthritis

Tumor necrosis factor α (TNF α) inhibitors are widely used for the treatment of various rheumatic diseases. These agents may lead to development of systemic autoimmune diseases and renal complications.

We report a patient with psoriatic arthritis and renal failure treated with two TNF α inhibitors (Etanercept and then Adalimumab). After this treatment he developed proteinuria with nephrotic syndrome. A renal biopsy was performed highlighting GN with mesangial IgA deposits. Then he developed p-ANCA positivity. Following that, etanercept and adalimumab were stopped and a treatment by corticosteroids was initiated, but renal function decreased. Currently the patient is treated by haemodialysis.

In our patient, the pathogenic role for anti-TNF α therapy is suggested by the close temporal relationship with development of glomerular disease and by the improvement in proteinuria after drug withdrawal. However, the patient was treated once more with TNF α agents, so he developed end stage renal disease.

Key words: adalimumab, etanercept, p-ANCA, anti-tumor necrosis factor therapy, IgA glomerulonephritis

Introduzione

Nello scenario farmacologico attuale sempre più spazio stanno acquistando i farmaci biologici, o meglio biotecnologici, proteine prodotte con la tecnica del DNA ricombinante e dell'ingegneria genetica in sistemi cellulari in vitro. Ciò sta accadendo in quanto la recente ricerca preclinica ha contribuito a spiegare il ruolo delle citochine nelle malattie autoimmuni. In particolare, il TNF α , citochina pro-infiammatoria ed immunoregolatoria in grado di regolare anche l'espressione di altre citochine pro-infiammatorie come l'IL-1 e l'IL-6, è diventato ben presto un bersaglio chiave per la terapia di molte malattie infiammatorie croniche quali psoriasi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e malattia di Crohn [1]. Infatti, i farmaci biologici utilizzati ad oggi nella cura delle malattie reumatiche sono prevalentemente farmaci anti-TNF α . Il rovescio della medaglia è un aumento di patologie autoimmuni e nefropatie indotte da tali farmaci. Sono stati segnalati casi di patologie autoimmuni da agenti anti-TNF α sia sistemiche che organo-specifiche.

Noi riportiamo un caso di GN a depositi mesangiali di IgA con successiva positività dei pANCA in un paziente sottoposto a terapia con Etanercept prima e con Adalimumab dopo.

Caso clinico

Un uomo di 64 anni giungeva per la prima volta alla nostra osservazione nel 2011 per un quadro di insufficienza renale cronica allo stadio III K-DOQI (GFR circa 35 ml/min); in anamnesi storia di psoriasi cutanea trattata per dodici anni con ciclosporina, ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica rivascolarizzata. All'epoca il paziente non presentava proteinuria né micro/macroematuria. Nel 2012 per la patologia psoriasica il paziente veniva indirizzato dal reumatologo che prescriveva terapia con Etanercept (Enbrel) in monosomministrazione settimanale. Dopo alcuni mesi il paziente tornava alla nostra osservazione per insorgenza di proteinuria in range nefrosico (3.5 gr/24 h) per cui il trattamento con Enbrel veniva interrotto e in contemporanea veniva eseguita agobiopsia renale. Al M.O. erano obsolescenti 4 di 8 glomeruli, i rimanenti mostravano lieve e diffuso allargamento dell'area mesangiale da incremento della matrice con ipercellularità focale e segmentaria di grado lieve; presente atrofia tubulare e fibrosi interstiziale di grado lieve; fibrosi intimale di grado moderato-severo nei vasi arteriosi di medio calibro con marcata riduzione del lume vascolare; ialinosi arteriolare di grado severo. All'I.F. erano presenti depositi mesangiali di IgA (Figura 1- Figura 2- Figura 3). Alla luce di tale quadro istologico di GN a depositi mesangiali di IgA, si iniziava terapia con Metilprednisolone ottenendo una riduzione della proteinuria fino 1.6 gr/24 h. L'anno successivo (2013), il reumatologo prescriveva nuovamente terapia con anti-TNF α (Adalimumab-Humira) per un quadro grave di psoriasi cutanea, ma di nuovo si assisteva a rapido incremento della proteinuria a 4 gr/24 h. Veniva sospesa anche la terapia con Adalimumab e ripresa solo la terapia cortisonica. Dopo un anno di solo cortisone, però, per nuova grave recrudescenza della psoriasi cutanea, il reumatologo prescriveva nuovo ciclo di Enbrel a dosaggio ridotto (una fiala ogni due settimane per quattro mesi) ma si assisteva dopo poche somministrazioni a peggioramento della funzione renale,

comparsa sine causa di ulcera alla gamba sinistra e positività degli autoanticorpi p-ANCA, per cui si sospendeva il trattamento.

