



# NEFROPATIA MEMBRANOSA SECONDARIA AD ARTRITE REUMATOIDE ESORDITA DURANTE LA TERAPIA CON ANTI-TNF $\alpha$ E RESPONSIVA AL TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA CON RITUXIMAB

Andrea Giordano<sup>1</sup>, Luciano Cencioni<sup>1</sup>, Domenica Paola Salvo<sup>1</sup>, Mauro Berrettini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, P.O. Orvieto, Orvieto

<sup>2</sup>U.O. Medicina Generale, P.O. Orvieto, Orvieto

## Membranous nephropathy secondary to rheumatoid arthritis occurring during anti-TNF $\alpha$ therapy and responsive to second-line treatment with rituximab

We report the case of a patient with rheumatoid arthritis (RA) who developed a membranous nephropathy (MN) with nephrotic syndrome while receiving etanercept, a fusion protein that binds specifically to TNF $\alpha$  and blocks its interaction with TNF $\alpha$  receptors.

A 62-year-old man with RA treated with etanercept was admitted to our unit in March 2008 because of a full-blown nephrotic syndrome. Renal biopsy showed a typical MN. Since no improvement of proteinuria was observed after withdrawal of etanercept, we administered rituximab (1 g two weeks apart repeated after 6 months). The signs and symptoms of RA improved and proteinuria decreased from 7.2 g/24h to 2.3 g/24h.

MN is an immunological glomerulonephritis that may complicate other immune-mediated diseases or may be triggered by a number of drugs. The clinical improvement of both RA and MN after rituximab may indirectly confirm the role of antibodies in the pathogenesis of these diseases, although the mechanisms of action of this drug in immunological disorders remain to be elucidated.

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Anti-TNF alfa,  
Rheumatoid  
arthritis,  
Renal biopsy,  
Membranous  
glomerulonephritis,  
Rituximab,  
Nephrotic  
syndrome

### PAROLE CHIAVE:

Anti-TNF alfa,  
Artrite  
reumatoide,  
Biopsia renale,  
Glomerulonefrite  
membranosa,  
Rituximab,  
Sindrome  
nefrosica

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Andrea Giordano  
U.O. Nefrologia e Dialisi  
P.O. di Orvieto  
Località Ciconia  
05019 Orvieto  
e-mail: giordanoandrea74@libero.it

## INTRODUZIONE

Il *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) è una citochina proinfiammatoria che ha un ruolo centrale nel processo flogistico di molte malattie reumatiche con prevalente impegno articolare, di cui l'artrite reumatoide è la forma più rappresentativa (1).

L'inibizione del TNF $\alpha$  con farmaci biologici si è dimostrata estremamente efficace e ha rivoluzionato il moderno approccio terapeutico all'artrite reumatoide e alle spondiloartriti sieronegative. Questi farmaci biologici sono, generalmente, ben tollerati. Tuttavia, non sono completamente scevri da gravi complicazioni, quali infezioni severe, insufficienza cardiaca, insorgenza di patologie del sistema nervoso centrale e disordini ematologici.

Diversi casi di malattia autoimmune sono stati riportati in pazienti trattati con farmaci anti-TNF $\alpha$

(prevalentemente vasculiti e polmoniti interstiziali), suggerendo che questi agenti possano esercitare sia effetti immunosoppressivi che pro-infiammatori. Data quest'ultima possibilità, l'uso di farmaci anti-TNF $\alpha$  dovrebbe essere molto prudente nei pazienti affetti da nefropatie autoimmuni, essendo il rene particolarmente vulnerabile ai processi autoimmuni.

Il caso da noi descritto consente una riflessione sull'argomento.

## CASO CLINICO

E.M., paziente di sesso maschile, di 62 anni, affetto dal 2000 da artrite reumatoide con positività del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-citrullina, giunse alla nostra osservazione nel Marzo del 2008

per un quadro clinico di anasarca e proteinuria documentata a un esame *standard* delle urine.

