

## AFERESI NELLE VASCULITI

Danio Somenzi, Mattia Corradini, Sonia Pasquali

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, Reggio Emilia

### Apheresis in the treatment of vasculitis

ANCA-associated vasculitides are a group of inflammatory diseases affecting medium and small vessels with a redundant and hence complex pathogenetic mechanism. Since their first identification, their dismal prognosis has forced researchers to find effective therapies. The prognosis has changed since the advent of immunomodulatory drugs like steroids, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil and, more recently, biological drugs. Plasmapheresis in association with immune suppressant drugs has shown beneficial effects in some clinical trials, mostly in dialysis-dependent patients. Apheresis should remove, in a nonselective manner, pathogenetic antibodies like ANCA but also immune complexes, cytokines and inflammatory mediators. A recent meta-analysis took into account 28 randomized clinical trials studying therapeutic interventions in adult vasculitis with renal involvement, six of them scheduling plasmapheresis as adjunctive therapy to immune suppressant drugs. This association significantly reduced the need for dialysis at three (1 trial: RR 0.45, 95% CI 0.24-0.84) and twelve (5 trials: RR 0.47, 95% CI 0.3-0.75) months but not the mortality at one year. We can conclude that plasmapheresis is an effective treatment option for vasculitides with severe renal failure. It can also be considered in case of ineffectiveness of or contraindications to standard treatment.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the preparation of this article.  
The article does not include figures or tables that are subject to permission for use of copyrighted material.

### KEY WORDS:

ANCA,  
Dialysis,  
Renal failure,  
Plasmapheresis,  
Vasculitis

### PAROLE CHIAVE:

ANCA,  
Dialisi, Insufficienza renale,  
Plasmaferesi,  
Vasculiti

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Danio Somenzi  
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi  
Arcispedale Santa Maria Nuova  
Viale Risorgimento 80  
42123 Reggio Emilia  
e-mail: danio.somenzi@asmn.re.it

Le vasculiti compongono un gruppo eterogeneo di patologie flogistiche sistemiche che possono interessare le pareti di grandi, medi e piccoli vasi, sia arteriosi che venosi (1, 2). Le vasculiti dei piccoli vasi si possono classificare grazie alla presenza o meno di anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA). Sono vasculiti ANCA-associate la Poliangeite Microscopica, la Granulomatosi di Wegener e la Sindrome di Churg-Strauss.

Sono molte le evidenze in letteratura che attribuiscono agli ANCA un ruolo chiave nella patogenesi delle vasculiti. Tramite osservazioni cliniche sono state segnalate correlazioni tra elevati livelli di ANCA e frequenza delle recidive di vasculiti (3), così come l'as-

sociazione tra MPO-ANCA e vasculiti: è stato riportato un interessante caso di poliangeite microscopica neonatale nel figlio di una paziente con MPO-ANCA (4). *In vitro* gli ANCA stimolano, tramite il recettore di superficie FcγRIIa e FcγRIIb, i granulociti neutrofili già innescati con la conseguente produzione di radicali liberi dell'ossigeno e la liberazione di enzimi litici (5). L'azione citotossica così indotta si rivolge contro le cellule endoteliali vascolari causando le lesioni tipiche delle vasculiti (6, 7). Esperimenti *in vivo* hanno dimostrato che IgG murine anti-MPO iniettate in topi sani causano glomerulonefrite extracapillare necrotizzante pauci-immune e alveolite emorragica, un quadro clinico sovrapponibile alla vasculite MPO-ANCA

positiva (8). Tali lesioni sono rallentate, in presenza di un lipopolisaccaride batterico, dalla somministrazione contemporanea di farmaci bloccanti il *tumor-necrosis-factor* (TNF) *alfa* (9).

Altri due attori vanno segnalati nella patogenesi delle vasculiti: il complemento e l'immunità cellulo-mediata.

Il sopranatante di neutrofili innescati dagli ANCA stimola la via alterna del complemento, portando alla produzione, tra gli altri, di C5a, che, a sua volta, aumenta l'attivazione dei neutrofili già innescati dagli ANCA. Anticorpi monoclonali che bloccano l'interazione tra i recettori e il C5a inibiscono questo processo e, su modelli animali, bloccano anche lo sviluppo delle lesioni delle glomerulonefriti da MPO-ANCA (10).

