

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

PO169

Nefrologia clinica

Varianti della malattia da anticorpi anti-GBM (mAbGBM): malattia renale da anticorpi anti-GBM in assenza di anticorpi circolanti

Autori: Carlassara Lucrezia (1), Tardanico Regina (2), Bracchi Martina (3), Colturi Carla (4), Zubani Roberto (1), Gregorini Gina (1), Cancarini Giovanni (1)

Affiliazione: 1) U.O. Nefrologia - Presidio di Brescia - ASST degli Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia 2) U.O. Anatomia Patologica - Presidio di Brescia - ASST degli Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia 3) U.O. Dialisi - Ospedale di Chiari 4) U.O. Nefrologia - Ospedale di Sondrio

Introduzione: La diagnosi di mAbGBM si basa generalmente sul riscontro di anticorpi (Ab) sierici anti-GBM. Nell'evenienza di un test ELISA negativo si esclude la patologia. Tuttavia in letteratura sono stati descritti diversi casi clinici di mAbGBM in assenza di Ab circolanti (sieronegativa) nei quali la diagnosi è stata posta con la biopsia renale (BR).

Scopo: Descrizione di 4 casi clinici di mAbGBM sieronegativa seguiti presso il nostro Centro. Revisione della letteratura riguardante la mAbGBM sieronegativa.

Paziente 1: donna di 19 anni ricoverata dopo 2 settimane di febbre per dolore al fianco e macroematuria. Riscontro di peggioramento della funzione renale, leucocitosi, anemia. Rx torace negativo. Sierologia per l'autoimmunità negativa, inclusi ANCA e Ab anti-GBM. Alla BR riscontro di semilune cellulari, necrosi segmentale e colorazione lineare per IgG all'immunofluorescenza (IF). Sottoposta a terapia immunosoppressiva per un anno, ha raggiunto una remissione completa e stabile. Al 7° anno di follow-up presentava una clearance della creatinina (Clcr) 99ml/min.

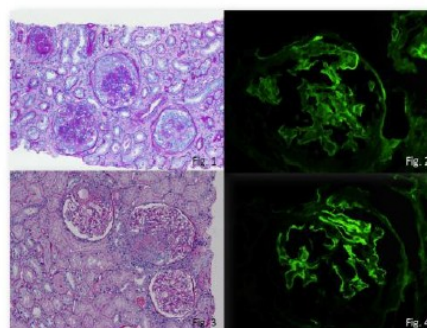
Paziente 2: uomo di 46 anni ricoverato in rianimazione per insufficienza respiratoria acuta rapidamente ingravescente, emottisi, IRA con sindrome nefritica. Immediatamente iniziate ventilazione invasiva e CVVH. Indagini per l'autoimmunità ripetutamente negative, inclusi ANCA e Ab anti-GBM. Veniva intrapresa terapia steroidea con rapido miglioramento dell'insufficienza respiratoria. Alla BR (Fig. 1 e 2), eseguita 20 giorni dopo l'ingresso (paziente ancora emodialisi dipendente), presenza di semilune, necrosi segmentale e colorazione lineare per IgG all'IF. Veniva trattato con plasmateresi, steroide e ciclofosfamide (CYC). Al 16° mese di follow-up: Clcr 28ml/min.

Paziente 3: donna di 57 anni ricoverata per anasarca, sindrome nefrosica severa ed ematuria nel contesto di un'insufficienza renale rapidamente progressiva. Ricerca di ANCA e Ab anti-GBM negativa. Alla BR riscontro di GN membranosa (GNM) con sovrapposte semilune, necrosi del flocculo e colorazione lineare per IgG all'IF. Negativo il test per gli Ab anti-PLA2R. Veniva iniziata una terapia immunosoppressiva con boli steroidei e CYC. All'esclusione di una possibile origine paraneoplastica della GNM riscontro di una neoplasia endometriale. Sospesa la CYC, la paziente veniva sottoposta a isterectomia e chemioterapia adiuvante. Al 7° mese di follow-up: Clcr 50ml/min.

