

# Iter diagnostico di un caso di ipertensione arteriosa di grado severo

R. Manganelli<sup>1</sup>, S. Iannaccone<sup>1</sup>, M. Iannaccone<sup>1</sup>, E. De Simone<sup>1</sup>, U. Ferbo<sup>2</sup>, F. Nappi<sup>3</sup>,  
F. Avella<sup>3</sup>, W. De Simone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, <sup>2</sup>Struttura Complessa di Anatomia Patologica, AORN S.G. Moscati, Avellino

<sup>3</sup>Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Nola (NA)

## Diagnostic pathway in a case with severe degree of hypertension

*A 29-year-old male was admitted because of exertion dyspnea and intense headache. These symptoms were associated with severe hypertension, small multiple areas of cerebral ischemia, thrombocytopenia, prolonged aPTT and renal failure. The diagnostic tests performed during hospitalization resulted in a diagnosis of Primary Antiphospholipids Syndrome. The renal biopsy sample suggested histopathological features of uncommon simultaneous occurrence of antiphospholipids nephropathy and a "collapsing variant" of segmental focal glomerulosclerosis.*

*It is fundamental to be aware that this syndrome is very likely to occur, and therefore to perform antiphospholipids antibodies assessment, since only an anticoagulant therapy proves effective; nevertheless, in view of the pathological renal findings, other therapies such as steroids might be added. (G Ital Nefrol 2006; 23: 442-6)*

**KEY WORDS:** Primary antiphospholipids syndrome, Segmental focal glomerulosclerosis, Collapsing variant

**PAROLE CHIAVE:** *Sindrome da anticorpi antifosfolipidi primitiva, Glomerulosclerosi focale e segmentaria, Variante collapsing*

## Presentazione del caso

Maschio caucasico di 29 aa, afferisce al PS del Dipartimento dell'emergenza medica nel settembre 2005 manifestando dispnea da sforzo insorta 3 giorni prima, accompagnata ad intensa cefalea. In tale sede viene obiettivata ipertensione arteriosa di III grado 180/150, insufficienza renale a diuresi conservata (creatinina 4.5 mg/dL) e vengono praticate indagini strumentali che evidenziano una severa compromissione cardiaca e cerebrale.

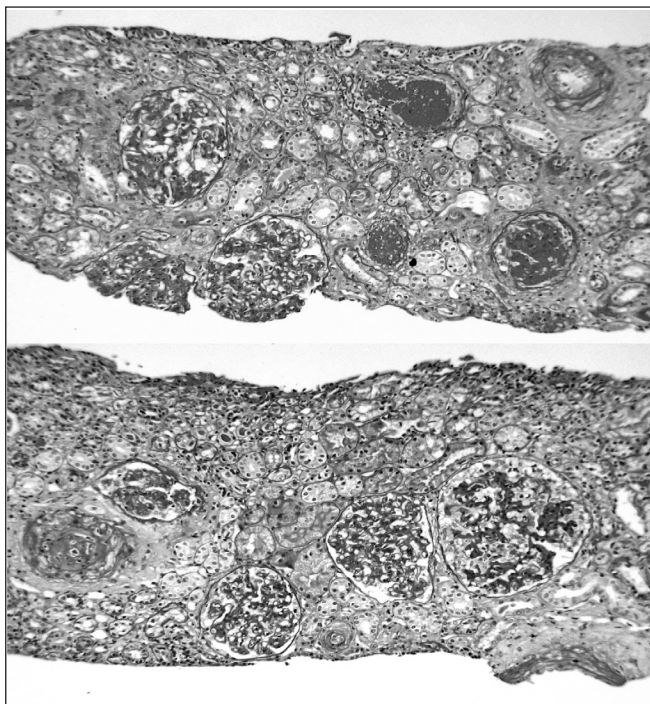
L'ecocardiogramma transtoracico evidenzia ipertrofia del ventricolo sx associata a modica dilatazione delle camere sx, moderata insufficienza mitralica e deficit di pompa del ventricolo sx (FE 48%). La TC dell'encefalo senza MDC descrive multiple aree ipodense lacunari a sede occipitale sx, frontale dx e parietale profonda dx.