L'immunità cellulare è altrettanto importante. L'ipotesi classica del ruolo dei linfociti T *helper* CD4+ si basa su numerosi dati sperimentali e su alcuni dati clinici evidenziati negli ultimi venti anni. I linfociti T sono stati individuati sia nei granulomi che in altre lesioni presenti nelle vasculiti ANCA-associate (11). È presente un'associazione tra attività vasculitica ed elevati livelli di *marker* di attività T-cellulare, quali il recettore solubile dell'interleuchina-2 (IL-2), la neopterina e il CD30 solubile (12-14). La predominanza delle sottoclassi ANCA IgG1 e IgG4 suggerisce la presenza di una particolare popolazione T-cellulare (12, 15, 16).

È recente l'ipotesi che un'attivazione disregolata dei linfociti B possa essere responsabile di patologie immuno-mediate indipendentemente dai linfociti T, e ciò rappresenta un nuovo meccanismo patogenetico di autoimmunità (17).

Gli elementi sopradescritti mettono in luce la complessità e la ridondanza del meccanismo patogenetico delle vasculiti ANCA-associate. Fin dalla sua caratterizzazione, la gravità della patologia ha imposto la ricerca di terapie efficaci: il pessimo *outcome* è significativamente cambiato con l'utilizzo della terapia immunomodulatrice (cortisonici, ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato, ecc.) (18).

Le conoscenze derivanti dalla patogenesi delle vasculiti ANCA-associate sono state di recente utilizzate per mettere a punto terapie più mirate come i farmaci biologici (rituximab, infliximab, belimumab, etanercept, ecc.).

Unitamente alla terapia farmacologica, la plasmateresi ha dimostrato i propri benefici nei pazienti con vasculiti ANCA-associate sin dal primo utilizzo nel 1977 e in successivi studi clinici, soprattutto per i casi dialisi-dipendenti.

Il razionale che sta alla base dell'utilizzo di tale tecnica è la rimozione, seppure in maniera non selettiva, degli anticorpi (e, quindi, anche di quelli patogeni, come gli ANCA), degli immunocomplessi, delle citochine e dei mediatori della flogosi.

Una recente meta-analisi ha valutato 28 lavori clinici randomizzati e controllati che studiavano gli interventi terapeutici utilizzati nelle vasculiti a interessamento renale nell'adulto. Di questi, sei prevedevano l'uso della plasmateresi come terapia aggiuntiva all'immunosoppressione farmacologica (Tab. I).

Tutti questi studi differivano tra loro sia per il protocollo farmacologico che per quello plasmateretico, rendendo meno lineare una valutazione complessiva.

Lo studio MEPEX (EUVAS) del 2007 (19) ha fatto fuoco sull'efficacia e sull'eventuale superiorità della plasmateresi rispetto ai boli endovena di metilprednisolone, associati a una terapia convenzionale con prednisone e ciclofosfamide, nel preservare la funzione renale di pazienti affetti da granulomatosi di Wegener o poliangeite microscopica con severo interessamento renale (creatinemia superiore a 5.8 mg/dL). Di 151 pazienti selezionati ne sono stati arruolati 137, trattati con terapia convenzionale con ciclofosfamide per via orale 2-2.5 mg/kg/die e prednisolone 1 mg/kg/die e randomizzati con rapporto 1:1 a terapia aggiuntiva di induzione con metilprednisolone endovena (1 g/die per tre giorni) vs sette sedute di plasmateresi in 14 giorni (con scambio di 60 mL/kg). I due gruppi randomizzati non hanno presentato differenze statisticamente significative per quanto riguarda le caratteristiche cliniche considerate potenzialmente influenti: sesso, età, rapporto tra pazienti affetti da granulomatosi di Wegener e da poliangeite microscopica, ANCA positività, MPO-ANCA positività, livelli medi di creatinemia, dipendenza dalla dialisi e severità delle lesioni istologiche renali. Al termine del terzo mese, un miglioramento dell'insufficienza renale si è verificato nel 49% del gruppo trattato con metilprednisolone ev e nel 69% del gruppo trattato con plasmateresi, ottenendo una differenza statisticamente significativa ( $p=0.02$ ). In assenza di variazioni significative della mortalità nei due gruppi, la percentuale di pazienti in dialisi dopo 3 mesi è stata significativamente superiore nel gruppo trattato con metilprednisolone. Al termine del dodicesimo mese, tali dati sono stati confermati. Una riduzione del rischio di insufficienza renale terminale del 24% nei pazienti trattati con plasmateresi è di importanza clinica, alla luce della riduzione della morbidità, della mortalità e dei costi correlati a tale stato. I costi addizionali del trattamento plasmateretico sono, quindi, ampiamente compensati dai miglioramenti clinici sopraelencati.

