Autoimmunità ed Ipertensione

Lorenzo Trucco

Clinica di Medicina d'Urgenza

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

54 aa., familiarità per neoplasia colon, allergia a mdc,
ex fumatrice, menopausa a 51 aa. con sintomi vasomotori

- Appendicectomia, aborto spontaneo, cefalea, ernia iatale, ipertensione arteriosa da ca. 5 aa.

- 51 anni riscontro di **positività ANA 1:640** (resto assetto autoimmunitario negativo, complemento n.n.)

- 51 anni riscontro in TC di **linfoadenopatie addominali** (in sede mesenterica, iliaca esterna bilaterale,otturatoria sx) e **toraciche** (sovraclaveari e ascellari)

- 51 anni Ecocardiografia con minimo **spazio pericardico ecoprivo** emodinamicamente non significativo

- 53 anni ricovero per epigastralgia, quadro TC addome sovrapponibile alla precedente

Settembre 2020 (54 anni):
accesso in Pronto Soccorso per **crisi ipertensiva**

La pz accusava vertigine, confusione e cefalea

Riferiva recentissima (2 giorni prima) variazione della terapia antipertensiva da parte del curante (sostituzione lacidipina e ramipril con **olprezide 20/12.5mg)**

Esame obiettivo negativo
PA 180/100; FC 90 Bpm R; SpO_2 100% A.A.

ECG: ritmo sinusale, sovraccarico ventricolo sinistro

Rx Torace: non lesioni p.p.; ombra cardiaca lievemente aumentata

Ematochimici : creatinina 0,9 mg/dL, potassio 2,9 mmol/ L

Terapia praticata in PS:

- Catapresan ½ fl im ripetuta dopo 5 ore
- Fisio 500 cc + KCL 60 mEq

Dimessa dopo 14 ore con PA normalizzata (130/80 mmHg) e potassiemia in range (3,9 mmol/L)

Dimessa con indicazione:

- Riposo assoluto nei giorni successivi
- Idratazione adeguata (almeno 1-1,5 l/die)
- Prosecuzione di terapia con Olprezide + Captopril 25 mg 1cp s.l. al bisogno
- Proseguire reintegrazione del potassio con KCl
- **Richiesta di presa in carico presso Ambulatorio dedicato dell' Ipertensione**

Ambulatorio per la Diagnosi e la Terapia dell'Ipertensione Arteriosa

PA 156/106 mmHg (misurazioni ripetute, non ipotensione ortostatica);
FC 82 bpm R
Esame obiettivo:negativo

Ematochimici 02/10/2020	
Eritrociti	4,47 x10E12/L
Hb	13 g/dl
Leucociti	6,6 x10E9/L
Piastrine	263 x10E9/L
Glicemia	113 mg/dl
Sodio	144 mmol/L
Potassio	4,40 mmol/L
Creatinina	**1,32 mg/dl**

Esame urine 02/10/2020	
Glucosio	Assente
Proteine	**300 mg/dl**
Bilirubina	Assente
Urobilinogeno	Normale
Emoglobina	++
Nitriti	Assenti
Eritrociti	8-10 per campo
Cellule base vie	Alcune
Leucociti	Rari

Conclusioni

- valori pressori non ben controllati. Si aumenta dosaggio **Olprezide 40/12,5 mg.**
- Da ricontrollare il dato della potassiemia.
- **Richiesta visita nefrologica**

