



**mr**

medicina renale

**Glomerulonefriti  
rapidamente  
progressive e  
vasculiti primitive  
sistemiche**

# **Glomerulonefriti rapidamente progressive e vasculiti primitive sistemiche**

Dario Roccatello, Michela Ferro, Giacomo Quattrocchio,  
Roberta Fenoglio, Savino Sciascia

Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia e Dialisi e CMID Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Centro di Coordinamento della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale Giovanni Bosco e Università di Torino

## DEFINIZIONE

Le *glomerulonefriti rapidamente progressive* (GNRP) sono espressione di una sindrome clinica caratterizzata da una perdita ingravescente della funzione renale in giorni o settimane, solitamente entro i tre mesi.

Il quadro morfologico è caratterizzato dalla proliferazione extracapillare nello spazio di Bowman con la formazione delle cosiddette semilune (*crescents*).

Le semilune si formano in conseguenza di un potente evento infiammatorio immuno-mediato. Lo stimolo proliferativo si estende oltre il versante intracapillare. Quando l'evento flogistico è estremo si ha una frattura della barriera di filtrazione, costituita dall'endotelio del capillare, la membrana basale glomerulare (*glomerular basement membrane* - GBM) e l'epitelio pedicellato; il polo urinifero viene pertanto occupato da un *pabulum* di fibrina che viene invaso da cellule dell'epitelio parietale e podociti proliferanti, da linfociti e da monociti-macrofagi in trasformazione epitelioide. Proprio in base a questo peculiare aspetto morfologico, le GNRP vengono anche definite *glomerulonefriti proliferative extracapillari*.

Per definizione la proliferazione extracapillare coinvolge oltre il 50% dei glomeruli del campione biotico, ma anche con una minore percentuale di *crescents* si può osservare un rapido peggioramento funzionale renale.

## CLASSIFICAZIONE

Negli anni sono state proposte diverse classificazioni delle GNRP. Quella correntemente utilizzata è basata sul diverso reperto immunostochimico, a sua volta espressione di un differente meccanismo patogenetico.

In funzione della presenza e della distribuzione dei depositi immuni in immunofluorescenza si riconoscono tre varianti.

**GNRP tipo I.** Da anticorpi anti-GBM, caratterizzata in immunofluorescenza da una deposizione lineare lungo la GBM di immunoglobuline e complemento.

**GNRP tipo II.** Da formazione di complessi immuni, caratterizzata dalla presenza in immunofluorescenza di depositi granulari, capillari e mesangiali, diffusi.

**GNRP tipo III.** È la cosiddetta forma *pauci-immune*. L'immunofluorescenza è tradizionalmente considerata negativa. Recentemente ne è stata rivalutata, anche dal punto di vista patogenetico, la pur limitata deposizione di componenti complementari. Nella maggior parte dei casi sono presenti nel siero dei pazienti anticorpi diretti contro componenti citoplasmatiche dei granulociti neutrofili (ANCA).

Sono anche descritte forme pauci-immuni ANCA-negative. Rappresentano meno del 5% dei casi.

## EPIDEMIOLOGIA

In base a dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali, le GNRP rappresentano il 13% di poco meno di 14.000 biopsie renali di rene nativo raccolte in Italia in un periodo di sette anni.

Dati recenti segnalati del Registro Spagnolo delle Glomerulonefriti indicano una frequenza dell'8% di oltre 20.000 biopsie eseguite in 120 centri spagnoli in un decennio. Nello studio spagnolo, che raccoglie 2089 glomerulonefriti proliferative extracapillari, il 10% è rappresentato da forme di tipo I, l'8% da forme di tipo II e l'81% da forme di tipo III.

Le forme di tipo II risultano più frequenti nei bambini, mentre quelle di tipo III sono più comuni negli adulti e negli anziani.

La presentazione clinica sotto il profilo nefrologico è nella gran parte dei casi rappresentata da una rapida contrazione della funzionalità renale, che si manifesta in un lasso di tempo variabile da pochi giorni a tre mesi, si associa nella maggior parte dei casi ad una sindrome nefritica, talora anomalie urinarie isolate, molto più raramente una sindrome nefrosica. Non eccezionalmente nella pratica nefrologica si osservano discrepanze tra presentazione clinica, occasionalmente ancillare, e compromissione istologica, più frequentemente rilevante.

## CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE COMUNI

La valutazione istologica è irrinunciabile ([Tab. 1](#)).

<b>Microscopia Ottica</b>
Tipo I: proliferazione extracapillare
Tipo II: proliferazione extracapillare ed intracapillare
Tipo III: proliferazione extracapillare e più raramente intracapillare. Una proliferazione mesangiale può essere riscontrata nella granulomatosi eosinofila con poliangoite. La presenza di granulomi è caratteristica della granulomatosi con poliangoite
<b>Immunofluorescenza</b>
Tipo I: depositi lineari di IgG a livello della membrana basale glomerulare
Tipo II: depositi granulari di immunoglobuline e C3. Deposit mesangiali di IgA nella nefropatia da IgA e nella vasculite IgA
Tipo III: depositi assenti o aspecifici (forme pauci-immuni)

Tabella 1 - Principali caratteristiche istologiche dei tre tipi di GNRP.

Caratteristica istologica tipica che accomuna tutte le GNRP è la semiluna, che è sempre indice di un grave danno a carico del glomerulo.

La semiluna, definita dalla presenza di due o più strati di cellule epiteliali nello spazio di Bowman, può essere circonferenziale quando occlude completamente lo spazio urinifero, circondando e comprimendo il flocculo, oppure segmentaria quando lo spazio urinifero viene occupato solo in parte. Contribuiscono alla sua costituzione cellule epiteliali parietali, podociti, cellule mononucleati, principalmente macrofagi, e fibroblasti.

La semiluna, inizialmente cellulare, tende ad evolvere verso la forma fibrocellulare e poi fibrosa in conseguenza dell'accumulo di matrice extracellulare e il deposito di collagene.

L'evoluzione dipende dall'integrità della capsula di Bowman e dalla composizione della semiluna: la reversibilità del danno glomerulare è favorita dalla predominanza della componente cellulare rispetto a quella fibrosa. Quando la capsula di Bowman è intatta gli elementi predominanti delle semilune sono cellule epiteliali e podociti mentre i macrofagi, le cellule T e i fibroblasti sono gli elementi maggiormente rappresentati quando la capsula è danneggiata.

La formazione di *crescent* è espressione di una risposta aspecifica nei confronti di un danno della parete del capillare glomerulare. Indipendentemente dalla causa, l'evento iniziale è rappresentato

dallo sviluppo di discontinuità (*gap*) della parete del capillare glomerulare. Anche a livello della capsula di Bowman è possibile la formazione di *brecce* che favoriscono il passaggio di infiltrati infiammatori provenienti dall'interstizio peri-glomerulare. Attraverso i *gap* si ha il passaggio all'interno dello spazio urinifero di proteine del plasma, in particolare proteine della coagulazione coinvolte nella formazione di fibrina, ed elementi cellulari quali macrofagi e linfociti T, implicati nel rilascio di citochine infiammatorie che favoriscono il danno tissutale (Tab. 2).

Proteine di coagulazione	Un elemento centrale per formazione delle semilune è la presenza nello spazio di Bowman dei fattori della coagulazione che portano alla reticolazione della fibrina. L'importanza della fibrina è dimostrata in modelli animali in cui la defibrinazione può impedire o invertire la formazione di semilune
Fattore tissutale	Lo stimolo principale per la deposizione di fibrina associata alla formazione della semiluna sembra essere il fattore tissutale, che si lega ed attiva il fattore VII. Il fattore tissutale deriva da cellule endoteliali, cellule epiteliali viscerali glomerulari (podociti) e macrofagi. Nei primi mesi dell'esordio della glomerulonefrite, l'espressione di fattore tissutale sembra derivare dalle cellule glomerulari intrinseche. Più tardi, proviene principalmente dai macrofagi
Protease-activated-receptor-2 (PAR-2)	PAR-2 è un recettore cellulare identificato in cellule glomerulari e nei macrofagi in grado di mediare un danno renale in corso di GNRP attraverso l'aumento di PAI-1 e l'inibizione delle metalloproteinasi della matrice
Macrofagi	I macrofagi svolgono un ruolo centrale nella formazione delle semilune, poiché l'espressione di fattore tissutale e la deposizione di fibrina sono fenomeni macrofago-dipendenti. La localizzazione dei macrofagi nei glomeruli in corso di GNRP coinvolge più chemochine ( <i>macrophage chemoattractant protein-1</i> , <i>macrophage inhibitory factor</i> , <i>osteopontina</i> ) e molecole di adesione ( <i>vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1</i> , <i>intercellular adhesion molecule</i> ). Una volta nello spazio di Bowman, i macrofagi attivati contribuiscono alla formazione delle semilune attraverso il rilascio di fattore tissutale, Interleuchina 1 e <i>transforming growth factor beta</i> . Quest'ultimo svolge un ruolo importante nell'evoluzione fibrotica della malattia con accumulo di matrice extracellulare nei glomeruli
Linfociti T	Il ruolo delle cellule T nel promuovere il danno glomerulare può essere correlato al riconoscimento antigenico e al reclutamento dei macrofagi tramite il rilascio di fattori quali il <i>macrophage inhibitory factor</i> e l'interferon-gamma. In un modello murino di GNRP è stato proposto il possibile ruolo del canale del potassio Kv1.3 espresso sulle cellule T effettrici di memoria
Cellule glomerulari epiteliali parietali	Sono costituenti importanti delle semilune. A differenza delle cellule glomerulari epiteliali viscerali (i podociti, elementi con scarsa capacità proliferativa) le cellule glomerulari epiteliali parietali possono andare incontro a proliferazione in risposta a fattori di crescita e contribuire alla formazione di semilune. Agendo come cellule effettrici infiammatorie <i>macrophage-like</i> rappresentano una fonte di collagene di tipo I
Cellule glomerulari epiteliali viscerali (podociti)	Sono storicamente considerate meno implicate nella formazione delle semilune, in quanto cellule terminalmente differenziate con bassa tendenza alla proliferazione. Recenti esperimenti hanno dimostrato un contributo dei podociti nella formazione delle semilune, formando ponti tra il floccolo e la capsula di Bowman. I podociti possono essere rilevati nelle semilune e possono subire trasformazione in senso mesenchimale, contribuendo alla formazione di semilune, soprattutto nelle fasi precoci della malattia
I fibroblasti interstiziali	Entrano nello spazio di Bowman dall'interstizio periglomerulare attraverso lacune della capsula di Bowman. I fibroblasti rappresentano una delle principali fonti di collagene interstiziale, che caratterizza il passaggio alla fase fibrotica

Tabella 2 - Principali meccanismi coinvolti nella formazione delle semilune.

Tra gli elementi cellulari coinvolti nel processo di formazione del *crescent*, i macrofagi hanno un ruolo fondamentale. A livello della capsula di Bowman i macrofagi attivati favoriscono ulteriormente la deposizione di fibrina e partecipano attivamente alla formazione delle semilune. Liberano *fattore tissutale*, *interleuchina 1*, *TNF alfa* e *TGF-beta*, quest'ultimo implicato nella produzione di collagene.

I fibroblasti, che giungono alla capsula di Bowman dall'interstizio periglomerulare e rappresentano gli elementi cellulari predominanti dopo i macrofagi, sono a loro volta responsabili della produzione di collagene e dunque contribuiscono all'evoluzione in senso fibrotico della semiluna.

Partecipano anche alla formazione del *crescent* le cellule epiteliali parietali e viscerali. È stato visto in studi su modelli murini e più recentemente nell'uomo, in pazienti con malattia da anticorpi anti-GBM, che le cellule epiteliali viscerali, o podociti, formano dei "ponti" tra la matassa glomerulare e la capsula di Bowman. Le cellule epiteliali parietali vanno incontro a processi di disregolazione ed

assumono un fenotipo infiammatorio simil-macrofagico, favorendo la produzione di collagene di tipo I.

## GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA (GNRP) TIPO I

La GNRP di tipo I, detta anche malattia da anticorpi anti-GBM, rappresenta circa il 10% delle glomerulonefriti extracapillari.

Nella più recente revisione della classificazione delle vasculiti della *Consensus Conference* della *Chapel Hill* viene ricondotta alle micropoliangiiti da immunocomplessi. È caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi diretti contro la membrana basale dei capillari glomerulari e, nel contesto di una *Sindrome di Goodpasture*, anche contro la membrana basale degli alveoli polmonari. Viene in questo caso inquadrata nell'ambito delle sindromi rene-polmone.

