



NEFRITE TUBULO-INTERSTIZIALE IPOCOMPLEMENTEMICA IN IgG4-RELATED DISEASE

Davide Rolla¹, Diego Bellino¹, Giada Pistoni¹, Gian Carlo Peloso¹, Maria Pia Rastaldi³, Paola Simonini³, Jean Louis Ravetti², Giuseppe Cannella¹

¹Divisione di Nefrologia-Dialisi-Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

²Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

³Laboratorio di Ricerca Nefrologica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease

A novel lymphoproliferative disorder producing plasma cell expansion in the affected organ with fibrotic or sclerosing changes, known as "IgG4-related disease", was defined in Japan by Umehara's group in 2010. We present the first case reported in Italy. In 2007, a 63-year-old man presented with epigastric pain and elevated serum lipase levels. Computed tomography of the abdomen revealed a Kuttner's tumor of the pancreas. The patient underwent a biliary-enteric anastomosis, and biopsy of the pancreas revealed massive infiltration of lymphocytes and plasma cells. The patient was diagnosed with chronic sclerosing pancreatitis. After one year, he began to show signs of sicca syndrome and at the same time developed progressive renal failure. Immunological tests revealed hypocomplementemia, and the renal biopsy specimen showed diffuse interstitial inflammation. The infiltrate was composed of lymphocytes, while infiltrating plasma cells showed immunoreactivity to IgG-4. Sialography using a radioisotope revealed severe involvement of the salivary glands, and Schirmer's test gave a positive result.

This led us to diagnose hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Corticosteroid treatment resulted in rapid improvement including disappearance of the sicca syndrome and progressive amelioration of renal function. After six months, we discontinued steroid administration and started mycophenolate mofetil to maintain a low degree of immunosuppression. Follow-up after two years showed that this therapy continued to be quite effective in our patient.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

IgG4-related syndrome, Mikulicz's disease, Hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis

PAROLE CHIAVE:

IgG4-related syndrome, Mikulicz, Nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica

Indirizzo degli Autori:

Dr. Davide Rolla
Divisione di
Nefrologia-Dialisi-Trapianto
Azienda Ospedaliera
Universitaria San Martino
Largo R. Benzi
16132 Genova
e-mail: davide.rolla@hsanmartino.it

INTRODUZIONE

La "IgG4-related disease" è un disordine linfoproliferativo, contraddistinto dall'infiltrazione sistemica della sottoclasse 4 delle IgG, così definito al secondo *meeting dell'Umehara Group*, in Giappone, tenutosi l'11 Febbraio 2010 (1). Quest'ultima classificazione tassonomica sostituisce i termini di *IgG4+multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS)*, *IgG4-related sclerosing syndrome e systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)*, precedentemente proposti.

La malattia è caratterizzata da infiltrazione polidistribuita di plasmacellule secernenti la sottoclasse IgG-4. Le possibili espressioni cliniche della sindrome includono: pancreatite autoimmune, nefrite tubulo-interstiziale, fibrosi retroperitoneale, prostatite, ipofisite e tiroidite di Riedel. L'ipocomplementemia viene riscontrata nel 30% dei casi e gli ANA risultano presenti nel 15% dei pazienti, mentre negativi risultano gli anti Ro-SSA e gli anti Ro-SSB, che caratterizzano invece la sindrome di Sjögren.

L'incidenza della sindrome, secondo i dati epidemiologici giapponesi (ove è stata identificata la malattia),

è di 2.63-10.2/milione di abitanti. I criteri riconosciuti per poter porre diagnosi di "IgG4-related disease" sono:

1. aumento delle IgG-4 sieriche (>135 mg/dL)
2. infiltrazione tissutale di linfociti e plasmacellule IgG4+ (IgG4+/IgG plasmacellule >40%)

La diagnosi differenziale viene posta con la sarcoidosi, la malattia di Castleman, la granulomatosi di Wegener e le malattie linfomatose.

La sindrome va sospettata in tutti i pazienti che presentano tumefazione simmetrica delle ghiandole salivari e/o lacrimali, pancreatite autoimmune, fibrosi retroperitoneale e segni istopatologici di infiltrazione linfoplasmacellulare.

Viene qui descritto il primo caso riscontrato in Italia di nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica in IgG4-related disease.

