

Glomerulosclerosi focale segmentale con depositi di IgA in un paziente con rettocolite ulcerosa

C. Fofi¹, M.C.D. Nicoletti¹, A. Onetti Muda², S. Di Giulio¹

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma

²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

Focal segmental glomerulosclerosis with IgA deposits in a patient with ulcerative colitis

Background. Glomerular diseases are described in patients with active ulcerative colitis (UC). Likely drug-induced interstitial nephritis, and nephrotic syndrome due to minimal change disease, have been reported in a few patients with UC on treatment with mesalazine and sulfasalazine (5-ASA).

We describe a 33 year-old patient with a 5-years history of UC who recently developed nephrotic syndrome associated with microscopic haematuria. Blood pressure and renal function were normal. The patient was on azathioprine (AZA), mesalazine and sulfasalazine during the last year for his colitis, with good control of bowel disease. Renal biopsy revealed a focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) associated with mesangial IgA deposits; no signs of interstitial nephritis were found. 5-ASA was discontinued, AZA was reduced and a rapid remission of the nephrotic syndrome was observed after 6 weeks of steroid therapy (1 mg/kg/day per os) associated with ramipril 5 mg/day, with a follow-up of 9 months.

Conclusions. To our knowledge this is the first report of UC and GSFS associated with IgA deposits. The occurrence of nephrotic syndrome during UC is suggestive of an association between UC and FSGS, but a possible role of mesalazine and/or sulfasalazine in its pathogenesis cannot be excluded. Mesangial IgA deposits could be an "occasional" further occurrence, considering the chronic inflammation of colonic mucosa and the altered immune response of patients with UC. (*G Ital Nefrol* 2003; 20: 641-4)

KEY WORDS: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), Nephrotic syndrome, Ulcerative colitis (UC)

PAROLE CHIAVE: Glomerulosclerosi focale segmentale (GSFS), Sindrome nefrosica, Rettocolite ulcerosa (RCU)

Introduzione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge la mucosa del colon-retto è caratterizzata da riacutizzazioni ricorrenti. La diagnosi è clinica e strumentale (colonscopia e istologia) e la diagnosi differenziale comprende la malattia di Crohn, infezioni intestinali e l'abuso di FANS. La patogenesi della RCU non è nota. Le ipotesi patogenetiche più accreditate considerano alla base sia dell'esordio che del mantenimento della malattia un'alterata risposta immune B e T mediata contro antigeni microbici o alimentari, ai quali è stata esposta la mucosa intestinale. Altri Autori ipotizzano che alla base della patogenesi della RCU vi sia un'alterazione intrinseca dell'epitelio intestinale, con esposizione ad antigeni esogeni e conseguente stimola-

zione della risposta immunitaria.

In soggetti affetti da RCU in fase di attività, è stata descritta la possibile associazione con altre patologie autoimmunitarie (es. spondilite anchilosante, anemia emolitica autoimmune, colangite sclerosante, positività per P-ANCA) ed un possibile coinvolgimento renale secondario, quale la nefropatia ad IgA, l'amiloidosi, la glomerulonefrite membranosa, alcuni casi di glomerulonefrite extracapillare, di malattia a lesioni minime e rari casi di glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS)(1-3).

È nota, inoltre, la possibile insorgenza di una nefrite interstiziale secondaria al trattamento della RCU con sulfasalazina e/o mesalazina (5-ASA). In rari soggetti affetti da RCU è stata segnalata, inoltre, la comparsa di una malattia a lesioni minime dopo l'inizio di una terapia con 5-ASA (4, 5); in alcuni di questi casi era presente anche