Non esistono dati precisi su incidenza e prevalenza della malattia da anti-GBM, ma si stima che l'incidenza si aggiri intorno a 1 caso per milione di abitanti/anno. Essa è responsabile di una rapida contrazione della funzione renale in circa il 20% di tutti i casi di glomerulonefrite proliferativa extracapillare ed è più frequente nella razza bianca che in quella nera. Si riconoscono due picchi di incidenza relativamente all'età, nella terza e nella sesta decade. La prevalenza di malattia nella terza decade è maggiore nei maschi, che presentano più frequentemente un coinvolgimento sia del rene sia del polmone, mentre nella sesta decade nelle donne, che più spesso presentano una glomerulonefrite isolata.

La glomerulonefrite da anticorpi anti-GBM si manifesta con insufficienza renale rapidamente progressiva, proteinuria generalmente non nefrosica, sedimento urinario nefritico con emazie dismorfiche, cilindruria granulare e ematica e talora leucocitaria, espressione della flogosi glomerulare. Spesso coesistono ipertensione arteriosa, contrazione della diuresi ed edemi declivi. Il coinvolgimento polmonare (che, sia pure raramente, può non essere contestuale) si osserva nel 34-62% dei casi e può manifestarsi con tosse, emottisi, dispnea, addensamenti polmonari. Nella metà dei soggetti è presente dolore toracico. Si può rilevare anemia, secondaria a persistente sanguinamento polmonare. La capacità di diffusione del monossido di carbonio (*Diffusion Lung CO - DLCO*) può essere incrementata a causa del sanguinamento alveolare. Dal punto di vista strumentale, la radiografia standard del torace può essere normale nel 15-20% dei casi ma di solito mostra lesioni consolidative polmonari in prevalenza bilaterali, simmetriche, a distribuzione peri-ilare e/o basale ([Fig. 1](#)).



Figura 1 - Rx torace. Consolidamenti del parenchima polmonare.

Gli addensamenti si risolvono nel giro di 2-3 giorni e si può osservare la comparsa di una patologia interstiziale favorita da sanguinamenti alveolari recidivanti. La TC ad elevata risoluzione (HRCT) è in grado di fornire informazioni più dettagliate relativamente all'estensione del danno polmonare (Fig. 2). I sintomi possono comparire in maniera graduale, coinvolgendo reni e polmoni, oppure evolvere in maniera rapida, determinando un quadro grave nel giro di pochi giorni, in particolare in caso di emorragia alveolare massiva. Tale situazione rappresenta una vera e propria emergenza in quanto comporta il rischio di insufficienza respiratoria.

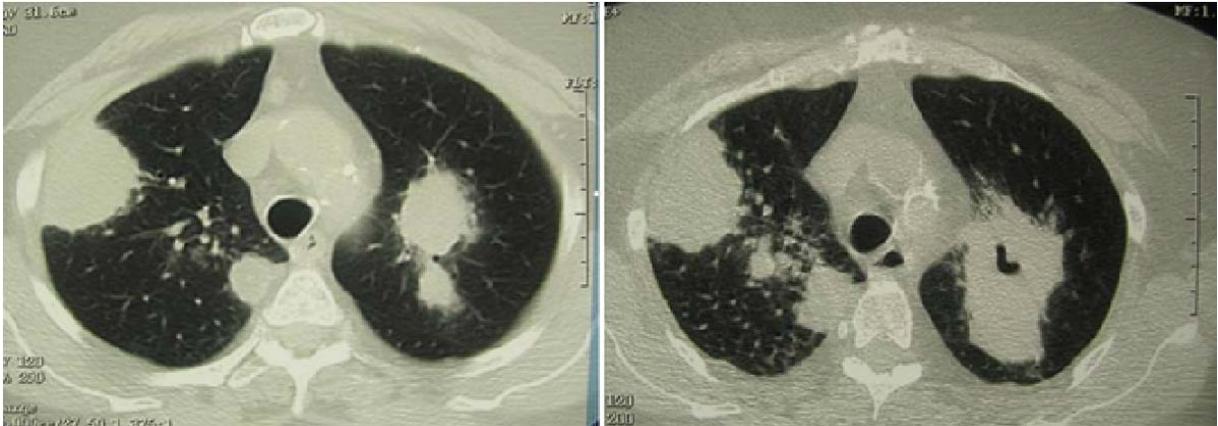


Figura 2 - HRCT. Multiple lesioni nodulari parenchimali polmonari.

Una sintomatologia sistemica a tipo astenia, brividi, febbricola, artromialgie può precedere o essere contemporanea alle manifestazioni polmonari o renali, ma è solitamente rara e – se presente – deve suggerire la coesistenza di malattia vasculitica.

Il coinvolgimento renale può essere di grado lieve nel 20-30% dei soggetti, che evidenziano solo anomalie urinarie, senza contrazione funzionale.

Meno del 10% dei pazienti presenta un coinvolgimento polmonare isolato.

Può coesistere una patologia autoimmune dell'orecchio interno, che si manifesta con perdita improvvisa dell'udito inizialmente monolaterale, poi bilaterale, ipoacusia lentamente progressiva, sensazione di corpo estraneo nell'orecchio, vertigini, acufeni.

La presenza di anticorpi anti-GBM può essere determinata sia in circolo che a livello tissutale mediante esame in immunofluorescenza indiretta (IFI), incubando il siero del paziente con tessuto renale normale, mediante test immunoenzimatico (ELISA) con antigeni purificati o semipurificati o mediante *western blotting*. La ricerca in IFI è rapida ma poco sensibile con una percentuale di risultati falsi negativi che può raggiungere il 40% nei casi di titolo anticorpale basso. I test immunoenzimatici in commercio hanno una affidabilità variabile, tuttavia quelli che utilizzano substrati antigenici nativi o ricombinanti purificati sono dotati di elevata sensibilità (>95%) e specificità (>97%).

Nella maggior parte dei pazienti, gli autoanticorpi (solitamente le sottoclassi IgG1 e IgG3, talora IgA o IgM) sono diretti contro una subunità monomerica del peso di 28 kD presente nel dominio non collagene 1 (NC1) della catena alfa-3 del collagene di tipo IV  $\alpha3(IV)$  NC1.

La patogenesi ([Scheda 1](#)) vede il coinvolgimento anche dell'immunità cellulare e riconosce una importante componente genetica e fattori ambientali.

Il collagene di tipo IV nella GBM è costituito da catene  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  e  $\alpha 5$ , i cui domini NC1 formano esameri stabilizzati da legami sulfiliminici. Gli autoanticorpi patogeni si legano a due epitopi dominanti sul dominio  $\alpha 3$ (IV) NC1, denominati EA- $\alpha 3$  e EB- $\alpha 3$ , e ad un epitopo omologo sul dominio  $\alpha 5$ (IV) NC1, denominato EA- $\alpha 5$ . Questi 3 epitopi sono liberamente accessibili nei domini NC1 singoli, ma nascosti nella struttura esamerica e quindi non raggiungibili dagli anticorpi circolanti in condizioni di normalità della GBM. È pertanto necessaria una modifica conformazionale negli esameri NC1 all'interno della GBM per consentire l'esposizione degli epitopi (i fattori comportamentali e ambientali possono essere i trigger dell'esposizione) e favorire il legame auto-anticorpale; tale legame induce poi ulteriori modifiche conformazionali, amplificando la reazione. Questa situazione potrebbe rendere ragione della rapidità di evoluzione del danno nella Malattia di Goodpasture. L'epitopo del collagene di tipo IV riconosciuto dagli anti-GBM e il titolo anticorpale possono correlare con la prognosi. Anticorpi a bassa affinità e basso titolo (IgG2 e IgG4) diretti contro la catena alfa-3 del collagene di tipo IV sono stati rilevati in individui sani senza evidenza di malattia renale. Modelli sperimentali e studi clinici suggeriscono che anche l'immunità cellulare, in particolare la popolazione T-linfocitaria autoreattiva, probabilmente contribuisce allo sviluppo della malattia da anti-GBM. I linfociti T autoreattivi, oltre ad amplificare la funzione B cellulare e la produzione di anticorpi, possono assumere un ruolo diretto nello sviluppo del danno glomerulare ed alveolare. La suscettibilità a sviluppare malattia da anti-GBM è fortemente influenzata da fattori genetici, in particolare pazienti con tipi specifici di antigene leucocitario umano (HLA) sono maggiormente suscettibili e possono presentare una prognosi peggiore. Sono descritte una aumentata prevalenza di HLA-DR15 e DRB1\*03, DRB1\*04 e una ridotta frequenza di DRB1\*01 e DRB1\*07. La malattia di Goodpasture è fortemente associata con l'allele DRB1\*1501, presente in oltre l'80% dei pazienti, e in minor grado con l'allele DRB1\*1502. Benché esista una forte associazione tra malattia da anti-GBM e HLA DRB1\*1501, questo allele si trova in un terzo degli individui di razza bianca, indicando che fattori addizionali di tipo genetico ed ambientale sono necessari per indurre una malattia clinicamente evidente. L'interazione di questi autoanticorpi con la GBM porta all'attivazione in situ della via classica del complemento, con reclutamento di neutrofili e monociti, distruzione di segmenti di membrana basale, passaggio di fibrina nello spazio urinifero e formazione di semilune.

Scheda 1

Situazioni comportamentali e agenti ambientali rappresentano fattori di rischio. In particolare, determinate infezioni respiratorie (tipo influenza A2), l'esposizione a vapori di idrocarburi, polveri metalliche, fumo di tabacco o inalazione di cocaina potrebbero causare un danno iniziale ai vasi polmonari, permettendo l'esposizione dei capillari alveolari ad anticorpi anti-GBM circolanti (presenti anche in soggetti sani) ed innescare così la malattia. Non è da escludere che questi meccanismi costituiscano un trigger alla produzione degli anti-GBM.

Circa un terzo dei pazienti con anticorpi anti-membrana basale può presentare al momento della diagnosi una doppia positività auto-anticorpale con il contemporaneo riscontro di anticorpi anti-citoplasma di neutrofili (ANCA). Nella maggior parte dei casi si tratta di ANCA anti-mieloperossidasi (MPO-ANCA). La ricerca in parallelo di entrambi gli autoanticorpi in queste forme di glomerulonefriti è quindi sempre raccomandata.

Nei pazienti con doppia positività anticorpale la sopravvivenza del rene è simile a quella con positività per soli anti-GBM, ma è peggiore di quella dei pazienti con sola positività per ANCA. La diagnosi clinica di malattia da anticorpi anti-GBM è data dalla dimostrazione della positività anticorpale in associazione alla presenza di glomerulonefrite rapidamente progressiva.

La diagnosi istologica (irrinunciabile) si fonda sul riscontro in immunofluorescenza di una deposizione lineare di IgG policlonali lungo la GBM e talora della membrana basale del tubulo distale e della capsula di Bowman.

Anche in caso di coinvolgimento polmonare la biopsia renale è da preferire a quella trans-bronchiale, che è solitamente meno rappresentativa, presenta un maggior rischio di complicanze ed è penalizzata da una maggiore frequenza di falsi negativi. La biopsia polmonare a cielo aperto evidenzia emorragia alveolare, macrofagi rigonfi di emosiderina (*siderociti*) e fibrina.

L'immunofluorescenza, tecnicamente difficile, può rivelare una positività lineare di IgG lungo la membrana basale alveolare.

## Istopatologia

In microscopia ottica il quadro è quello di una glomerulonefrite necrotizzante con proliferazione extracapillare con scarsi segni di ipercellularità mesangiale o endocapillare. Le semilune, segmentarie o circonferenziali, tendono a presentarsi in questa forma nello stesso stadio evolutivo a differenza di quanto accade nelle forme di tipo II o III dove è frequente la coesistenza di glomeruli con aspetti floridi e glomeruli sclerotici (Fig. 3).

