

ANTICORPI ANTI ANIDRASI CARBONICA E SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA



Dr.ssa Manuela Cannone

Sezione di Nefrologia – Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Verona
Verona
e-mail: manuela.cannone@yahoo.it

La Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune, caratterizzata dalla riduzione della secrezione esocrina delle ghiandole salivari e lacrimali con conseguenti congiuntivite secca e xerostomia. Circa il 33% dei pazienti affetti da pSS può presentare un coinvolgimento renale, che può clinicamente manifestarsi con acidosi tubulare renale prossimale o distale (pRTA o dRTA), sindrome di Fanconi, nefrocalcinosi e diabete insipido nefrogenico (1). Un difetto nella secrezione dello ione idrogeno è alla base del meccanismo fisiopatologico

che determina il quadro clinico di dRTA.

L'anidasi carbonica (CA), uno degli enzimi fondamentali nel mantenimento dell'omeostasi acido base, catalizza la reazione fisiologica e reversibile di idratazione CO_2 a HCO_3^- e H^+ , aumentandone la velocità di circa 10^6 (2). Le CAs sono coinvolte nei più diversi processi fisiologici e patologici, come scambi respiratori, bilancio acido-base, trasporto ionico, contrazione muscolare, urogenesi, lipogenesi, gluconeogenesi, progressione tumorale, calcificazione e riassorbimento osseo (3). Nei mammiferi, sono state identificate differenti isoforme. A livello renale sono state finora identificate CA II, CA IV, CA XII, CA XIII e CA IX espressa dal carcinoma a cellule chiare (RCC) (4). CA II, isoforma predominante, è espressa in tutto il nefrone, a eccezione del tratto ascendente sottile dell'ansa di Henle. CA II gioca un ruolo centrale nel meccanismo di acidificazione a livello del tubulo prossimale, come è dimostrato dal difetto ereditario dell'enzima, che determina un quadro di acidosi tubulare renale prossimale e distale (RTA tipo 3), associato a osteopetrosi (per un deficit di funzione degli osteoclasti) e a calcificazioni cerebrali. Auto anticorpi anti-CA II (anti-CA II) sono stati descritti in pazienti affetti da pSS e anti-CA II inducevano dRTA in modelli murini di SS (5). Queste osservazioni farebbero presupporre che un difetto enzimatico di CA II potrebbe essere responsabile di dRTA nei pazienti affetti da SS. Recentemente, Pertovaara et al. (1) hanno studiato il ruolo degli anticorpi anti-CA II, VI, XIII nel meccanismo di acidificazione renale nei pazienti affetti da pSS. Partendo dall'osservazione che soltanto una percentuale dei pazienti affetti da pSS e dRTA presentava anti-CA II e che CA II non fosse l'unica isoforma riconosciuta nei pazienti affetti da pSS con coinvolgimento renale (5), hanno valutato la presenza di anticorpi anti-CA II, I, VI, VII e XIII in 74 pazienti affetti da pSS e in 56 controlli affetti da sindrome secca, che non presentavano tutti i criteri di definizione per pSS. I livelli di anticorpi anti-CA II, I, VI e VII erano significativamente più alti nei pazienti affetti da pSS senza una correlazione significativa con la presenza di dRTA, proteinuria ed escrezione di α -1 microglobulina urinaria. L'associazione statisticamente significativa tra pH urinario e livelli di anti-CA II, VI e XIII nei pazienti affetti da pSS, suggeriva un ruolo patogenetico degli anticorpi nelle alterazioni dei meccanismi di acidificazione renale. I risultati ottenuti hanno confermato la correlazione tra anticorpi anti-CA II e pH urinario già evidenziata da studi precedenti. Gli Autori hanno, inoltre, osservato per la prima volta una possibile correlazione tra anticorpi anti-CA XIII e capacità di acidificazione urinaria. Risulta sorprendente l'associazione tra il terzo enzima *target* degli autoanticorpi e il pH urinario; CA VI, infatti, è l'unica forma di CA umana secretoria, espressa esclusivamente dalle cellule acinari delle ghiandole parotidi e sotto-mandibolari, organi tipicamente affetti nella SS. Tuttavia, la *cross* reattività tra anticorpi anti-CA VI e XIII espressa a livello renale potrebbe spiegare i risultati ottenuti. I risultati di questo studio dimostrano che gli anticorpi anti CAs potrebbero, quindi, avere un ruolo nei meccanismi di acidificazione renale dei pazienti affetti da pSS e CA XIII potrebbe partecipare all'omeostasi acido-base. Ulteriori studi su questi nuovi auto-anticorpi potrebbero chiarire il meccanismo responsabile dello sviluppo di dRTA nei pazienti affetti da pSS e aiutare a definire il ruolo funzionale dei corrispondenti isoenzimi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Pertovaara M, Booterabi F, Kuuslahti M, et al. Novel carbonic anhydrase autoantibodies and renal manifestations in patient with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2011; 50: 1453-7.
2. Skelton L, Boron WF, Zhou Y. Acid-base transport by the renal proximal tubule. *J. Nephrol* 2010; 23: S4-18.
3. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 168-81.
4. Purkenson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int* 2007; 71: 103-15.
5. Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, et al. Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjögren syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 181-4.