Dopo la stabilizzazione farmacologica delle condizioni cardiocircolatorie (nitroglicerina ev, furosemide ev, betabloccanti e calcioantagonisti), il paziente viene trasferito nella ns U.O. di Nefrologia e Dialisi allo scopo di valutare il grado ed il tipo di compromissione renale. Gli esami di laboratorio praticati confermano una creatinina stabile pari a 4.5 mg/dL con azotemia di 120 mg/dL, un esame emocromocitometrico con Hgb di 12.2 gr/dL associata a trombocitopenia (PLT

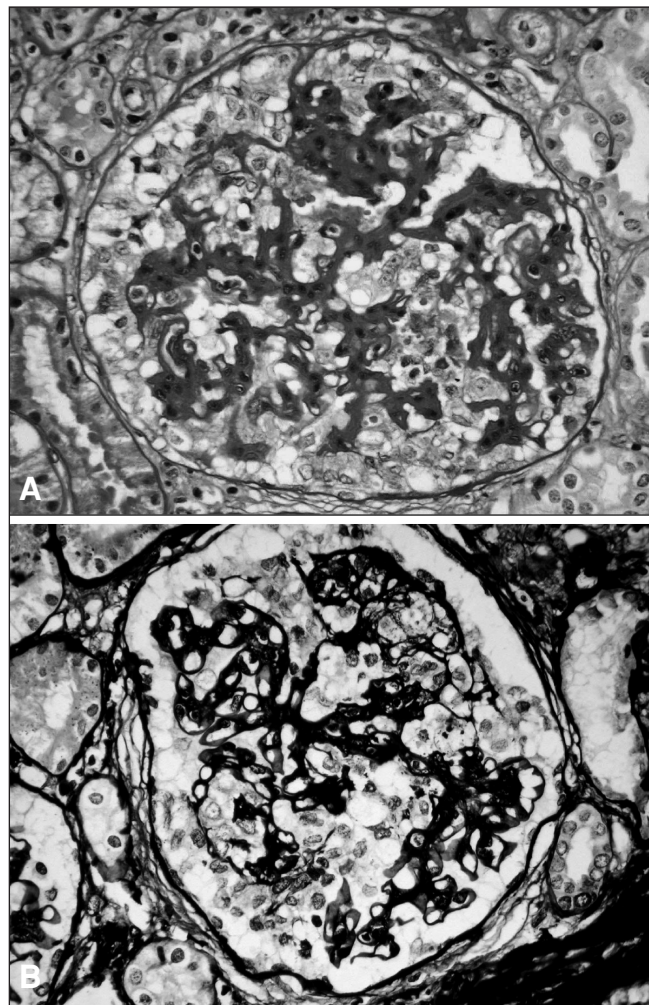
82.000), in assenza di segni laboratoristici indicativi di emolisi microangiopatica (assenza di schizociti nello striscio periferico, aptoglobina, bilirubinemia normali). I tests emocoagulativi di routine, in presenza di attività protrombinica e fibrinogeno normale (87% e 250 mg% rispettivamente), evidenziano prolungamento dell'aPTT (73,80"). L'esame delle urine è positivo per microematuria e proteinuria con escrezione nelle 24 h di 1.4 grammi.

Il pannello autoanticorpale evidenzia debole positività per gli ANA *speckled* (1:80), mentre i *patterns* ANA omogeneo e nucleolare sono negativi. La ricerca per anti dsDNA e anti ENA è negativa, così pure per gli ANCA. La sierologia per marcatori virali Hbs Ag, HCV, HIV è negativa.

Per quanto attiene agli indici infiammatori: modico incremento della VES (59 mm/h); PCR nella norma. Quadro proteico, complementemia (C3 e C4), elettroliti, funzionalità epatica nella norma. Dal punto di vista clinico il paziente è in buono stato generale, asintomatico, discreto controllo dei valori di PA (140/90). Obiettività, compreso l'esame neurologico, negativa. La storia clinica non offre spunti di rilievo, ma essendo il paziente donatore di sangue abituale (ultima donazione effettuata 15 mesi prima del ricovero), si presuppone che almeno fino a quell'epoca abbia goduto abs. Eseguo una RMN encefalo che descrive molteplici aree



**Fig. 1** - Nelle sezioni istologiche fotografate sono complessivamente presenti 10 glomeruli. Tre glomeruli con sclerosi globale del flocculo; gli altri glomeruli sono caratterizzati da aree di sclerosi segmentale del mesangio con aspetto collassato dei flocculi glomerulari. Sono presenti due vasi arteriosi interlobulari con severe alterazioni istologiche (PASM 40 x).