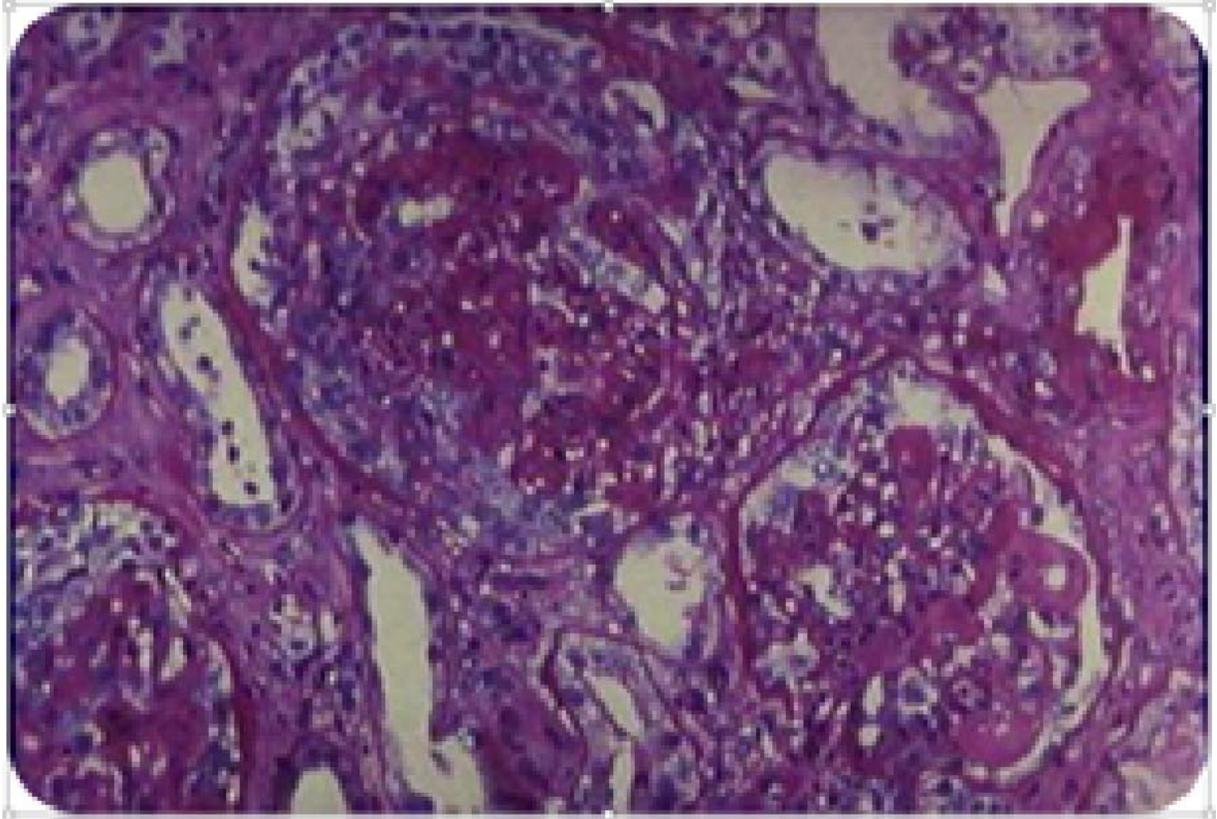


Figura 3 - Biopsia renale. Glomerulonefrite proliferativa extracapillare pauci-immune con aspetti di sclerosi focale.

Nei glomeruli con ampie aree di necrosi fibrinoide e proliferazione extracapillare è possibile riscontrare la distruzione della capsula di Bowman ed una intensa infiammazione peri-glomerulare che può presentare aspetti simil-granulomatosi con occasionale riscontro di cellule giganti multinucleate.

Le lesioni glomerulari necrotizzanti e le semilune cellulari evolvono progressivamente verso un quadro di sclerosi glomerulare con semilune fibrotiche.

I segmenti dei glomeruli non coinvolti sono normocellulari, come nelle forme pauci-immuni, e non mostrano alterazioni significative in microscopia ottica.

Raramente possono comparire segni di vasculite dei vasi di piccolo calibro.

A livello interstiziale è possibile il riscontro di edema, fibrosi e atrofia tubulare.

Il quadro in microscopia ottica globalmente non si discosta molto da quello delle forme di GNRP di tipo III. La diagnosi si basa sull'immunofluorescenza che consente di differenziare le diverse forme.

L'immunofluorescenza (Fig. 4) è caratterizzata dalla positività lineare di Immunoglobuline IgG e complemento lungo la GBM; nel 50-79% dei pazienti è possibile il riscontro di positività lineare focale lungo la membrana basale del tubulo distale, che esprime catene alfa 3, alfa 4 e alfa 5.

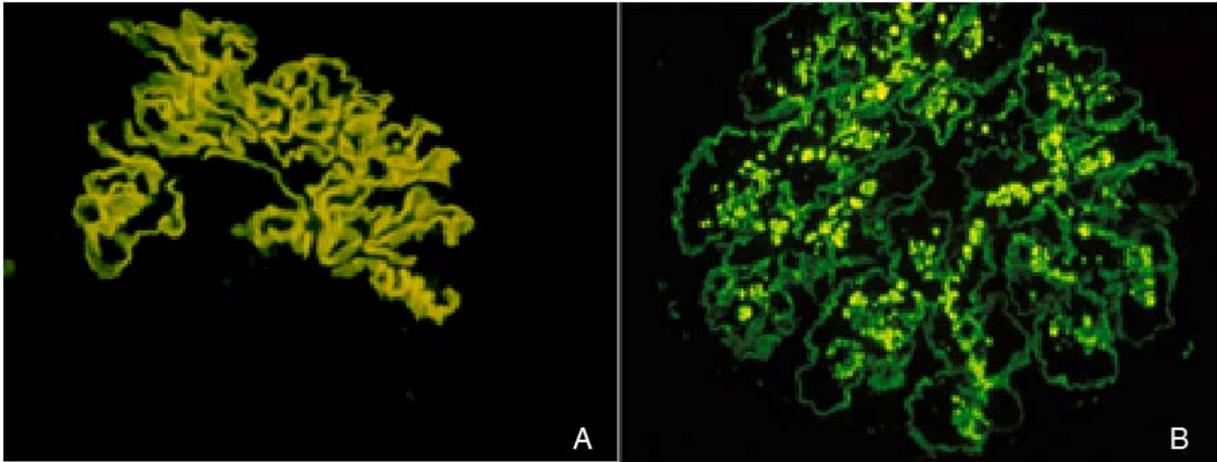


Figura 4 - Immunofluorescenza. Positività lineare di IgG (A) e di C3 (B).

La sottoclasse IgG predominante è rappresentata dalle IgG1, ma è descritto il possibile riscontro di anticorpi IgA o IgM.

Depositi di C3 lineari o granulari sono talora evidenziabili lungo la parete dei capillari glomerulari. Quadri di positività lineare aspecifica e a più bassa intensità si possono osservare in pazienti con diabete mellito o con glomerulonefrite fibrillare. In questi casi non sono presenti anticorpi anti-GBM circolanti.

Sono stati descritti quadri di glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale atipica, caratterizzata da immunofluorescenza lineare, senza *crescent* e senza anticorpi anti- $\alpha$ 3NC1. Gli aspetti ultrastrutturali non sono specifici e nelle fasi acute della malattia mostrano la presenza di semilune, aree di rottura della GBM e talora soluzioni di continuo focali anche a carico della capsula di Bowman. Non sono evidenziabili depositi elettrondensi.

Se coinvolto il polmone, la biopsia polmonare mostra lesioni emorragiche con abbondanza di macrofagi ripieni di emosiderina all'interno degli spazi alveolari. Inoltre, si possono osservare capillarite neutrofila, membrane ialine ed un danno alveolare diffuso. Non è di solito presente vasculite a carico dei vasi di medio o grosso calibro. Anche nel caso del parenchima polmonare l'indagine immunohistochimica può risultare dirimente.

### Terapia della GNRP I e della sindrome di Goodpasture

La precocità della diagnosi e la tempestività dell'avvio del trattamento rappresentano i principali fattori determinanti la risposta alla terapia e la prognosi a lungo termine, in particolare nelle forme con glomerulonefrite proliferativa extracapillare severa ed emorragia alveolare.

Il trattamento di scelta prevede l'associazione di steroidi ad alte dosi e ciclofosfamide, con l'obiettivo di contrastare il danno flogistico e inibire la produzione anticorpale e la risposta immune cellulo-mediata.

Lo schema abitualmente utilizzato è costituito da 3 boli di metilprednisolone 15 mg/kg/die per via endovenosa in 3 giorni consecutivi, seguiti da prednisone per via orale 1 mg/kg/die a scalare + ciclofosfamide per una durata totale di 2-3 mesi, che può essere somministrata per via orale (2-3 mg/kg/die) o per via endovenosa (0.5-1 g/m<sup>2</sup>), riducendo le dosi nei pazienti anziani e/o in presenza di insufficienza renale.

La plasmateresi, che ha lo scopo di rimuovere gli anticorpi anti-GBM circolanti e altri immunoreattanti flogogeni, è indicata nei soggetti con emorragia alveolare massiva e/o con insufficienza renale non-dialisi dipendente, e andrebbe proseguita fino a che gli anti-GBM non

siano più rilevabili nel siero. Le sedute dovrebbero prevedere la rimozione di 1-1.5 volumi plasmatici con sostituzione mediante soluzione fisiologica con albumina al 5% e l'aggiunta di plasma fresco soprattutto in caso di emorragia alveolare o recenti procedure invasive, compresa la biopsia renale.

Anche sulla durata ottimale della terapia farmacologica ci sono indicazioni non univoche. Alcuni autori suggeriscono di interrompere il trattamento immunosoppressivo dopo 3 mesi e quello steroideo dopo 6-9 mesi, a meno che si osservi la persistente positività o la ricomparsa degli anticorpi anti-GBM, che vanno quindi controllati regolarmente per 6 mesi.

In caso di persistente positività degli anti-GBM dopo 3 mesi, il trattamento immunosoppressivo va proseguito, eventualmente sostituendo la ciclofosfamide con azatioprina per os (1-2 mg/kg/die) per 6-9 mesi.

Esistono segnalazioni di buoni risultati con l'utilizzo di anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) in casi non responsivi al trattamento standard o in pazienti nei quali il trattamento con ciclofosfamide non poteva essere effettuato a causa di intolleranza o rifiuto.

È opportuno associare profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametossazolo e valutare una profilassi antimicotica, oltre che somministrare calcio e vitamina D per prevenire il danno osteoporotico correlato agli steroidi.

### Trapianto renale

Il trapianto rappresenta un'opzione importante nei pazienti con malattia da anti-GBM che hanno sviluppato insufficienza renale terminale, in quanto la recidiva di malattia è molto rara. È opportuno procrastinare il trapianto fino a che la malattia sia in remissione da almeno 6 mesi e che gli anti-GBM siano negativi da almeno 1 anno. Molti pazienti sviluppano depositi lineari di IgG nel rene trapiantato, in assenza di danno istologico o funzionale.

Una malattia da anti-GBM si può sviluppare nel 3-5% dei pazienti maschi con sindrome di Alport che vengono sottoposti a trapianto renale.

### Prognosi

I protocolli terapeutici aggressivi con steroidi, immunodepressori e plasmaferesi hanno migliorato la prognosi in maniera drammatica rispetto al recente passato, in cui la sindrome di Goodpasture risultava fatale in un gran numero di pazienti. La sopravvivenza a 5 anni supera l'80% e meno del 30% dei soggetti necessita di trattamento sostitutivo dialitico cronico.

I pazienti con presentazione clinica caratterizzata da creatininemia >4 mg/dl, oliguria e >50% di semilune alla biopsia renale raramente recuperano un filtrato glomerulare sufficiente a sospendere la terapia dialitica a lungo termine. In uno studio retrospettivo la sopravvivenza mediana di pazienti con malattia da anti-GBM necessitanti dialisi per insufficienza renale terminale era pari a 5.9 anni e l'età avanzata e una storia di emorragia polmonare risultavano predittive di morte.

La prognosi dipende dalla tempestività della diagnosi e dalla precocità del trattamento. Benché alcuni soggetti che necessitano di trattamento dialitico all'esordio della malattia possano recuperare una funzione renale discreta, di solito elevati valori di creatinina iniziale correlano con una prognosi peggiore. Nei casi di avvio precoce di trattamento, la maggior parte dei pazienti ottiene una remissione parziale o completa.

## GNRP TIPO II

Le GNRP da immunocomplessi costituiscono il 15-20% dei casi.

Possono manifestarsi all'esordio o durante il decorso di diverse glomerulonefriti primitive o secondarie a malattie sistemiche (Tab. 3) e sono caratterizzate dal riscontro di depositi granulari di immunocomplessi sia in immunofluorescenza che in microscopia elettronica.

Primitive
Glomerulonefrite acuta post-infettiva
Glomerulonefrite a depositi di mesangiali di IgA
Glomerulonefriti membranoproliferative
Nefropatia membranosa (raramente)
Glomerulosclerosi focale e segmentaria (raramente)
Secondarie
Nefrite lupica
Vasculite IgA
Crioglobulinemia
Glomerulosclerosi diabetica (segnalazioni)
Amiloidosi (segnalazioni)

Tabella 3 - Glomerulonefriti con possibile presentazione in forma rapidamente progressiva.

### Istopatologia

È per definizione rilevabile la tipica proliferazione extracapillare e, in maniera più significativa che nelle altre forme, sono riscontrabili, particolarmente nei glomeruli o nei segmenti di glomeruli indenni dalla proliferazione extracapillare aspetti di proliferazione mesangiale o endocapillare (Fig. 5).

Il *pattern* di immunofluorescenza ed il quadro di microscopia elettronica dipendono dalla forma di glomerulonefrite che ha indotto la formazione di semilune. Sono pertanto rilevabili depositi elettrondensi in sede mesangiale, subendoteliale, intra-membranosa o sub-epiteliale in diversa associazione tra loro.

