



Caso clinico

Vasculite con doppia positività ANCA, anti MBG: è la stessa entità clinica o patologie distinte?

G. Ferro

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.M. Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze



È descritto il caso clinico di una donna di 84 anni, forte fumatrice per circa 30 anni. Non familiarità per malattie renali. Principali rilievi anamnestici: ipertensione arteriosa da almeno 20 anni controllata dalla terapia farmacologica (calcio antagonisti, diuretici), colelitiasi, ipotiroidismo in terapia sostitutiva ormonale.

Non disturbi dell'udito. All'età di 70 anni quadrantectomia mammaria destra per carcinoma. All'età di 80 anni la paziente effettuava due ricoveri durante i quali venivano evidenziati addensamenti polmonari multipli, bilaterali e veniva posta diagnosi di "Alveolite allergica estrinseca". In tale occasione era esclusa patologia infettiva e prescritto steroide a seguito del quale la paziente presentava un miglioramento del quadro clinico; non dati disponibili sulla funzione renale.

Nel 2005, all'età di 82 anni, la paziente era ricoverata per insufficienza renale acuta rapidamente progressiva (creatininemia 1,5→6 mg/dL) e insufficienza respiratoria. Dal punto di vista sistemico la paziente presentava dolori osteoarticolari diffusi, febbricola e tosse secca con un solo episodio di emottisi. Alla radiografia del torace venivano evidenziati addensamenti polmonari bilaterali. La TC del torace mostrava aspetto a vetro smerigliato del parenchima polmonare, edema alveolare, addensamenti parenchimali multipli. Un ecocardiogramma risultava nella norma per l'età. La paziente effettuava una broncoscopia che mostrava un albero tracheobronchiale nella norma; l'esame citologico del liquido alveolare mostrava la presenza di numerosi macrofagi contenenti pigmento emosiderinico. Gli esami

colturali (germi comuni, BK) risultavano negativi. La paziente eseguiva agobiopsia renale che evidenziava un quadro istologico di glomerulonefrite crescentica necrotizzante (Fig. 1) con depositi lineari di IgG nelle membrane basali glomerulari (Fig. 2) compatibile con S. di Goodpasture. Presenza nel siero di anticorpi antimembrana basale glomerulare (anti MBG); negativa la ricerca di anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA).

La paziente praticava terapia steroidea dapprima *ev poi per os*, boli mensili di ciclofosfamide e plasmaferesi con risoluzione del quadro clinico e negativizzazione degli anti MBG. La paziente assumeva terapia immunosoppressiva con acido micofenolico e cortisone per oltre un anno. Nel corso di questo periodo anti MBG e ANCA sempre negativi. La creatinina oscillava tra 1,5-2 mg/dL con proteinuria sempre < 1 g die.

All'età di 84 anni dopo circa 6 mesi dalla sospensione della terapia immunosoppressiva recidiva di malattia con grave riacutizzazione dell'insufficienza renale, con necessità di emodialisi e della patologia polmonare. Il quadro laboratoristico evidenziava negatività degli anti MBG e comparsa di positività dei p-ANCA pur se a titolo non elevato (IFI 1:80; EIA 9,6). L'esame TC torace mostrava presenza di limitato ispessimento di natura reticolare e reticolo-nodulare della trama interstiziale. Non eseguita broncoscopia per impossibilità da parte della paziente a sostenere l'esame. Negativi gli esami colturali (escreatocultura, urinocultura). Nell'ipotesi di una riattivazione della malattia autoimmunitaria e con l'evidenza di esami colturali negativi la paziente praticava nuovamente boli di cortisone *ev ma* l'evoluzione clinica era complicata da polmonite da *K. pneumoniae* che determinava rapidamente il decesso della paziente.

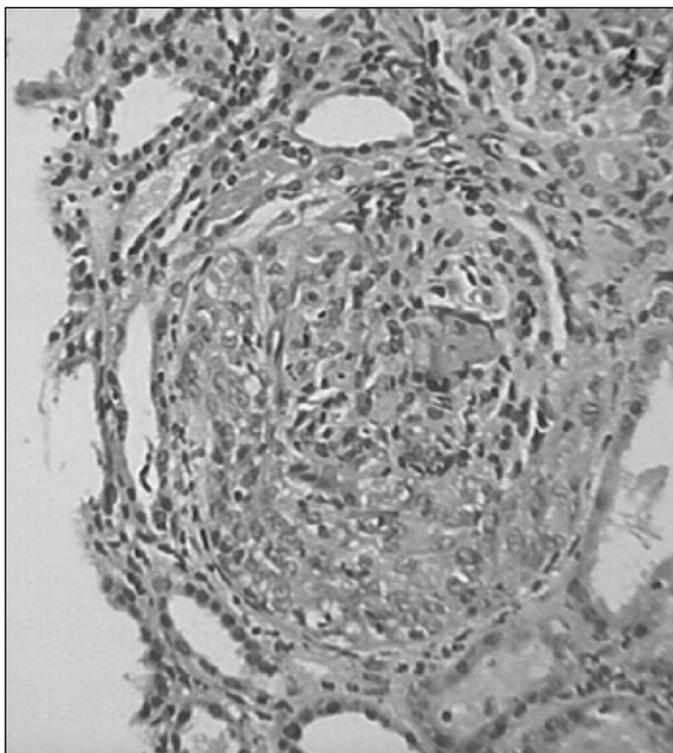


Fig. 1 - Biopsia renale. Microscopia ottica.