**Fig. 2** - Aspetto "collassato" del flocculo glomerulare con iperplasia delle cellule podocitarie (A) - PASM; B)- PAS-argento metanamina a 250 x). →

d'augmentata intensità del segnale compatibili con piccoli foci d'ischemia subcorticale, confermando l'estensione delle lesioni in precedenza evidenziate alla TC ed in più indica un parziale coinvolgimento del lobo sx del cervelletto.

## Test di verifica

**1) La contemporanea presenza di coinvolgimento cerebrale di tipo micro-multinfartuale, insufficienza renale, trombocitopenia, orienta per:**

- a. Sindrome Uremico Emolitica- Porpora Trombotica Trombocitopenica (SUE-PTT)
- b. Nefroangiosclerosi maligna
- c. LES
- d. Vasculite
- e. Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

A questo punto vengono eseguiti i tests per svelare la presenza degli anticorpi antifosfolipidi (aPL): *Lupus Anticoagulant* (LA) ed Anticardiolipina (ACA). Lo *screening* per la ricerca LA rivela positività di tre su sei *tests* fosfolipide-dipendenti esplorati (comprensivi del KCT, DRVVT, aPTT con fosfolipidi non vegetali), confermato dalla mancata correzione dei *tests* coagulativi alle prove di mixing 50:50 con plasma di donatore sano, correzione invece ottenuta con aggiunta di fosfolipidi al mix. Gli ACA misurati con metodica ELISA sono intensamente positivi per l'isotipo IgG: 137 GPL U (VN < 15 ).

Ottenuta la diagnosi di Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, abbiamo escluso la presenza di trombosi arteriosa e/o venosa a carico degli arti inferiori, tronchi sovraaortici, vasi renali a mezzo di eco-color-doppler.

L'ecografia renale eseguita anche per valutare la fattibilità della biopsia, fa vedere reni con spessore corticale al polo inferiore adeguato (18 mm), volumetria bilateralmente nella norma, incremento dell'ecogenicità corticale (grado 2 secondo Hirack).

La sintesi dei principali esami è raffigurata nella Tabella I.

TABELLA I - SINTESI DEI PRINCIPALI ESAMI

PTT	prolungato 73,80"
Trombocitopenia	82000
ANA speckled	positivo 1:80
TC-RMN encefalo	positiva
Lupus Anticoagulant	positivo
ACA IgG (<15 GPL U)	137

### Test di verifica

#### 2) Quale delle seguenti associazioni è più suggestiva di **Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi**?

- Trombosi arteriose ricorrenti + trombocitopenia + schizociti nello striscio ematico
- Trombosi arteriose ricorrenti + trombocitopenia + prolungamento aPTT e PT
- Trombosi venose ricorrenti + trombocitopenia + anemia emolitica microangiopatica
- Insufficienza renale acuta + trombocitopenia + prolungamento aPTT
- Insufficienza renale acuta + anemia emolitica + PT e aPTT nella norma.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

In 7° giornata dal ricovero il paziente viene sottoposto a biopsia renale ecoguidata. I parametri clinico-laboratoristici prebiopsia comprendono:

- Controllo PA 120/75 con triplice associazione farmacologica: carvedilolo 25 mg + amlodipina 10 mg + ramipril 5 mg
- Tempo di emorragia eseguito con metodo standardizzato: 12 minuti
- PLT 82000 d) PTT 73,40"
- PT 89%
- Hgb 12 gr\dl.

La biopsia viene eseguita con dispositivo automatico Acecut con ago 18 G, premedicazione con DVAAP, un solo passaggio e separazione del frustolo in due frammenti per MO e IF. L'esame del frammento per la MO mostra nei 19 glomeruli osservati, la presenza di 3 glomeruli globalmente sclerotici, nei restanti sclerosi segmentale della matrice mesangiale accentuata in almeno 5 glomeruli, con "collassamento" delle anse dei capillari glomerulari (Fig. 1). In due glomeruli si osserva iperplasia delle cellule podocitarie che occludono lo spazio urinifero (Figg. 1, 2). A carico di due arteriole interlobulari si osserva sclerosi intimale ed iperplasia intimale sub-endoteliale di cellule mio-fibroblastiche. Coesiste iperplasia delle cellule muscolari della tonaca muscolare. In una delle due arteriole è presente trombizzazione organizzata ed occlusione completa del lume (Fig. 3). In sede interstiziale limitate aree di atrofia tubulare e lieve flogosi interstiziale. L'IF è negativa.

