



CONCOMITANZA DI LESIONI ISTOLOGICHE MULTIPLE IN UN PAZIENTE CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APLS)

Ermanno Salvatore¹, Remo Luciani¹, Annamaria Di Palma², Arturo Aversano¹, Davide Stellato¹, Marco Liuzzi², Emilio Iele¹, Vinicio Martignetti¹, Enrico Spagnuolo¹, Luigi Morrone¹

¹UOC Nefrologia e Dialisi-AORN "G.Rummo", Benevento

²Cattedra di Nefrologia, Università di Foggia, Foggia

Diverse histological lesions in a patient with antiphospholipid syndrome (APS)

Antiphospholipid syndrome (APS) is a rare autoimmune disorder. It can be secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) or occur in the absence of autoimmune disease. The hallmark of this so-called primary APS is the presence of circulating antiphospholipid antibodies. Renal involvement in primary APS is caused by thrombosis within the renal vasculature. Recently, nonthrombotic glomerulonephritic renal lesions have been described in primary APS as a new histological entity. We here report a patient with primary APS in whom both lesion types were present.

A 58-year-old Caucasian man with no significant past medical history presented to our nephrology unit with diffuse edema. Urinalysis showed proteinuria exceeding 400 mg/dL. The autoantibody panel (p-ANCA, c-ANCA, anti-nucleus, anti-DS-DNA) was negative except for anticardiolipin antibodies, which tested positive in two different samples. The diagnostic workup included a kidney biopsy that revealed thrombotic lesions compatible with primary APS and a typical pattern of focal segmental glomerulosclerosis.

The kidney is a major target in APS but the exact mechanism underlying the pathogenesis of APS nephropathy has been poorly recognized. The use of kidney biopsy is a fundamental diagnostic tool in this setting, with possible implications also from a prognostic and therapeutic viewpoint.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Antiphospholipid Syndrome, Antiphospholipid Syndrome Nephropaty, Anticardiolipin Antibodies, Focal Segmental Glomerulosclerosis

PAROLE CHIAVE:

Sindrome antifosfolipidi, Nefropatia correlata alla sindrome antifosfolipidi, Anticorpi anticardiolipina, Glomerulosclerofocale e segmentaria

Indirizzo degli Autori:

Dr. Remo Luciani
UOC Nefrologia e Dialisi Azienda
Ospedaliera G.Rummo
Via dell'Angelo 1
82100 Benevento
e-mail: remoluciani@libero.it

CASO CLINICO

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLS) è un raro disordine sistemico autoimmune caratterizzato dall'associazione di trombosi vascolari, complicanze ostetriche e positività di almeno uno dei test per la ricerca di APLS (LAC, aCL e anti b2GPI). Una diagnosi corretta presuppone l'esecuzione del test e la sua persistente positività a distanza di non meno di 12 settimane. Le lesioni trombotiche possono essere presenti a livello di qualunque letto arterioso o venoso potendo, questo disordine, colpire sia i distretti mi-

cro che quelli macrovascolari. Diversamente da altre condizioni trombofiliche, in questa patologia non vi è specificità di distretto vascolare: la presenza di anticorpi conferisce uno stato di diffusa ipercoagulabilità, suggerendo una globale disregolazione dell'equilibrio emostatico (1). Tale sindrome può essere secondaria ad altre patologie come il lupus eritematoso sistemico o può decorrere in modo del tutto isolato. Nel corso degli ultimi anni, in Letteratura, sono stati descritti quadri clinici associati ad APLS non così specifici da rientrare nei criteri classificativi per APLS (2). In tale

contesto, sono stati definiti nuovi sottogruppi patologici che comprendono: pre APLS, sindrome microangiopatica e la APLS sieronegativa. Nella revisione dei criteri di classificazione della APLS, sono stati definiti i sintomi non criterio-specifici associati alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (*livedo reticularis*, malattia cardiaca valvolare, manifestazioni neurologiche non ischemiche) (3). Mentre vi è un gran numero di pubblicazioni che descrivono dettagliatamente le lesioni vascolari, neurologiche, cardiache, cutanee e, soprattutto, quelle associate alla gravidanza, abbiamo a disposizione pochi dati circa le lesioni renali presenti in questo disordine. Infatti solo negli ultimi anni si è cercato di ben definire tali lesioni, identificando la nefropatia da anticorpi antifosfolipidi (APLSN), caratterizzata dall'occlusione trombotica non infiammatoria dei piccoli vasi renali e alla stenosi delle arterie renali. In tale contesto, si sono moltiplicate le segnalazioni di vere e proprie lesioni glomerulonefritiche tipiche (4-6). Qui di seguito si riporta il caso di un paziente con APLS primitiva, alla cui biopsia renale si riscontrava la contemporanea presenza di diverse lesioni istologiche.