CASO CLINICO

Si tratta di un paziente di 63 anni, in sovrappeso e affetto da ipertensione essenziale, ricoverato nell'Ottobre 2007 in Divisione Chirurgica per dolore mesogastrico associato a iperlipasemia. L'angio-TAC addominale dimostrava una massa espansiva della coda pancreatica (Fig. 1), mentre i reni risultavano ancora normoconformati. Nella norma risultava la funzione renale e indifferente l'esame delle urine. Tra gli esami eseguiti veniva evidenziata ipergammaglobulinemia di tipo policlonale. Il paziente veniva sottoposto ad anastomosi bilio-digestiva e a gastro-entero-anastomosi; l'esame istopatologico della massa pancreatica parzialmente resecata dimostrava una pancreatite cronica sclerosante (tumore di Kuttner).

Dal Gennaio 2008 iniziava a manifestarsi una sindrome "sicca" con xerostomia e xeroftalmia associata a rinite crostosa, a carattere occasionalmente emorragico; nella norma risultava la funzione renale. Nel contempo comparivano segni soggettivi di prostatite. Successivamente (Settembre 2008) gli esami dimostravano la comparsa di insufficienza renale (creat. 2.5 mg/dL), proteinuria dosabile (0.5 gr/24 h) e, nel Dicembre, ne veniva disposto il ricovero. Il profilo emato-urinario dimostrava progressione del deficit funzionale renale (creat. 3.7 mg/dL), ipocomplementemia [C3 = 60 mg/dL (v.n.: 90-180 mg/dL) - C4 = 3 mg/dL (v.n.: 10-40 mg/dL)], positività punteggiata per gli ANA (1:160), ipersedimetria (120 l^h) e aumento policlonale delle IgG (3002 mg/dL). Ai limiti superiori risultava il dosaggio della sottoclasse IgG-4 (118 mg/dL). Negativi risultavano invece il RA test, la ricerca delle crioglobuline, gli anti Ro-SSA, gli anti Ro-SSB e gli ANCA. Non eseguito l'anti-dsDNA.

La biopsia renale dimostrava una nefrite tubulo-

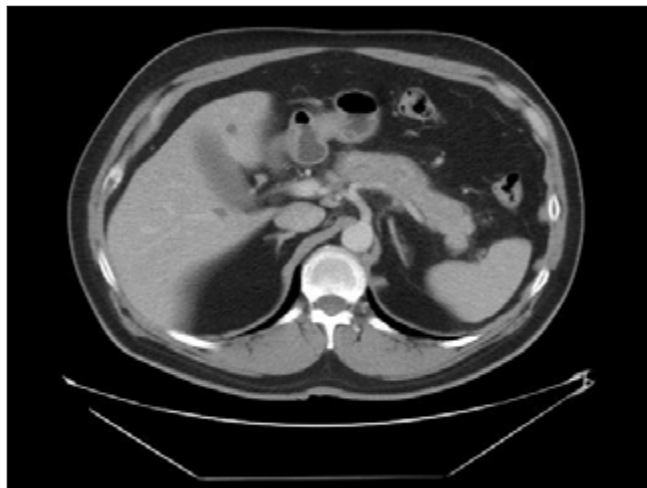


Fig. 1 - Angio-TAC addominale. Formazione nodulare solida ipervascularizzata di 36x30 mm di diametro al pancreas (freccia).

interstiziale con diffuso infiltrato infiammatorio composto da linfociti (in maggioranza CD20+) e plasmacellule. I glomeruli apparivano complessivamente indenni, contraddistinti soltanto da un modesto ispessimento della capsula di Bowman. Alla M.E. si dimostravano una fusione podocitaria con trasformazione microvillosa e segmentale collasso di alcune anse capillari.

Negativa risultava l'I.F. tradizionale (IgG-IgA-IgM, c1q, C3, fibrinogeno), mentre il successivo staining con anti IgG-4 ne dimostrava la presenza sia nell'interstizio che in sede sottoendoteliale (Fig. 2 a-b) e la stessa metodica veniva applicata sul tessuto pancreatico, precedentemente prelevato nel corso dell'intervento chirurgico, con evidenza di un focale infiltrato di elementi IgG-4 positivi nel tessuto pancreatico (Fig. 3).

La scintigrafia delle ghiandole salivari dimostrava un severo interessamento delle ghiandole salivari e positivo risultava il test di Shirmer (12 mm con wetting per 5' in entrambi gli occhi, espressivo di marcata iposecrezione lacrimale).

Veniva quindi posta diagnosi di nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica in "IgG4-related disease".

