

Caso clinico

La novella del buon pastore: continuare a raccontarla per non rischiare di dimenticarla

A. Mehmetaj, L. Caroti, P. Dattolo, G. Ferro, S. Michelassi

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



Stefano Michelassi

A.S. è una donna di 58 anni, di razza caucasica, giunta alla nostra osservazione nell'aprile 2007 per insufficienza renale progressiva e crisi dispnoiche ricorrenti.

La paziente era fumatrice abituale (circa quindici sigarette al giorno) e lavorava da anni a contatto con mastici e collanti. In passato aveva avuto tre gravidanze di cui una portata a termine e le altre

due esitate in altrettanti aborti spontanei.

Nel 2004 era stata sottoposta a tiroidectomia seguita da trattamento con iodio radioattivo per gozzo multinodulare tossico (negativi ATC anti-tireoglobulina e anti-perossidasi) e nel 2006 a intervento per sindrome del tunnel carpale bilaterale.

In passato A.S. aveva sofferto per ricorrenti infezioni urinarie, usualmente da *E. coli*. Nel 2004 esami biochimici avevano evidenziato creatininemia 1,0 mg/dL e proteinuria 30 mg/dL con sedimento non significativo all'esame urine. L'ecografia addome era risultata nella norma.

Da circa tre anni la paziente riferiva dolori osteoarticolari diffusi a varie sedi (rachide, gomiti, ginocchi, mani) ed episodi di dispnea notturna sensibili a terapia steroidea che aveva assunto a cicli per via inalatoria o orale. Nello stesso periodo di tempo era stata riscontrata ipertensione arteriosa ed esami di controllo avevano documentato transitori periodi di anemizzazione (nadir Hb 10 g/dL).

Il 3 marzo 2007 comparivano febbre, dolore al fianco destro, disuria e macroematuria. La sintomatologia non recedeva nonostante assunzione di antisettici urinari e si complicava con tosse e dispnea ingravescenti per cui il 6 marzo la paziente si ricoverava presso il nostro ospedale. Al momento del ricovero la paziente stava assumen-

do atenololo, telmisartan, levo-tiroxina e nitrofurantoina. L'EO mostrava ipertensione arteriosa (180/110 mmHg), murmure vescicolare conservato con segni di broncospasmo all'ascoltazione polmonare. Gli esami (Tab. I) evidenziavano insufficienza renale, anemia e aumento dei markers infiammatori; all'esame urine erano presenti proteinuria, ematuria e piuria; tre emocolture risultavano negative. All'emogasanalisi in aria pH 7,47, pO₂ 56 mmHg (saturaz. 91%), pCO₂ 38 mmHg, HCO₃ 27 mEq/L.

Rx torace. Multipli addensamenti alveolari bilaterali confluenti prevalentemente ilo-perilari associati ad accentuazione della trama interstiziale compatibili con edema interstizio-alveolare; ombra cardiaca ingrandita; non versamenti pleurici.

TC torace diretta ad alta risoluzione. Aspetto a vetro smerigliato dei campi polmonari superiori con associata componente alveolare (quadro compatibile con edema interstizio-alveolare), nel cui contesto è rilevabile broncogramma aereo. Sfumati noduli/pseudo noduli centro lobulari bilaterali. Alcuni linfonodi delle dimensioni massime di 1 cm in sede paratracheale destra e pretracheale inferiore. Non versamenti pleurici.

Ecografia addome completo. Reni con dimensioni regolari e lieve iperecogenicità corticale. Altri reperti nei limiti.

Ecocardiogramma. Ipertrofia ventricolare sinistra concentrica (SIV e PP 12 mm) attribuita a cardiopatia ipertensiva. Altri reperti nei limiti.

La paziente era trasferita in Terapia Subintensiva dove veniva trattata con supporto ventilatorio (CPAP), antibiotici ad ampio spettro (levofloxacina+imipenem-cilastina), steroidi e.v., broncodilatatori per via inalatoria, antiipertensivi (amlodipina, ramipril), nitrati, furosemide e levo-tiroxina con netto miglioramento della sintomatologia respiratoria e dei reperti radiologici.

