

RECIDIVA DI GLOMERULONEFRITE POST-TRAPIANTO: UN CASO CLINICO COMPLESSO

Decenzio Bonucchi, Marco Leonelli, Francesca Damiano, Maria Granito, Giulia Ghiandai, Sara De Amicis, Claudio Americo, Giulia Ligabue, Vittorio Albertazzi, Gianni Cappelli

Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda O.U. Policlinico, Modena

Post-transplant recurrence of glomerulonephritis: a complex clinical case

Lupus nephritis (LN) seldom recurs in a grafted kidney. By contrast, primary membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), which has been included, along with hemolytic uremic syndrome and age-related maculopathy, among the complement dysregulation diseases, has a high recurrence rate and is considered a contraindication to living-donor kidney transplant because of the poor prognosis. We report the case of a young girl with LN-related chronic renal failure who underwent a living donor transplant from her mother. After four months she had a recurrence that did not match the criteria for LN. Graft biopsies and revision of the clinical course pointed to type II MPGN on the basis of a lack of ARA criteria, persistent isolated low C3 levels, and response to plasma therapy. If confirmed by genetic analysis, the patient might benefit from treatment with the monoclonal antibody against the C5-C9 complex, eculizumab.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Complement, Membrano-proliferative glomerulonephritis, Recurrence, Kidney transplantation, Alternate pathway

PAROLE CHIAVE:

Complemento, Glomerulonefrite membrano-proliferativa, Recidiva, Trapianto renale, Via alterna

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Decenzio Bonucchi
Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale
Azienda-Ospedaliero Universitaria Policlinico
Via del Pozzo 71
41100 Modena
e-mail:
bonucchi.decenzio@policlinico.mo.it

INTRODUZIONE

La Glomerulonefrite Lupica (GNL) recidiva raramente sul trapianto (2-4%) e con scarsa aggressività clinica (1). A differenza della GNL, la Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa primitiva (GNMP), oggi inquadrabile insieme alla Sindrome Emolitico-Uremica e alla Maculopatia senile come malattia del C' (2), recidiva frequentemente (67-100%) e porta alla perdita del trapianto; per questo, costituisce controindicazione al trapianto da vivente.

La Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa, caratterizzata da proliferazione mesangiale associata ad un aumento di spessore della parete delle anse capillari, può essere classificata, sulla base delle indagini morfologiche e della microscopia elettronica (ME), in quattro differenti forme:

1) GNMP Tipo I: rappresenta circa l'80% dei casi ed è caratterizzata in ME da depositi elettrondensi subendoteliali; all'immunofluorescenza (IF) depositi granulari sot-

toendoteliali di immunoglobuline e complemento (C3);

2) GNMP Tipo II: rappresenta circa il 15-20% dei casi ed è caratterizzata da depositi densi nel contesto delle membrane basali glomerulari e del mesangio. All'IF si osservano solo depositi di C3 sia lungo le anse dei capillari che nel mesangio;

3) GNMP Tipo III: rappresenta meno del 5% dei casi ed è spesso associata con frammentazione estesa della lamina basale;

4) GNMP Tipo IV: rappresenta meno del 5% dei casi ed è caratterizzata da depositi sia sottoendoteliali che subepiteliali. L'IF mostra la presenza di immunoglobuline (4).

L'attivazione della via alterna del complemento è variabile all'interno delle differenti forme di GNMP, ma recentemente sono state descritti quadri con peculiare deposizione di C3 secondaria alla disfunzione complementare (2, 3).

CASO CLINICO

Donna di 25 anni, con storia clinica di episodi ricorrenti di macroematuria associati a sindrome nefrosica, esordita all'età di 12 anni. La paziente era stata sottoposta a due agobiopsie renali in due sedi diverse con diagnosi clinico-istologica di GNL con IF *full-house*.

Dopo l'inizio del trattamento emodialitico nel Gennaio 2008, la paziente viene proposta per trapianto renale da donatore vivente (la madre).

In marzo 2009 viene trapiantata: il decorso è regolare con nadir della creatinina a 0.9 mg/dL; l'immunosoppressione poggia su tacrolimus (TLC di 7-8 ng/mL), acido micofenolico 1080 mg/die, steroide a scalare.

A distanza di 4 mesi si osserva macroematuria, con sedimento urinario non attivo e morfologia eritrocitaria mista e assenza di cilindri, associata a perdita di funzione (creatininemia 1.7 mg/dL) al dosaggio di 8 mg/die di metilprednisolone. La paziente viene pertanto sottoposta a biopsia del graft il cui referto mostra una GN proliferativa endocapillare focale con depositi focali e segmentari di C3 e lambda a sede parietale e in minore misura mesangiale. L'autoimmunità risulta negativa come anche la ricerca in Citofluorimetria Luminex degli anticorpi anti-HLA; è presente consumo isolato di C3 (54 mg%).

