

## ECULIZUMAB: LA SVOLTA PER IL TRATTAMENTO DELLE GLOMERULOPATIE A DEPOSITI DI C3?



### Dr.ssa Vittoria Esposito

U.O. di Nefrologia ed Emodialisi  
Fondazione IRCCS S. Maugeri  
Università di Pavia  
Pavia  
e-mail: vittoriaesposito@libero.it

Il termine glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) racchiude condizioni patologiche primitive e secondarie caratterizzate da ipercellularità mesangiale associata a deposizione di matrice ed inspessimento delle membrane basali dei capillari glomerulari secondaria alla deposizione sottoendoteliale di immunocomplessi e/o fattori della cascata del complemento con interposizione di elementi cellulari e neoformazione della membrana basale (1). Nonostante l'apparente omogeneità delle caratteristiche istologiche, lo studio approfondito mediante immunofluorescenza (IF) e microscopia elettronica (ME) ha

consentito di creare classificazioni della GNMP basate rispettivamente sulla presenza (GNMP I, III) o assenza (GNMP II) di depositi di immunoglobuline IgG ed IgM e sull'esistenza di diversi pattern di distribuzione di depositi elettrondensi. Il sistema del complemento gioca un ruolo di primaria importanza nella patogenesi della GNMP. Se in passato la comunità scientifica si è focalizzata maggiormente sulla via classica del complemento, più di recente è aumentato l'interesse per il ruolo patogenetico svolto dalla disregolazione della via alternativa (AP). Recentemente infatti è stato definito un sottogruppo di glomerulopatie (C3GP) in cui la disregolazione della AP comporta l'accumulo di C3 nel glomerulo (2, 3). In tale sottogruppo rientrano sia la dense deposit disease (DDD o GNMP II) sia la GNMP a depositi di C3 (GNMPC3). Quest'ultima come la DDD è caratterizzata dall'assenza di immunoglobuline all'IF, tuttavia differisce dalla DDD per la simultanea assenza di depositi elettrondensi alla ME. Alcuni studi condotti sulle C3GP hanno consentito di identificare la presenza di mutazioni a carico di fattori inibenti la via alternativa del complemento o di anticorpi capaci di determinare una disregolazione a carico della C3 convertasi, condizionanti l'accumulo di C3 e una iperattivazione del complesso MAC (membrane attack complex) che induce la lisi cellulare. L'identificazione di nuovi meccanismi patogenetici ha consentito di ipotizzare nuovi approcci terapeutici per il trattamento della C3GP (4). Recentemente Herlitz et al. (5) hanno valutato il possibile ruolo di eculizumab nel trattamento delle C3GP. Eculizumab è un anticorpo monoclonale capace di bloccare la frazione C5 del complemento, approvato dalla FDA per il trattamento della emoglobinuria parossistica notturna (EPN) e della sindrome emolitico uremica atipica (aHUS). Gli autori hanno valutato l'effetto di un anno di trattamento con eculizumab su pazienti affetti da DDD (n.2) o GNMPC3 (n.3). I criteri per l'inclusione erano proteinuria > 1 g/24 ore e/o alterati indici di funzionalità renale. Durante il follow-up venivano controllati creatininemia e proteinuria e al termine l'istologia renale. I dati ottenuti non si sono dimostrati omogenei o univoci. Dei 5 pazienti osservati infatti tre (2 con DDD ed 1 con GNMPC3) hanno presentato un miglioramento del quadro clinico con riduzione di creatinina o proteinuria. In due al miglioramento clinico si associava un miglioramento istologico con riduzione della proliferazione endocapillare e minore infiltrazione di leucociti. Dei restanti due pazienti uno ha presentato solo un miglioramento istologico mentre l'altro non ha mostrato alcuna risposta al trattamento. Un dato interessante emerso dallo studio sono i livelli persistentemente elevati di C3 e MAC nel rene dopo trattamento con eculizumab. Tale dato potrebbe essere spiegato dalla lunga emivita di MAC attivato una volta depositato. Nelle biopsie posttrattamento erano presenti depositi di IgG in particolare dei sottotipi 4 e 2 a livello del glomerulo, della membrana basale dei tubuli e della parete vascolare, conseguenti secondo gli autori, alla deposizione dello stesso eculizumab a livello dei tessuti. L'identificazione del ruolo patogenetico svolto dall'attivazione della AP apre nuove prospettive per il trattamento delle C3GP. Sebbene gli studi a disposizione non consentano di giungere a conclusioni definitive relative ad un possibile vantaggio derivante dal trattamento con eculizumab, l'avvio di studi con follow-up più lungo e maggiore numerosità campionaria potrebbe fare emergere risultati interessanti.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 2012; 81: 434-41.
2. 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: 193-9.
3. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 494-9.
4. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1009-17.
5. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS et al. Pathology after Eculizumab in Dense Deposit Disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 2012 Jun 7. [Epub ahead of print]