Sin dalla diagnosi di artrite reumatoide il paziente era stato trattato con Idrossiclorochina, Leflunomide e Metotrexato, anche in combinazione tra loro. Visto lo scarso controllo della malattia articolare con i DMARDs (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), era stata intrapresa una terapia con farmaci biologici di prima linea (Etanercept). Il paziente aveva assunto molto raramente i FANS, per il controllo dei sintomi articolari, poiché era stato sempre trattato, fin dall'esordio della malattia, con una bassa dose di prednisone (2.5-5 mg/die), modulato secondo la necessità dettata dal quadro clinico, senza mai superare i 5 mg giornalieri. Il paziente non aveva mai assunto una terapia con Penicillamina né con sali d'oro.

Nel Marzo del 2008, al momento della prima valutazione ambulatoriale nefrologica, il paziente si presentava dispnoico per sforzi lievi e ortopnoico. All'esame obiettivo, si evidenziavano imponenti edemi declivi nella regione pretibiale mentre, all'obiettività toracica, si apprezzavano rantoli a piccole bolle nelle regioni basali bilateralmente.

Per un corretto inquadramento diagnostico e per un adeguato trattamento dello stato anasarcatico, veniva disposto il ricovero del paziente.

Gli esami eseguiti, all'ingresso in ospedale, mostravano valori normali di azotemia e creatininemia, indici di flogosi elevati (PCR 0.9 mg/dL e VES 70 mm/1h) e proteinuria di 6.8 g/24h, con la presenza di cilindri ialini e ialino-granulosi nel sedimento urinario. I valori dell'esame emocromocitometrico erano nella norma; vi erano iperalfa1 e iperalfa2 globulinemia (20% di alfa2) all'elettroforesi delle proteine sieriche con concomitanti ipoalbuminemia (50%) e ipogammaglobulinemia (8.6%) ed elevati valori di colesterolemia totale e LDL senza un'ipertrigliceridemia associata. Non c'era una cardiomegalia alla radiografia standard del torace, né segni di cardiopatia o di disfunzione cardiaca erano presenti all'ecocardiogramma.

Veniva confermata la positività del Fattore reumatoide e degli anticorpi anti-citrullina, mentre risultavano assenti gli ANA, gli ENA, gli anticorpi anti-DNA nativo, gli ANCA e le crioglobuline.

Veniva sospeso l'Etanercept, sospettando un suo possibile ruolo nella patogenesi della sindrome nefrosica, mentre veniva iniziato un trattamento con ramipril 10 mg/die, furosemide 75-50 mg a giorni alterni e atorvastatina 20 mg/die.

Vista la persistenza di una proteinuria elevata con valori stabilmente intorno ai 7 g/24h, nel Giugno del 2008 il paziente veniva sottoposto a biopsia renale, che documentava una glomerulonefrite membranosa (GNM). L'esame del frustolo biotico mediante immu-

nofluorescenza diretta dimostrava una diffusa positività granulare periferica per IgG (+++), IgM (+++), C1q (++) e catene leggere kappa (+++) e lambda (+++). Nei glomeruli analizzati era evidente un diffuso ispessimento delle pareti dei capillari glomerulari, con la presenza di depositi elettrodensi in sede sub-epiteliale e con rari depositi mesangiali evidenti all'esame in microscopia elettronica.

Nel Settembre del 2008, si manifestava una ricattizzazione della malattia articolare con la ripresa della sintomatologia dolorosa a carico di piccole e grandi articolazioni e con obiettivi segni di sinovite delle piccole articolazioni prossimali delle mani, delle ginocchia e delle articolazioni tibio-tarsiche. Gli esami di laboratorio mostravano elevati indici di flogosi (VES 110 mm/1h e PCR 2.4 mg/dL) e valori di proteinuria pari a 7.6 g/24h.

Veniva reintrodotta in terapia il Metotrexato i.m. alla dose di 10 mg/settimana, ottenendo un parziale beneficio clinico sul controllo della malattia articolare. Al controllo programmato per il Gennaio del 2009, venivano rilevati la persistenza di segni e sintomi di attività di malattia articolare, indici di flogosi elevati (VES 76 mm/1h e PCR 1.3 mg/dL) e valori di proteinuria di 7.2 g/24h. Sulla base di questi dati, dimostranti una risposta incompleta alla monoterapia con Metotrexato, veniva intrapresa una terapia con Rituximab, in infusione endovenosa, secondo lo schema approvato nella terapia dell'artrite reumatoide, che prevede due somministrazioni per ciclo terapeutico, di 1 grammo ciascuna, intervallate di 15 giorni l'una dall'altra.