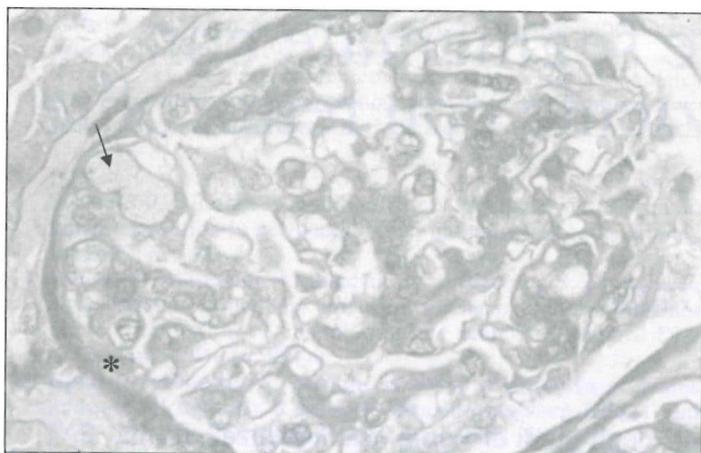


Fig. 1 - L'esame istologico dimostra la presenza di sclerosi segmentale del convoluto, adesione flocculo-capsulare (asterisco) e presenza di una cellula a citoplasma schiumoso (freccia).



Fig. 2 - Microfotografia elettronica con evidenza di ispessimento della lamina densa della GBM e scomparsa dei pedicoli dei podociti. Non si osservano depositi elettrondensi.

Caso clinico

Il paziente è un uomo di 33 anni, affetto da RCU da 5 anni. L'anamnesi familiare è negativa per nefropatie o altre patologie degne di nota. All'età di 2 anni fu diagnosticata una grave gastroenterite acuta. Nel 1997, all'età di 28 anni, in seguito alla comparsa di alterazioni dell'alvo, fu posta diagnosi RCU. Fu pertanto iniziata una terapia con mesalazina (Asacol) per os, assunta in modo discontinuo fino al 1999, quando fu aggiunto uno steroide (Deltacortene 10 mg/die) con fasi alterne di attività e di remissione della RCU. Nel 2000 è stata aggiunta l'azatioprina (150 mg/die) con buon controllo della malattia e sospeso lo steroide. Nel 2001 è stata introdotta la sulfasalazina (Salazopirina 2 cp x 3/die), con remissione della RCU. Gli esami urine eseguiti nel corso degli anni erano sempre nella norma. Nell'agosto 2002 si presentava una nuova recidiva della RCU, seguita da una nuova fase di remissione. Nel novembre 2002 il paziente notava la comparsa di edemi declivi, motivo per cui si ricoverava e veniva richiesta una consulenza nefrologica.

La funzione renale era normale, la pressione arteriosa ai limiti bassi della norma; C3, C4, immunoglobuline sieriche, coagulazione, emocromo, transaminasi, elettroliti, markers epatite B e C nella norma; ANCA negativi. Veniva posta diagnosi di sindrome nefrosica (proteinuria 6 g/24 h) e microematuria. La biopsia renale ha mostrato una GSFS in fase iniziale, con positività per IgA (+), IgM (++) , C3 (+) all'immunofluorescenza, senza un coinvolgimento tubulo-interstiziale (Figg. 1, 2). Al momento della comparsa della sindrome nefrosica il paziente era in terapia farmacologica immunosoppressiva (azatioprina, salazopirina e mesalazina) con remissione della sintomatologia intestinale da circa 3 mesi. Non vi era evidenza di colangite sclerosante. Una colonscopia, eseguita al tempo della biopsia renale, ha mostrato segni di attività istologica della RCU, peraltro possibili anche in fasi di remissione clinica della malattia; non vi era evidenza di alterazioni neoplastiche.

Il trattamento con 5-ASA è stato interrotto prima dell'esecuzione della biopsia, l'azatioprina è stata ridotta a 50 mg/die ed è stata iniziata una terapia con prednisone (1 mg/kg/die *per os*), associato a ramipril 5 mg/die. Dopo 6 settimane dall'inizio della terapia steroidea, la proteinuria era già fortemente ridotta (0.6 g/24 ore), con scomparsa della microematuria. Dopo 12 settimane dall'inizio dello steroide il valore della proteinuria era ulteriormente diminuito (0.3 g/24 ore) e si è iniziato a ridurre il deltacortene, arrivando ad una dose di mantenimento di 5 mg/die in 6 mesi dall'inizio della terapia, con remissione completa della sindrome nefrosica, normali esami urine e stabilità clinica della RCU per un follow-up di 3 mesi dalla sospensione dello steroide.

un carcinoma del colon (6, 7).