A gennaio 2015, a distanza di quattro anni dal primo ricovero presso la nostra struttura, il paziente si ricoverava nuovamente per recidiva di sindrome nefrosica (proteinuria 6.6 gr/

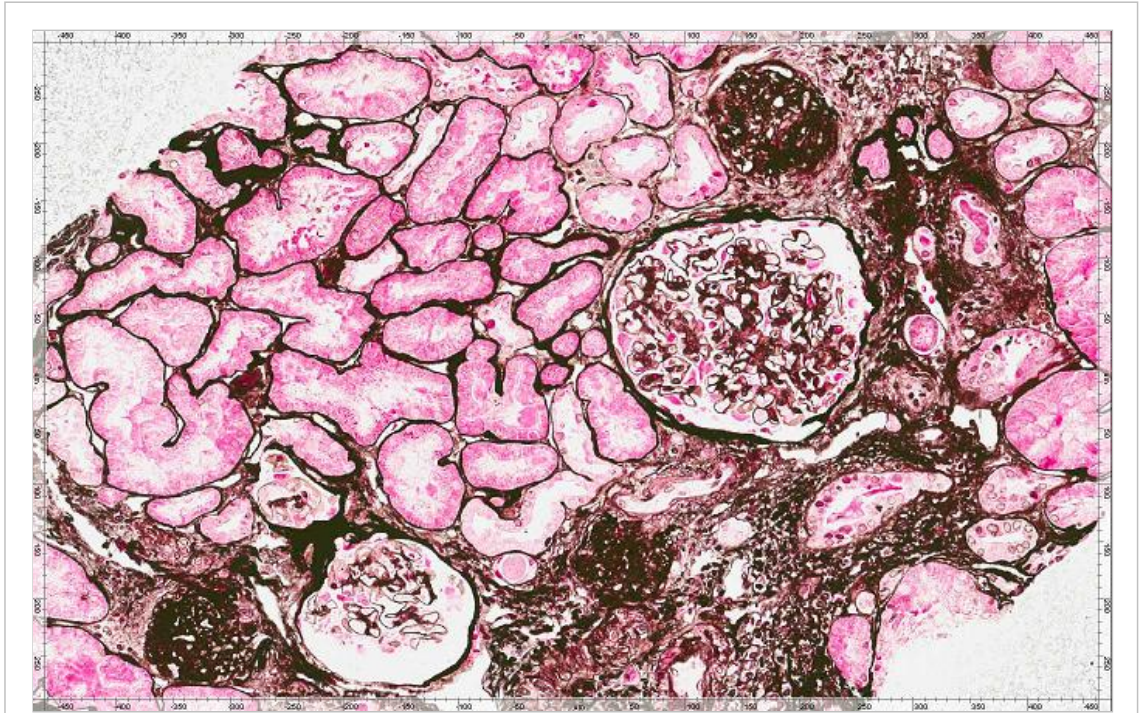


Figura 1.
M.O.: diffuso incremento della matrice mesangiale con ipercellularità

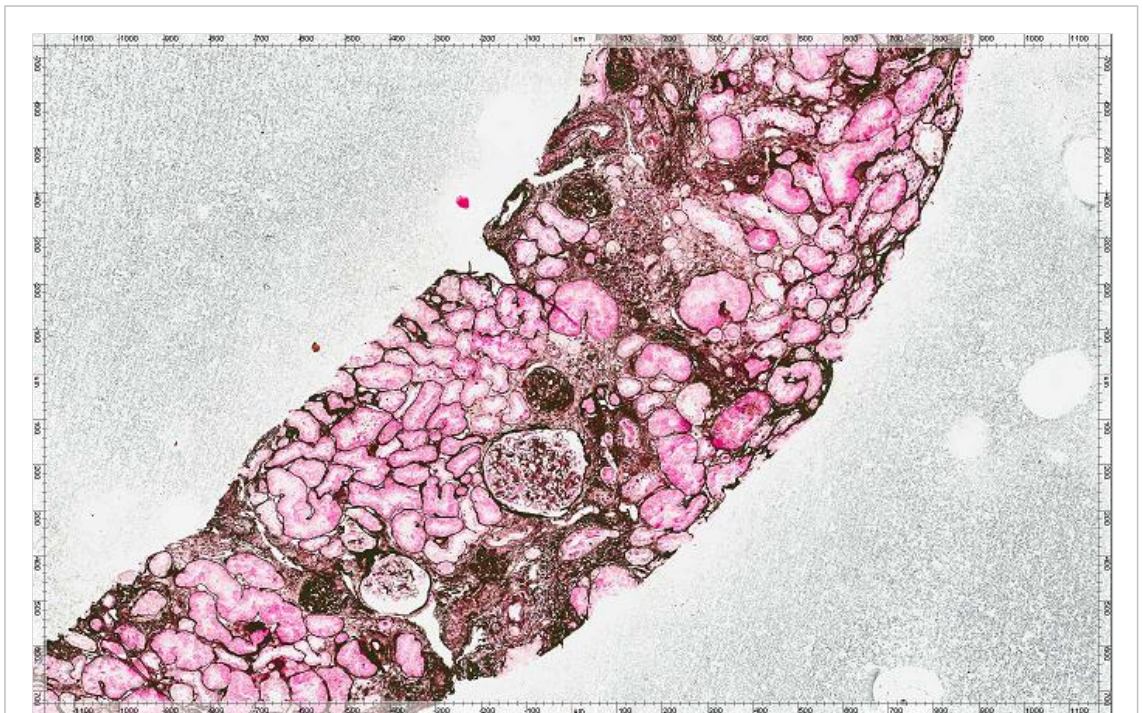


Figura 2.
M.O.: diffusa atrofia tubulare ed aumento dell'area mesangiale

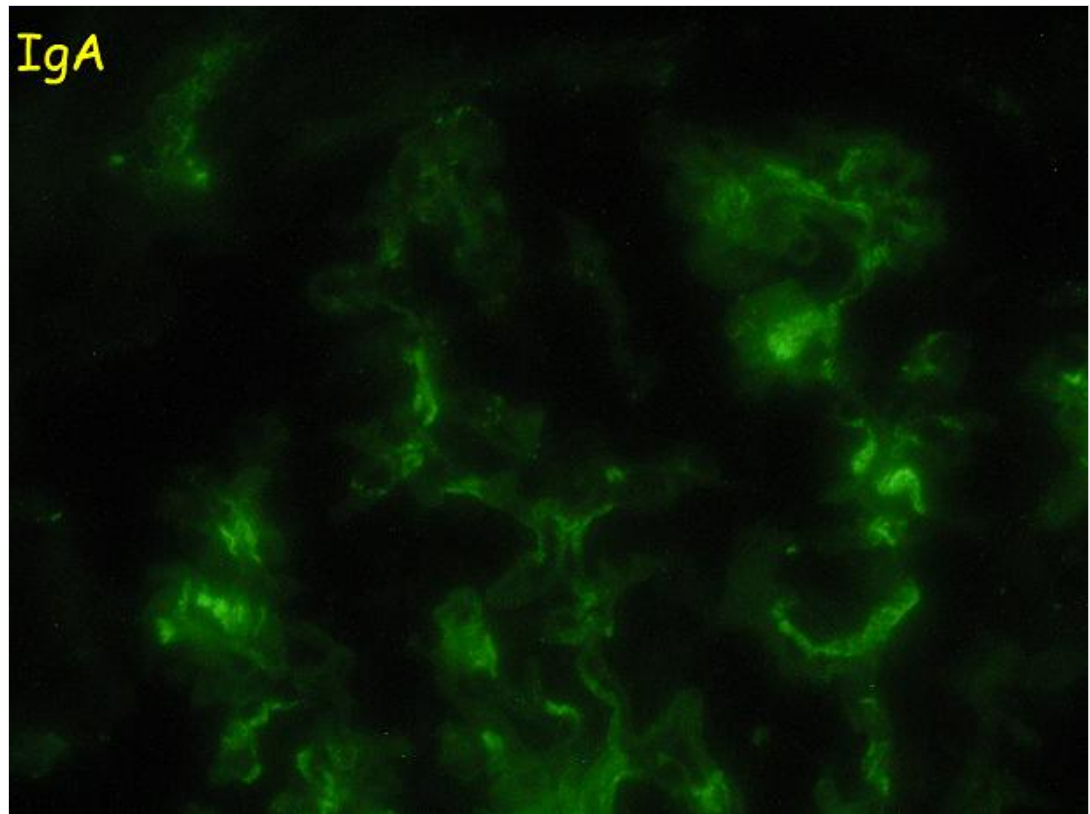


Figura 3.
Immunofluorescenza: depositi mesangiali di IgA

24 h) in concomitanza di una violenta riesacerbazione della patologia psoriasica e una grave compromissione della cenestesi. Era presente anche un'epatopatia acuta ad impronta chiaramente immunologica, regredita dopo la terapia cortisonica. Con la terapia cortisonica si otteneva anche la negativizzazione dei p-ANCA ma non si evidenziava un miglioramento del quadro renale che invece progrediva fino all'inizio della terapia sostitutiva dialitica (Tabella 1).