CASO CLINICO

Un uomo di 58 anni giungeva al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per dispnea severa; in tale sede veniva effettuato un esame obiettivo che metteva in evidenza ottusità medio-basale toracica, lieve distasi dei muscoli retti dell'addome, edemi importanti agli arti inferiori e allo scroto e presenza di *livedo reticularis* alle gambe. L'ECG dimostrava tachicardia sinusale e bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche. L'RX del torace rivelava una cospicua falda di versamento pleurico bilaterale e gli esami di laboratorio effettuati in urgenza mettevano in evidenza normofunzione renale (creatininemia 0.9 mg/dL) e proteine totali 4.1 g% con ipoalbuminemia 2 g%. Il paziente, in assenza di alterazioni degli esami di funzionalità epatica e biliare, veniva ricoverato presso la nostra unità operativa. Dopo dettagliata anamnesi, emergeva la presenza dal mese precedente di edemi agli arti inferiori. Gli esami di laboratorio confermavano normofunzione renale e gli esami immunologici, in particolare ANA, anti-dsDNA ANCA, complemento c3, c4, erano negativi. L'emocromo evidenziava livelli di emoglobina di 13 g/dL e piastrine 267000/mm³ con formula leucocitaria nella norma; lo striscio periferico non evidenziava la presenza di schistociti. I livelli di lattico-deidrogenasi sierica (LDH) erano lievemente aumentati (462 UI/L con valori normali compresi tra 250-450 UI/L). Gli anticorpi anti cardiolipina IgG erano positivi ad alto titolo. Al quadro proteico vi era la

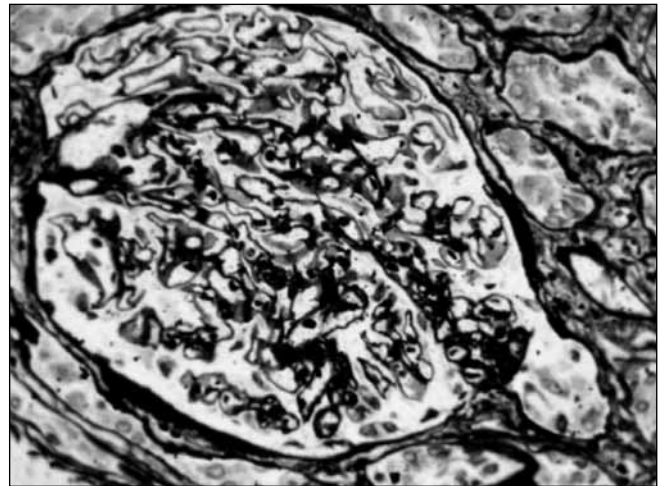


Fig. 1 - Adesione alla capsula in corrispondenza del "tip".

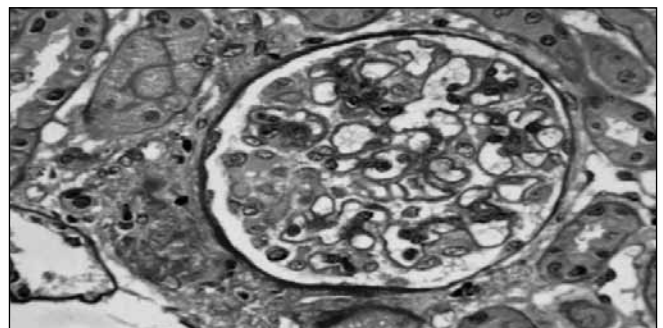


Fig. 2 - Lieve e diffuso ispessimento delle membrane basali glomerulari.

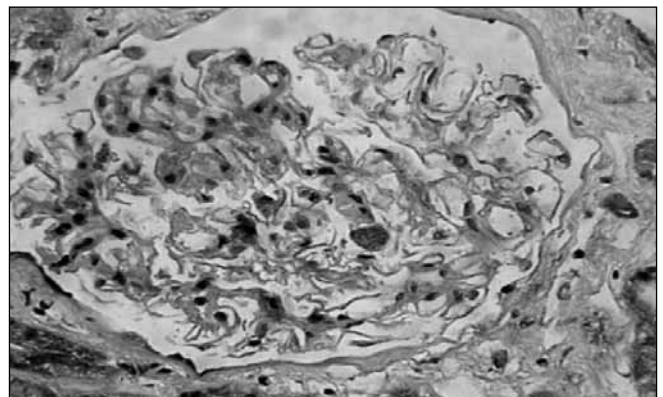


Fig. 3 - Trombo di fibrina nel lume del capillare glomerulare.