Descriviamo il caso di un uomo affetto da RCU in terapia con 5-ASA in cui è stata fatta diagnosi di GSFS associata a depositi di IgA, in seguito alla comparsa di sindrome nefrosica associata a microematuria.

Discussione

A nostra conoscenza non sono stati descritti altri casi di GSFS associata a depositi di IgA in pazienti con RCU. Sono stati riportati in letteratura solo rari casi di GSFS, insorta durante una grave riattivazione della RCU (2, 3).

Uno di questi pazienti (2), affetto da una forma grave di RCU in terapia con sulfasalazina da 7 anni, sviluppò una severa sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta, regredite spontaneamente dopo la colectomia. Una recidiva della sindrome nefrosica è regredita rapidamente con la terapia steroidea. Gli Autori ipotizzano che la GSFS possa essere una complicanza della RCU, vista l'alterata immunoregolazione ed il possibile coinvolgimento secondario extraintestinale e l'associazione con altre patologie autoimmunitarie in questi soggetti. Non sono segnalate associazioni genetiche fra RCU e GSFS e l'eziopatogenesi di entrambe le malattie non è nota. Comunque, è interessante ricordare che nella patogenesi della RCU, come in altre patologie croniche dell'intestino ed in alcune glomerulopatie, fra le quali la GSFS, sembra avere un ruolo importante la produzione di TGF β , oltre che di altre citochine (8). Il TGF β è coinvolto nel turnover della matrice extracellulare e nella proliferazione cellulare ed ha un ruolo di mediatore nella fibrosi cronica glomerulare e tissutale in genere e nella patogenesi del danno podocitario (9). Il TGF β è considerato un marker di attività della RCU (8). Nel caso da noi descritto, la comparsa della sindrome nefrosica alcuni mesi dopo una fase di attività della malattia, indurrebbe a pensare ad un'associazione della GSFS con la RCU, sebbene sia un'anomala evenienza visto che al momento della comparsa della sindrome nefrosica il paziente era in una fase di remissione clinica della patologia intestinale ed in terapia immunosoppressiva.

Nell'ambito delle forme secondarie di GSFS, sebbene meno che in altre glomerulopatie, sono state descritte associazioni con patologie che coinvolgono il sistema immunitario, quali alcune malattie linfoproliferative, la sindrome di Sjogren, o infezioni (10). Spesso la difficile diagnosi differenziale fra GSFS in fase iniziale e malattia a lesioni minime potrebbe accomunare i casi di malattia a lesioni minime con quelli di GSFS descritti in pazienti con RCU (10).

La descrizione di altri casi di sindrome nefrosica per GSFS e malattia a lesioni minime in pazienti con RCU che presentano un comportamento simile, caratterizzato da una rapida risposta allo steroide e da una prognosi favorevole, come nel caso qui riportato, farebbero ipotizzare un meccanismo patogenetico comune per le due glomerulopatie in questi soggetti.

Considerando la rapida risposta della sindrome nefrosica dopo la sospensione dei 5-ASA e l'inizio della terapia steroidea, non si può comunque escludere un ruolo dei 5-ASA nella patogenesi del danno glomerulare. Sebbene, infatti, il coinvolgimento renale secondario a 5-

ASA maggiormente descritto sia una nefrite interstiziale, sono stati segnalati rari casi di sindrome nefrosica da malattia a lesioni minime. La sindrome nefrosica è regredita rapidamente con la sospensione dei 5-ASA e con un ciclo di terapia steroidea (4-6), senza recidive anche durante successive fasi di flare-up della RCU (reazione idiosincrasica ai 5-ASA come causa della malattia a lesioni minime?) (4).

La positività per IgA all'immunofluorescenza in questo paziente potrebbe essere un reperto "occasionale" aggiuntivo, secondario allo stato infiammatorio cronico della mucosa intestinale e ad un'alterata produzione di IgA nei pazienti con RCU. Una nefropatia ad IgA clinicamente manifesta o comunque la presenza di IgA mesangiali è stata, infatti, frequentemente descritta anche nel morbo di Crohn e nella malattia celiaca (11), oltre che in associazione a varie patologie infiammatorie croniche non intestinali.