Il paziente veniva trattato con 3 boli steroidei (metilprednisolone 125 mg), seguiti da prednisone per os (0.5 mg/Kg/die per 2 mesi con tapering successivo della dose sino a completa sospensione dopo 6 mesi). Si assisteva a un rapido miglioramento delle condizioni cliniche, a un progressivo recupero funzionale, alla scomparsa della sindrome "sicca" e alla normalizzazione della complementemia, delle immunoglobuline IgG (1540 mg/dL) e della velocità di eritrosedimentazione.

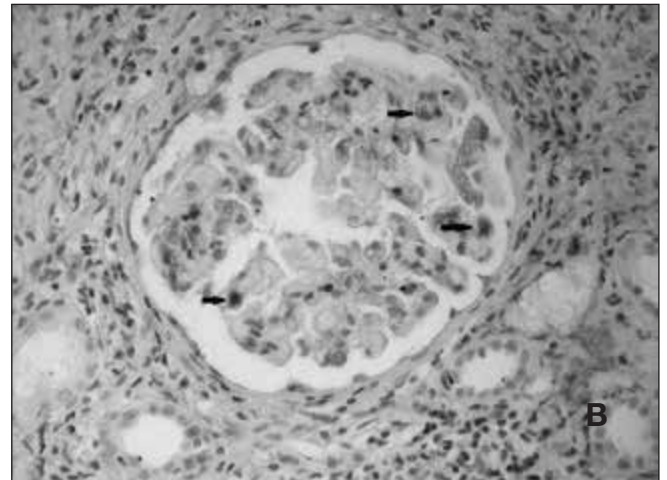
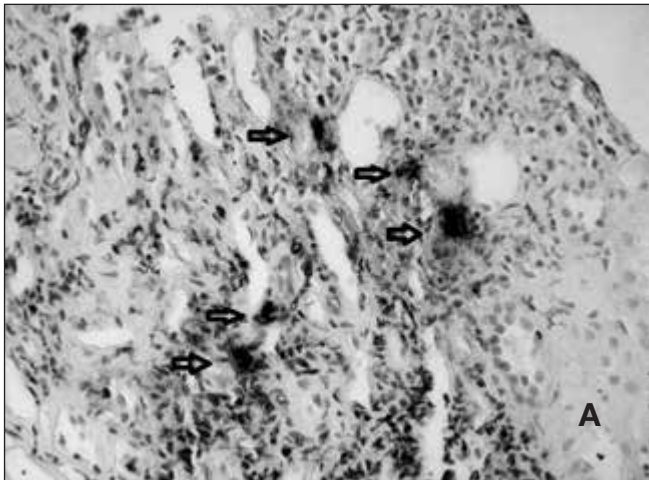


Fig. 2 - Biopsia renale. a) Presenza di elementi cellulari IgG4+ nell'ambito di una diffusa infiltrazione linfo-plasmacellulare del tessuto tubulo-interstiziale. b) Infiltrazione glomerulare sottoendoteliale di elementi mononucleari IgG4+ (immunostaining con anti-IgG4).

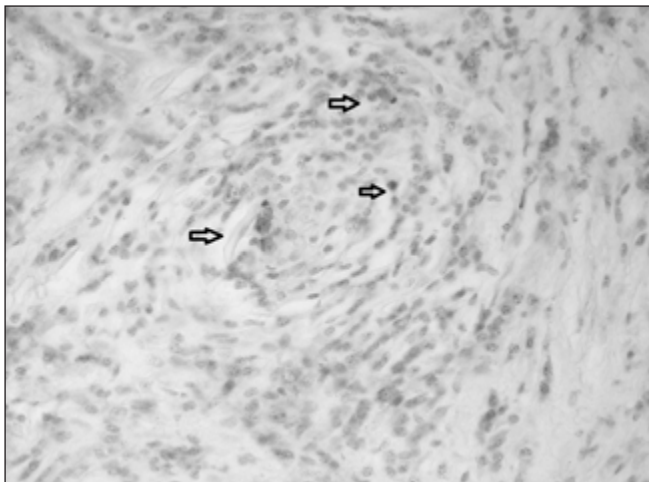


Fig. 3 - Biopsia pancreatica: presenza di infiltrato mononucleato IgG4+ (immunostochimica-anti-IgG4).