Analoghe conclusioni sono state raggiunte in una recente metanalisi (20): la plasmateresi riduce in modo significativo la necessità di dialisi a tre mesi (1 studio: RR 0.45 95% C.I. 0.24-0.84) e a dodici mesi (5 studi: RR 0.47 95% C.I. 0.3-0.75).

Lo studio MEPEX, comunque, non ha dimostrato la superiorità dell'associazione plasmateresi e terapia

TABELLA I - TRATTAMENTO PLASMAFERETICO NELLE VASCULITI SISTEMICHE

| Studio             | Trattamento  | Controllo  |
|--------------------|--|--|
| Rifle 1980         | PEX: 1 seduta per 5 gg consecutivi, quindi 3 sedute settimanali fino a 15 gg dopo il plateau della creatinina + immunosoppressione del gruppo di controllo.<br>Durata terapia massima: 60 gg.<br>1.5 volumi di plasma scambiati. | Boli di metilprednisolone 15 mg/kg/die per 3 gg, quindi 15 mg/die per 3 gg, quindi tre boli, quindi 15 mg/die per 7 settimane.<br>Ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die per 60 gg.<br>Eparina calcica.  |
| Mauri 1985         | PEX a gg alterni per 6 sedute. Almeno 3.5 litri scambiati con albumina 3.5% e 2 unità di plasma fresco congelato + immunosoppressione del gruppo di controllo.   | Prednisolone 1 mg/kg/die per 60 gg, quindi scalato fino a 16 settimane.<br>Ciclofosfamide 2 mg/kg/die per 60 gg, quindi ridotto a 0.5 mg/kg/die fino al termine a 16 settimane.  |
| Glockner 1988      | PEX: 9 sedute con scambio di albumina 3-5% in 30 gg + immunosoppressione del gruppo di controllo.  | Metilprednisolone 1.5 mg/kg/die per 14 gg, quindi scalato di 4 mg/die fino al mantenimento di 8 mg/die.<br>Ciclofosfamide 3 mg/kg/die + azatioprina 1 mg/kg/die per 7 gg, quindi azatioprina 2 mg/kg/die.  |
| Pusey 1991         | PEX: 5 sedute in una settimana con scambio di 4 litri con albumina 5%. Sedute aggiuntive successive secondo la risposta clinica + immunosoppressione del gruppo di controllo.  | Prednisolone 60 mg/die per 14 giorni, quindi scalato a 30 mg/die fino a 60 gg, quindi ulteriore riduzione.<br>Ciclofosfamide 3 mg/kg/die (o 2 mg/kg/die se >55 aa) per 60 gg.<br>Azatioprina 1 mg/kg/die (solo se ≤55 aa) aumentata a 2-3 mg/kg/die dopo 60 gg.        |
| Cole 1992          | PEX: almeno 10 sedute entro 16 gg con scambio di 1 volume plasmatico con albumina 5% + cristalloidi + immunosoppressione del gruppo di controllo.  | Metilprednisolone 10 mg/kg/die per 3 gg, quindi prednisone 1.4 mg/kg/die per 4 gg, quindi 1 mg/kg/die per 2 settimane, quindi 0.35 mg/kg/die a 4 settimane e 0.35 mg/kg/die a 2 mesi.<br>Azatioprina 1.5-3 mg/kg/die, poi corretto per mantenere i neutrofili >2000/uL |
| Jayne 2007 (MEPEX) | PEX: 7 sedute di 60 mL/kg in 14 gg + immunosoppressione del gruppo di controllo.   | Boli di metilprednisolone 1000 mg per 3 gg seguiti da ciclofosfamide orale associati a tapering steroideo.   |

convenzionale rispetto ai boli di metilprednisolone per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente a un anno: in entrambi i gruppi è, infatti, stata osservata una percentuale di decessi del 26%.

La plasmaferesi rappresenta, quindi, una valida opzione terapeutica nel caso di vasculiti con severa compromissione renale, potendo essere anche valutata in caso di refrattarietà alla terapia o di controindicazioni alla terapia *standard*.

Gli attuali e futuri progetti di ricerca dovranno approfondire numerosi aspetti legati al trattamento delle vasculiti: tra questi vanno citati l'uso della plasmaferesi nelle vasculiti con interessamento renale non severo e alveolite emorragica, il ruolo del rituximab nel mante-

nimento della remissione e nei casi refrattari, il blocco citochinico (TNF-alfa e IL-6) come potenziamento dell'induzione *standard* e la capacità dell'alemtuzumab o del trapianto di cellule staminali di indurre remissioni prolungate nei casi refrattari. Sarà, inoltre, fondamentale individuare migliori marcatori dell'attività di malattia per poter modulare al meglio terapie così potenti e così gravate di effetti avversi.