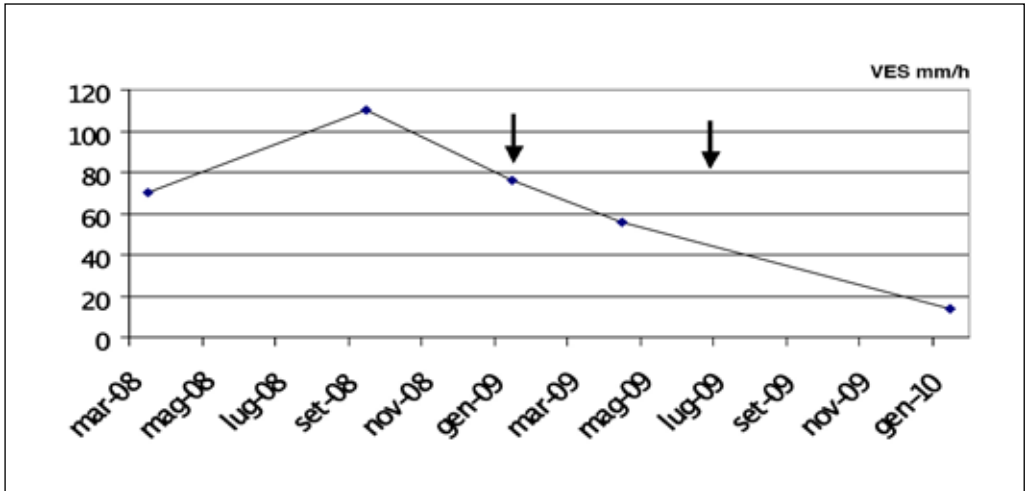
Al controllo intermedio nell'Aprile del 2009, la proteinuria era ancora nel range nefrosico (proteinuria pari a 4.8 g/24h), mentre c'era un netto miglioramento clinico della malattia articolare persistendo, tuttavia, indici di flogosi elevati (VES 56 mm/1h e PCR 0.8 mg/dL).

Nel Luglio del 2009, veniva somministrato un secondo ciclo di trattamento con Rituximab, con le stesse modalità sopra descritte.

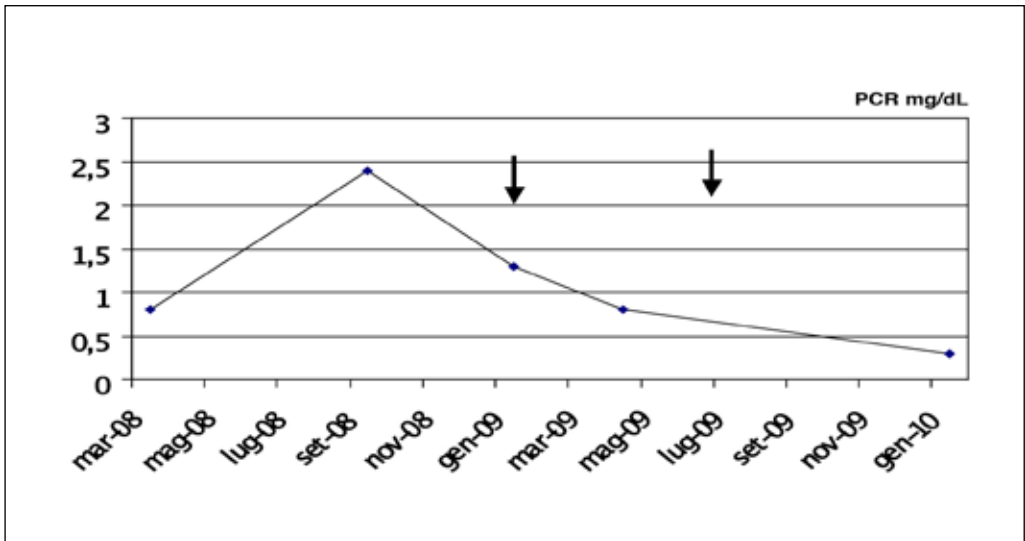
Al controllo del Gennaio del 2010, il paziente riferiva il perfetto controllo dei sintomi articolari, con la scomparsa della dispnea e dell'ortopnea.