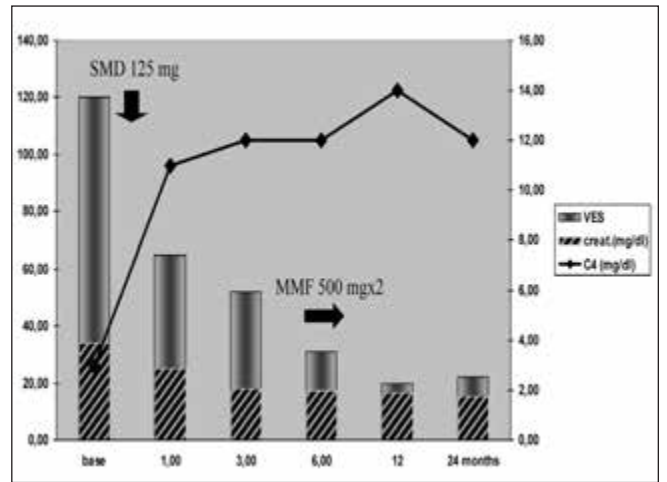


Fig. 4 - Evoluzione dei parametri bio-umorali, dopo trattamento steroideo (SMD) e mofetil-micofenolato (MMF-500 mgx2).

Dopo 6 mesi veniva introdotto mofetil micofenolato sodico (500 mgx2/die), che il paziente prosegue tuttora con remissione clinico umorale persistente della sindrome (Fig. 4).

DISCUSSIONE

Nel 1898, Johann Mikulicz descrisse un paziente con tumefazione simmetrica delle ghiandole lacrimali, delle parotidi e delle ghiandole sottomandibolari (2) e nel 1933 Sjögren, a sua volta, descrisse 19 casi contraddistinti da cherato-congiuntivite "secca", due dei quali manifestavano anche tumefazione delle ghiandole salivari (3). La sindrome di Mikulicz (SM) divenne così

un sottotipo della più comune sindrome di Sjögren e pazienti con SM non vennero più segnalati. Recentemente, Yamamoto et al. avevano descritto un aumento significativo dei livelli sierici di IgG-4 in pazienti con sindrome di Mikulicz, rispetto a quanto riscontrato nei soggetti con sindrome di Sjögren (SS). Veniva quindi fatta una revisione clinica di 40 pazienti giapponesi e il riscontro di 33 casi di SM con infiltrazione plasmacellulare di IgG-4 consentiva di ascrivere la sindrome alla "IgG4-related disease" (4). Tra i 40 pazienti segnalati, le complicanze sistemiche comprendevano pancreatite autoimmune, fibrosi retroperitoneale, prostatite, ipofisite, tiroidite di Riedel e nefrite tubulo-interstiziale.

La sindrome si distingue dalla SS per l'incidenza significativa nel sesso maschile (50% versus 10%), per

una sindrome "sicca" clinicamente meno rilevante e per una maggiore frequenza di rinite e asma allergico. Dal punto di vista immunologico, l'*IgG4-related disease* inoltre è contraddistinta dall'aumento delle IgG-4 sieriche (nel 68-90% dei pazienti giapponesi studiati) (5), dalla deposizione tissutale delle stesse e dal frequente incremento delle IgE sieriche, mentre la presenza del Fattore Reumatoide e degli ANA è assai meno frequente e negativi sono costantemente gli anti Ro-SSA e gli anti Ro-SSB.

La causa dell'ipocomplementemia, presente nel 30% dei pazienti, non è chiara, poiché l'IgG-4 non è in grado di attivare la cascata complementare. L'immunoglobulina IgG-4, la più rara tra i sottotipi delle IgG, è un isotipo *T-helper2*, ma è incapace di legare il C1q e quindi non può attivare la relativa cascata complementare. Tuttavia, alcune IgG-4 potrebbero comportarsi come fattore reumatoide per altre sottoclassi delle IgG; tale fenomeno potrebbe indurre il consumo del complemento (6). Le nefriti tubulo-interstiziali ipocomplementemiche sono molto rare, occasionalmente descritte nella SS e nel LES.

Il paziente presentava quasi tutti i sintomi della "*IgG4-related disease*" (sindrome "sicca" associata a pancreatite autoimmune, prostatite, *pattern* punteggiato degli ANA, ipocomplementemia e insufficienza renale evolutiva) e la biopsia renale dimostrava una nefropatia tubulo-interstiziale con infiltrazione di plasmacellule IgG-4 positive disposte lungo la membrana basale tubulare.

Nel 2001, Kambham et al. segnalavano 8 casi di nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica associati a sindrome "sicca" e gli aspetti clinico-patologici erano compatibili con l'*IgG4-related disease*, non ancora descritta (7).

Nel 2004, Takeda et al. per primi descrivevano un caso simile, associato a pancreatite autoimmune, in cui la biopsia renale dimostrava una nefropatia tubulo-interstiziale con deposizione di IgG-4 e C3 lungo la membrana basale tubulare (8).

