

Giornale Italiano di Nefrologia

Ottobre
2017
Anno 34
Vol. S70



L'innovazione, in nefrologia, è per la persona

58° CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA
RIMINI 4-7 OTTOBRE 2017

PO203

Nefrologia clinica

Vasculiti ANCA associate (AAV) con presenza di indicatore sierico di attivazione della via alterna del complemento: valutazione degli outcomes.

Autori: Montalto J (1), Carlassara L (1), Zubani R (1), Sottini L (2), Marega A (3), Moriggi M (4), Tardanico R (5), Gregorini G (1), Cancarini G (1)

Affiliazione: (1) UO Nefrologia-Presidio di Brescia-ASST degli Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia. (2) UO Nefrologia-Presidio Ospedaliero S. Chiara-Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Ospedale di Trento. (3) UO Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale-Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine. (4) Struttura complessa di Nefrologia e Dialisi-ASST di Bergamo Ovest-Treviglio. (5) UO Anatomia Patologica-Presidio di Brescia-ASST degli Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia

Introduzione: La possibilità di attivazione della via alterna del complemento (cAP) nelle AAV è stata recentemente documentata sia in modelli animali che nella patologia umana. E' associata a microangiopatia di severità variabile. L'attivazione della cAP nelle AAV sarebbe un fattore indipendente di ridotta sopravvivenza del rene e del paziente.

Scopo del lavoro: Descrivere in dettaglio tre casi clinici da noi osservati di AAV con attivazione della cAP. Confrontare nei pazienti con AAV e coinvolgimento renale osservati negli ultimi 10 anni l'outcome (sopravvivenza dei pazienti e renale) tra il sottogruppo che presentava all'esordio della malattia valori ridotti di C3 (indicatore di attivazione della cAP) e il sottogruppo che presentava valori normali di C3.

Paziente 1: M 30 anni. **2003-2005:** trattamento per orticaria cronica **2007:** sCr 1.8 mg/dL, quadro urinario nefritico, ANCA anti-MPO+, alla biopsia renale (BR) glomerulonefrite proliferativa extracapillare necrotizzante (NCGN). Terapia: corticosteroide (GC), ciclofosfamide (CYC) → azatioprina (AZA). **2015:** quadro urinario negativo, sCr 3 mg/dl. **2015-2016:** rapido peggioramento della funzione renale, ipertensione severa, segni di microangiopatia e necessità di HD cronica (**03/2016**). Fin dal 2003 C3 costantemente ridotto (media 77 mg/dL).

Paziente 2: F 48 anni. **2000:** quadro urinario nefritico, sCr 2.2 mg/dL, ANCA anti-MPO+, alla BR NCGN. Terapia: GC e CYC → GC e AZA con stabilità del quadro renale. **10/2016:** ricomparsa di microematuria e proteinuria ed incremento sCr. **Negli ultimi due mesi** comparsa di macroematuria e rapido peggioramento della funzione renale fino all'uremia terminale con necessità di HD. Contemporaneamente documentati ridotti livelli di C3 (media 58 mg/dL) e anemia microangiopatica. Sottoposta a BR contestualmente a enucleoesezione di neof ormazione renale: danno tubulo-interstiziale evoluto, NCGN con isolato deposito mesangiale a granuli di C3 +++, sdoppiamento delle membrane basali con trombi occasionali compatibili con microangiopatia trombotica (*Figura 1*)

Paziente 3: F 47 anni. **2007:** gravidanza complicata da IUGR. **2008-2014:** sCr 1 mg/dl, microematuria isolata, nicturia. Nel **09/2016** ricovero per insufficienza renale severa con quadro urinario nefritico, ANCA anti-MPO+. Terapia: GC ev/os, CYC, Rituximab e plasmaferesi. Riscontro di consumo del C3 (media 75 mg/dL) e anemia microangiopatica. Non recupero della funzione renale, inizio di HD cronica.