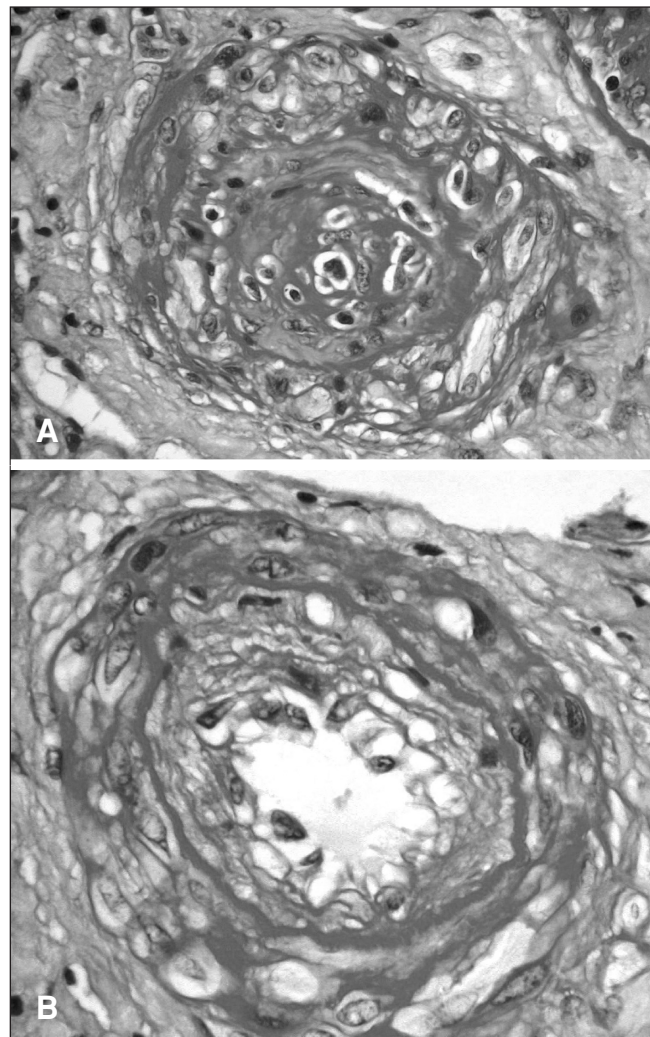


Fig. 3 – Le due arteriole interlobulari presenti nel frustolo bioptico: A) occlusione trombotica completa del lume arteriolare. Sclerosi intimale ed iperplasia intimale sub-endoteliale di cellule fusate miofibroblastiche. Iperplasia delle cellule muscolari della tonaca muscolare B) analoghe alterazioni della muscolare e dell'intima senza occlusione del lume (PAS 250 x).

### Test di verifica

#### 3) Quali dei seguenti quadri istologici suggerisce la diagnosi di **Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria**?

- Occlusione dei vasi intraglomerulari ed interlobulari da parte di trombi
- Fibrosi della parete vasale ed iperplasia cellulare dell'intima
- Necrosi fibrinoide del flocculo
- A+b
- Tutti i precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

In 10<sup>a</sup> giornata dall'esecuzione della biopsia renale è stata iniziata terapia con *warfarin* con lo scopo di mantenere un INR intorno a 3. Sulla scorta dell'esame bioptico è stato aggiunto Prednisone a 75 mg/die.

Il *follow-up* breve a tre mesi documenta un decremento progressivo della creatinina da 4.5 a 2.2 mg/dL e l'aumento della conta piastrinica (da 82.000 a 150.000). La PA del paziente si mantiene stabile sui 125/75 mmHg.

La diagnosi conclusiva è stata Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria associata a Glomerulosclerosi Focale e Segmentaria variante "collapsing".

## Discussione

La *Antiphospholipids Syndrome* (APS) si caratterizza per la presenza di eventi trombotici arteriosi e/o venosi ricorrenti e/o perdite fetali associate con tipiche alterazioni di laboratorio. Queste includono elevati e persistenti livelli di anticorpi diretti contro fosfolipidi anionici di membrana (anticardiolipina, antifosfatidilserina) o le plasmaproteine ad essi associate (principalmente la Beta 2-glicoproteina I) o evidenza di un anticoagulante circolante (*Lupus Anticoagulant*).

Da questa definizione scaturisce che la diagnosi di APS si fonda su criteri clinici (uno o più eventi trombotici confermati con tecniche di *imaging*, doppler o istopatologiche e/o aborti ricorrenti) e laboratoristici (positività persistente degli ACA a titolo medio-alto e/o positività del LA ottenuto secondo metodo raccomandato dal Sottocomitato del *Lupus Anticoagulant/phospholipid Dependent Antibodies*). Per la diagnosi è sufficiente un criterio clinico ed uno laboratoristico (1).