Nel 2010, Saeki et al. hanno presentato 23 pazienti giapponesi, selezionati fra 153 casi con sospetta *IgG4-related disease* con nefrite tubulo-interstiziale. I pazienti affetti erano in prevalenza di sesso maschile (M 20 - F 3), di età compresa tra i 40 e gli 83 anni, che, oltre all'interessamento renale, presentavano scialoadenite (82%), linfadenopatia (43%), pancreatite autoimmune (39%), dacrioadenite (30%) e lesioni polmonari (polmonite interstiziale e lesioni nodulari nel 26%). L'immunofluorescenza per depositi di IgG o di complemento, praticata sulle biopsie renali, risultava negativa in 3/14, come rilevato nel nostro caso. Elemento interessante e coerente con la nostra segnalazione era il fatto che le manifestazioni extrarenali erano comparse in 15/23 pazienti prima dell'emergere del danno renale (5).

Visti gli aspetti proteiformi della sindrome, una dia-

gnosi precoce non è semplice, ma l'associazione di sindrome "sicca" e nefropatia tubulo-interstiziale deve porre il sospetto della sindrome descritta.

Dalla revisione della Letteratura in merito (1, 6-9), il trattamento steroideo appare molto efficace nell'indurre la remissione della sindrome. Nel nostro caso, dopo una fase di induzione con steroide, si è scelto di utilizzare il mofetil micofenolato a basso dosaggio quale trattamento di mantenimento: ciò ha garantito nel tempo una persistente quiescenza clinico-umorale della malattia.

RIASSUNTO

La "*IgG4-related disease*" è un nuovo disordine linfoproliferativo di recente acquisizione tassonomica (Ume-hara group, 2010), contraddistinto dall'infiltrazione sistemica della sottoclasse 4 delle IgG, con sindrome "sicca" e interessamento multistazionale. Presentiamo il primo caso descritto in Italia di nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica tardiva in "*IgG4-related disease*". Si tratta di un soggetto di 63 anni, in sovrappeso dall'età adulta e iperteso, che nel Dicembre 2007 aveva lamentato epigastralgie severe. La TAC dell'addome dimostrava una sospetta neoplasia della coda pancreatica, per cui veniva sottoposto ad anastomosi bilio-digestiva e a gastro-entero-anastomosi. La biopsia dimostrava una pancreatite cronica sclerosante con marcata infiltrazione linfoplasmacellulare (tumore di Kuttner). L'anno successivo riferiva la comparsa di sindrome "sicca" (xerostomia, xeroftalmia e rinite crostosa a carattere emorragico) e veniva rilevata un'insufficienza renale rapidamente progressiva (creat. da 2.5 a 3.9 mg/dL nell'arco di due mesi), associata a proteinuria dosabile (0.5 gr/24 h).

Si evidenziavano ipocomplementemia (C3 = 60 mg/dL; C4 = 3 mg/dL), ipersedimetria (120 l/h) e aumento policlonale delle IgG (3002 mg/dL). Nei limiti risultava il dosaggio della sottoclasse IgG-4.

La biopsia renale evidenziava una nefropatia tubulo-interstiziale con un infiltrato linfo-plasmacellulare diffuso, a carattere policlonale, in cui l'indagine immunoistochimica evidenziava depositi di IgG-4. Neg. risultava l'I.F. Veniva quindi posta diagnosi di nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica in *IgG4-related disease*.

Il trattamento steroideo induceva un rapido miglioramento della sindrome "sicca", un sensibile recupero funzionale renale e una normalizzazione della complementemia e degli indici di flogosi.

Dopo sei mesi di trattamento, lo steroide veniva sostituito con mofetil micofenolato, che manteneva nel tempo la collagenopatia in quiescenza.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011; 51 (1): 13-20.
2. Mikulicz J. Übereine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thranen- und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr. z. Chir. Festchr. f. Theodor Billroth 1892; 610-30.
3. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). *Acta Ophthalmol* 1933; Suppl. 2: 1-151.
4. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16 (6): 335-40.
5. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78: 1016-23.
6. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90 (8): 3730-4.
7. Kambham N, Markowitz GS, Tanji N, Mansukhani MM, Orazi A, D'Agati VD. Idiopathic hypocomplementemic interstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 388-99.
8. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (2): 474-6.
9. Chacko S, Taskapan H, Roscoe J, et al. Treatment of hyper-IgG4 disease with sequential corticosteroids and tamoxifen: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2009; 72: 414-7.