Il caso descritto, sebbene abbia i limiti di un semplice "case report", segnala un altro paziente con RCU e GSFS, ma con depositi mesangiali di IgA associati. Tale osservazione ha fornito l'occasione per rivedere in letteratura le possibili nefropatie associate alla RCU ed ai farmaci utilizzati per tale patologia. Suggerisce, inoltre, di attuare un attento screening nefrologico in corso di malattie infiammatorie croniche dell'intestino, vista l'alterata regolazione immunitaria in questi soggetti e la possibile insorgenza di nefropatie glomerulari secondarie.

Riassunto

Introduzione. In soggetti affetti da rettocolite ulcerosa (RCU) in fase attiva, è stato descritto un possibile coinvolgimento renale glomerulare secondario. Inoltre, sono stati osservati casi di nefrite interstiziale e di malattia a lesioni minime secondarie al trattamento con mesalazina e sulfasalazina (5-ASA) in questi pazienti.

Descriviamo il caso di un uomo di 33 anni, affetto da RCU da 5 anni, con recente comparsa di sindrome nefrosica (SN) associata a microematuria. La funzione renale e la pressione arteriosa erano nella norma. Al momento della comparsa della SN il paziente era in terapia con azatioprina, mesalazina e sulfasalazina, quest'ultima introdotta nell'ultimo anno, con discreto controllo della sintomatologia intestinale. La biopsia renale ha mostrato una glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS) in fase iniziale, con positività mesangiale per IgA, senza alterazioni tubulo-interstiziali. Il trattamento con 5-ASA è stato sospeso ed è stato ridotto il dosaggio dell'azatioprina. Dopo 6 settimane di terapia steroidea (1 mg/kg/die per os) e ramipril 5 mg/die si osservava una rapida remissione della SN con un follow-up di 9 mesi.

Conclusioni. A nostra conoscenza non sono descritti altri casi di GSFS associata a depositi di IgA in pazienti con RCU. La comparsa della SN in corso di RCU indur-

rebbe a pensare ad un'associazione fra le due patologie. Comunque, non si può escludere un ruolo dei 5-ASA nella sua patogenesi. La positività per IgA all'immunofluorescenza potrebbe essere un reperto "occasionale" aggiuntivo, in considerazione dello stato infiammatorio cronico della mucosa intestinale e dell'alterata risposta immunitaria nei soggetti con RCU.

Indirizzo degli Autori:
Dr.ssa Claudia Fofi
U.O. Nefrologia e Dialisi
A.O.S. Camillo - Forlanini
Via Portuense, 332
00149 Roma
e-mail: clafofi@tiscali.it

Bibliografia

1. Wilcox GM, Aretz HT, Roy MA, et al. Glomerulonephritis associated with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 786-91.
2. Stokke KT, Teisberg PA, Myrhe E, et al. Nephrotic syndrome in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1976; 7: 571-6.
3. Aguglia F, Santucci A, Faraggiana T, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in the course of ulcerative colitis. *Clin Ter* 1979; 91: 197-202.
4. Novis BH, Korzets Z, Chen P, et al. Nephrotic syndrome after treatment with 5-aminosalicylic acid. *BMJ* 1988; 296: 1442.
5. Barbour VM, Williams PF. Nephrotic syndrome associated with sulfasalazine. *BMJ* 1990; 301: 818.
6. Fornaciari G, Maccari S, Borgatti P, et al. Nephrotic syndrome from 5-ASA for ulcerative colitis? *J Clin Gastroenterol* 1997; 24 (1): 37-9.
7. Caruana RJ, Griffin JW. Nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis and colonic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1980; 74: 525-28.
8. Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Prokopowicz D. Effect of ulcerative colitis activity on plasma concentration of transforming growth factor beta 1. *Cytokine* 2001 Jun 21; 14 (6): 343-6.
9. Onetti Muda A, Feriozzi S, Rahimi S et al. Expression of TGF- β receptors type I and II in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 279-84.
10. Mallick N. Secondary focal glomerulosclerosis not due to HIV. *Nephrol Dial Transplant* 2003; (suppl 6): 64-7.
11. Pasternack A, Collin P, Mustonen J, et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol* 1990; 34: 56-60.

Giunto in Redazione il 20.10.2003
Accettato il 19.11.2003