

ARTICOLI ORIGINALI

Lipidosi glomerulari



Sandro Feriozzi

UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

Corrispondenza a: Sandro Feriozzi; UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Strada Sammartinese snc, 01100 Viterbo; Tel: +39 0761338602; Fax: +39 0761338600; E-mail: sandro.feriozzi@asl.vt.it

Abstract

Le lipidosi sono patologie dovute ad abnorme accumulo di lipidi e/o prodotti del loro metabolismo in quantità abnormi e/o coinvolgenti solo particolari strutture parenchimali. L'accumulo dei lipidi e/o di loro metaboliti è dovuto ad un errore enzimatico congenito nelle forme primitive e ad alterazioni complesse del metabolismo lipidico nelle forme secondarie. Istologicamente tuttavia le lesioni sono molto simili dovute alla deposizione lipidica ed è necessario lo studio immunostochimico, la conoscenza del quadro clinico ed recentemente anche dei test genetici per porre una diagnosi corretta. La deposizione dei lipidi determina le alterazioni strutturali dei parenchimi ed in particolare dei componenti il glomerulo con conseguente alterazione della funzione renale e la comparsa di proteinuria e/o ematuria.

Il manoscritto raccoglie i quadri clinici ed istologici che si osservano in queste patologie. È descritto il coinvolgimento renale in corso di malattia di Anderson Fabry, di iperlipoproteinemia, di carenza dell'enzima lecitina colesterol acyltransferasi, di malattia di Gaucher ed infine quadri di lipidosi secondaria come nella sindrome nefrosica, nella malattia di Argille e nel danno renale da tossici o da ischemia.

Recentemente la comparsa di terapia enzimatica sostitutiva in alcune lipidosi, come nelle malattie di Anderson Fabry e di Gaucher, sta modificando completamente i quadri clinici e la prognosi. Pertanto è necessario conoscere queste patologie non solo per porre una diagnosi ma anche per poter istituire dove possibile una terapia efficace.

Parole chiave: danno glomerulare, deposizione tessutale, Lipidosi, terapia enzimatica sostitutiva

Lipidosi glomerulari

Le lipidosi sono patologie caratterizzate dalla deposizione di lipidi nel parenchima renale in particolare nelle cellule glomerulari. La deposizione di lipidi è considerata patologica solo quando avviene in quantità abnormi o quando coinvolge solo particolari cellule e non altre [1].

Le lipidosi possono essere suddivise in primitive o secondarie. Nel primo caso vi è un errore congenito nel metabolismo (es. assenza di uno specifico enzima) nel secondo vi è una complessa alterazione nel metabolismo (es. in corso di sindrome nefrosica).

Mentre precedentemente non vi era alcuna terapia per le lipidosi, recentemente in alcune (Gaucher, Anderson Fabry) è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva che sta cambiando in modo significativo i quadri clinici dei pazienti affetti.

Lipidosi primarie

La maggior parte delle lipidosi primarie coinvolge gli sfingolipidi. Il maggior componente degli sfingolipidi in molte patologie comprende un ceramide: lipide complesso al quale si attaccano gruppi di molecole differenti (saccaridi, fosforilcolina od altri) (Figura 1).

Nelle forme primarie il materiale accumulato è il substrato su cui dovrebbe agire l'enzima mancante cui si possono aggiungere altri tipi di lipidi per l'interazione esistenti tra i vari enzimi e le modifiche cui può andare incontro il materiale depositato.

Malattia di Anderson Fabry

La malattia di Anderson Fabry (AF) è una patologia ereditaria da accumulo intra-lisosomiale di un glicolipide ceramide (Gb3) dovuto alla assenza o carenza dell'enzima alfa-galattosidasi A. La mutazione responsabile interessa il gene codificante per l'enzima situato sul cromosoma X e quindi il meccanismo di trasmissione genetica è X-linked. La malattia nella sua forma classica colpisce i maschi, inizia sin dalla prima infanzia con episodi febbrili associati ad acroparestesie. Successivamente compaiono gli angiocheratomi cutanei localizzati alle zone genitali ed ai glutei. Si può avere intolleranza al caldo per il coinvolgimento del sistema nervoso che riduce la capacità di sudorazione. Nella seconda e terza decade di vita compaiono i quadri clinici dovuti al coinvolgimento renale, cardiaco e del sistema nervoso centrale [2].