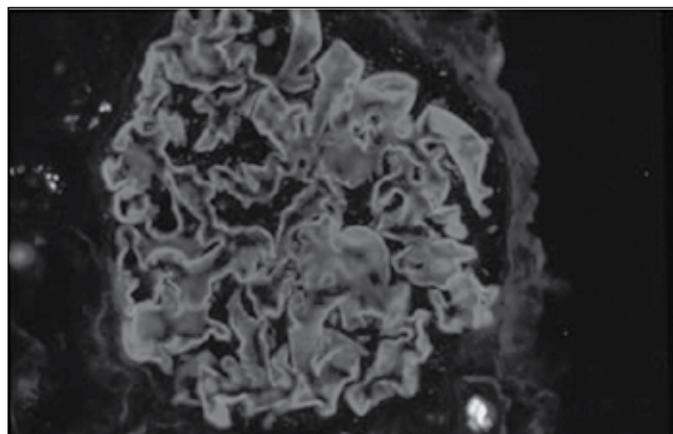


Fig. 2 - Biopsia renale. Immunofluorescenza.

Discussione

In letteratura è ben descritta l'associazione nei pazienti con glomerulonefrite crescentica, tra positività per anticorpi anti MBG ed ANCA al punto che dal 10 al 40% dei pazienti con anti MBG presenta positività per ANCA (soprattutto p-ANCA) (1-3). Dal punto di vista patogenetico la produzione degli ANCA precederebbe quella di anticorpi anti MBG; in particolare il danno provocato dagli ANCA porterebbe attraverso un meccanismo di esposizione antigenica, alla formazione di anticorpi diretti contro lo stesso antigene e cioè il dominio NC1 della catena alfa 3 del collagene tipo IV (4).

Dal punto di vista dell'istologia renale pur avendo in comune la presenza di proliferazione extracapillare, la forma ANCA associata si caratterizza per la presenza di granulomi che non si rilevano nella forma da anti MBG e per la sostanziale negatività all'immunofluorescenza non evidenziandosi la tipica deposizione lineare lungo la membrana basale glomerulare di Ig (5).

Dal punto di vista della sopravvivenza renale le forme con doppia positività anti MBG-ANCA hanno una evoluzione peggiore rispetto alle forme con singola positività (2). Dal punto di vista clinico nelle forme con positività per ANCA è presente un maggiore impegno

sistemico (osteoartralgie diffuse, febbre ecc.)

La particolarità di questo caso clinico è nel fatto che la paziente inizialmente presenta solo positività per gli anticorpi anti MBG e sviluppa successivamente a distanza di anni una positività per i p-ANCA con negatività persistente degli anticorpi anti MBG. Di qui l'indicazione che ci viene confermata anche dalla letteratura scientifica in caso di positività per gli anti MBG, di ricercare gli ANCA anche dopo una prima negatività con un impatto significativo sulla risposta terapeutica e la sopravvivenza del paziente.

Altra peculiarità di questo caso è l'insorgenza della patologia in età avanzata rispetto all'età media di presentazione (80 anni vs 60 anni) (6).

Riassunto

È descritto il caso di una paziente con Sindrome pulmo-renale e doppia positività sia per anticorpi antimembrana basale glomerulare (anti MBG) che per anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA), quest'ultima positività evidenziatasi solo successivamente nel corso dell'evoluzione della malattia.

Parole chiave: S. di Goodpasture, Vasculiti ANCA associate, Insufficienza renale rapidamente progressiva

Indirizzo degli Autori:

Giuseppe Ferro, MD
 UO Nefrologia e Dialisi
 Ospedale S.M. Annunziata
 Bagno a Ripoli, Firenze
 giuseppe.ferro@asf.toscana.it



TEST di VERIFICA - 1

1) Il quadro sierologico della S. di Goodpasture è caratterizzato dalla positività per:

- a) ATC antinucleo
- b) p-ANCA
- c) c-ANCA
- d) ATC anti membrana basale glomerulare

2) L'elemento caratteristico dal punto di vista diagnostico della patologia polmonare della S. di Goodpasture è rappresentato dalla presenza di:

- a) Siderociti al BAL
- b) Granulomi parenchimali
- c) Addensamenti polmonari
- d) Non c'è un elemento caratteristico

3) L'associazione di doppia positività sia per ATC anti membrana basale glomerulare che per ANCA si dimostra:

- a) In oltre l'80% dei casi
- b) Sempre
- c) Raramente
- d) Nel 10-40% dei casi

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 11

Bibliografia

1. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Auto-antibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37(3): 965-70.
2. Rutgers A, Slot M. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 253-62.
3. Hellmark T, Niles JL. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 376-85.
4. Weber MF, Andrassy K, Pullig O, Koderisch J, Netzer K. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1227-34.
5. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535-40.
6. Levy JB, Turner AN, George AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.