Nel ns paziente è presente la documentazione con *imaging* (TC e RMN) delle conseguenze ischemiche di ripetuti eventi trombotici a livello del circolo cerebrale ed è noto che il SNC è la sede più frequente di trombosi arteriose, responsabili di uno spettro clinico polimorfo comprensivo di semplice cefalea o emicrania, disturbi neurocognitivi, manifestazioni neuropsichiatriche come depressione e psicosi, corea, convulsioni, sindrome di Guillain-Barré, TIA e Stroke, demenza multiinfartuale. È interessante notare come nel caso in esame non fosse presente una sintomatologia neurologica specificatamente ascrivibile all'APS cerebrale, in quanto la cefalea persistente al momento del ricovero poteva correlarsi alla perdita dell'autoregolazione del flusso cerebrale secondaria agli elevati valori di PA (PA diastolica 150 mmHg). È probabile che l'APS cerebrale nelle fasi iniziali non dia manifestazioni cliniche evidenti.

Peraltro l'ipertensione arteriosa sistemica, spesso maligna, è il sintomo di coinvolgimento renale, assieme alla insufficienza renale e la proteinuria di grado lieve, più frequentemente riportata nelle serie cliniche della letteratura ed è causata dalle lesioni vascolari intrarenali mediante la stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone;

persistenti elevati valori di PA aggravano ed estendono ulteriormente le lesioni (2).

La *Anti Phospholipids Syndrome* viene distinta in *Primary Antiphospholipids Syndrome* (PAPS) e *Secondary Antiphospholipids Syndrome* (SAPS). La diagnosi di PAPS richiede l'esclusione di malattie sottostanti principalmente autoimmunitarie fra cui il LES che si accompagna ad APS nel 37% mentre altre come l'artrite reumatoide, sclerosi sistemica progressiva, sindrome di Sjogren incidono in meno del 2% dei casi (3). L'esclusione della diagnosi del LES basata sui criteri ARA (contemporanea presenza di 4/11 criteri), non è soddisfacente perché la rivisitazione ARA del 1997 include la positività ad alto titolo degli aPL riducendo i criteri utili per la diagnosi di LES da 4 a 3 (4). Nel ns paziente la contemporanea presenza di 3 criteri ARA (positività per gli aPL, trombocitopenia e proteinuria > 500 mg/24 h), rende la diagnosi differenziale difficile. Per questo motivo nella PAPS bisogna enfatizzare la persistente negatività di specificità anticorpali tipiche del LES: anti ds-DNA ed anti ENA.

La debole positività di anticorpi antinucleo (ANAs 1:80) riscontrata nel caso in esame è considerata compatibile con diagnosi PAPS, in quanto la frequenza degli ANA in pazienti affetti da PAPS varia dal 41 al 77% (5-6-7). Peraltro è comune il riscontro nei sieri di pazienti con PAPS di altri autoanticorpi differenti dagli aPL il cui ruolo e prevalenza è oggetto di studio (anticorpi anti eritrociti, antiendotelio, antiplastrine, antimitocondrio, anti Beta2 GPI, antiprotrombina, anti proteina C e S) (8). In base a ciò alcuni autori hanno suggerito che gli aPL rappresentano solo una faccia della medaglia di un complesso quadro autoimmune che sostiene la sindrome (9).

Per quanto riguarda l'istopatologia della sindrome, nel 1999 Nochy, Hill et al., chiariscono il quadro della APS *nephropaty* ricorrendo ad un interessante modello sperimentale. Essi riescono ad isolare le forme "pure" di PAPS, escludendo dalla selezione bioptica glomerulopatie note e le biopsie con IF positiva per Ig al fine di evitare l'*overlapping* del LES e di altre malattie autoimmuni ancora silenti sul piano istologico. In questo modo definiscono la APS *nephropaty*: nefropatia vascolare caratterizzata dalla combinazione con diversa prevalenza di a) Iperplasia Fibrosa Intimale; b) Atrofia Corticale Focale; c) Microangiopatia Trombotica, il cui *hallmarck* è la occlusione dei vasi intrarenali ad opera di trombi organizzati e/o ispessimento fibrotico della parete vascolare (10).