Due settimane dopo A.S. veniva dimessa con diagnosi di

TABELLA I

ESAMI *	2004	6 marzo 2007	6 aprile 2007	13 aprile 2007	6 agosto 2007	25 agosto 2007
Creatinina (mg/dL)	1,0	1,5	3,5	5,5	2,7	2,7
Hb (g/dL)	11,0	9,6	8,6	7,6	11,3	12,2
GB (n/mcL)		7700	5700	4500	4100	4400
N/E (%)			62/5			
L/M (%)			23/9			
Piastrine (n/mcL)		208.000	297.000	250.000	195.000	162.000
Schistociti			NEG			
Aptoglobina (mg/dL)			263			
Sideremia (mg/dL)			45			
Transf. insatura (mg/dL)			216			
Ferritina (ng/mL)			66			
Proteine tot (g/dL)		6,1	6,5			
Albumina (%)		50	49			
Gamma-glob (%)		16	17			
IF siero/urine (moconalità)			NEG/NEG			
Microematuria (n/mcL)	0	108**	1034**	4733	403	0
Micropiuria (n/mcL)	0	18	64	88	16	0
Proteinuria spot (mg %)	30	70	150	250	250	30
Proteinuria 24 ore (g/die)			2,7		4,0	0,8
Urinocoltura germi comuni		NEG	NEG			
Urinocoltura micobatteri			NEG			
VES		37	44			
PCR (mg/dL)		4,9	0,8			
C3 (mg/dL)			125			
C4 (mg/dL)			31			
ANA (IF/EIA)			1:80/NEG			
ANCA (MP/PR3)			NEG/NEG			
Crioglobuline			NEG			
Sangue occulto feci			NEG			

*Altri esami normali o negativi: Enzimi epatici e virus epatici (HBV, HCV, EBV, MCV), CEA, alfa-fetoproteina; CA19-9, CA125, CA15-3, di, CIC, CK, LDH, TAS, TASF, RA test, WR, TSH; 25% acantociti.

“sindrome da distress respiratorio dell’adulto (ARDS) e insufficienza renale acuta in corso di sepsi urinaria” e terapia domiciliare con levofloxacina, amlodipina, ramipril e levo-tiroxina.

A domicilio la paziente continuava tuttavia a lamentare intensa astenia, malessere generale e lieve dispnea. Esami di controllo eseguiti il 4 aprile 2007 documentavano ulteriore peggioramento della funzione renale (creatinina 3,7 mg/dL) e dell’anemia (Hb 8,3 g/dL) e due giorni dopo si ricoverava presso l’U.O. di Nefrologia dell’ospedale.

All’ingresso l’EO evidenziava ipertensione arteriosa (PA 160/95 mmHg), modesti edemi declivi, diffusa riduzione del murmure vescicolare su tutto l’ambito polmonare

senza evidenti rumori patologici, macroematuria, retinopatia ipertensiva II stadio.

Gli esami (Tab. I) documentavano ulteriore progressione dell’insufficienza renale e dell’anemia. L’esame microscopico delle urine mostrava tappeto di eritrociti con numerosi acantociti ed alcuni leucociti; non evidenti cilindri.

Rx torace. Lieve accentuazione della trama vascolare e interstiziale.

TC torace. Limitato ispessimento reticolare/reticolonodulare della trama interstiziale con risoluzione degli altri reperti segnalati al precedente ricovero.

Broncoscopia. Albero tracheobronchiale nella norma. Alla citologia su BAL presenza di numerosi macrofagi

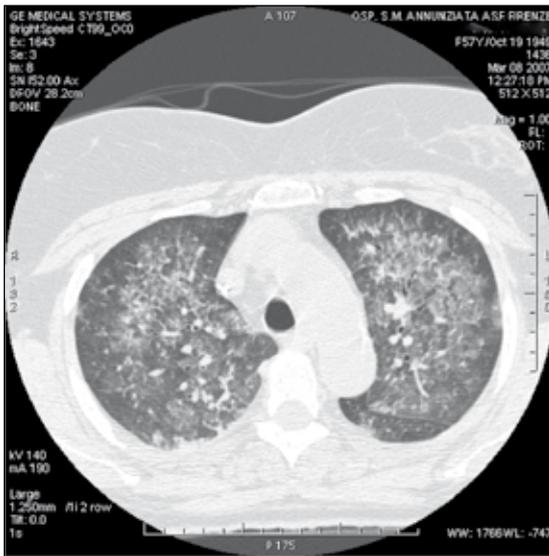


Fig. 1 - TC diretta torace: Aspetto a vetro smerigliato bilaterale del parenchima polmonare associato ad opacità alveolari e broncogramma aereo.

contenenti pigmento emosiderinico. Esami colturali (germi comuni e BK) su BAL negativi.

