

CASO CLINICO

Sindrome nefrosica in paziente con artrite reumatoide trattato con adalimumab: descrizione di un caso clinico

Nephrotic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a case report

M.G. Portuesi, P. Perosa¹

Divisione di Medicina Generale, Ambulatorio di Reumatologia;

¹Divisione di Nefrologia, Ospedale E. Agnelli, Pinerolo (Torino)

SUMMARY

The pathogenetic role of TNF α in inflammatory diseases has been known for a long time and has modified the therapeutic approach towards this pathology.

All over the world, about 400.000 patients have been treated with biological anti-TNF α drugs. Particular attention has been taken for the safety of their use.

Let us describe a case of 60 year old man affected by rheumatoid arthritis who has developed nephrotic syndrome with histological pattern typical of systemic lupus erythematosus-like syndrome, without autoantibodies.

Reumatismo, 2008; 60(1):61-63

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni i farmaci biologici anti-TNF α hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico dell'artrite reumatoide (AR). Il ruolo patogenetico del TNF α nell'infiammazione articolare è ormai assodato. Il TNF α è prodotto principalmente dai macrofagi ed in minor misura dai fibroblasti, sinoviociti e neutrofili. In tutto il mondo, più di 400.000 pazienti sono stati trattati con farmaci biologici anti-TNF α per patologie quali AR, artrite psoriasica, artrite cronica giovanile, spondilite anchilosante. Sin dall'approvazione dei farmaci biologici anti-TNF α , è stata posta particolare attenzione sulla "sicurezza" del loro impiego.

È nota la capacità degli anti-TNF α a riattivare processi di tipo granulomatoso, specialmente tu-

bercolosi (1). L'incidenza di neoplasie solide non sembra aumentata rispetto alla popolazione generale, il rischio di comparsa di linfomi è paragonabile a quello dei pazienti con AR trattata con i farmaci di fondo (DMARDs). Sono stati descritti solo rari casi di anemia aplastica, pancitopenia, vasculiti e malattie demielinizzanti (2). Riportiamo il caso di un paziente, affetto da AR in trattamento con adalimumab che ha sviluppato, circa 1 anno dopo l'inizio della terapia, insufficienza renale rapidamente progressiva.

CASO CLINICO

Paziente di sesso maschile, dell'età di 60 anni, affetto da AR diagnosticata secondo i criteri ACR del 1997. Sin dalla diagnosi di AR, è stato trattato con farmaci di fondo quali: idrossiclorochina, salazopirina, metotrexate, anche in combinazione fra loro, indometacina e prednisone (dosaggio medio 10 mg/die). Nel Novembre 2004 ha iniziato terapia con adalimumab al dosaggio di 40 mg sc ogni 15 giorni associato a salazopirina EN (2 gr/die) con miglioramento clinico e bioumorale.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Maria Giovanna Portuesi
Medicina Generale Ospedale E Agnelli
Via Brigata Cagliari
10062 Pinerolo (TO)
E-mail: mgp@interfree.it

Nel Dicembre 2005 veniva evidenziato edema agli arti inferiori e proteinuria (2,8 mg/24 h). La valutazione ecografica reno-vescicale risultava nella norma.

Nel Giugno 2006 venivano riscontrati valori pressori diastolici sopra i 100 mmHg, scarsamente controllati dalla terapia antipertensiva instaurata dal curante.

Al controllo reumatologico ambulatoriale il paziente presentava edemi declivi importanti ed è stato ricoverato nel reparto di nefrologia con diagnosi di "Sindrome nefrosica in insufficienza renale rapidamente progressiva". Dagli esami eseguiti sono emersi i seguenti dati: creatinina 3,7 mg/dl, BCC 19 ml/min, proteinuria 6 g/24 h, ICC ad elevato titolo, severo consumo del complemento, PCR 3,1 mg/dl, VES 46 mm/1h, presenza di cilindri ialini e ialino granuloso al sedimento urinario. La ricerca di ANA, anti-ENA, LAC ed ANCA è risultata negativa. L'esame elettroforetico della proteinuria ha evidenziato un quadro di proteinuria non selettiva e tubulare completa (V di Boesken).

Il paziente è stato sottoposto a biopsia renale con il seguente esito istologico: glomerulonefrite proliferativa diffusa endo ed extracapillare.

L'immunoistochimica ha evidenziato positività intensa per IgG e C1q, moderata per IgA, IgM, C3. Il paziente ha iniziato trattamento farmacologico con boli di steroide (metilprednisolone 1 gr/die x 3 giorni) + ciclofosfamide 150 mg/die. Al momento della dimissione i parametri di funzionalità renale erano significativamente migliorati (creatinina 2,5 mg/dl).