Nel sospetto di una riattivazione della malattia di base la paziente viene trattata con quattro boli di metilprednisolone al dosaggio complessivo di 1250 mg che non sortiscono effetto. Dopo mancata risposta a tale terapia, viene quindi trattata con Rituximab (alla dose di 375 mg/m² per 4 dosi) e Ciclofosfamide (tre boli da 200 mg seguiti da circa 200 mg orali/settimana). Contestualmente la terapia antirigetto viene modificata con la sospensione dell'Acido Micofenolico e la riduzione del Tacrolimus mantenendo TLC di circa 4 ng/mL.

Alla luce del referto biopsico (all'IF depositi di C3 focali e segmentari), del deficit cronico di C3 (livello pre-Tx di 41 mg/dL), l'assenza di criteri ARA per LES e la negatività ripetuta degli anti-DNA, si è ipotizzato un deficit del sistema complementare (indagine genetica in corso).

Si inizia pertanto infusione di plasma (20-25 mL/kg una volta la settimana) (PTer) e la funzione renale recupera fino a 1.2 mg/dL di creatininemia.

Dopo tre mesi, vista la stabilità del quadro clinico, viene sospesa la PTer. A distanza di tre settimane, in occasione di sepsi da *K. Pneumoniae*, si riscontra un rialzo della creatininemia a 2.7 mg/dL. Per escludere la presenza di rigetto umorale o riattivazione della patologia di base, la paziente viene sottoposta ad una seconda biopsia che mostra un quadro di GNMP a depositi densi (confermata in microscopia elettronica) (Figg. 1 e 2).

Si decide pertanto di riprendere plasma-terapia, ma a breve distanza presenta quadro di rigetto acuto (Banff 97 1b) trattato con tre boli di metilprednisolone e.v. al dosaggio complessivo di 750 mg. In occasione dello

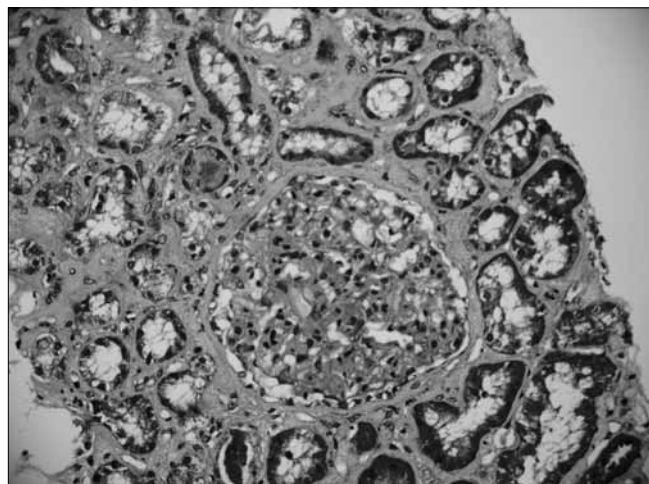


Fig. 1 - Microscopia Ottica. Quadro di GNMP con ispessimento basale diffuso, proliferazione endocapillare e aspetto lobulato dei capillari.

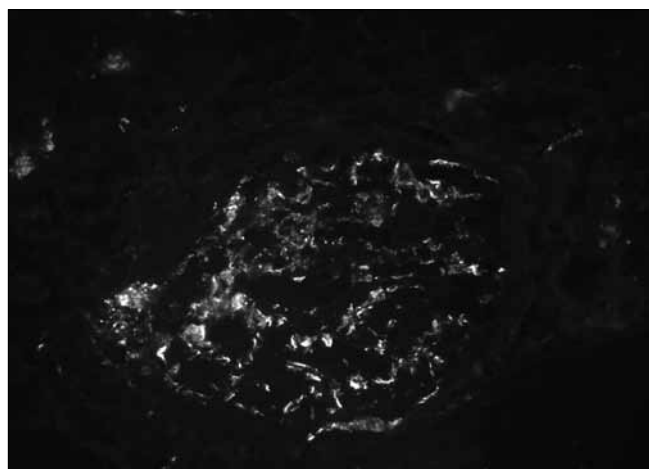


Fig. 2 - Immunofluorescenza. Depositi pseudolineari di C3 a sede parietale e distribuzione generalizzata diffusa.

stesso ricovero la paziente inizia ciclo di plasmateresi che prosegue tutt'ora a ritmo quindicinale.

Ciò ha consentito il parziale recupero funzionale fino all'attuale valore di creatininemia stabile a 1.7 mg/dL (Fig. 3).

DISCUSSIONE

L'esordio in corso di terapia immunosoppressiva tripla, lo sfumato quadro istologico iniziale e il consumo isolato di C3 hanno portato a rivedere la diagnosi della malattia di base in favore di un deficit di regolazione del sistema complementare. L'ipotesi che il LES possa avere causato una disfunzione del C' attraverso la produzione di autoanticorpi, come ipotizzato da Feng et al. (5), sembra quindi da escludere.