TEST di VERIFICA - 5

1) Qual è, fra le seguenti, la diagnosi più probabile?

- Sindrome di Wegener
- Malattia di Goodpasture
- Lupus eritematoso sistemico (LES)

TEST di VERIFICA - 6

2) Qual è l'elemento diagnostico patognomonico della malattia della paziente?

- Presenza in circolo di ATC anti-membrana basale (MB)
- Deposizione lineare di ATC anti-membrana basale nel glomerulo all'indagine in immunofluorescenza (IF) della biopsia renale
- Evidenza istologica di glomerulonefrite necrotizzante crescentica nella biopsia renale

Un campione di siero risultò positivo per la ricerca di ATC anti-MB.

Biopsia renale

Microscopia ottica – 20 glomeruli di cui 7 scleroialini, 3 con estese semilune circonferenziali fibrose e 10 con

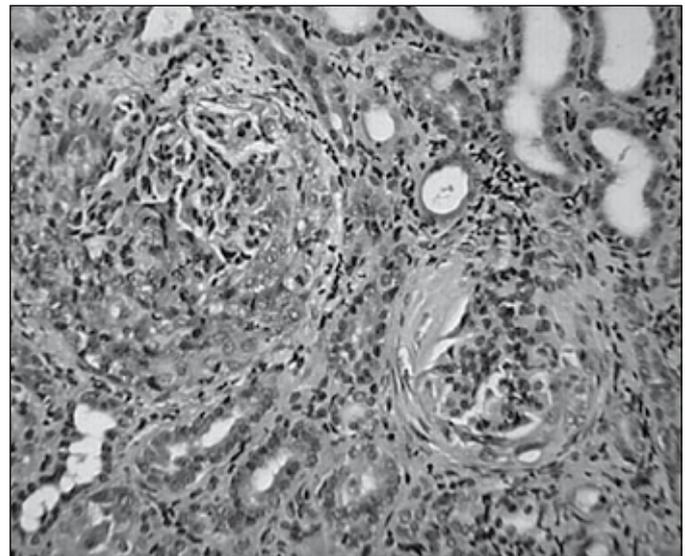


Fig. 2 - Biopsia renale (e.e.): Due glomeruli caratterizzati da estese semilune, prevalentemente fibrosa nel glomerulo a destra, fibroepiteliale nel glomerulo a sinistra.

grossolane semilune circonferenziali epiteliali e fibroepiteliali che nella maggior parte dei casi determinano collasso delle anse glomerulari. Evidenti aree di necrosi fibrinoide del flocculo in due glomeruli. Focolai multipli di infiltrazione parvicellulare interstiziale, specialmente a livello periglomerulare. Arterie con parete ispessita per fibrosi intinale e slaminamento della lamina elastica.

Immunofluorescenza – 7 glomeruli con depositi parietali diffusi e lineari di IgG (+++), depositi parietali focali e granulari di C3 (+), depositi grossolani di fibrinogeno nella capsula di Bowman. Assenti depositi di IgA, IgM e C1q.
Diagnosi istopatologica: Glomerulonefrite crescentica necrotizzante diffusa da ATC anti-membrana basale.

TEST di VERIFICA - 7

3) Qual è il trattamento raccomandato per la malattia della paziente?

- Steroidi
- Steroidi + immunosoppressori
- Steroidi + immunosoppressori + plasmaferesi

La paziente fu trattata con 9 sedute di plasmaferesi, 3 boli e.v. da 500 mg di metilprednisone seguiti da metilprednisone *per os* (dose iniziale 16 mg seguita da progressivo tapering) per 15 mesi e 8 boli mensili e.v. da 1 g di ciclofo-



sfamide seguiti da 1 bolo trimestrale. Altri due boli trimestrali programmati non furono effettuati per lieve leucopenia ed apparente buon controllo clinico sierologico della malattia. Gli ATC anti-MB scomparirono dal siero entro un mese dall'inizio del trattamento, la creatinina si stabilizzò intorno a valori di 2,4-2,8 mg/dL a tre mesi di terapia e la proteinuria intorno a valori di 0,5-1,0 g/die dopo un anno. Fin dall'inizio la paziente fu trattata con eritropoietina ed ACE-inibitori e/o sartanici. Attualmente la paziente continua la terapia con tali farmaci e creatinina sierica e proteinuria 24 ore sono ancora stabili sui valori suddetti.