Successivamente a questa epoca diventano più numerose le segnalazioni di glomerulonefriti croniche associate a PAPS, nelle quali le lesioni vascolari della APS *nephropathy* sono meno predominanti od addirittura assenti. I più frequenti *reports* riguardano la nefropatia membranosa (11-13-16), FSGS (14-16); nefropatia a depositi mesangiali di C3; MCD e vasculite paucimmune (16). Rimane difficile stabilire ed è solo ipotizzabile un *link* patogenetico fra queste glomerulopatie e la PAPS.

Nel caso in esame il quadro istologico è caratterizzato da lesioni vascolari intrarenali associate a PAPS con coesistenza di alterazioni glomerulari riferibili a Glomerulosclerosi Focale e Segmentaria con pattern istologico tipo *collapsing*. A nostra conoscenza non esistono in letteratura segnalazioni di “*collapsing*” FSGS associata a PAPS. Nelle precedenti segnalazioni di altri Autori (14) viene invece descritta la forma “classica” di FSGS PAPS-correlata con incremento della matrice mesangiale e sclerosi segmentale e viene ipotizzato che la FSGS rappresenti nel lungo termine la conseguenza della trombosi dei capillari glomerulari similmente a quanto avviene nella microangiopatia trombotica da SUE- PTT (15).

In conclusione il caso in esame ci sembra interessante sia dal punto di vista clinico perché la diagnosi di PAPS e l’istituzione di adeguata terapia anticoagulante ci consente di contrastare la deposizione trombotica cerebrale e renale nel giovane paziente, forse evitando future catastrofiche conseguenze cliniche. A conforto di questa ipotesi sottolinea il progressivo aumento della conta piastrinica ottenuto, compatibile con uno stato di ridotta attivazione piastrinica. Interessante dal punto di vista anatomopatologico perché il riscontro di “*collapsing*” FSGS amplia lo spettro delle lesioni renali PAPS-associate, suggerendo sul piano pratico di associare alla terapia anticoagulante la terapia immunosoppressiva (17).

## Riassunto

Presentiamo il caso di un maschio di 29 aa ricoverato per emergenza ipertensiva ed insufficienza renale acuta. Nel corso del ricovero vengono evidenziati multipli focolai ischemici cerebrali, trombocitopenia e prolungamento dell’APTT in assenza di segni di emolisi intravascolare. Viene illustrato il percorso diagnostico che conduce alla diagnosi di PAPS basato sull’esclusione del LES e di altre malattie autoimmunitarie. Viene discussa l’anatomia patologica della sindrome e la sua associazione eccezionale con il quadro istologico di “*collapsing*” FSGS.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Rocco Manganelli  
U.O. Nefrologia e Dialisi  
A.O.R.N. S.G. Moscati  
Viale Otranto  
83100 Avellino  
e-mail: rocco.manganelli@tin.it

---

## Bibliografia

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
2. Nochy D, Barres D, Camilleri JP, Bariéty J, Corvol P, Ménard J. Abnormalities of renin-containing cells in human glomerular and vascular renal diseases. *Kidney Int* 1983; 23: 375-9.
3. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. on behalf of the “Euro-Phospholipid Project Group”. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revisited criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [Letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
5. Tincani A. Antiphospholipid antibodies and other autoantibodies. *Proceedings of Fifth International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*. San Antonio, Texas, Sept, 1992.
6. Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome: five year follow up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805-10.
7. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a european multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
8. Tincani A. Antiphospholipid antibodies and other autoantibodies. *Proceedings of Fifth International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*. San Antonio, Texas, Sept, 1992.
9. Parke AL. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum. Dis. Clin* 1990; *North Am* 1989; 15: 275-81.
10. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507-18.
11. Levy Y, George J, Ziporen L, et al. Massive proteinuria as a main manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *Pathobiology* 1998; 66: 49-52.
12. D’Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB. Anticardiolipin antibody and renal disease: A report of three cases. *Jam Soc Nephrol* 1990; 1: 777-84.
13. Dorel M, Daniel L, Liprandi A, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 2000; 86: 366-7.
14. Saracino A, Ramunni A, Pannarale G, Coratelli P. Kidney disease associated with primary antiphospholipid syndrome: clinical signs and histopathological features in an case experience of five cases. *Clin Nephrol* 2005; 63: 471-6.
15. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831-46.
16. Fakhouri F, Noel LH, Zuber J, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1205-11.
17. Bhowmik D, Dadhwal V, Dinda AK, Handa R, Dash SC. Steroid-responsive focal segmental glomerulosclerosis in primary antiphospholipid syndrome with successful pregnancy outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1726-8. Epub 2005 May 26.