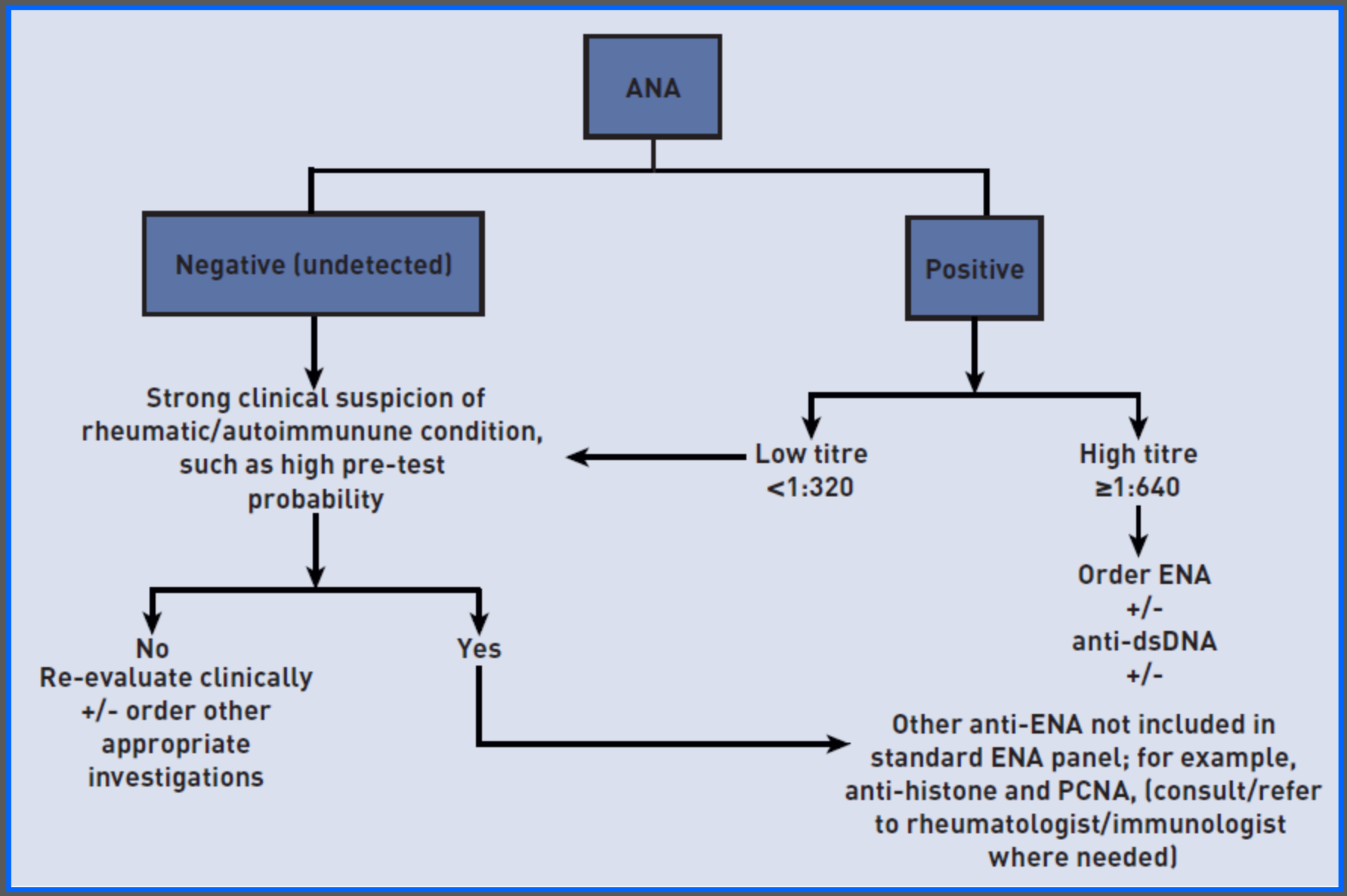
Ambulatorio Nefrologia

	12/09	02/10	10/11
Creatinina	0,9 mg/dl	1,32 mg/dl	1,68 mg/dl
Proteinuria		300 mg/dl	300 mg/dl
Proteinuria 24/h			10 g/die

Ricovero in U.O. Clinica Nefrologica
(novembre 2020)

Assetto Autoimmunità

ANA	**1:320 (pattern speckled atipico con mitosi positive)**
ENA	Negativo
Anti-ds-DNA (anti DNA nativo)	**1: 80**
ANCA	Negativo
MPO	< 2 (0-12)
Ab anti fosfolipidi	Negativi
LAC (Lupus Anticoagulant)	Assente
ACA (anti-centromero)	Negativi
ASMA (anti-muscolo liscio)	Negativi
Ab anti-muscolo striato	Negativi
Ab anti-Citrullina	Negativi
C3	**0,340 g/l (0,9-1,8)**
C4	**0,017 g/l (0,1-0,4)**



Lee & Ang. Br J Gen Pract, September 2014

Data Accettazione: 17/11/2020
Tipo paziente: PAZIENTE INTERNO SSN
Nosologico: 2020136837

In copia a: CL.NEFR.DIAL.TRAP-DEG.-MON.AC. P/9LEV.