Discussione

La malattia di Goodpasture è una malattia autoimmune organo-specifica mediata da ATC anti-membrana basale. Istologicamente è caratterizzata da una glomerulonefrite crescentica con deposizione lineare di IgG sulla membrana basale glomerulare ed una immunofluorescenza lineare per IgG è documentabile anche sulle membrane basali alveolari nei pochi pazienti sottoposti a biopsia polmonare. Nei casi più conclamati si manifesta clinicamente con insufficienza renale acuta/rapidamente progressiva ed emorragia polmonare. È rara, avendo una incidenza di circa 0,1 casi/milione di abitanti, colpisce entrambi i sessi e tutte le età pur mostrando due picchi, rispettivamente intorno ai 30 ed ai 60 anni. Può comparire in ogni stagione dell'anno anche se è stata dimostrata una maggiore incidenza in primavera/inizio estate (1). Le manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio possono seguire ma più spesso (nel 50-75% dei casi) precedono quelle renali anche di alcuni anni e possono variare per gravità da casi oligosintomatici fino all'emorragia polmonare fatale. Sono state descritti anche pazienti con manifestazioni limitate al solo rene o al solo polmone ma non è possibile escludere che in tali casi la malattia avrebbe successivamente interessato anche l'altro organo se i soggetti colpiti non fossero stati trattati tempestivamente. Spesso i pazienti si lamentano inizialmente solo per tosse e "respiro corto" e una anemia sideropenica può essere l'unico indizio di sanguinamento cronico intrapolmonare. Franca emoftoe appare quasi esclusivamente in pazienti con precedente esposizione a fumo o altri tossici respiratori o con precedenti episodi infettivi. Anche la funzione renale può variare da normale a quadri di insufficienza renale acuta. Nei casi più conclamati è presente macroematuria. È comunque pressoché costante la presenza di un sedimento urinario "attivo" con globuli rossi dimorfici (acantociti), cilindri eritrocitari, e proteinuria usualmente in range non nefrosico. In alcuni casi la sintomatologia iniziale è ancora più sfumata,

con febbre, mialgie, malessere generale, dimagrimento ed altri sintomi del tutto aspecifici (1).

La malattia è causata da ATC diretti prevalentemente contro epitopi presenti nella regione NC1 della catena $\alpha 3$ del collagene IV, che è uno dei principali componenti delle membrane basali (2). La catena $\alpha 3$ è presente solo nelle membrane basali del glomerulo e del tubulo distale renali, dell'alveolo polmonare, del plesso coroideo, della membrana di Bruch e di poche altre membrane basali specializzate (3, 4); ciò giustifica la localizzazione delle manifestazioni patologiche a livello renale e polmonare nella malattia di Goodpasture. Negli individui sani sono normalmente presenti in circolo cellule T CD4 autoreattive per l'autoATG $\alpha 3$ NC1 (10^{>5}), sfuggite alla delezione che avviene fisiologicamente nel timo (dove sono espressi anche molti autoantigeni, fra cui l'autoATG di Goodpasture (7>6) nelle prime età della vita (9>7, 8), ma rimangono in forma inattiva perché gli epitopi-bersaglio risultano loro nascosti in quanto "intrappolati" nella struttura quaternaria a rete del collagene IV (2, 5>9). Fattori ambientali come l'esposizione a fumo, idrocarburi o virus avrebbero la capacità di rompere alcuni legami della struttura quaternaria del collagene IV (6>10). Solo allora i cloni di cellule T specifici, già presenti in stato quiescente, riuscirebbero ad interagire con gli epitopi-bersaglio, attivarsi ed indurre la formazione "de novo" di autoATC (10>5).

A.S. è l'esempio paradigmatico di come la malattia di Goodpasture possa decorrere per anni in modo misconosciuto prima di rivelarsi nella sua esplosività. Nella nostra paziente la malattia esordì e proseguì per almeno due anni con manifestazioni solo polmonari e di difficile interpretazione, consistenti in episodiche e limitate emorragie parenchimali, probabilmente responsabili del quadro di anemia documentato dagli esami in quell'intervallo di tempo. Alla oligosintomaticità della malattia può aver contribuito la subcontinua/intermittente assunzione di steroidi per i vaghi episodi di "dispnea notturna" e per i vari ed altrettanto generici "dolori osteoarticolari". È probabile che il problema acuto del primo ricovero rappresentasse di per sé una riacutizzazione della malattia. Il quadro apparentemente simil-infettivo urinario non regredì con antisettici urinari, al sedimento erano già presenti acantociti e tutti gli esami culturali (su sangue ed urine) risultarono negativi. Al miglioramento del quadro clinico potrebbe aver contribuito più il trattamento steroideo che quello antibiotico. Peraltro l'ipotesi di un episodio infettivo non può essere scartata completamente ed è ben noto che una infezione può scatenare la malattia a livello polmonare e/o renale. La presenza della malattia a livello polmonare è testimoniata dai siderociti polmonari documentati nel BAL. La storia di fumo