In particolare si possono riscontrare depositi granulari di C3 e IgG associati a depositi sub-epiteliali tipo "humps" nella glomerulonefrite post infettiva; depositi granulari di C3 e IgG con trombi intraluminali nella glomerulonefrite crioglobulinemica, IgG e C1q ed altre frazioni del complemento

o quadri di immunofluorescenza “full house” con IgG, IgA, IgM, C3 e C1q in corso di nefropatia lupica, depositi in sede mesangiale di IgA nella glomerulonefrite IgA o nella vasculite IgA.

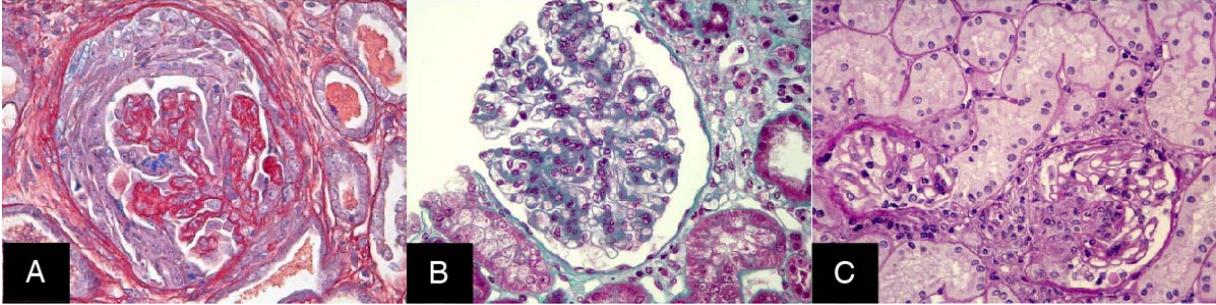


Figura 5 - GNRP TIPO II. Proliferazione extracapillare (A), proliferazione mesangiale (B), proliferazione endocapillare (C).

## GNRP TIPO III

Le forme di tipo III sono quelle più comuni (60-80% di tutti i casi di GNRP).

In base ai dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali sono la forma di glomerulonefrite più frequentemente responsabile dell'insorgenza di insufficienza renale acuta.

Vengono definite "pauci-immuni" in quanto sono caratterizzate dall'assenza o dalla scarsità di depositi immuni all'immunofluorescenza e di depositi elettrondensi alla microscopia elettronica. L'80-90% dei pazienti con GNRP di tipo III presenta a livello sierico anticorpi diretti verso costituenti citoplasmatici dei granulociti neutrofili e queste forme di glomerulonefriti extracapillari "pauci-immuni" vengono anche definite vasculiti ANCA-associate (VAA), sistemiche quando associate a coinvolgimento multi organico, rene-limitate, in assenza di interessamento extrarenale. Gli ANCA hanno un ruolo patogenetico fondamentale nella malattia. Si tratta di anticorpi diretti verso due principali antigeni rappresentati dalla mieloperossidasi, una proteina cationica contenuta nei granuli primari dei granulociti neutrofili e nei lisosomi dei monociti (MPO-ANCA), e dalla proteinasi 3, una serin proteinasi (PR3-ANCA).

Nella classificazione di Chapel Hill delle vasculiti ([Tab. 4](#)), le VAA sono incluse nel gruppo delle vasculiti dei piccoli vasi e comprendono tre forme sistemiche, la Poliangiote Microscopica (MPA), la Granulomatosi con Poliangiote (GPA) (Wegener) e la Granulomatosi Eosinofila con Poliangiote (EGPA) (Churg-Strauss), e la Poliangiote Microscopica limitata al rene.

Vasculite	Criteri di Classificazione ACR 1990	Manifestazioni cliniche	Coinvolgimento d'organo/apparato (%)
Granulomatosi associata a poliangiote	Flogosi granulomatosa e necrotizzante vie aeree superiori Infiltrati polmonari Alterazioni del sedimento urinario Aspetti istopatologici caratteristici (granulomi)	Sintomi sistemici; rinite emorragica, sinusite, otite granulomatosa; tosse, emottisi, pleurite; GNRP	Vie aeree superiori, seni paranasali, orecchio (90%) polmoni (90%), rene (80%); muscolo-scheletrico (60%) SNP (50%); gastroenterico (50%); cute (40%)
Granulomatosi Eosinofila con Poliangiote	Asma Eosinofilia Neuropatia o polineuropatia Infiltrati polmonari fugaci Alterazioni dei seni paranasali	Sintomi sistemici; asma, rinite allergica, sinusite, tosse, emottisi, neuropatia periferica; meno frequentemente GNRP	Polmoni (70%); SNP (70%); cute (60%); vie aeree superiori (50%); muscolo-scheletrico (50%); gastroenterico (50%); rene (45%)
Poliangiote microscopica		Sintomi sistemici; GNRP a semilune; tosse, emoftoe, emottisi, dolore addominale, infarto intestinale ed emorragie	Rene (90%); muscolo-scheletrico (60%); polmone (50%); gastroenterico (50%); cute (40%); vie aeree superiori (35%); SNP (30%)

*ACR = American College of Rheumatology; GNRP = glomerulonefrite rapidamente progressiva; SNP = sistema nervoso periferico.*

Tabella 4 - Caratteristiche delle vasculiti dei piccoli vasi.

Il quadro clinico è prevalentemente caratterizzato da un'insufficienza renale a rapida progressione associata a microematuria, con cilindruria eritrocitaria all'esame del sedimento urinario e proteinuria generalmente non nefrosica.

Il coinvolgimento sistemico include prevalentemente sintomi a carico di apparato respiratorio, cute, articolazioni, muscoli, apparato gastroenterico e sistema nervoso periferico (**Approfondimento: [Caso Clinico](#)**).

## Istopatologia

In microscopia ottica il quadro istologico è comune nelle diverse forme di VAA ed è rappresentato da una glomerulonefrite necrotizzante ed extracapillare con formazione di semilune.

Le semilune, segmentarie o circolari, possono presentarsi in diverse fasi evolutive. Il danno può variare da isolate aree di necrosi del floccolo, nelle fasi iniziali, fino a necrosi con proliferazione extracapillare di tipo circolariforme nelle forme conclamate.

I glomeruli non coinvolti dal processo infiammatorio e le aree di floccolo senza segni di capillarite non presentano in microscopia ottica segni di proliferazione mesangiale o alterazioni della membrana basale come invece accade nella forma da anticorpi anti-GBM.

È presente un'infiltrazione leucocitaria sia a livello glomerulare che interstiziale.

L'infiltrazione leucocitaria si localizza tipicamente in sede periglomerulare e si associa spesso alla rottura della capsula di Bowman. Quando l'infiltrazione è massiva si possono riscontrare aspetti simil-granulomatosi periglomerulari. Questi aspetti possono essere riscontrati, ancorché con maggiore intensità e frequenza nella granulomatosi con poliangerite, in tutte le forme di vasculite ANCA-associata.

Un certo grado di infiltrazione interstiziale di cellule mononucleate, costituita da linfociti T e B e monociti-macrofagi è costante. I granulociti neutrofili costituiscono una componente meno rilevante.

Nei casi di infiltrazione massiva è possibile osservare un danno tubulare con perdita del *brush border*.

In meno del 20% dei casi possono essere presenti arteriti necrotizzanti.

Gli aspetti morfologici di base della microscopia ottica, ad includere le aree di necrosi delle anse capillari, la proliferazione extracellulare, l'infiltrazione periglomerulare ed interstiziale, l'arterite necrotizzante, quando presente, sono simili nelle diverse forme, sebbene la presenza di veri granulomi interstiziali, benché relativamente rara, sia caratteristica della GPA o della EGPA, ed il riscontro di infiltrazione interstiziale eosinofila delle EGPA.

Il coinvolgimento renale nella GPA si associa ad un'infiammazione necrotizzante di tipo granulomatoso a carico delle alte e basse vie respiratorie.

L'EGPA è caratterizzata clinicamente dalla presenza di asma ed eosinofilia. Gli aspetti istologici principali sono costituiti da granulomi (presenti nel 18% dei casi), infiltrati eosinofili a livello renale (52%) e vasculite necrotizzante dei piccoli vasi (55%).

Nella MPA i principali organi coinvolti sono il rene e il polmone. In associazione al quadro di glomerulonefrite necrotizzante è spesso evidente una capillarite con necrosi fibrinoide a carico del polmone. Non si riscontrano lesioni francamente granulomatose.

La forma di GNRP rene-limitata è considerata una variante paucisintomatica della MPA.

Il gruppo di studio europeo sulle vasculiti (EUVAS – *European Vasculitis Study Group*) ha proposto una classificazione istopatologica delle vasculiti ANCA-associate basata sull'estensione e le caratteristiche delle lesioni in microscopia ottica. Questa classificazione definisce quattro categorie con diverso coinvolgimento glomerulare: focale (meno del 50% dei glomeruli colpiti), "crescentica" (più del 50% dei glomeruli con semilune cellulari o fibrocellulari), sclerotica (oltre il 50% dei glomeruli con sclerosi globale) e mista (<50% dei glomeruli colpiti, <50% glomeruli con *crescents*, <50% dei glomeruli con sclerosi globale). Le diverse classi sono state correlate con l'*outcome* renale a 1 e 5 anni e rappresentano un fattore predittivo indipendente. A 5 anni i pazienti con forma focale presentano una sopravvivenza renale del 93%, quelli con forma "crescentica" del 76% e quelli con forma sclerotica del 50%.

L'immunofluorescenza è per definizione caratterizzata dalla scarsità di depositi di immunoglobuline. È possibile il riscontro C3. In passato ritenuto aspecifico, questo rilievo sta

acquisendo dignità patogenetica. Nelle lesioni glomerulari attive sono evidenziabili depositi di fibrina.

L'esame ultrastrutturale non evidenzia depositi elettrondensi di immunocomplessi. Consente tuttavia di riconoscere alcuni aspetti morfologici caratteristici delle glomerulonefriti proliferative necrotizzanti, quali i *gap* della GBM, la rottura della capsula di Bowman e la presenza di monociti-macrofagi nelle semilune.

### **Prognosi**

Il naturale decorso delle GNRP porta all'insufficienza renale. La prognosi dipende dal grado di funzione renale all'esordio e dall'entità della proliferazione extracapillare.

Rispetto al passato la prognosi di queste glomerulonefriti è comunque migliorata potendosi avvalere di una diagnosi precoce e di un avvio tempestivo della terapia.

### **Diagnosi**

La biopsia renale, in associazione ai dati clinici e sierologici, rappresenta un elemento indispensabile per la diagnosi. L'accertamento bioptico fornisce altresì importanti informazioni prognostiche, consentendo di quantificare l'entità del danno ed il grado di attività delle lesioni, ed importanti indicazioni di approccio terapeutico.

### **Sindromi rene-polmone**

Le condizioni patologiche coinvolgenti simultaneamente i parenchimi renale e polmonare - le cosiddette sindromi rene - polmone sono numerose ([Tab. 5](#)).

La distinzione tra sindrome di Goodpasture e vasculite può essere particolarmente difficoltosa nei pazienti con doppia positività degli anti-GBM e degli ANCA e solo il quadro istopatologico renale può dirimerla.

Granulomatosi con poliangioite (GPA)
Micropoliangioite (MPA)
Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA)
LES
Crioglobulinemia mista essenziale
Vasculite IgA
Connettivite indifferenziata
Artrite reumatoide
Patologie infettive <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i></li> <li>• Polmonite comunitarie</li> </ul>

Tabella 5 - Sindromi rene-polmone.

## TERAPIA DELLE GNRP III

### Terapia di induzione della remissione

La terapia di induzione della remissione prevede l'utilizzo, in combinazione, di steroidi per os (prednisone alla dose iniziale di 1 mg/kg/die), spesso preceduti da alte dosi di metilprednisolone (7-15 mg/kg per via endovenosa per 3 giorni), immunosoppressori (Ciclofosfamide per via endovenosa alla dose di 0.5-1 g/mq/mese per 6 mesi o per via orale alla dose di 2 mg/kg/die adattato al grado di contrazione funzionale e alla risposta leucopenizzante) e, in caso di grave coinvolgimento polmonare con emorragia alveolare, plasmaferesi (5-7 procedure con scambio di almeno 1 volume plasmatico). Questo trattamento ha drammaticamente migliorato la prognosi delle GNRP in corso di vasculite ANCA-associata, sebbene una consistente percentuale di pazienti rispondano in maniera parziale o recidivino entro 3-5 anni. Tuttavia una minoranza non irrilevante di pazienti risultano refrattari alla terapia convenzionale sviluppano intollerabili effetti collaterali dose-dipendenti. Non è infrequente che i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva convenzionale sviluppino una tossicità cumulativa che aggiunge ai danni della malattia in sé gli effetti avversi delle terapie, specialmente in caso di recidiva (ciò che comporta un incremento della dose dei farmaci). Persino nei pazienti che vanno in remissione con il trattamento di induzione, la qualità della vita risulta spesso compromessa dagli effetti talora devastanti delle terapie convenzionali. L'infertilità e l'insorgenza di tumori nel paziente di giovane età (particolarmente nei trattamenti prolungati), la leucopenia e le infezioni nei soggetti anziani rendono il trattamento immunosoppressivo convenzionale poco attrattivo.