Attualmente il paziente dializza presso il nostro centro, è in mantenimento con solo prednisone al dosaggio di 5 mg al dì, non ha presentato più gravi recrudescenze della psoriasi, gli autoanticorpi sono negativi, la cenestesi è nettamente migliorata.

Tabella 1. Andamento laboratoristico

	Basale	Dopo I° ciclo Enbrel	Dopo terapia cortisonica	Dopo Humira	Dopo II° ciclo Enbrel	Dopo sospensione di anti-TNF-alpha
Creatinina (mg/dl)	2.5	2.3	2.0	2.8	3.2	4.9
Proteinuria (gr/24 h)	Assente	4.1-3.2	1.6-1.2	2.2-4.0	6.6	5.6
pANCA	N.E.	N.E.	0.1	n.E.	14.3	0.9
cANCA	N.E.	N.E.	0.7	N.E.	1.36	0.1

Discussione

Il TNF- α , citochina bersaglio nell'elaborazione dei farmaci biologici, è prodotto dai macrofagi e in parte anche dai linfociti, monociti, cheratinociti e fibroblasti. Ad oggi sono stati identificati due tipi di recettore per il TNF α espressi su tutti i tipi di cellule: il TNF-R1 o p55 e il TNF-R2 o p75.

I farmaci anti-TNF α maggiormente usati nella pratica clinica sono: Etanercept (Enbrel), recettore solubile TNF α ; Infliximab (Remicade) un anticorpo monoclonale chimerico IgG1-anti-TNF α ; Adalimumab (Humira) un anticorpo monoclonale completamente umano. Anche se bloccano tutti la stessa citochina, tali farmaci sono diversi per caratteristiche biologiche, molecolari, per modalità di azione, dose, via di somministrazione e tempo di comparsa dell'effetto clinico (più rapido con Infliximab).

L'Etanercept è una proteina nata dalla fusione di due subunità: la porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF- α e la frazione Fc dell'immunoglobulina IgG1 [2] (full text). Ha un peso molecolare di circa 150 KDa e lega due molecole di TNF α agendo come un falso recettore. È indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite giovanile idiopatica, artrite psoriasica, psoriasi e spondilite anchilosante. Viene somministrato per via sottocutanea al dosaggio di 50 mg a settimana o 25 mg due volte a settimana [3].