Il quadro renale presenta inizialmente solo difficoltà alla concentrazione di urine, nella seconda fase compare una proteinuria in genere non nefrosica ed una modesta ipertensione. Il filtrato glomerulare inizia a ridursi e intorno alla terza e quarta decade di vita compare un quadro di conclamata insufficienza renale cronica [3]. Il coinvolgimento cardiaco (cardiomiopatia ipertrofica, aritmie) e quello neurologico (ictus) rendono a volte drammatico il decorso clinico. Le donne hanno un quadro clinico meno grave e il tempo di comparsa è ritardato. Infatti essendo random l'inattivazione del cromosoma X materno o paterno (ipotesi di Lyon) fa sì che si possano avere livelli enzimatici variabili da modesti a normali e l'espressione clinica sia meno grave. Tuttavia in una percentuale variabile anche le donne possono mostrare i segni clinici della malattia ed in particolare avere una compromissione

della funzione renale sino all'uremia [4]. Recentemente è stato descritto un quadro clinico definito ad esordio tardivo (late onset) si tratta di maschi adulti con nefropatia ma in cui la funzione renale rimane conservata ed il quadro clinico sistemico è molto ridotto [5].

Istologicamente la malattia di AF determina la deposizione di lipidi che vengono dissolti nella preparazione standard dei vetrini per cui l'aspetto che si osserva alla microscopia ottica è di vacuolizzazione del citoplasma dei podociti, degli endoteli e delle cellule mesangiali (Figura 2, Figura 3). L'aspetto dei citoplasmici cellulari nei glomeruli realizza il quadro definito a nido d'ape (honey comb) e successivamente si ha un quadro di aumento del mesangio e di sclerosi focale segmentale. Alla microscopia elettronica nei frammenti inclusi in resina, che lascia intatti i depositi lipidici, si osservano la presenza di corpuscoli circondati da lamelle concentriche definiti corpi zebra (zebra bodies) (Figura 4) molto caratteristici di questa patologia [6].

Negli ultimi quindici anni è diventata disponibile la terapia enzimatica sostitutiva che si esegue con infusione dell'enzima per via endovenosa ogni 15 giorni. È stata proposta anche una terapia orale con molecole chaperon, nei casi di presenza di livelli enzimatici ridotti, ma non ha ancora un impiego clinico [7]. Attualmente si sta valutando l'efficacia a lungo termine della terapia enzimatica sostitutiva che sicuramente ha modificato il decorso naturale della malattia. In particolare la progressione del danno renale viene significativamente rallentata nei maschi mentre nelle femmine si ha una vera e propria stabilizzazione [8] [9]. Presupposto fondamentale per ottenere questi risultati è iniziare precocemente la terapia enzimatica sostitutiva per impedire e/o ridurre la deposizione del Gb3 ed associare la terapia anti-proteinurica. È stato infatti dimostrato che, analogamente ad altre nefropatie, la presenza di una proteinuria >1 g/24 h è associata ad un più rapido declino della funzione renale [10]. Inoltre vi sono alcuni sottogruppi di pazienti che rispondono meno bene alla terapia e rappresentano un interrogativo aperto sui tempi e sulla dose enzimatica da infondere [11].

Il trapianto renale è stato effettuato con successo e la terapia enzimatica sostitutiva potrebbe impedire o ridurre la recidiva della malattia nel rene trapiantato che in passato è stata descritta [12] [13].

Glomerulopatia da iperlipoproteinemia

La lipoprotein glomerulopathy (LPG) è una malattia renale ereditaria caratterizzata da caratteristici trombi nei capillari glomerulari ed associata ad una mutazione del gene APOE [14]. I casi originariamente descritti in Asia (Cina e Giappone) sono stati poi descritti in Europa, ed in America. La malattia si presenta nell'adolescenza ed il rapporto maschio/femmine è di 2:1. La lesione istologica principale è la presenza di trombi ricchi in lipidi nei capillari glomerulari che ne risultano occlusi e dilatati. Allo studio ultrastrutturale i trombi appaiono lamellati in modo concentrico. L'immunofluorescenza dimostra la presenza di ApoE ed ApoA nei trombi.