Clinicamente vi era la completa risoluzione degli edemi declivi con calo ponderale di 5 kg. A domicilio, il paziente ha continuato la terapia con ciclofosfamide e steroide a medio alto dosaggio. In data Novembre 2006 la creatinina era 1,9 mg/dl, BUN 180 mg/dl, persisteva importante consumo del complemento, mentre la proteinuria 24 h era 5,4 mg.

DISCUSSIONE

Nei pazienti affetti da AR, la percentuale dei decessi per cause renali varia dall'1,5 al 9% (stima effettuata sulla base delle certificazioni di morte). Gli studi autoptici invece rivelano una incidenza maggiore (9-27%); amiloidosi (20-30%) e glomerulonefrite (60-65%) (3).

Il più frequente ricorso alla biopsia renale negli

ultimi dieci anni forse non ha chiarito la reale prevalenza della nefropatia in corso di AR tuttavia ha meglio definito il tipo di nefropatia riscontrato in corso di malattie reumatiche.

Nell'ambito delle glomerulonefriti, la mesangiale e la membranosa risultano di più frequente osservazione, seguite dalla glomerulopatia a lesioni minime e dalle forme vasculitiche rapidamente progressive.

La glomerulonefrite membranosa è stata correlata al trattamento con sali d'oro, penicillamina o FANS (3). Ma nel caso in cui il paziente non sia mai stato trattato con farmaci nefrotossici e con ANCA negativi, la comparsa di glomerulonefrite membranosa e mesangiale, può rappresentare una distinta forma di nefropatia primaria correlata alla malattia reumatica.

È stato supposto un ruolo eziologico dell'anti TNF α nella comparsa della glomerulonefrite. Questa ipotesi è supportata dalla sequenzialità tra l'inizio della terapia e la comparsa della nefropatia, con contemporanea comparsa di nuove anomalie sierologiche, in individui che precedentemente al trattamento non avevano alcuna alterazione renale e dal fatto che sia i sintomi che le alterazioni di laboratorio regrediscono con la sospensione del farmaco biologico e l'inizio di terapia immunosoppressiva (4).

Il meccanismo con cui l'anti-TNF α induce autoimmunità rimane sconosciuto. Charles et al. (5) hanno supposto che il legame dell'anti-TNF α con il suo recettore presente sulla membrana delle cellule immuni può indurre apoptosi con rilascio di antigeni nucleosomici immunogenici che promuovono la sintesi di anticorpi anti DNA-ds (5). La comparsa di patologia glomerulare in seguito a terapia con anti-TNF α può indicare o l'induzione di una nefropatia correlata all'AR o un nuovo disordine autoimmunitario secondario ad una disregolazione immune provocata dal farmaco biologico stesso.

Nel caso da noi descritto, il quadro istologico depone senza dubbio per una forma di glomerulonefrite lupica.

Il significativo consumo di complemento con immunocomplessi circolanti presenti a titolo medio alto confermerebbero la patogenesi immunitaria alla base della glomerulonefrite.

È possibile (sulla base del referto istologico della biopsia renale) quanto meno, sospettare una implicazione diretta del farmaco biologico, non essendo comunque correlabile l'istologia al profilo anticorpale costantemente negativo.

RIASSUNTO

Il ruolo patogenetico del TNF α nelle malattie infiammatorie croniche articolari è noto oramai da tempo. Negli ultimi anni l'uso dei farmaci biologici ha rivoluzionato l'approccio terapeutico dell'artrite reumatoide e di altre malattie infiammatorie croniche. Circa 400.000 pazienti sono trattati in tutto il mondo con farmaci biologici anti-TNF α . Sin dal loro utilizzo, particolare attenzione è stata posta alla sicurezza del loro impiego.

Riportiamo il caso di un uomo di 60 anni affetto da artrite reumatoide che ha sviluppato un quadro di sindrome nefrosica durante il trattamento con adalimumab. La biopsia renale ha evidenziato un quadro di glomerulonefrite intra ed extracapillare, più tipico delle forme lupiche. Tuttavia il paziente non ha mai presentato positività agli auto-anticorpi ANA, anti-ENA, ed anticorpi anti-DNA nativo.

Parole chiave - Artrite reumatoide, tumor necrosis factor-alfa, adalimumab, glomerulonefrite.

Key words - *Rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor-alfa, adalimumab, glomerulonephritis, nephrotic syndrome.*

BIBLIOGRAFIA

1. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 162-70.
2. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757-90.
3. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide. *Reumatismo* 2003; 55: 76-85.
4. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400-6.
5. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2383-90.