L'Infliximab è un anticorpo chimerico che nasce legando i geni delle regioni costanti dell'IgG1 con quelle dell'antigene legante varie regioni clonate da un Mab murino anti-TNF α . Il suo peso molecolare è di 149 KDa. Oltre che per le stesse indicazioni per l'etanercept, l'infliximab è utilizzato anche nella terapia del morbo di Chron e della colite ulcerosa. Viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 5 mg/kg (o 3 mg/kg nell'artrite reumatoide) secondo uno schema che prevede la somministrazione alle settimane 0, 2, 6 quindi ad intervalli di 8 settimane.

Gli anticorpi chimerici possono indurre una risposta mediata da HACA (human anti chimeric antibodies); pertanto sono stati sviluppati anticorpi monoclonali solo umani rimuovendo le sequenze topo-derivate. In tal senso è nato l'Adalimumab, il primo anticorpo completamente umano ad essere approvato. Pesa 144 KDa e si lega specificatamente al TNF α neutralizzando la sua funzione biologica bloccando l'interazione con i recettori p55 e p75 [4]. È indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, artrite giovanile idiopatica, morbo di Chron e colite ulcerosa. Viene somministrato per via sottocutanea al dosaggio iniziale di 80 mg, poi 40 mg a settimana e successivamente 40 mg ogni due settimane come terapia di mantenimento.

Il trattamento con i farmaci anti-TNF α è generalmente ben tollerato. I più comuni effetti collaterali sono reazioni locali nel punto di iniezione, cefalea, nausea ed infezioni; rare sono l'anafilassi e lo sviluppo di malattie demielinizzanti. Rare, ma comunque in aumento, sono poi le segnalazioni di patologie autoimmuni e nefropatie legate al blocco del TNF α . Nello studio di Saint Marcoux e De Bandt, condotto su scala nazionale in Francia, sono stati riportati 39 casi di vasculite secondari ad utilizzo di anti-TNF α [5]. Ramos-Casals et al nel 2008 hanno riportato una casistica con ben 118 pazienti affetti da vasculite su un totale di 379 pazienti in trattamento con anti-TNF α ; il 10% circa delle vasculiti era ANCA-associato [6]. Lo stesso Autore nel 2010 ha pubblicato i dati del BIOGEAS Study Group creato dalla Società Spagnola di Medicina Interna e relativi al 2009 quando erano riportati più di 800 casi di malattie autoimmuni secondarie a farmaci biologici, includendo tra queste sia malattie sistemiche (lupus, vasculiti, sarcoidosi e sindrome da anticorpi antifosfolipidi) che organo-specifiche (pneumopatie interstiziali, uveite, neurite ottica, neuropatie periferiche, sclerosi multipla ed epatite autoimmune) [7]. Più modesta la casistica della Mayo Clinic che

riportava dal 1998 al 2011 solo otto casi di vasculite associati alla terapia con anti-TNF α [8]. A nostro avviso, questo è il primo caso di GN a depositi mesangiali di IgA descritto dopo l'utilizzo di Etenarcept. Ma il nostro case report è interessante anche per altri aspetti: innanzitutto al paziente sono stati prescritti due tipi di anti-TNF α , l'Enbrel per due volte e l'Humira; ed ha sviluppato dapprima una GN a depositi mesangiali di IgA e a distanza di qualche anno, a seguito di nuova esposizione a tali farmaci, una positivizzazione dei p-ANCA. Il ruolo eziologico degli agenti bloccanti il TNF α nello sviluppo della patologia glomerulare è supportato 1) dalla relazione temporale tra la terapia con Enbrel e l'insorgenza della proteinuria (che in precedenza era assente) e 2) dal fatto che tale proteinuria si è ridotta dopo la sospensione del farmaco per poi ripresentarsi con una recidiva della sindrome nefrosica dopo la ripresa della terapia anti-TNF α .