Clinicamente si osserva proteinuria di entità variabile a volte nefrosica con riduzione della funzione

renale progressiva. Nel siero è presente una iperlipidemia di tipo III con aumentati livelli di apoproteine E (apoE). Tuttavia manifestazioni comunemente associate alle dislipidemie come xantomi, opacità corneali od arteriosclerosi sono tipicamente assenti. Le alterazioni delle lipoproteine sono state associate a diverse mutazioni del gene che codifica per le apoE di cui le più importanti sono ApoE Sendai (Arg145Cys) e ApoE Kyoto (Arg25Cys) [15]; le varie mutazioni non sono differenziabili dal punto di vista clinico. La variante Kyoto è stata descritta non solo in Giappone ma anche in Europa ed in America facendo pensare che dall'iniziale localizzazione asiatica il gene si sia diffuso con le migrazioni delle popolazioni in altre zone del mondo. Inoltre essendo stati individuati molti soggetti portatori delle mutazioni ma esenti dalla patologia si ritiene che altri fattori coinvolti nel metabolismo possano concorrere alla patologia conclamata.

Non esiste una terapia specifica per questa alterazione, tuttavia recentemente è stata confermata da Hu [15] il ruolo positivo a medio termine (3 anni) della terapia con i fibrati per ridurre la progressione del danno renale. Gli effetti positivi dei fibrati erano correlati al controllo della dislipidemia ed dal livello iniziale di proteinuria. Gli agenti ipolipemizzanti possono essere associati a terapie aferetiche per il controllo della dislipidemia. È stata descritta la ripetizione della patologia nel rene trapiantato [16].

Leticina-colesterolo acyl transferasi deficienza

La malattia da carenza dell'enzima leticina-colesterolo acyl transferasi è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva. Il difetto genetico è dovuto a mutazioni del gene che codifica per LCAT situato sul cromosoma 16q22. [17] e che esterifica il colesterolo plasmatico. L'assenza di LCAT determina elevati livelli sierici di colesterolo libero, trigliceridi e fosfolipidi e la quasi totale assenza di colesterolo esterificato. A volte è anche presente una proteina anomala lipoproteina (LPX) La clinica si caratterizza per anemia normocitica e normocromica, aterosclerosi prematura, bassi valori nel siero delle lipoproteine a alta densità (HDL) ed elevati valori di quelle a bassa densità (LDL). Inoltre durante l'esame obiettivo si può osservare il caratteristico segno di "occhio di pesce" ovvero delle punteggiature biancastre alla periferia della cornea che simulano le alterazioni senili. Un deficit parziale di LCAT determina la malattia ad occhio di pesce senza nefropatia [18].

La nefropatia da LCAT si manifesta con la presenza di ematuria, proteinuria (da modesta a nefrosica) sin dai primi anni di vita e con il progressivo peggioramento della funzione renale associato ad ipertensione arteriosa.

In istologia si osserva un accumulo di cellule schiumose (foam-cells) nel glomerulo e di particelle opache irregolari negli spazi sub-endoteliali e nel mesangio. A volte vi sono vere e proprie particelle serpiginose fibrillari al di sotto dell'endotelio (Figura 5) ed ancora i lipidi si possono depositare al di sotto dell'epitelio mimando il quadro di una glomerulonefrite membranosa [1].

Potenziati strategie terapeutiche in via di esplorazione sono la terapia genica e l'infusione dell'enzima ricombinante [19]. Nei reni trapiantati la deposizione dei lipidi si ripete ma il trapianto può restare funzionante per anni.