L'impiego del metotrexate, utile in assenza di coinvolgimento renale, è controindicato con valori di creatinina superiori a 1.5 mg/dl. Il micofenolato di mofetile (2-3 g/die) può rappresentare una valida opzione alternativa alla ciclofosfamide, ancorché non rappresenti il *gold standard* del trattamento di induzione.

Il Rituximab, anticorpo monoclonale chimerico geneticamente ingegnerizzato che lega il CD20, è stato inizialmente considerato come terapia opzionale delle micropoliangioiti sistemiche nel tentativo di identificare trattamenti efficaci per i pazienti refrattari o intolleranti alle terapie convenzionali. Numerosi studi aperti ne hanno documentato benefici effetti clinici quando somministrato in aggiunta ad altri immunosoppressori come terapia di escalation nelle forme refrattarie. In generale, la remissione clinica è stata ottenuta nell'80% dei casi entro 6 mesi. Questo profilo favorevole è stato confermato in uno studio retrospettivo condotto su 65 pazienti con micropoliangioite ANCA-associata refrattaria alle terapie standard in 4 centri della Gran Bretagna. Si è registrata una remissione completa nel 75% dei casi e parziale nel rimanente 23% dei pazienti. Circa il 60% dei pazienti è stato ritrattato in occasione di una recidiva. Ha risposto l'84% dei pazienti. Sulla base dei risultati di questi studi aperti sono stati disegnati due studi randomizzati controllati intesi a verificare l'efficacia del Rituximab come terapia di induzione rispetto al trattamento convenzionale con ciclofosfamide. Il RITUXVAS (Rituximab vs ciclofosfamide nella micropoliangioite con interessamento renale ANCA-associata) è uno studio randomizzato controllato condotto su 44 pazienti. I pazienti sono stati trattati con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, 4 dosi circa settimanali) + boli di metilprednisolone + 2 somministrazioni endovenose di ciclofosfamide oppure con ciclofosfamide per os per 3-6 mesi, seguito da azatioprina come terapia di mantenimento. Il tasso di remissione era simile nei 2 gruppi (75 vs 82%) e gli effetti collaterali gravi risultavano comparabili (42 vs 36%) con una mortalità del 18% in entrambi i gruppi. Il Rituximab si dimostrava bensì efficace, ma non superiore alla ciclofosfamide, e non comportava

una riduzione degli effetti collaterali. Il RAVE (Rituximab vs ciclofosfamide per pazienti con micropoliangioite ANCA-associata) è uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco di non inferiorità disegnato per testare la capacità del Rituximab di indurre una remissione nei pazienti con micropoliangioite rispetto alla ciclofosfamide. Sono stati arruolati 197 pazienti. I pazienti del braccio sperimentale venivano trattati con Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup> per 4 volte, associato a boli di metilprednisolone e steroidi a scalare gradualmente fino alla sospensione in 6 mesi senza successiva terapia di mantenimento. Quelli del gruppo di controllo venivano trattati con ciclofosfamide seguita da azatioprina come terapia di mantenimento. Il numero di pazienti con nuova diagnosi e quelli con malattia recidivante era simile nei due gruppi. La remissione è stata ottenuta nel 64 e nel 53% dei pazienti trattati rispettivamente con Rituximab e con ciclofosfamide. Il Rituximab, comparabilmente efficace alle valutazioni di *outcome*, è risultato superiore alla ciclofosfamide nell'indurre la remissione nei pazienti con malattia recidivante (67 vs 42% dei pazienti trattati rispettivamente con RTX e ciclofosfamide). Non si sono registrate differenze di effetti collaterali con l'esclusione di un più frequente riscontro di leucopenia nei pazienti trattati con ciclofosfamide.

Sulla base di questi dati il Rituximab è stato registrato come farmaco biotecnologico elettivo nel trattamento di induzione delle GPA e delle MPA.

### **Terapia di consolidamento della remissione**

La terapia di consolidamento della remissione tradizionale (definita comunemente *terapia di mantenimento*) si avvale *in primis* dell'azatioprina somministrata alla dose iniziale di 1.5-2 mg/kg/die o, in alternativa di micafenolato di mofetile (la cui comparabile efficacia nel mantenimento è oggetto di controversia). La durata del trattamento è discussa. La maggior parte degli *opinion leader* suggerisce 3 anni.

Anche il Rituximab è stato efficacemente utilizzato in schemi di mantenimento (con dosi di 0.5-1 g ogni 4-6 mesi), mostrando un'efficacia comparabile o perfino superiore all'azatioprina.

Relativamente agli effetti di lungo termine, un'ulteriore analisi a 18 mesi dello studio RAVE ha dimostrato che un singolo ciclo di Rituximab è sufficiente a mantenere i pazienti in una remissione prolungata, senza incremento degli effetti collaterali (ad includere le neoplasie) con un tasso di recidive comparabile ai pazienti in terapia di mantenimento con azatioprina. Risultati analoghi sono stati osservati nel follow-up a 24 mesi dei pazienti randomizzati nello studio RITUXVAS. Il nostro gruppo ha condotto uno studio aperto, specificamente indirizzato a valutare la durata degli effetti del Rituximab nelle micropoliangioiti con o senza fenotipo granulomatoso. Undici pazienti molto compromessi e clinicamente complessi (7 con coinvolgimento renale), intolleranti o refrattari alle terapie convenzionali sono stati trattati con 4 dosi di 375 mg/m<sup>2</sup> e 2 ulteriori dosi ad 1 e 2 mesi di intervallo senza terapia immunosoppressiva di mantenimento. Sono state osservate riduzioni significative dell'attività clinica e dei livelli di creatinina sierica e di proteinuria. Nessuno dei pazienti ha mostrato recidive nei successivi 36 mesi di osservazione.

L'efficacia del Rituximab nello stabilizzare i pazienti con vasculite ANCA-associata, particolarmente quelli con ANCA-MPO meno suscettibili al rischio di recidiva, supporta un diverso atteggiamento terapeutico nei soggetti trattati in fase di induzione della remissione con Rituximab. In questi casi alcuni autori suggeriscono il ri-trattamento solo in presenza di ri-popolamento dei linfociti CD20 e contestuale ricomparsa degli anticorpi ANCA.

## **QUESITI CLINICI**

### **Anomalie urinarie isolate possono essere la manifestazione d'esordio di una Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)?**

La presentazione clinica sotto il profilo nefrologico è nella gran parte dei casi rappresentata da una rapida contrazione della funzionalità renale, che si manifesta in un lasso di tempo variabile da pochi giorni a tre mesi, si associa nella maggior parte dei casi ad una sindrome nefritica, talora anomalie urinarie isolate, molto più raramente una sindrome nefrosica. Non eccezionalmente nella pratica nefrologica si osservano discrepanze tra presentazione clinica, occasionalmente ancillare, e compromissione istologica, più frequentemente rilevante.

### **Nel contesto di una insufficienza renale rapidamente progressiva, cosa suggeriscono manifestazioni quali astenia, brividi, febbricola, artromialgie?**

Una sintomatologia sistemica a tipo astenia, brividi, febbricola, artromialgie può precedere o essere contemporanea alle manifestazioni polmonari o renali, ma è solitamente rara e – se presente – deve suggerire la coesistenza di malattia vasculitica.

### **Quali metodi possono essere utilizzati per la ricerca di anticorpi anti-membrana basale glomerulare?**

La presenza di anticorpi anti-GBM può essere determinata sia in circolo che a livello tissutale. mediante esame in immunofluorescenza indiretta (IFI), incubando il siero del paziente con tessuto renale normale, mediante test immunoenzimatico (ELISA) con antigeni purificati o semipurificati o mediante western blotting. La ricerca in IFI è rapida ma poco sensibile con una percentuale di risultati falsi negativi che può raggiungere il 40% nei casi di titolo anticorpale basso. I test immunoenzimatici in commercio hanno una affidabilità variabile, tuttavia quelli che utilizzano substrati antigenici nativi o ricombinanti purificati sono dotati di elevata sensibilità (>95%) e specificità (>97%).

### **Quando trattare con plasmateresi una GNRP di tipo I?**

La plasmateresi, che ha lo scopo di rimuovere gli anticorpi anti-GBM circolanti e altri immunoreattanti flogogeni, è indicata nei soggetti con emorragia alveolare massiva e/o con insufficienza renale non-dialisi dipendente, e andrebbe proseguita fino a che gli anti-GBM non siano più rilevabili nel siero. Le sedute dovrebbero prevedere la rimozione di 1-1.5 volumi plasmatici con sostituzione mediante soluzione fisiologica con albumina al 5% e l'aggiunta di plasma fresco soprattutto in caso di emorragia alveolare o recenti procedure invasive, compresa la biopsia renale.

## CASO CLINICO

### Anamnesi patologica remota

- B.G. ♂ CAUCASICO, 62 AA.
- Ipertensione arteriosa.
- Diabete mellito tipo II in ipoglicemizzante orale.
- Malattia coronarica sottoposta rivascolarizzazione percutanea nel 2014.
- Disturbo bipolare tipo I.
- CKD lieve (sCr 1.4 mg/dl Maggio 2016).

### Anamnesi patologica prossima

09/06/16

Ricovero in Clinica Psichiatrica per episodio bipolare misto.

Esami bioumorali:

- **sCr 9 mg/dl, iperkaliemia ed acidosi metabolica → Trasferimento in reparto di medicina, posizionamento CVC ed avvio emodialisi in urgenza;**
- GB 17.000/mcl, Hb 8.9 g/dl, VES 120, IgG 2689 mg/dl, Protidogramma non componenti omogenee, microematuria ++, proteinuria 0.4 g/24 h;
- **pANCA (MPO) 2106 UI/l (VN 0- 20);**
- **HRCT-Torace: Reperti compatibili con vasculite polmonare.**

14/06/16

Avvio terapia steroidea con metilprednisolone 1 g ev per 3 gg seguita da prednisone 1 mg/kg/die.

21/06/16

Trasferimento in Nefrologia.

### Agobiopsia renale ([Fig. I](#), [Fig. II](#), [Fig. III](#))

23/6/16

- Glomerulonefrite proliferativa extracapillare.
- Crescents floridi 40% - glomerulosclerosi 26%.
- Vasculite necrotizzante vasi di medio calibro.
- Infiltrato linfoplasmacellulare interstiziale.
- Immunoistochimica negativa per igs e fattori complementari.

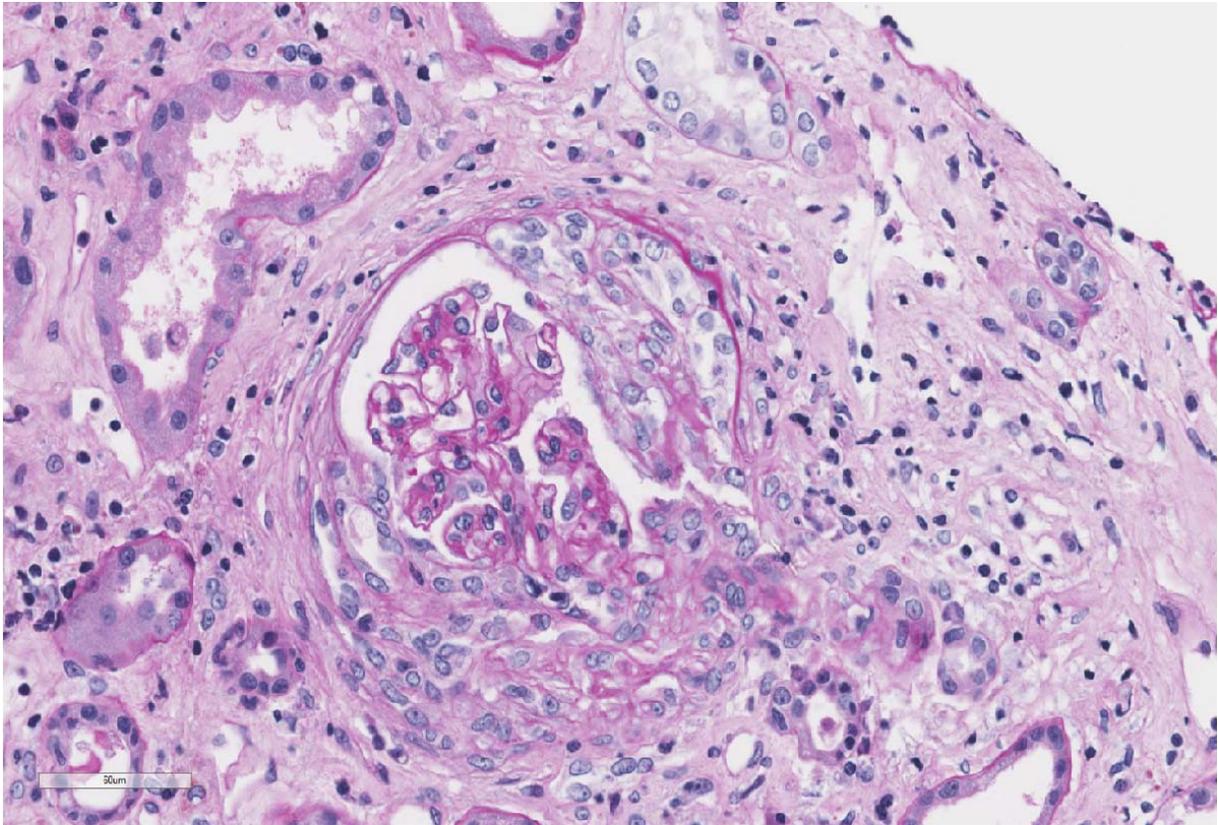


Figura 1 - Semiluna epiteliale florida con fibrina.