presenza di bande oligoclonali con catene kappa e lambda sieriche e urinarie negative per monoclonalità. All'esame delle urine vi era una proteinuria di 400 mg%, in assenza di ematuria e leucocituria, e una proteinuria delle 24 ore di 6.8 gr su 1700 mL di urine prodotte. Il paziente veniva sottoposto a terapia sintomatica con furosemide e a stretta dieta iposodica con perdita di circa 15 kg di peso corporeo e raggiungi-

mento del peso secco. Nel frattempo, veniva praticata una biopsia renale che mostrava quanto segue: undici glomeruli di cui due con sclerosi globale; nei restanti glomeruli, area di sclerosi segmentaria del flocculo con adesione alla capsula in corrispondenza del "tip" (Fig. 1) associata a rigonfiamento e a vacuolizzazione podocitaria diffusi. Lieve e diffuso ispessimento delle membrane basali glomerulari con irregolare rigonfiamento dell'endotelio (Fig. 2) ed evidenza di un trombo di fibrina endocapillare (Fig. 3). Ischemia glomerulare con irregolare ispessimento della capsula di Bowman. Vacuolizzazione tubulare diffusa con evidenza di proteine intraluminari. Incremento diffuso del connettivo interstiziale. Discreta fibrosi intima delle arterie di medio calibro. Le arteriole mostravano lieve ialinosi della parete, rigonfiamento endoteliale e occasionale trombosi. L'immunofluorescenza era negativa per IgG, IgA, IgM, catene kappa e lambda, c1q, c3, c4 e fibrina. Conclusioni: glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS) in APLS. Veniva iniziata terapia con steroidi (prednisone) alla dose di 1 mg/kg/die e terapia anticoagulante orale (TAO) a base di dicumarolici alla dose tale da mantenere l'INR tra 2 e 3. Lo steroide fu somministrato per 9 mesi poiché la risposta terapeutica in termini di riduzione della proteinuria avvenne tra il settimo e l'ottavo mese. Il paziente è, a distanza di un anno, in normofunzione renale e in assenza di proteinuria.

DISCUSSIONE

La coesistenza di lesioni trombotiche tipiche della APLSN, di lesioni riferibili alla GSFS e di lesioni endoteliali microvascolari rende tale caso utile per considerazioni patomorfogenetiche riguardanti le diverse lesioni istologiche, nell'ipotesi di un possibile diretto coinvolgimento degli anticorpi antifosfolipidi non solo nei meccanismi procoagulativi alla base delle lesioni trombotiche vascolari, ma anche in quelli di danno glomerulare immunoflogistico. In Letteratura esistono pochi dati in merito a larghe casistiche biopsiche in pazienti con APS; nelle diverse esperienze riportate, emerge la difficoltà a esprimere con la sola entità immunopatologica della APLSN il complesso ed eterogeneo spettro di lesioni glomerulari documentate nelle diverse casistiche (4, 6, 7). Saracino et al. (9) identificarono in un gruppo di 270 pazienti sottoposti a biopsia renale 5 pazienti con diagnosi primaria di APLS; in 4 su 5 di questi si evidenziava la presenza di GSFS associata a lesioni vascolari (ialinosi arteriolare, iperplasia fibrosa intima); Sinico et al. (10), in una coorte di 160 pazienti con diagnosi primaria di APS, eseguivano in 10 casi la biopsia renale con evidenza in 4/10 di glomerulonefrite membranosa, in

2/10 di glomerulonefrite proliferativa e in 4/10 di lesioni vascolari compatibili con microangiopatia trombotica; tale studio retrospettivo nelle sue conclusioni riconosceva la glomerulonefrite membranosa come quadro immunopatologico glomerulare prevalente in corso di APLS. Fakhouri et al. (8) in 29 pazienti con APLS eseguivano la biopsia renale: in 20/29 si evidenziavano le classiche lesioni vascolari tipiche della APLSN, mentre nei rimanenti 9 si documentavano 3 casi di glomerulonefrite membranosa, 3 casi di GSFS, 2 casi di mesangioproliferativa e 1 caso di proliferativa paucimmune. In generale, ciò che si evidenzia dagli studi retrospettivi presenti in Letteratura è una sostanziale difficoltà nell'identificare un quadro immunopatologico caratteristico e unico; in tutte le diverse esperienze si sovrappongono alle lesioni vascolari tipiche della nefropatia associata alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLSN) quadri immunopatologici diversi (glomerulosclerosi focale e segmentaria, glomerulonefrite proliferativa, danno tubulointerstiziale). A tali difficoltà di natura diagnostica e classificativa, va correlata la complessità nel determinare dei giusti protocolli di trattamento; nella nostra esperienza, la GSFS in corso di APLS deve essere trattata come una glomerulonefrite primitiva. La gestione della terapia steroidea in questo caso, anche se isolata, è in linea con le evidenze scientifiche più recenti, le quali suggeriscono che occorrono spesso oltre sei mesi di terapia steroidea per migliorare la prognosi renale di questa glomerulonefrite (5).