Anche l'obiettività clinica rivelava sia la completa remissione del quadro flogistico articolare che la scomparsa del quadro anasarcatico che aveva caratterizzato l'insorgenza della nefropatia membranosa.

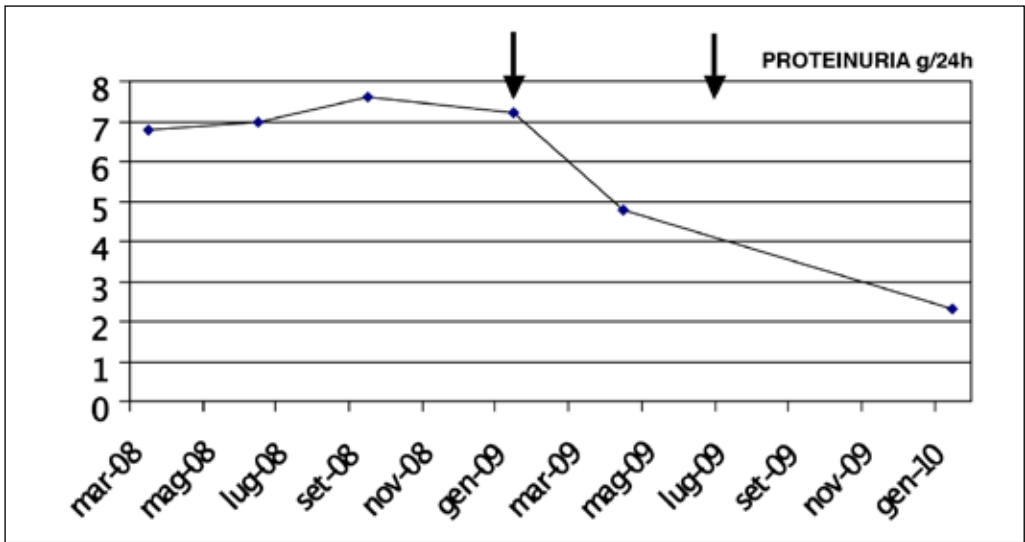
Gli esami di laboratorio mostravano la normalizzazione degli indici di flogosi VES 14 mm/1h (Fig. 1) e PCR 0.3 mg/dL (Fig. 2), un'ulteriore riduzione della proteinuria a valori di 2.3 g/24h (Fig. 3), la risoluzione completa del quadro dislipidemico e la normalizzazione della curva elettroforetica delle proteine sieriche.



**Fig. 1** - In questo grafico è rappresentato l'andamento della VES, che è l'espressione dell'attività dell'artrite reumatoide. Le frecce indicano i due cicli di rituximab.



**Fig. 2** - In questo grafico è rappresentato l'andamento della PCR, che è l'espressione dell'attività dell'artrite reumatoide. Le frecce indicano i due cicli di rituximab.



**Fig. 3** - In questo grafico è rappresentato l'andamento della proteinuria, che è l'espressione dell'attività della nefropatia. Le frecce indicano i due cicli di rituximab.

## DISCUSSIONE

L'artrite reumatoide è una patologia relativamente frequente, con una prevalenza mondiale pari all'1-2% della popolazione. La presenza di un danno renale in un paziente con artrite reumatoide interferisce profondamente e in modo negativo sia sul decorso della malattia articolare che sulla mortalità (2, 3).

I dati della letteratura non sono univoci riguardo alla prevalenza di malattia renale in corso di artrite reumatoide. Questa discrepanza di dati ha origine nella diversità delle fonti da cui sono ricavati (certificati di decesso, casistiche autoptiche, biopsie renali). Analizzando, infatti, i certificati di decesso, la malattia renale risulta essere una causa di morte nell'1.5-9% dei casi nei pazienti con artrite reumatoide, mentre, cambiando fonte di acquisizione del dato, la prevalenza della malattia renale diventa decisamente più alta con valori oscillanti tra il 9% e il 27%, se i dati derivano da casistiche autoptiche e tra il 14% e il 57%, se derivano da studi clinici. Anche in quest'ultimo caso, l'ampia variabilità del dato dipende dalla definizione autoptica o meno della nefropatia (4).