Esame: **I 18580-2020/OSAP**

Materiale inviato:
Biopsia renale da rene nativo.

Notizie cliniche:
-Ex-fumatrice
-Menopausa con sintomatologia vasomotoria
-Frequenti cefalee
-Scarsa assunzione di acqua
-ANA positività >1:640 (15/02/17)
-Linfoadenopatie
-Appendicectomia
-Familiarità per neoplasie intestinali

Descrizione macroscopica:
Un frustolo agobioptico di millimetri 15; materiale incluso in toto in un blocchetto.

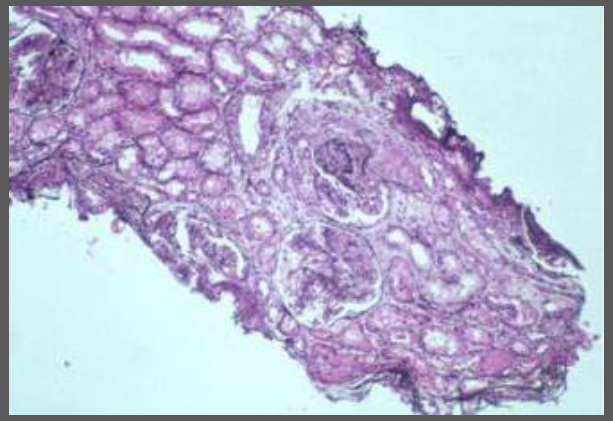
Descrizione microscopica:
Biopsia renale comprendente fino a 12 glomeruli (di cui nessuno globalmente obsolescente), in cui si osservano i seguenti rilievi:

- glomeruli: quadro di diffusa proliferazione endocapillare -sia segmentale che globale- in presenza di ispessimento ialino della parete dei capillari glomerulari (cosiddetto 'wire-loop'), alcuni trombi ialini intraluminali capillari e alcune 'semilune' cellulate extracapillari. In due glomeruli si osserva inoltre un minimo/segmentale infiltrato granulocitario neutrofilo, sospetto per lesione attiva;
- tubuli: moderata ipo/atrofia;
- interstizio: moderati infiltrati infiammatori prevalentemente linfocitari e moderata fibrosi interstiziale;
- vasi: moderato ispessimento dello strato miocitario arterio-arteriolare;
- colorazione Rosso Congo per la ricerca di Amiloide: negativa alla luce polarizzata.

I reperti morfologici osservati -unitamente alle notizie cliniche trasmesse e al dato di immunofluorescenza (di cui all'esame n°IF-18580-2020/OSAP)- integrano un quadro di nefrite lupica (stadio IV, sec. International Society of Nephrology 2004).

Diagnosi:
BIOPSIA RENE NATIVO- QUADRO COERENTE CON NEFRITE LUPICA: VEDI MICROSCOPIA.

Ago-biopsia renale ecoguidata: quadro di **nefrite lupica** (stadio IV sec ISN 2004)



Classe	Descrizione	Reperti istologici*	Reperti clinici	Prognosi renale
I	Mesangiale minima	Normali (sebbene gli immunocomplessi siano a volte visibili usando l'immunofluorescenza o la microscopia elettronica)	Assenti	Ottima
II	Proliferativa mesangiale	Immunocomplessi solo nel mesangio e ipercellularità mesangiale	È possibile riscontrare ematuria microscopica, proteinuria, o entrambe	Ottima
III	Proliferativa focale	Proliferazione cellulare endo ed extra-capillare e infiammazione in < 50% dei glomeruli, di solito con una distribuzione segmentaria	Solitamente ematuria e proteinuria A volte ipertensione, sindrome nefrotica e aumento della creatinina sierica	Variabile
IV	Proliferativa diffusa†	Proliferazione cellulare endo ed extra capillare e infiammazione in > 50% dei glomeruli	Solitamente ematuria e proteinuria Spesso ipertensione, sindrome nefrotica e aumento della creatinina sierica	Variabile
V	Membranosa	Ispessimento della membrana basale glomerulare con deposizione di immunocomplessi in sede sottoepiteliale e intramembranosa	Solitamente sindrome nefrotica A volte, ematuria microscopica o ipertensione Creatininemia generalmente normale o leggermente elevata	Mal definit
VI	Sclerosante	Sclerosi di > 90% dei capillari glomerulari	Sedimento urinario poco significativo e insufficienza renale terminale o incremento lentamente progressivo della creatininemia	Scarsa