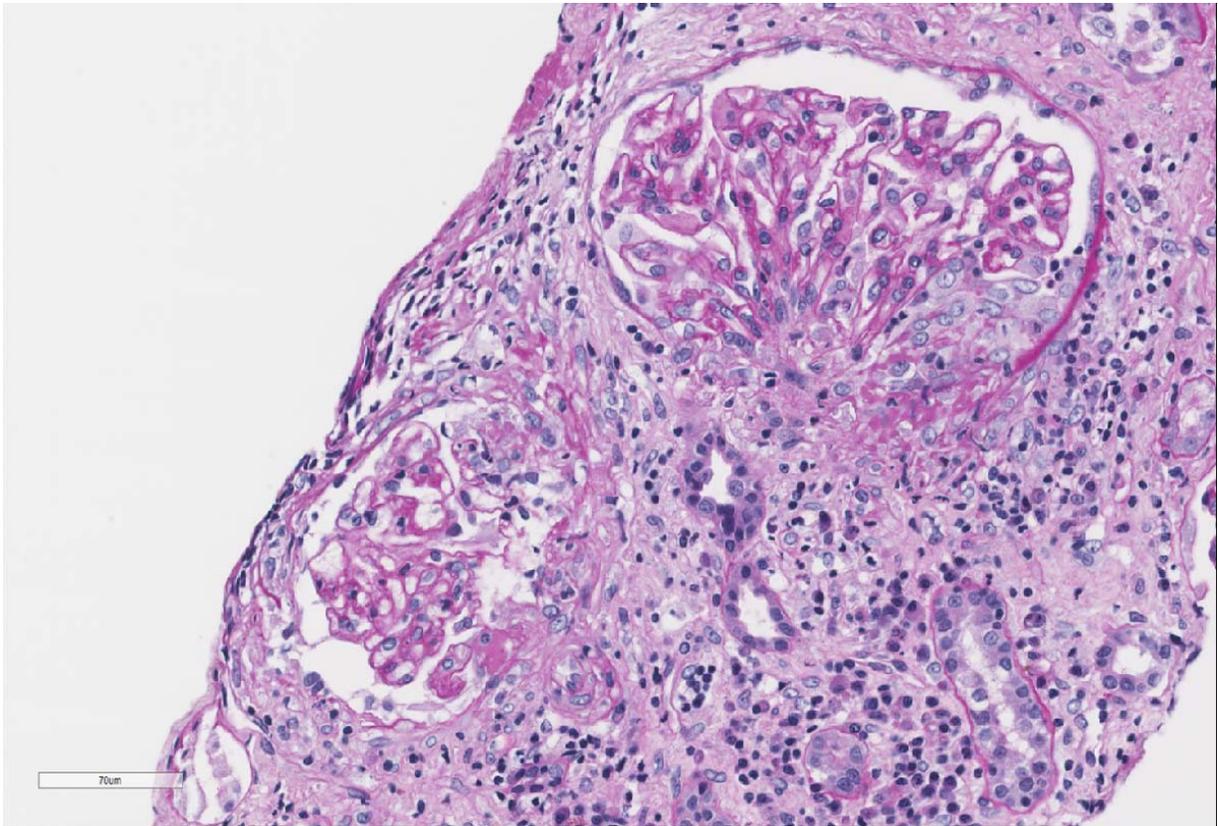


Figura II - Semilune epiteliali floride con accumuli di fibrina nelle semilune.

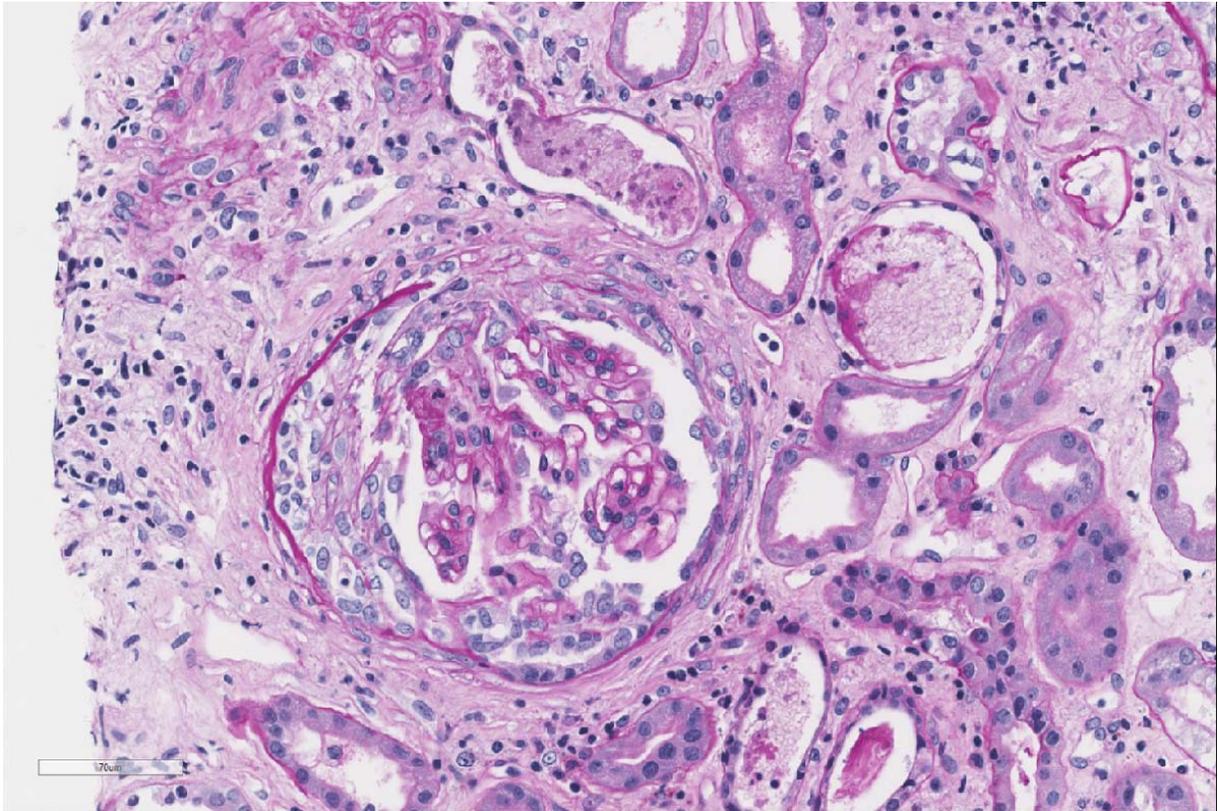


Figura III - Semiluna epiteliale florida e tubuli con cilindri eritrocitari.

### Interessamento sistemico

- ELETTRONEUROGRAFIA: segni di **gravissima sofferenza polineuropatica** sensitivo-motoria agli arti inferiori ad impronta assonale.
- HRCT-TORACE: **sfumati addensamenti parenchimali**.
- BVAS SCORE v3 (Birmingham Vasculitis Activity Score) «PRIMA VALUTAZIONE»: **23**.
- LINFOCITI B CD20+ basali: 20%.

Terapia con RTX in pz con GPA ed MPA ([Tab. I](#)).

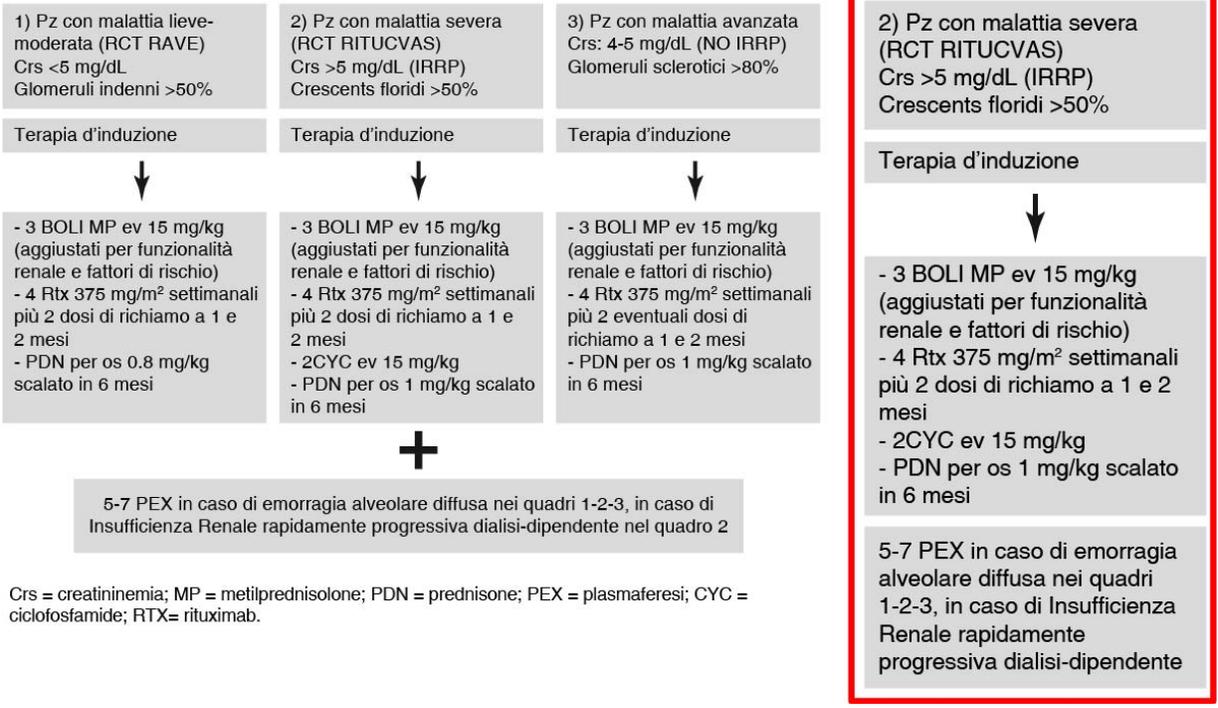


Tabella I - Terapia con RTX in pz con GPA ed MPA.

**Trattamento**

- Prosecuzione prednisone 1 mg/Kg/die (già eseguiti 3 boli metilprednisolone 15 mg/Kg).
- Rituximab 2 somministrazioni 1 gr a distanza di 14 gg + 1 sommin. 500 mg dopo 1 mese.
- 8 sedute di plasmateresi alternate all'emo-dialisi.
- Ciclofosfamide 2 somministrazioni 500 mg ev a distanza di 2 settimane.
- Andamento funzionalità renale (Crs) (Fig. IV).