Il danno renale in corso di artrite reumatoide comprende la glomerulonefrite membranosa, l'amiloidosi secondaria, la glomerulonefrite proliferativa mesangiale e focale, la vasculite reumatoide e la nefropatia da analgesici (5).

Mentre, storicamente, la nefropatia membranosa era stata considerata essere su base iatrogenica, correlata, cioè, alla tossicità da sali d'oro e Penicillamina, attualmente essa viene considerata una classica manifestazione del coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide (6, 7).

L'associazione tra le due patologie non è sorprendente, in considerazione del fatto che artrite reumatoide e nefropatia membranosa sono malattie immuni causate dalla produzione di auto-anticorpi. È proprio a partire da questa considerazione, unitamente a studi osservazionali che hanno riportato l'efficacia del Rituximab in alcuni casi di GNM sia idiopatica (8, 9) sia associata ad artrite reumatoide (10), che è stata decisa una terapia con Rituximab nel nostro paziente.

Nel paziente da noi descritto, l'insorgenza della sindrome nefrosica da GNM è avvenuta durante il trattamento con anti-TNF $\alpha$ , suggerendo l'ipotesi di una possibile disregolazione immune indotta dal trattamento con anti-TNF $\alpha$ .

La sequenzialità tra l'inizio della terapia con Etanercept e la comparsa della nefropatia, in un soggetto che non aveva alcuna alterazione urinaria precedente al trattamento, accomuna il nostro case-report ad altri casi descritti in letteratura (11, 12).

È stato, infatti, già descritto da altri Autori un ruolo dei farmaci anti-TNF $\alpha$  nell'indurre l'autoimmunità con

un meccanismo che rimane, però, sconosciuto.

Alcuni Autori hanno supposto che il legame tra anti-TNF $\alpha$  e il suo recettore cellulare possa indurre un'apoptosi con il rilascio di antigeni nucleosomici immunogenici, in grado di indurre la sintesi autoanticorpale e la successiva formazione di immunocomplessi (13).

Tuttavia, è ipotizzabile che l'uso di questi farmaci possa essere in grado di indurre la formazione di autoanticorpi anche in virtù di un ruolo del TNF $\alpha$  come citochina regolatoria della risposta immunitaria normale (14, 15), il cui blocco agirebbe da trigger dell'immunità immunomediata.

Non si può escludere, tuttavia, che la relazione Etanercept-GNM sia puramente casuale, in considerazione della frequente associazione tra artrite reumatoide e GNM. Inoltre, contro il ruolo scatenante della terapia anti-TNF $\alpha$  sta la mancata risposta della proteinuria alla sospensione dell'Etanercept.

Negli ultimi anni, i farmaci biologici hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico dell'artrite reumatoide.

I primi farmaci biologici che il clinico ha avuto a disposizione sono stati gli anti-TNF $\alpha$ , la cui entrata in commercio è stata accompagnata da un'attenta valutazione della sicurezza del loro impiego. Durante il monitoraggio *post-marketing* di questi farmaci, sono state numerose le segnalazioni di positivizzazione degli autoanticorpi sierici nei pazienti trattati.

Il paziente da noi descritto ha avuto, invece, la comparsa di una malattia renale immunologica senza alcun movimento autoanticorpale (almeno di quelli comunemente testati, cioè contro antigeni nucleari e leucocitari) di accompagnamento.

Pertanto, è ipotizzabile che la comparsa di una patologia glomerulare durante il trattamento con anti-TNF $\alpha$  possa indicare o l'induzione di una nefropatia correlata all'artrite reumatoide o un nuovo disordine autoimmunitario secondario a una disregolazione immune provocata dal farmaco biologico stesso.

Questo caso clinico consente di riflettere su un aspetto ancora poco descritto quale è, appunto, la disregolazione del sistema immunitario conseguente all'utilizzo dei farmaci biologici.