È, a oggi, in corso un *trial* clinico randomizzato e controllato, PEXIVAS: sempre coordinato da EUVAS, volto alla valutazione della plasmaferesi nelle vasculiti con interessamento renale (filtrato glomerulare < 50 mL/min/1.73 mq) e alveolite emorragica. Il protocollo dello studio PEXIVAS prevede la randomizzazione a

una terapia aggiuntiva di plasmateresi (sette sedute con scambio plasmatico di 60 mL/kg durante 14 giorni) in associazione alla terapia immunosoppressiva standard. Gli stessi 500 pazienti arruolati verranno randomizzati a una seconda volta a terapia steroidea a dosi ridotte o a dosi standard. Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia della plasmateresi in aggiunta alla terapia immunosoppressiva e steroidea nella riduzione della morte e dell'insufficienza renale terminale. Verrà, inoltre, valutata la non inferiorità della terapia steroidea a dosi ridotte rispetto a quella con dosi standard. L'outcome principale composito sarà la mortalità per ogni causa o l'insufficienza renale terminale. Questo studio potrebbe permettere di chiarire alcuni aspetti ancora ambigui nonostante gli studi precedenti, quali il ruolo della plasmateresi laddove il coinvolgimento renale non sia severo e il ruolo della stessa nell'alveolite emorragica secondaria a vasculite.

## RIASSUNTO

*Le vasculiti ANCA-associate rappresentano un gruppo di patologie flogistiche dei piccoli e medi vasi, il cui meccanismo patogenetico, tutt'ora in corso di definizione, ha aspetti di notevole complessità e ridondanza. Fin dalla sua caratterizzazione, la gravità della patologia ha imposto la ricerca di terapie efficaci: il pessimo outcome è significativamente cambiato con l'utilizzo della terapia immunomodulante a base di cortisonici, ciclofosfamide, azatioprina e micofenolato e, successivamente, con l'uso di farmaci biologici. La plasmateresi unitamente alla terapia farmacologica ha dimostrato i propri*

*benefici in successivi studi clinici, soprattutto per i casi dialisi-dipendente. Tale tecnica rimuoverebbe in maniera non selettiva gli anticorpi patogeni come gli ANCA, gli immunocomplessi, le citochine e i mediatori della flogosi. Una recente meta-analisi ha valutato 28 lavori clinici randomizzati e controllati che studiavano gli interventi terapeutici utilizzati nelle vasculiti a interessamento renale nell'adulto. Di questi, sei prevedevano l'uso della plasmateresi come terapia aggiuntiva all'immunosoppressione farmacologica: ciò ridurrebbe in modo significativo la necessità di dialisi a tre mesi (1 studio: RR 0.45 95% C.I. 0.24-0.84) e a dodici mesi (5 studi: RR 0.47 95% C.I. 0.3-0.75) ma non la mortalità a un anno. La plasmateresi rappresenta, dunque, una valida opzione terapeutica nel caso di vasculiti con severa compromissione renale, potendo essere anche valutata in caso di refrattarietà o di controindicazioni alla terapia standard.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Il manoscritto non contiene Tabelle o Figure soggette ad autorizzazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-7.
- Sanders JS, Slot MC, Stegeman CA. Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 2072-3.
- Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 398-401.
- Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4115-9.
- Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992; 41: 375-83.
- Radford DJ, Savage CO, Nash GB. Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic antibodies causes conversion to firm integrin-mediated adhesion. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1337-45.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 955-63.
- Huugen D, Xiao H, Van Esch A, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 2005; 167: 47-58.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulo-

- nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 289-98.
11. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1253-63.
12. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, et al. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 885-94.
13. Stegeman CA, Tervaert JW, Huitema MG, Kallenberg CG. Serum markers of T cell activation in relapses of Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 415-20.
14. Schmitt WH, Heesen C, Csernok E, et al. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with Wegener's granulomatosis. Association with disease activity. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1088-96.
15. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G, et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 379-86.
16. Marinaki S, Kalsch AL, Grimminger P, et al. Persistent T-cell activation and clinical correlations in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephron Dial Transplant* 2006; 21: 1825-32.
17. Groom J, Mackay F. B cells flyng solo. *Cell Biol* 2008; 86: 40-6.
18. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
19. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
20. Baweja S, Wiggins K, Lee D, Blair S, Fraenkel M, McMahon LP. Benefits and limitations of plasmapheresis in renal diseases: an evidence-based approach. *J Artif Organs* 2011; 14 (1): 9-22.