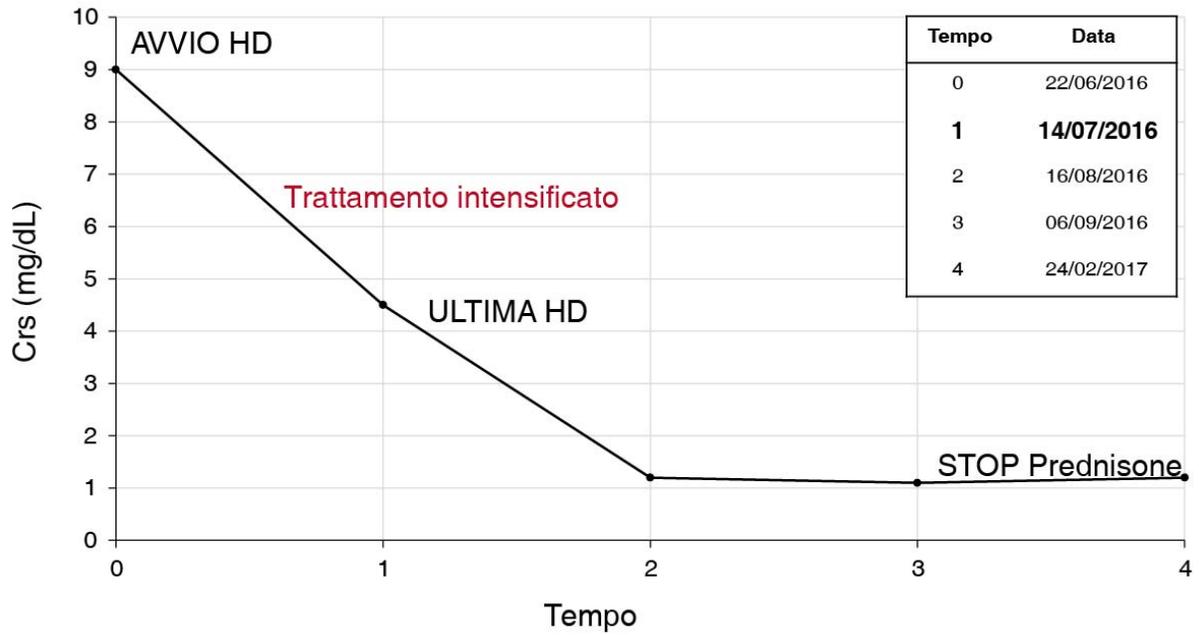
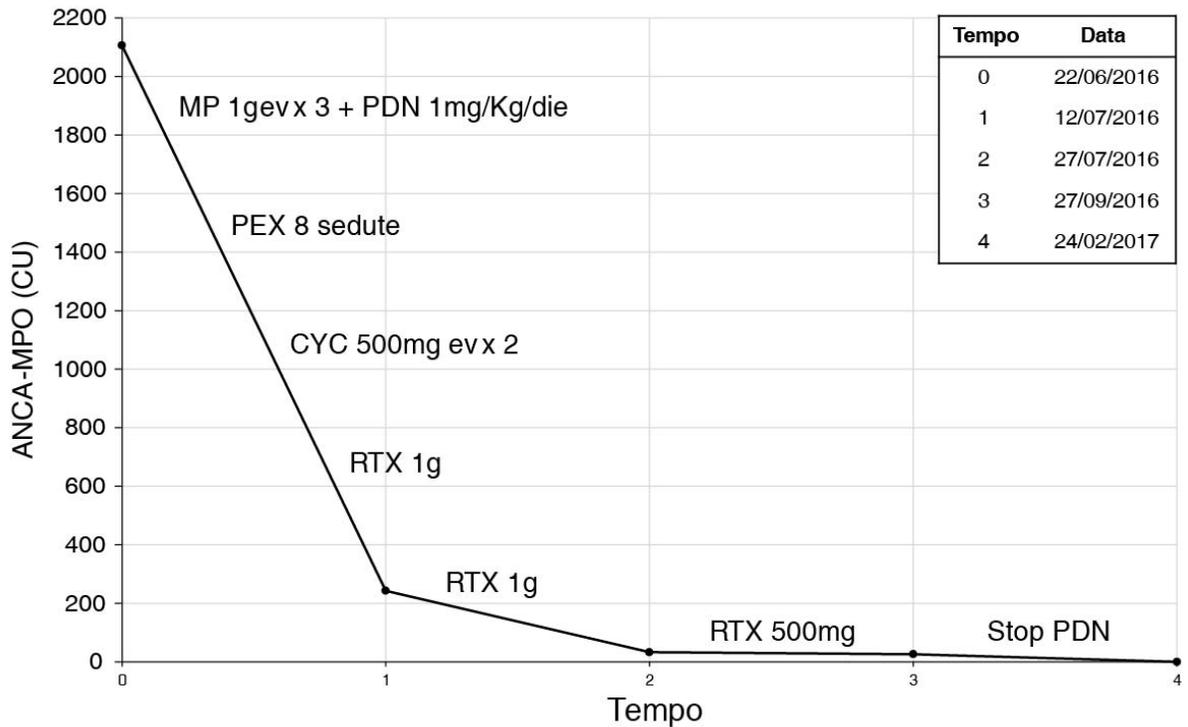


Figura IV - Andamento funzionalità renale (CrS).

- Andamento titolo ANCA-MPO ([Fig.V](#)).



MP= metilprednisolone; PDN= prednisone; PEX= plasmateresi; CYC= ciclofosamide; RTX= rituximab.

Figura V - Andamento titolo ANCA-MPO.

- Andamento CD20+ (%) ([Fig.VI](#)).

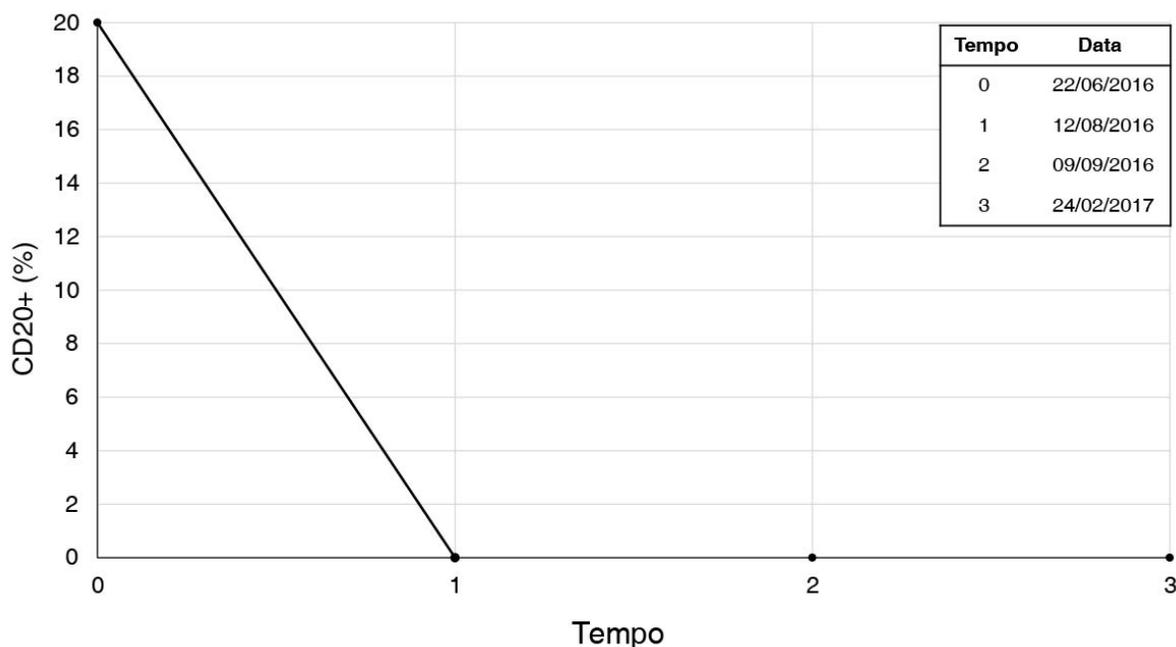


Figura VI - Andamento CD20+ (%).

### Decorso clinico

- Peggioramento del **quadro psichiatrico** concomitante ad avvio terapia steroidea ad alte dosi, con necessità di numerosi aggiustamenti terapeutici.
- Aggravamento del **diabete mellito** che ha transitoriamente richiesto terapia insulinica.
- Periodo di transitoria e severa **ipertensione** a fronte di esami colturali, ematochimici e strumentali negativi per patologia infettiva, regredito con la sospensione transitoria degli anti psicotici.

16/8/2016

Dimissioni

- Discrete condizioni generali, apiretico, quadro psichiatrico e metabolico ben controllato ([Tab. II](#)).

Funzionalità renale	<b>Crs 1.3 mg/dl</b>
ANCA-MPO	<b>33 CU (VN 0-20)</b>
Linfociti B CD20+	<b>0%</b>
HRTC-torace	<b>Non lesioni parenchimali</b>
BVAS score v3 "persistenza"	<b>6</b>

Tabella II

- Trasferimento in struttura di Riabilitazione I livello.

21/02/2017

Ricovero in nefrologia per puntualizzazione ([Tab. III](#)).

Funzionalità renale	<b>Crs 1.2 mg/dl</b>
ANCA-MPO	<b>Assenti</b>
Linfociti B CD20+	<b>0%</b>
Proteinuria	<b>130 mg/24h</b>
Microematuria	<b>Minima</b>
Hb	<b>13.4 g/dl</b>
HRTC-torace	<b>Lieve interstiziopatia fibrosante</b>
Elettroencefalografia	<b>Coinvolgimento vasculitico in riduzione</b>
BVAS score v3 “persistenza”	<b>3</b>

Tabella III

**22/2/17**

**2° Agobiopsia renale ([Fig. VII](#), [Fig. VIII](#), [Fig. IX](#), [Fig. X](#))**

- Lesioni sclerotiche globali (17%).
- Discreta fibrosi interstiziale.
- Non più evidenti lesioni proliferative extracapillari ed aspetti di vasculite necrotizzante.
- A 10 mesi dall'esordio persistenza di remissione completa clinica, laboratoristica ed istologica.
- Dal sesto mese nessuna terapia di mantenimento.
- Monitoraggio semestrale MPO-ANCA, CD20+.
- Terapia di mantenimento con Rtx in caso di comparsa di segni clinici o laboratoristici di recidiva.