Queste osservazioni assumono rilievo in un'era di grande disponibilità di farmaci ad azione biologica che, agendo a livelli differenti dei meccanismi che sottendono l'infiammazione, consentono strategie terapeutiche volte a un intervento mirato e selettivo sul meccanismo responsabile del danno, mantenendo, possibilmente, l'omeostasi della risposta immunitaria.

Riteniamo, inoltre, che la nostra segnalazione abbia il merito di richiamare anche l'attenzione sull'importanza dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie, su cui il clinico dovrebbe sempre riflettere, al fine di ottimizzare la definizione della strategia terapeutica in comorbilità degne di nota come quella da noi descritta.

## TEST DI VERIFICA

### 1) Il coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide:

- Non esiste
- È iatrogeno solo da FANS
- È iatrogeno non solo da FANS
- È anche iatrogeno.

### 2) Nefropatia membranosa e artrite reumatoide:

- È un'associazione casuale tra due patologie
- La nefropatia è solo l'espressione di un danno iatrogeno da farmaci antireumatici
- Sono due patologie che condividono alcuni meccanismi eziopatogenetici
- Nessuna delle precedenti.

### 3) Con i farmaci biologici:

- Si ottiene una generica immunosoppressione
- C'è la possibilità di un'immunomodulazione
- Si agisce in modo selettivo su uno degli effettori dell'infiammazione
- Nessuna delle precedenti.

## RIASSUNTO

Viene riportato il caso di un paziente con artrite reumatoide (AR) che sviluppò una sindrome nefrosica da glomerulonefrite membranosa (GNM) nel corso di una terapia con Etanercept, una proteina chimerica anti-TNF $\alpha$ , che ne blocca l'interazione con i recettori del TNF $\alpha$ .

Un maschio di 62 anni in cura con Etanercept per AR fu ricoverato nel nostro reparto nel Marzo del 2008 per la comparsa di una sindrome nefrosica conclamata. La biopsia renale dimostrò il quadro tipico di una GNM. Dato che la sospensione dell'Etanercept non portò alla risoluzione della sindrome nefrosica, fu somministrato Rituximab (1 g ripetuto a distanza di 2 settimane e, quindi, lo stesso ciclo, dopo 6 mesi). Le manifestazioni dell'AR migliorarono e la proteinuria si ridusse da 7.2 g/24h a 2.3 g/24h.

La GNM è una glomerulonefrite immunologica che può complicare altre malattie immunomediate o che può essere scatenata da vari farmaci. Il miglioramento clinico sia dell'AR che della GNM dopo Rituximab suggerisce indirettamente la patogenesi immunologica di queste malattie, sebbene i meccanismi d'azione di questo farmaco nelle malattie immunologiche non siano ancora del tutto chiari.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage. *Drugs* 2004; 64 (12): 1267-83
- Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20 (1): 57-68.
- Myllykangas-Luosujärvi RA, Aho K, Isomäki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25 (3): 193-202.
- Emery P, Adu D. The patient with rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, or polymyositis. In: *Oxford textbook of clinical nephrology*, edited by Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. Oxford Medical Publications 1998; 2: 975-85.
- Ramirez G, Lambert R, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron* 1981; 28 (3): 124-6.
- Samuels B, Lee JC, Engleman EP, Hopper J Jr. Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57 (4): 319-27.
- Zarza LP, Sanchez EN, Acin PA, Ara JM, Baños JG. Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis unrelated to gold, D-penicillamine or other connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1996; 15 (4): 385-8.
- Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73 (1): 117-25.
- Ruggenti P, Chirchiu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (4): 738-48.
- Pixley JS, Wolf B, O'Neill W. Membranous glomerulopathy associated with rheumatoid arthritis may respond to rituximab. *Scand J Rheumatol* 2008; 37 (4): 313-4.
- Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (7): 1400-6.
- Portuesi MG, Perosa P. Sindrome nefrosica in un paziente con artrite reumatoide trattato con adalimumab: descrizione di un caso clinico. [Nephrotic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a case report]. *Reumatismo* 2008; 60 (1): 61-3.
- Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (11): 2383-90.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354 (9194): 1932-9.
- Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359 (9306): 579-80.