e di esposizione a tossici nell'ambiente di lavoro appaiono inoltre chiari fattori predisponenti alla malattia.

Il trattamento con plasmferesi, steroidi ed immunosoppressori produsse rapido miglioramento e stabilizzazione della funzione renale e scomparsa della sintomatologia polmonare (episodi ricorrenti di dispnea) che aveva afflitto la paziente negli ultimi anni. Rimane però molto probabile che anche il danno renale cronico residuo avrebbe potuto essere evitato da un trattamento adeguato specifico iniziato in epoca molto più precoce.

Alcuni anni or sono in un congresso, durante la presentazione di un caso clinico in lingua inglese, il traduttore simultaneo tradusse "Goodpasture" come "buon pastore". Ebbene, anche se rara, la malattia del "buon pastore" non è eccezionale ed è difficile trovare un nefrologo che durante la sua vita professionale non vi si sia trovato di fronte almeno una volta. Proprio perché rara, talora di difficile diagnosi nelle sue prime manifestazioni (come nel nostro caso), spesso mortale se non trattata, e perché più precoce è il trattamento, minori sono le sequele croniche sia renali che polmonari, è bene continuare a raccontare di questa malattia per continuare a tenerla viva nella nostra mente e ben presente nelle nostre diagnosi differenziali anche quando si presenta in modo subdolo e malriconoscibile.

Riassunto

Viene descritta una paziente affetta da insufficienza renale rapidamente progressiva. Il caso appare interessante soprattutto perché mette in evidenza come una condizione patologica potenzialmente letale possa manifestarsi nel paziente per lungo tempo in forma oligoasintomatica, e quindi più facilmente aggredibile se riconosciuta precocemente, prima di manifestarsi in tutta la sua esplosività.

Parole chiave: Goodpasture, Anticorpi anti-membrana basale, Glomerulonefrite crescentica, Siderociti

Indirizzo degli Autori:

Stefano Michelassi, MD
UO Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.M. Annunziata
Via dell'Antella 1
50012 Bagno a Ripoli (FI)
smichelassi@tin.it

Bibliografia

1. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1753-66.
2. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *New Eng J Med* 2010; 363(4): 343-54.
3. Kleppel MM, Santi PA, Cameron JD, Wieslander J, Michael AF. Human tissue distribution of novel basement membrane collagen. *Am J Pathol* 1989; 134: 813-25.
4. Cashman S, Pusey C, Evans D. Extraglomerular distribution of immunoreactive Goodpasture antigen. *J Pathol* 1988; 155: 61-70.
5. Zou J, Hannier S, Cairns LS, Barker RN, Rees AJ, Turner AN, Phelps RG. Healthy individuals have Goodpasture autoantigen-reactive cells. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 396-404.
6. Wong D, Phelps RG, Turner AN. The Goodpasture antigen is expressed in the human thymus. *Kid Int* 2001; 60: 1777-83.
7. Salama AD, Chaudhry AN, Ryan JJ, et al. In Goodpasture's disease, CD4+ T cells escape thymic deletion and are reactive with the autoantigen $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1908-15.
8. Nossal GJ. Negative selection of lymphocytes. *Cell* 1994; 76: 229-39.
9. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson E. Alport's syndrome, Goodpasture syndrome and type IV collagen. *New Engl J Med* 2003; 348 (25): 2543-56.
10. Salant DJ. Goodpasture's disease. *New Engl J Med* 2010; 363(4): 388-91.
11. Rossert J. Goodpasture disease. *Orphanet encyclopedia*, Sept 2002. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-goodpasture.pdf>
12. Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, Bollini B. Anti-glomerular membrane basement antibodies in the diagnosis of Goodpasture's syndrome: a comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 397-401.
13. Salama AD, Dougan T, Levy JB. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1162-7.