Malattia di Gaucher

La malattia di Gaucher tipo I è la più frequente patologia da accumulo dovuta a mutazioni del gene che codifica per l'acido beta glucocerebroside (GBA) [20]. Il gene si localizza sul cromosoma 1q22 e la trasmissione è autosomica recessiva. Il difetto determina l'accumulo di un cerebroside (GlcCer) nei tessuti e nelle cellule in particolare nei globuli rossi, fegato e milza. La presenza di cellule ripiene del cerebroside determina una risposta infiammatoria ed iperplastica dei parenchimi coinvolti. Vi sono inoltre quadri clinici diversi oltre il tipo I: una forma infantile (tipo II) e una (tipo III) con quadro osseo caratterizzato da episodi di intenso dolore spesso dovuta ad osteo-necrosi e alle sue complicanze (osteolisi, fratture etc.) [21]. La malattia di Gaucher può anche realizzarsi in soggetti la cui alcune proteine (saposine) sono alterate e contribuiscono all'accumulo del GlcCer. Il coinvolgimento renale è raro ma è stato descritta proteinuria con sindrome nefrosica, soprattutto nei pazienti splenectomizzati, ed è dovuto all'accumulo di GlcCer in forma di corpi di Gaucher nelle cellule mesangiali, endoteliali ed interstiziali [22] [23].

Attualmente è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva che sta modificando positivamente il decorso della malattia [9] e pertanto è possibile che anche il coinvolgimento renale possa assumere importanza diversa per il prolungarsi della vita dei pazienti.

Altre malattie da accumulo per alterato metabolismo

Vi sono numerose malattie da accumulo e deposizione nel rene di sostanze dovute alla formazione abnorme di prodotti per alterato metabolismo [1]. Queste patologie sono molto rare, in genere dovuta a difetti genetici e quindi ereditarie. Queste sostanze si depositano nel rene e interagendo con le cellule presenti nel tessuto determinano l'insorgere di una nefropatia. Alcune di queste sostanze possono depositarsi anche nel rene: sfingomielina (mucopolisaccaridosi (sindrome di Hurler) gangliosidi (malattia di Tay-Sachs) glicogenosi (malattie di von Gierke); combinazione di mucopolisaccaridi e lipidi (I-cell disease).

Lipidosi secondarie

Sindrome nefrosica

Nella sindrome nefrosica di lunga durata, di qualsiasi origine, le alterazioni del profilo lipidico plasmatico si riflettono sul tessuto renale. Infatti la grande quantità dei lipidi che supera la membrana basale glomerulare viene poi riassorbito in parte dalle cellule tubulari. Le cellule dei tubuli prossimali assumono un aspetto tipicamente vacuolato. Lipidi possono essere trovati anche nella membrana basale tubulare che si ispessisce e presenza dei vacuoli. Nell'interstizio si osservano istiociti ripieni di lipidi con aspetto vacuolato (foam-cells). Più raramente vi possono essere granulomi intorno impronte di particelle di colesterolo (dissolto dai solventi) riconoscibili per l'aspetto di fessura (cleft) e circondati da un infiltrato infiammatorio interstiziale con cellule giganti multinucleate. Goccioline lipidiche si osservano a volte in microscopia elettronica anche nei podociti, nelle cellule mesangiali ed endoteliali [1].

Nella malattia di Alport caratteristicamente si osservano frequentemente istiociti squamosi (foam cells) (Figura 6) nell'interstizio e inclusioni lipidiche nelle membrane basali tubulari anche in assenza di un quadro clinico di sindrome nefrosica. In corso di cirrosi epatica sono descritte particelle lipidiche nella membrana basale glomerulare, al di sotto dell'endotelio, che appaiono molto elettron dense e si colorano in rosso con il red oil e ricordano nella morfologia gli inclusi della LCAT.

Depositi lipidici lungo la membrana basale glomerulare sono stati descritti nella sindrome di Alagille, a trasmissione autosomica dominante e che è caratterizzata da un ridotto numero di dotti biliari. Goccioline lipidiche sono presenti anche nelle cellule mesangiali e tubulari. Il coinvolgimento renale è frequente per una displasia associata alle mutazioni di geni JASG1 e NOTCH2. Clinicamente è presente proteinuria, anche nel range nefrosico e si ha una riduzione della funzione renale sino all'uremia [24].

Agenti tossici o farmaci possono causare e l'accumulo di gocce lipidiche nel parenchima renale. Le sostanze responsabili sono moltissime dai metalli pesanti a numerosissimi farmaci [25] [26].

Inoltre lesioni vascolari con successiva ischemia del parenchima renale (sia nell'animale che nell'uomo) provocano generazione grassa qualora lo stato anossico non sia così prolungato da provocare ischemia [27]. Da un punto di vista morfologico il tipo dei lipidi non differisce da quelli della sindrome nefrosica e i tubuli prossimali sono i più colpiti e le cellule tubulari [1].