Tra i pazienti con AAV e coinvolgimento renale osservati negli ultimi 10 anni solo 59 disponevano dei valori di C3 e C4 al momento della diagnosi prima di ogni terapia specifica. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: 7 pazienti (12%) con C3 ridotto (<80.0 mg/dL, media 72.8±7.0 [65.8-79.8] mg/dL), tutti anti-MPO+; 52 pazienti con C3 normale (media 120.2±7.8 [112.4-127.9] mg/dL), di cui 37 anti-MPO+ (63%) e 15 anti-PR3+ (25%). Il consumo di C3 non risultava significativamente associato ad una specificità ANCA (MPO-ANCA/PR3-ANCA). Abbiamo analizzato l'associazione tra i livelli di C3 sierico e sopravvivenza del paziente e renale (*Figura 2*). I pazienti con C3 ridotto mostrano una tendenza a una maggiore mortalità rispetto a quelli con C3 normale (mortalità 29% vs 17%) senza una differenza statisticamente significativa (Logrank test p=0,862), mentre la sopravvivenza renale non è differente nei due gruppi di pazienti (Logrank test p=0,119). L'impatto dei valori ridotti di C3 sulla sopravvivenza renale e del paziente in popolazioni con AAV è stato valutato in letteratura da tre studi (*Tabella 1*). In tutte le tre casistiche i valori di C3 ridotti sono associati ad una peggiore prognosi renale ed in 2 su 3 gruppi ad una ridotta sopravvivenza dei pazienti. Solo in uno studio veniva rilevata una associazione significativa tra ridotti valori di C3 e specificità degli ANCA antiMPO.

Conclusioni: la nostra esperienza sembra suggerire che l'attivazione della cAP nelle AAV diventa clinicamente evidente solo in alcuni pazienti, punta dell'iceberg di questo fenomeno. I dati della letteratura ed in parte i nostri dati preliminari che mostrano nelle AAV un'associazione tra segni di attivazione di cAP e peggiore prognosi sia per il rene che per il paziente suggeriscono che questo processo sia in atto a livello subclinico in molti pazienti. Per tale motivo i segni di attivazione di cAP dovrebbero essere attentamente

269

ricercati in tutti i pazienti con AAV sia all'esordio che durante il follow-up.

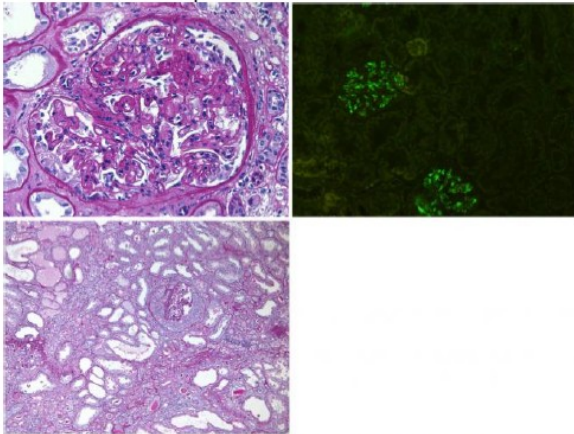


Figura 1: in alto a sinistra, aspetto da microangiopatia trombotica; in alto a destra, IF con antisiero per C3; in basso, proliferazione extracapillare

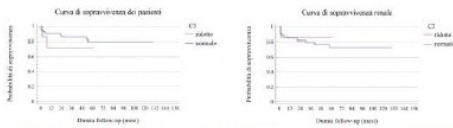


Figura 2: associazione tra C3 e sopravvivenza del paziente e renale

	U.O. di Nefrologia e Piedi Caldi di Brescia	U.O. di Nefrologia Ospedale Universitario di Parma	Bellison Hospital, Royal Medical Center	Nephrology Department, University Hospital of Angers
Casi (N)	12	35	20	9
Ulivello di C3 ad ANCA specificità PR3/MPG	nessuna associazione	nessuna associazione	↓ C3 associato a ANCA MPG	nessuna associazione
Ulivello di C3 e sopravvivenza renale	nessuna associazione	↓ C3 associato a ridotta sopravvivenza renale	↓ C3 associato a progressione e DOP	C3 nella fascia bassa del range di normalità associato a ridotta sopravvivenza renale
Ulivello di C3 e sopravvivenza del paziente	tendenza a maggior mortalità con ↓ C3	tendenza a ridotta sopravvivenza con ↓ C3	↓ C3 associato a tutte le cause di morte	C3 nella fascia bassa del range di normalità associato a ridotta sopravvivenza

Tabella 1: confronto con le casistiche della letteratura