Schema Terapeutico Nefrite Lupica

Terapia di induzione (3-6 mesi)	commenti
Methylprednisolone e.v. 0,25-0,5 g/die per 1-3 giorni; a seguire prednisone per os 0,6-1 mg/kg/die con successivo tapering, + una tra le seguenti possibilità:	
Micofenolato Mofetile p.o., fino a 3 g/die per 6 mesi	da preferire in pazienti afro-americani o ispanici
Ciclofosfamide e.v. 500 mg ogni 2 settimane (x6)	
Ciclofosfamide e.v. 0,5-1 g ogni mese (x6)	da considerare in pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva, glomerulonefrite crescentica in biopsia renale, creatinina >3 mg/dl
Ciclofosfamide p.o. 1–1,5 mg/kg/die (dose massima 150mg/die) fino a massimo 6 mesi	
Idrossiclorochina (dose massima 5 mg/kg/die) per tutti i pazienti se non controindicata	
Terapia di mantenimento (almeno 3-5 anni)	**commenti**
Prednisone <5-7,5 mg/die, + una tra le seguenti possibilità:	
Micofenolato Mofetile p.o., 1-2 g/die (prima scelta)	i pazienti che hanno ricevuto MMF come terapia di induzione, dovrebbero proseguire MMF
Azatioprina. 1,5-2 mg/kg/die (dose massima 150-200 mg/die)	possibile scelta in pazienti europei trattati con schema Euro-Lupus di Cyc o in pazientie che non tollerano MMF
continuare Idrossiclorochina (dose massima 5 mg/kg/die)	

Tabella III: Strategie terapeutiche consolidate per nefrite lupica proliferativa [12]. (p.o. per os, e.v. endovena, MMF micofenolato mofetile)

Avviato **Protocollo terapeutico Euro-Lupus :**

➢Fase di induzione: somministrazione di 3 boli in 3 giorni consecutivi di **metilprednisolone + ciclofosfamide 500 mg ev** da ripetere ogni 15 giorni x 6 cicli

➢Fase di mantenimento

Micofenolato 2 gr/die + Prednisone 10 mg x os

Ematochimici (22/11)	
Leucociti	4,05 x10E9/L
Neutrofili	2,7 x 109E/L
Eritrociti	2,9 x10E12/L
Hb	8,8 mg/dl
Ht	24,6 %
Piastrine	210 x10E9/L
Creatinina	3,1 mg/dl
PCR	8,6 mg/dl

25/11
1°somministrazione Ciclofosfamide

2 giorni dopo la somministrazione di ciclofosfamide comparsa **grave stato settico con compromissione emodinamica e grave ipotensione**

Leucociti	**0,35 x10E9/L**
Neutrofili	**0,20 x10E9/L**
Eritrociti	3,00 x10E12/L
Hb	9 mg/dl
Piastrine	90 x10E9/L
Creatinina	**4,8 mg/dl**
Ac urico	9,5 mg/dl
AST	21 U/L
ALT	13 U/L
gamma-GT	51 U/L
Amilasi	3 U/L
Lipasi	20 U/L
PCR	**162 mg/dl**

- Supporto aminico
- Terapia antibiotica empirica e antifungina
- Trasfusioni di emazie e piastrine
- **Trasferimento in Rianimazione**
- Avvio di **CRRT per anuria**

Tc (27 e 28/11): Non falde di area libera in addome; colite del colon ascendente e trasverso; addensamento del tessuto adiposo intraddominale in sede periaortica, peripancreatica, perirenale bilaterale, paracolica, presacrale, nella radice del mesentere; diffusa imbibizione edematosa dei tessuti molli dei piani esplorati; versamento a carico delle sierose con versamento pleurico

- Nei giorni successivi **Emocolture positive per E.Coli**
- Antibiogramma sensibile a cefalosporine di 3° generazione
- Sospesa terapia antibiotica e antifungina, introdotto Ceftriaxone 2 gr die

Nelle settimane **successive lento e progressivo miglioramento** delle condizioni cliniche, con graduale riduzione della sedazione ;
sospesa CRRT e **rientro in nefrologia** dopo 18 giorni in rianimazione