Il meccanismo con cui gli agenti anti-TNF α possono indurre la GN IgA è incerto. È stato supposto che tali farmaci siano in grado di formare immunocomplessi, attivare il complemento e mediare la risposta infiammatoria inibendo i linfociti T-citotossici [9] (full text). Atzeni et al. hanno proposto la cosiddetta ipotesi "cytokine shift": gli anti-TNF α riducono la produzione di citochine da parte dei linfociti Th1 e pertanto "shiftano" la risposta immunologica verso l'IL-10 e l'INF- α prodotti dai linfociti Th2 [10]. Inoltre, gli stessi farmaci possono indurre apoptosi riducendo l'espressione del CD44; con l'apoptosi vengono rilasciati antigeni nucleari che promuovono la formazione di anticorpi diretti contro il DNA ed altri antigeni nucleari [11]. L'induzione di anticorpi antinucleo, anti-dsDNA ed anti-citoplasma dei neutrofili da parte degli agenti anti-TNF α può, quindi, portare in pazienti geneticamente predisposti, ad un aumentato rischio di sviluppare GN lupus-like e GN ANCA-associate [12]. La relazione temporale tra l'insorgenza della malattia glomerulare e l'esposizione al farmaco anti-TNF α , il miglioramento della clinica e dei dati laboratoristici dopo la sospensione del trattamento e dopo terapia immunosoppressiva (come il cortisone nel caso del nostro paziente) sono tutti fattori importanti che supportano ulteriormente il ruolo cruciale dei farmaci anti-TNF α nello sviluppo delle complicanze renali seguenti a tale terapia.

Conclusioni

La terapia con agenti anti-TNF α risulta ad oggi tra le più efficaci nel trattamento delle malattie reumatiche ed autoimmuni sistemiche, ma è ormai accertato che può portare all'insorgenza de novo di patologie immunologiche renali e vasculiti. Il ruolo eziologico degli agenti anti-TNF α è supportato dalla relazione temporale tra l'insorgenza della malattia glomerulare o vasculitica e l'utilizzo dei farmaci biologici e dal miglioramento dei dati clinici e laboratoristici dopo la sospensione di tale trattamento e dopo terapia immunosoppressiva. Pertanto, nei pazienti in trattamento con agenti anti-TNF α è consigliato un attento monitoraggio della funzione renale, della proteinuria e degli autoanticorpi. All'insorgenza di patologie glomerulari o vasculitiche de novo, i farmaci anti-TNF α devono essere sospesi.

Nel nostro caso, non si è assistito alla potenziale reversione del danno glomerulare evidentemente perché c'è stata un'esposizione prolungata e ripetuta alla terapia anti-TNF α . Inoltre, il paziente partiva già da una condizione di insufficienza renale seppure lieve che, insieme alle altre comorbidità (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica), ha sicuramente complicato ulteriormente il decorso clinico e l'evoluzione verso l'uremia terminale.

Ringraziamenti

Si ringrazia il dott. Michele Rossini per averci fornito le immagini della biopsia renale.

Bibliografia

- [1] Klinkhoff A Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage. *Drugs* 2004;64(12):1267-83
- [2] Kolarz B, Targońska-Stepniak B, Darmochwał-Kolarz D et al. [Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)* 2007 Aug 28;61:478-84 (full text)
- [3] Guidelines of Polish Dermatological Society on the treatment of psoriasis vulgaris and arthropathic psoriasis (psoriasis arthritis) with biological drugs", *Przegl Dermatol*, 97: 1-13, 2010
- [4] Filipowicz-Sosnowska A, Kwiatkowska B [Efficacy and safety of TNF inhibitors--results of randomized, controlled clinical trials vs long term observational studies]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2006 Oct;116(4):980-7
- [5] Saint Marcoux B, De Bandt M, CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) et al. Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2006 Dec;73(6):710-3
- [6] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2008 Oct;22(5):847-61
- [7] 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
- [8] Sokumbi O, Wetter DA, Makol A et al. Vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Mayo Clinic proceedings* 2012 Aug;87(8):739-45
- [9] Guillevin L, Mouthon L Tumor necrosis factor-alpha blockade and the risk of vasculitis. *The Journal of rheumatology* 2004 Oct;31(10):1885-7 (full text)
- [10] Atzeni F, Turiel M, Capsoni F et al. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005 Jun;1051:559-69
- [11] Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Induced Systemic Lupus Erythematosus(). *The open rheumatology journal* 2012;6:315-9
- [12] Ziolkowska M, Maslinski W Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2003 May;15(3):267-73