Un'altra problematica relativa alla terapia di questo caso, si pone relativamente alla necessità di utilizzare la terapia anticoagulante orale con dicumarolici: recentemente l'uso degli antagonisti della vitamina K è stato riconosciuto come causa di calcificazioni arteriose extracoronarie, probabilmente correlato all'azione di tali farmaci sull'inibizione della calcificazione vascolare mediata dalla proteina di matrice vitamina K dipendente (MGP *protein*) (11). In tale contesto clinico, però, l'uso di dicumarolici non solo è giustificato ma è obbligatorio dal momento che la APLSN deve essere ritenuta come evento trombotico maggiore alla stessa stregua di quelli cerebrali o cardiaci.

CONCLUSIONI

La nefropatia da anticorpi antifosfolipidi può presentarsi con manifestazioni cliniche e lesioni istologiche diverse, raramente concomitanti. L'uso della biopsia renale è uno strumento diagnostico fondamentale per caratterizzare tali lesioni offrendo spunti fisiopatologici e terapeutici.

TEST DI VERIFICA

1) Le manifestazioni renali della sindrome da anticorpi antifosfolipidi includono:

- Stenosi arteria renale
- Infarto renale
- Ipertensione nefrovascolare
- Glomerulonefriti
- Tutte le precedenti.

2) La nefropatia associata alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi è caratterizzata da:

- Arteriolosclerosi
- Trombi intraglomerulari
- Assenza di infiltrato infiammatorio
- Assenza di depositi
- Tutte le precedenti.

3) Quali sono gli obiettivi di trattamento con terapia anticoagulante nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi senza episodi ricorrenti di trombosi venosa profonda:

- INR 4-5
- INR 2-3
- INR 3-4
- Nessuna delle precedenti
- INR 4-5.

RIASSUNTO

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLS) è una rara malattia autoimmune, che può essere secondaria al Lupus Eritematoso Sistemico o primitiva e che è caratterizzata dalla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi. Il coinvolgimento renale nella APLS è tipicamente legato alla presenza di fenomeni trombotici vascolari; più raramente è descritto il riscontro istologico di lesioni glomerulonefritiche. Si riporta il caso di un paziente con APLS primitiva in cui erano presenti contemporaneamente entrambi i tipi di esione.

Un uomo di 58 anni con anamnesi patologica sostanzialmente negativa si ricoverava per la recente insorgenza di sindrome nefrosica. Tra i test di autoimmunità, ANA, Anti dsDNA, p- e c-ANCA risultavano negativi, mentre vi era la presenza confermata in campioni diversi di anticorpi antifosfolipidi di tipo IgG. Alla biopsia renale, si riscontravano la coesistenza di lesioni trombotiche tipiche della APLS e di un quadro di glomerulosclerosi focale e segmentale e un ispessimento delle membrane basali glomerulari e un rigonfiamento endoteliale.

La nefropatia da APLS può presentarsi con manifestazioni cliniche e lesioni istologiche diverse, talora anche concomitanti. L'uso della biopsia renale è pertanto uno strumento diagnostico fondamentale nella definizione clinica della malattia, con possibili implicazioni anche dal punto di vista prognostico e terapeutico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Tincani A, Casu C, Cartella S, Zigliani T, Cattaneo R. Antiphospholipid antibody: laboratory, pathogenesis and clinical manifestations. *Reumatismo* 2010; 62 (1): 65-75.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi D. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 76-80.
- Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L. Renal involvement in the Antiphospholipid Syndrome (APS)-APS Nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 131-40.
- Burges E. Management of FSGS: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 70: S26.
- Fischer MJ. The antiphospholipid syndrome. *Semin Nephrol* 2007; 27 (1): 35-46.
- Bassam A. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3147-54.
- Fakhouri F, Noel LH, Zuber J. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1205-11.
- Saracino A, Ramunni A, Pannarale G, Coratelli P. Kidney disease associated with primary antiphospholipid syndrome: clinical signs and histopathological features in a case experience of five cases. *Clin Nephrol* 2005; 63: 671-6.
- Sinico A, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M, Napodano M. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 1211-7.
- Rennenberg RJ, van Varik BJ, Schurgers LJ. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcifications in humans. *Blood* 2010; 115: 5121-3.