

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

PO184

Nefrologia clinica

Mancata ripopolazione dei B linfociti periferici dopo un singolo ciclo di Rituximab in pazienti con vasculite ANCA associata (AAV) all'esordio mai esposti in precedenza a farmaci immunosoppressivi

Autori: Gregorini Gina (1), Salviani Chiara (1), Jeannin Guido (1), Zubani Roberto (1), Cancarini Giovanni (1)
Affiliazione: (1) UO Nefrologia - Presidio di Brescia - ASST degli Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia

Introduzione:

In pazienti con vasculite ANCA associata (AAV), la prolungata deplezione dei linfociti B dopo terapia con Rituximab è stata in genere osservata in pazienti con un precedente trattamento con ciclofosfamide, in pazienti in terapia contemporanea con altri immunosoppressori od in pazienti sottoposti a ritrattamento con Rituximab ad intervalli fissi.

Scopo:

Riportiamo la nostra esperienza di deplezione prolungata dei linfociti B indotta da un singolo ciclo di Rituximab in pazienti con AAV all'esordio, mai esposti in precedenza a farmaci immunosoppressivi.

Materiali e metodi:

Per questo studio abbiamo considerato pazienti con le seguenti caratteristiche:

- nuova diagnosi, non eseguiti trattamenti immunosoppressivi precedenti
- somministrazione di un solo ciclo di Rituximab all'induzione
- non utilizzo di terapie immunosoppressive concomitanti ad eccezione di eventuale plasmaferesi e boli di steroide all'induzione e steroide per la terapia di mantenimento
- minimo follow-up di 18 mesi
- mancata ripopolazione dei linfociti B, definita come la presenza di un numero di linfociti B <10 cellule/ μ l, all'ultima valutazione clinica

La conta dei linfociti B veniva effettuata in tutti i pazienti, ad ogni controllo ambulatoriale, mediante citometria a flusso a 6 colori (Beckman Coulter Navios®).

Risultati:

Dei 53 pazienti selezionati (45 MPA, 7 GPA, 1 EGPA) con nuova diagnosi di AAV, mai sottoposti precedentemente a terapia immunosoppressiva, trattati con singolo ciclo Rituximab ed con un follow-up minimo della durata di 18 mesi, 30 pazienti (57%) presentavano all'ultimo controllo una conta cellulare di linfociti B \leq 10/ μ l. La popolazione selezionata aveva un'età media elevata con una predominanza di MPA e di positività P-ANCA anti-MPO. Il coinvolgimento renale con un'insufficienza renale grave era presente all'esordio nell'87% dei pazienti.

All'ultimo follow-up il 93% dei pazienti era vivo, 2 pazienti erano deceduti: uno per morte improvvisa in corso di infezione da virus influenzale ed il secondo per sepsi associata all'accesso vascolare per emodialisi. Tra i pazienti vivi 4 hanno raggiunto un'insufficienza

renale terminale; i restanti pazienti presentavano una creatininemia media di $1,8 \pm 0,7$ mg/dl; solo 3 pazienti hanno avuto una recidiva renale. Nel 73% dei pazienti è stata documentata una negativizzazione degli ANCA dopo un tempo medio di 3,9 mesi. In 11 pazienti (37%) è stata osservata una persistente ipogammaglobulinemia (\leq 6 g/l). L'analisi statistica ha evidenziato che i pazienti con ipogammaglobulinemia avevano una più severa insufficienza renale rispetto a quelli con conservati livelli di gammaglobuline (creatinemia $4,8 \pm 2,3$ mg/dl vs $3,5 \pm 2,6$ mg/dl, $p=0,0129$). Non è stata identificata alcuna correlazione tra ipogammaglobulinemia e dose cumulativa di Rituximab, terapia di induzione con boli di steroide o plasmaferesi o dose di steroide per il mantenimento, età, ultima conta di CD3 e CD4.

I principali dati clinici di questi pazienti al momento del ricovero e all'ultimo follow-up sono riportati nelle Tabelle 1 e 2.

Conclusioni:

Nella nostra popolazione di pazienti con età avanzata e con prevalenza di MPA anti-MPO+ un singolo ciclo di Rituximab ha indotto una deplezione prolungata dei linfociti B. Un sottogruppo di pazienti ha sviluppato una persistente ipogammaglobulinemia. Né la deplezione dei linfociti B, né la ipogammaglobulinemia sembrano avere avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti. Questo regime di trattamento con Rituximab ha prodotto una remissione stabile associata a negativizzazione degli ANCA in una alta percentuale dei pazienti.

Il riscontro di una persistente deplezione di B linfociti, associata a una remissione clinica stabile e a una negativizzazione degli ANCA suggeriscono la necessità di mettere in discussione, in pazienti con queste caratteristiche, l'opportunità di effettuare cicli ripetuti con Rituximab.

Caratteristiche popolazione al baseline	
Numero di pazienti	30
Età alla diagnosi, anni (media \pm SD, range)	71 \pm 10 (38-85)
Maschi/Femmine, n (%)	14/16 (47-53)
Diagnosi MPA/GPA, n (%)	27/3 (90/10)
Anti-MPO+/anti-PR3+, pz (%)	23/7 (77/23)
Creatinemia, mg/dl mediana (range)	3,9 (1,0-9,2)
eGFR MDRD, ml/min mediana (range)	15 (6-58)
Boli di metilprednisolone*, pz (%)	8 (27)
Plasmaferesi*, pz (%)	10 (33)
*trattamento aggiuntivo all'esordio della malattia	
Dati all'ultimo follow-up	
Follow-up, mesi (media \pm SD)	38,7 \pm 16,0
Sopravvivenza pazienti, n (%)	28 (93)
ESRD, n (%)	4 (13)
Creatinemia mg/dl (media \pm SD)	1,8 \pm 0,7
eGFR MDRD ml/min, mediana (range)	1,8 \pm 0,7
ANCA:	
Negativi, n (%)	22 (73)
Mesi inizio terapia \rightarrow negativizzazione (mediana, range)	3,9 (0,3-38,4)
Remissione stabile, n (%)	27 (90)
Recidiva di malattia, n (%)	3 (10)