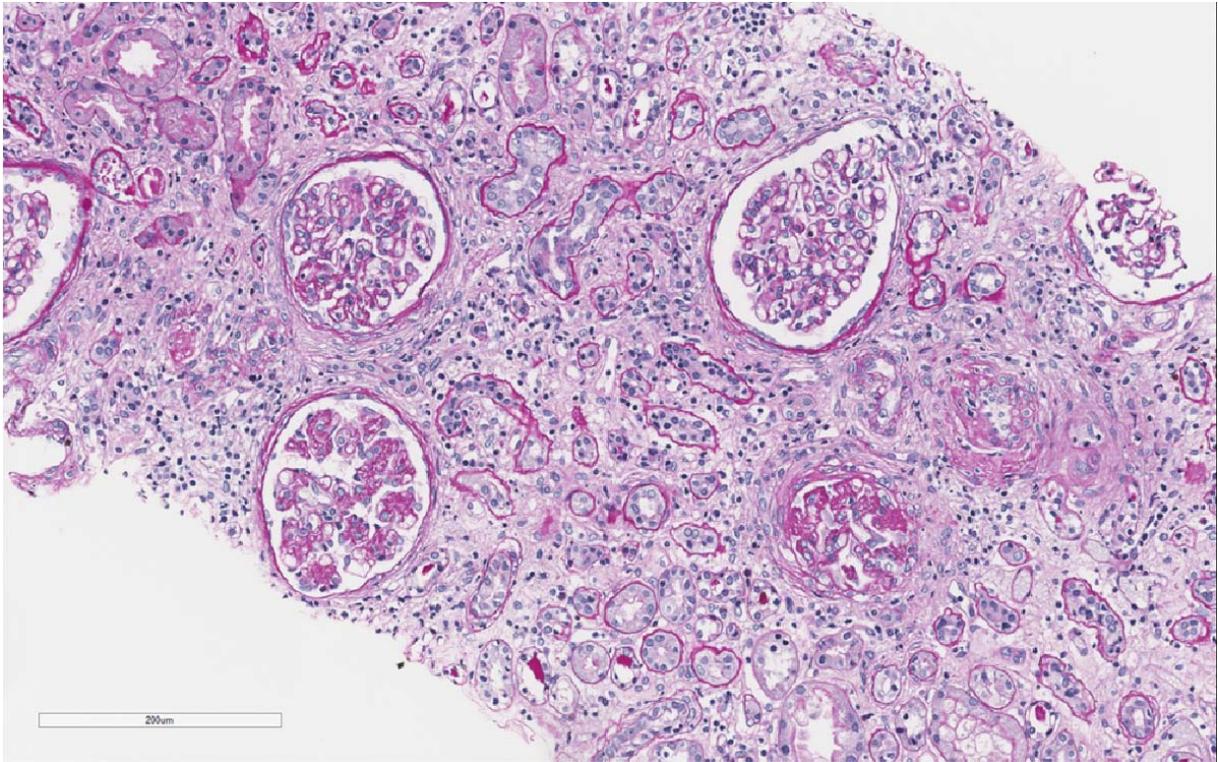


Figura VII - Glomerolo sclerotico, glomeruli collassati, atrofia tubulare

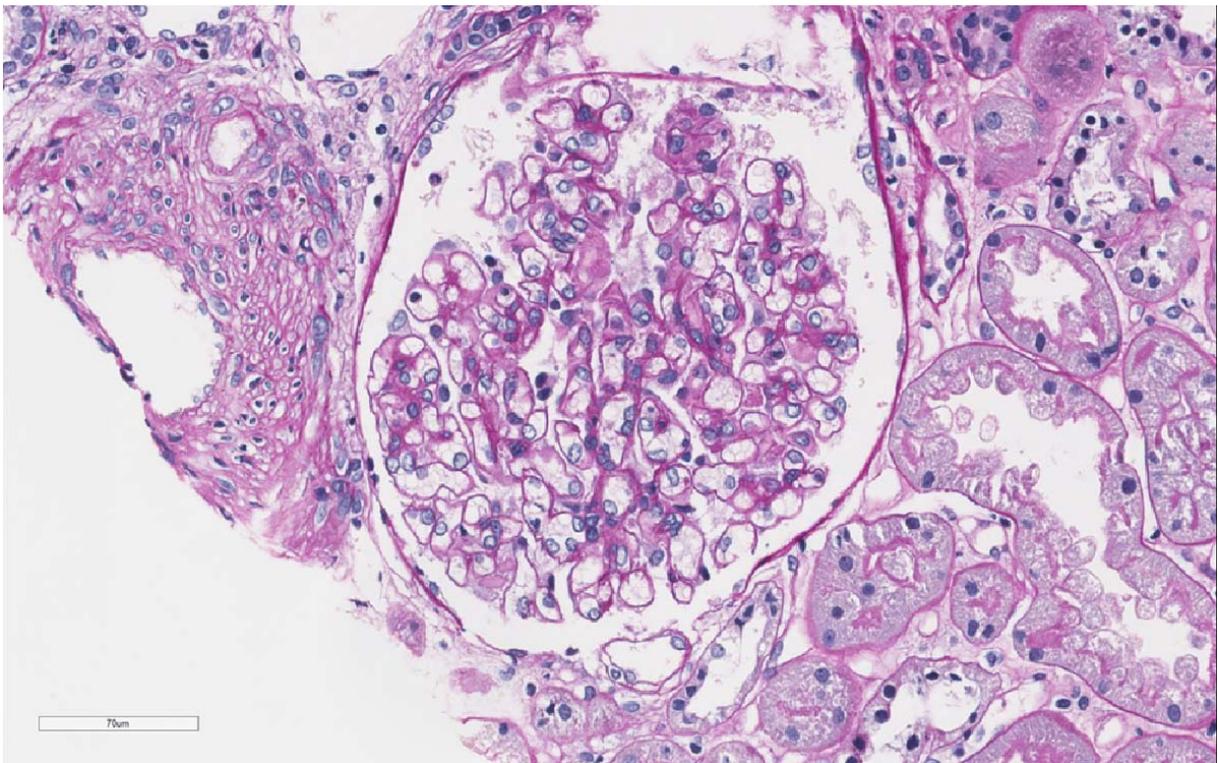


Figura VIII - Glomerulo normale.

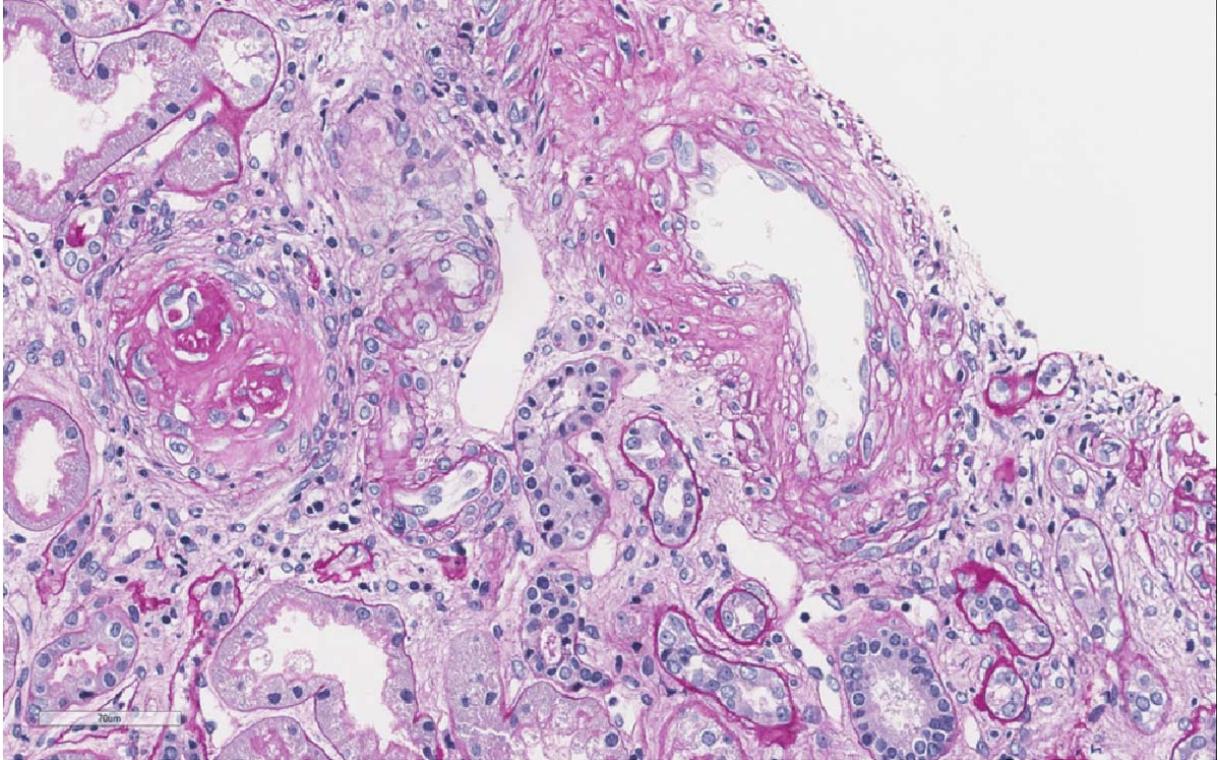


Figura IX - Glomerulo sclerotico e vaso con fibrosi intimale

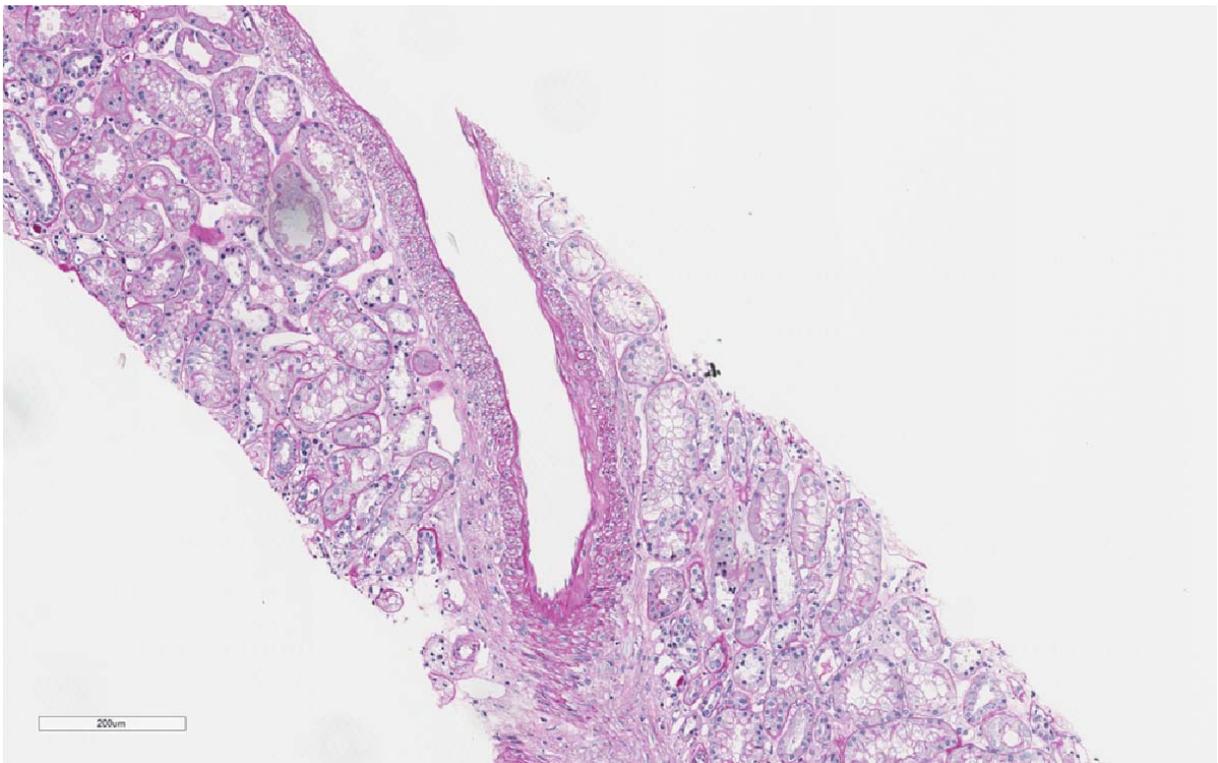


Figura X - Vaso con fibrosi intimale. Assenza di segni di vasculite.

## BIBLIOGRAFIA

- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA- associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010; 1: 1628-36.  
*Una revisione fondamentale dei quadri istopatologici caratterizzanti le diverse forme di vasculite idiopatica sistemica.*
- Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. Nat Rev Nephrol. 2009; 5: 313-8.
- Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. Nat Rev Rheumatol. 2016; 12: 570-9.  
*Una rivisitazione dell'impatto clinico del pattern sierologico ANCA.*
- Couser WG. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanism, and therapy, Am J Kidney Dis, 1988; 11: 449-464.
- Cui Z, Zhao MH. Advances in human anti-glomerular basement membrane disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 697–705.  
*Recenti acquisizioni delle sindromi da anticorpi anti-membrana basale.*
- Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. GoodpasturÈs disease: a report of ten cases and a review of the literature. Autoimmun Rev 2013; 12: 1101–1108.
- Elia F, Pagnozzi F, Laface B, et al. A victim of the Occam's razor. Intern Emerg Med. 2013; 8: 767-8.  
*Approccio terapeutico innovativo al trattamento della Sindrome di Goodpasture.*
- Ferrario F, Vanzati A, Pagni F. Pathology of ANCA-associated vasculitis. Clinical and experimental nephrology. 2013; 17: 652-658.
- Greenhall GHB, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis?. Clin Kidney J. 2015; 8: 143-150.
- Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of GoodpasturÈs disease (anti-GBM). J Autoimm 2014; 48-49: 108-112.
- Jennette JC, Falck RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65 : 1-11.  
*Rivisitazione della classificazione delle vasculitis.*
- Kattah AG, Fervenza FC, Roccatello D. Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases. Autoimmun Rev. 2013; 12: 854-9.
- Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. Autoimmun Rev. 2017; 16: 633-643.
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. Autoimmunity Reviews. 2014; 13: 723-729.  
*L'importanza fondamentale dell'intervento terapeutico tempestivo nelle glomerulonefriti rapidamente progressive.*
- Mouthon L, Dunogu B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). J of Autoimmunity. 2014; 48: 93-103.
- Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. N Engl J Med 2010; 363: 343–354.
- Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et Al. Long-term effects of rituximab added to cyclophosphamide in refractory patients with vasculitis. Am J Nephrol. 2011; 34: 175-80.
- Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. Autoimmunity Reviews. 2013; 12: 477-82.
- Tarzi RM, Cook HT, Pusey CD. Crescentic glomerulonephritis: New aspects of pathogenesis. Seminars in Nephrology. 2011;31: 361-369.
- Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. Kidney Dis (Basel). 2016; 1: 205-15.

## **ABBREVIAZIONI**

**ANCA:** anticorpi anti citoplasma dei neutrofili

**DLCO:** Diffusion Lung CO - capacità di diffusione del monossido di carbonio

**EGPA:** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Granulomatosi Eosinofila con Poliangoite -  
Sindrome di Churg-Strauss

**ELISA:** Enzyme Linked Immunosorbent Assay - test immunoenzimatico

**GBM:** glomerular basement membrane - membrana basale glomerulare

**GNRP:** glomerulonefriti rapidamente progressive

**GPA:** Granulomatosis with polyangiitis - Granulomatosi con Poliangoite - Malattia di Wegener

**HRCT:** high resolution computed tomography - TC ad elevata risoluzione

**IFI:** immunofluorescenza indiretta

**MPA:** microscopic polyangiitis - Poliangoite Microscopica

**MPO-ANCA:** ANCA anti-mieloperossidasi

**PR3-ANCA:** ANCA anti serinproteinasasi 3

**VAA:** vasculiti ANCA-associate