Paziente 4: donna di 65 anni con diagnosi di GPA nel 1999, in completa remissione da molti anni, senza danno d'organo. In terapia solo con basse dosi di steroide (20mg/sett) per il recente riscontro di condiloma genitale HPV-associato. Ricoverata per piresia, consolidamento polmonare e nefrite con funzione renale conservata. Alla broncoscopia e al BAL non emorragie o infezioni in atto. ANCA ripetutamente negativi all'ELISA, isolata positività 2+ c-ANCA all'IFI. Alla BR (Fig. 3 e 4) semilune focali, glomerulonefrite necrotizzante e all'IF colorazione lineare per IgM e presenza di restrizione per le catene leggere λ . Ricerca degli Ab anti-GBM negativa. Elettroforesi, immunofissazione e catene leggere sierio/urine negative per componenti monoclonali. Veniva trattata con steroide (1mg/Kg) e Rituximab. Al 3° mese di follow-up: Clcr 95ml/min.

Letteratura: In letteratura sono stati segnalati 43 casi clinici di mAbGBM sieronegativa con mancato riscontro di Ab anti-GBM circolanti ma presenza alla biopsia renale/polmonare di deposizione lineare di immunoglobuline all'IF. Questa variante della mAbGBM può presentarsi isolata, associata alla presenza di ANCA (pazienti definiti doppi positivi), sovrapposta a GNM, associata a restrizione delle catene leggere, con Ab anti-GBM di classe IgG(variante piú tipica) ma anche IgM o IgA, paucisintomatica, o con un quadro esclusivo di coinvolgimento polmonare o renale. In Tabella sono riportati gli articoli che abbiamo ritenuto piú significativi.

Conclusioni: Alla luce delle sempre maggiori evidenze di varianti della mAbGBM non è possibile escludere una mAbGBM sieronegativa solo attraverso un risultato negativo al test ELISA per gli Ab anti-GBM. Una mAbGBM sieronegativa può essere presente anche in pz con vasculite ANCA positiva ("doppio positivo istologico") pertanto, qualora l'andamento della vasculite ANCA positiva in risposta alla terapia non sia quello atteso, è necessaria l'esecuzione della biopsia renale che, in questo contesto, è l'unica opzione per una diagnosi corretta di mAbGBM.



Paziente 2: Fig. 1: ottica: proliferazione mesangiale ed extracapillare, semilune, atrofia tubulare, focali cilindri eritrocitari e fibrosi interstiziale (PAS, 100x). Fig. 2: IF: colorazione lineare per IgG (400x). Paziente 4: Fig. 3: ottica: semilune focali e necrosi glomerulare (PAS, 100x). Fig. 4: IF: colorazione lineare per IgM.

Letteratura piú significativa per mAbGBM sieronegativa					
Articoli	Pz aGBM -	Pz ANCA +	Polmone coinvolto	sCr esordio, mg/dl	Peculiarità cliniche o istologiche
Seliana AD et al, 2002	3	1	2	1.3-3.3	Biosensor system per ricerca di Ab anti-GBM
Serisier DJ et al, 2006	3	0	3	<1.2	Pz fumatori o esposti a solventi. Emorragia polmonare massiva, minimo coinvolgimento renale.
Besford AW et al, 2011	1	0	0	2.84	Nefropatia membranosa associata a semilune.
Batal I et al, 2014	2	0	1	2.6-3.2	Pz fumatori. Glomerulosclerosi nodulare non diabetica.
Wiroon et al, 2014	2	2	2	3.5-3.9	Sdr pneumo-renale, colorazione lineare della GBM all'IF nel contesto di vasculite ANCA+
Nasr et al, 2017	20	0	0	1-4.6	Assenza di semilune diffuse; consistenza di GNM; colorazione lineare all'IF per IgG o IgA; possibilità di restrizione monoclonale Ig, andamento indolente.