Bibliografia

[1] Faraggiana T, Churg J Renal lipidoses: a review. Human pathology 1987 Jul;18(7):661-79

[2] Germain DP Fabry disease. Orphanet journal of rare diseases 2010 Nov 22;5:30

- [3] Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002 Mar;81(2):122-38
- [4] Parini R, Feriozzi S: Females and children with Anderson--Fabry disease: diagnosis, monitoring, benefits of enzyme replacement therapy (ERT) and considerations on timing of starting ERT. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2013, 1:315-330.
- [5] Hollak CE, Weinreb NJ The attenuated/late onset lysosomal storage disorders: Therapeutic goals and indications for enzyme replacement treatment in Gaucher and Fabry disease. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2015 Mar;29(2):205-18
- [6] Faraggiana T, Churg J, Grishman E et al. Light- and electron-microscopic histochemistry of Fabry's disease. *The American journal of pathology* 1981 May;103(2):247-62
- [7] Porto C, Pisani A, Rosa M et al. Synergy between the pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin and the human recombinant alpha-galactosidase A in cultured fibroblasts from patients with Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease* 2012 May;35(3):513-20
- [8] Beck M, Hughes D, Kampmann C et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Molecular genetics and metabolism reports* 2015 Jun;3:21-7
- [9] Germain DP, Charrow J, Desnick RJ et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *Journal of medical genetics* 2015 May;52(5):353-8
- [10] Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Dec;5(12):2220-8
- [11] Schiffmann R, Swift C, Wang X et al. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease* 2015 Nov;38(6):1129-36
- [12] Cybulla M, Kurschat C, West M et al. Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Journal of nephrology* 2013 Jul-Aug;26(4):645-51
- [13] Alroy J, Sabnis S, Kopp JB et al. Renal pathology in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Jun;13 Suppl 2:S134-8
- [14] Saito T, Matsunaga A Lipoprotein glomerulopathy may provide a key to unlock the puzzles of renal lipodosis. *Kidney international* 2014 Feb;85(2):243-5
- [15] Hu Z, Huang S, Wu Y et al. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation. *Kidney international* 2014 Feb;85(2):416-24
- [16] Andrews PA, O'Donnell PJ, Dilly SA et al. Recurrence of lipoprotein glomerulopathy after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1997 Nov;12(11):2442-4
- [17] McLean J, Wion K, Drayna D et al. Human lecithin-cholesterol acyltransferase gene: complete gene sequence and sites of expression. *Nucleic acids research* 1986 Dec 9;14(23):9397-406
- [18] Boscutti G, Calabresi L, Pizzolitto S et al. [LCAT deficiency: a nephrological diagnosis]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2011 Jul-Aug;28(4):369-82
- [19] Fornoni A, Merscher S, Kopp JB et al. Lipid biology of the podocyte--new perspectives offer new opportunities. *Nature reviews. Nephrology* 2014 Jul;10(7):379-88
- [20] Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2006 Jun;160(6):603-8
- [21] Deegan PB, Pavlova E, Tindall J et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine* 2011 Jan;90(1):52-60
- [22] Siegal A, Gutman A, Shapiro MS et al. Renal involvement in Gaucher's disease. *Postgraduate medical journal* 1981 Jun;57(668):398-401
- [23] Chander PN, Nurse HM, Pirani CL et al. Renal involvement in adult Gaucher's disease after splenectomy. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1979 Aug;103(9):440-5
- [24] Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND et al. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nature reviews. Nephrology* 2013 Jul;9(7):409-18
- [25] Choudhury D, Ahmed Z Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nature clinical practice. Nephrology* 2006 Feb;2(2):80-91
- [26] Schnellman R Toxic response of the kidney in Casarett and Doull's Toxicology The basic science of poisons 7th Edition, CD Klaassen ed. MacGraw-Hill New York 2008 Chap 14 pg 583-608
- [27] Matthys E, Patel Y, Kreisberg J et al. Lipid alterations induced by renal ischemia: pathogenic factor in membrane damage. *Kidney international* 1984 Aug;26(2):153-61