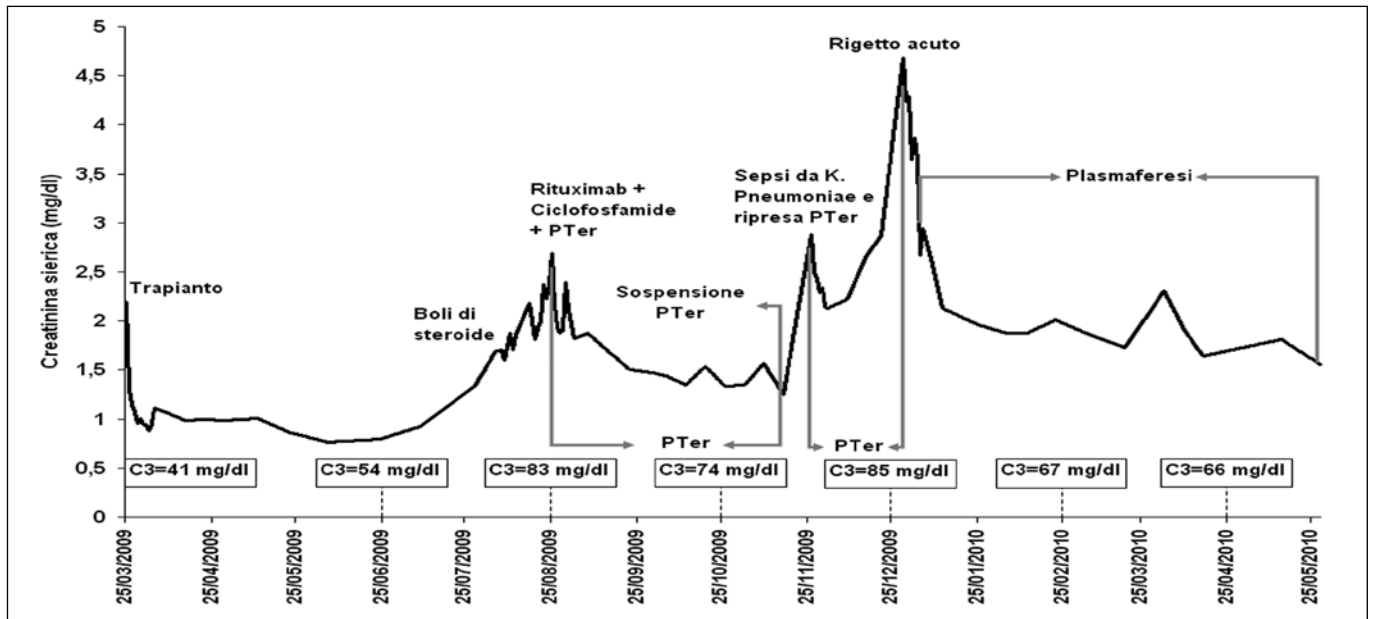


Fig. 3 - Andamento della creatinina sierica e della frazione C3 del complemento.

La PTer, oltre a sostenere l'ipotesi diagnostica, potrebbe avere contribuito alla migliore definizione immunostochimica del quadro istopatologico, accentuando la deposizione di complemento a livello mesangiale.

Se si accetta l'inquadramento di questa malattia nel contesto della disregolazione del sistema complementare, Eculizumab, anticorpo monoclonale contro il complesso litico C5-C9, potrebbe costituire la soluzione terapeutica a lungo termine (6).

RIASSUNTO

La Glomerulonefrite Lupica (GNL) recidiva raramente sul trapianto e con scarsa aggressività clinica. Al contrario, la Glomerulonefrite membrano-proliferativa primitiva (GNMP), oggi inquadrabile insieme alla Sindrome Emolitico-Uremica e alla Maculopatia senile come malattia del

C', recidiva frequentemente (67-100%) e porta alla perdita del trapianto; per questo, costituisce controindicazione al trapianto da vivente. Descriviamo il caso di una giovane donna portatrice di IRC da GN cronica di etiologia lupica, sottoposta a trapianto da donatrice vivente (la madre) che a distanza di quattro mesi dal Tx ha presentato una recidiva istologicamente non compatibile con la diagnosi di LES. Le biopsie seriate e la revisione del caso, imperniata sulla carenza dei criteri ARA, sulla persistente ipocomplementemia C3 e sulla risposta alla plasmaterapia, orientano verso una diagnosi di GN membrano-proliferativa tipo 2. Se confermata dallo studio genetico, la malattia potrebbe trarre beneficio dal monoclonale anti C5-C9 Eculizumab.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Ponticelli C. Recurrent primary disease. In: Ponticelli C. Medical Complications of Kidney Transplantation, Informa Healthcare 2007; 169-70.
- Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Thromb Haemost* 2009; 101 (2): 271-8.
- Glassock RJ. Membranoproliferative Glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock RJ. Treatment of Primary Glomerulonephritis, Second Edn, Oxford: Oxford University Press 2009; 375-93.
- Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44 (3): 193-9.
- Yu F, Tan Y, Zhao MH. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 145-52.
- Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362 (18): 1746-8.