La pz si presentava **fortemente ipostenica ai 4 arti, disfagica** e in stato anasarcatico (creatinina 2,7 mg/dL)

Elettromiografia sensitiva e motoria:
Sofferenza primitivamente muscolare per una genesi iatrogena (steroidi e farmaci curaro-simili assunti in terapia intensiva)

Riscontro di **CMV DNA 31.800 copie** : impostata terapia antivirale con Ganciclovir per 20 giorni e successivamente Valganciclovir 450 mg x 2 per os per 3 mesi come profilassi (indicazione specialista infettivologo)
Dopo 24 giorni conta CMV negativa

Nel corso del ricovero progressivo miglioramento dei valori laboratorio

	Inizio ricovero	Termine ricovero
Creatinina	2,7 mg/dl	0,8 mg/dl
Proteinuria 24h	9,69 g/die	1,13 g/die
Anti-Ds-DNA	1:80	1:10
C3	0,34 g/l	0,981 g/l
C4	0,017 g/l	0,224 g/l
Persistenza di Emoglobinuria in tutti gli esami delle urine (in riduzione dal 15 gennaio)		

15/01/2020: **2° somministrazione di Ciclofosfamide**

Dimessa dalla nefrologia e trasferita in **U.O. Riabilitazione generale**
con diagnosi di
Nefrite Lupica 4° stadio. Sepsi da E. Coli a verosimile partenza addominale, severa ipostenia agli arti, infezione da CMV

Durante il ricovero:

- IVU da E.Coli trattata con fosfomicina
- effettuate la 3° e 4° somministrazione di ciclofosfamide

Dimessa dopo 1 mese a domicilio con la diagnosi di:
Disturbi dell'andatura in miopatia iatrogena (da corticosteroide) in nefrite lupica
La pz si presentava autonoma nei passaggi posturali, nella verticalizzazione; il cammino avviene senza ausili; autonoma nelle ADL

Indicazione a proseguire terapia presso Day-Hospital Nefrologia

Indicazione a proseguire terapia c/o Day-Hospital Nefrologia

- Marzo 2021:
  concluse 5 somministrazioni di Ciclofosfamide, **non praticata la 6° per leucopenia** (leu 2,1 x10E9/L, neu 1,1 x10E9/L)

- Aprile 2021:
  avvio di **micofenolato** 2 gr/die+ **predisone** 10 mg/die + **Bactrim** per os 3 volte/settimana

- Giugno 2021:
  introdotta in terapia idrossiclorochina

- Maggio 2022:
  sospensione Bactrim

- Luglio 2022:
  riduzione dosaggio Micofenolato a **500 mg/die**

Controlli reumatologici periodici

- Giugno 2021: LES attualmente in moderata attività dal punto di vista articolare.Si aggiunge idrossiclorochina con controllo annuale del fundus oculi (C3-C4 nella norma, **anti-ds DNA negativi**)

- Settembre 2021: persistenza di artralgie diffuse a carico di gomito e mano e ginocchia. Saltuaria aftosi orale. Persistono lesioni eritematose a carico dell'avambraccio sinistro.

- Febbraio 2022: stazionarietà **anti-dsDNA negativi**

- Maggio 2022: miglioramento della sintomatologia algica LES in buon controllo clinico; presenza di lieve proteinuria (SLEDAI 4)

- Luglio 2022: stazionarietà con IVU. Riduce Micofenolato 500 mg/die

Periodiche **visite nefrologiche con stabilità di malattia**
Recidivanti **infezioni delle vie urinarie** con urinocoltura positiva per E.Coli (ricovero luglio 2022)

Negli anni precedenti :

- **ANA positività**
- **Linfoadenopatie**
- **Versamento pericardico**

Possibile sospettare LUPUS già allora?

Domini clinici	Punti
Sintomi costituzionali	
Febbre	2
Sintomi cutanei	
Alopecia	2
Ulcere /aftosi orale	2
Lupus cutaneo discoide o subacuto	4
Lupus cutaneo acuto	6
Sintomi articolari	
Sinovite di almeno due articolazioni o dolorabilità articolare in almeno due articolazioni E rigidità mattutina superiore a 30 minuti	6
Sintomi neurologici	
Delirium	2
Psicosi	3
Crisi comiziale	5
Sierosite	
Versamento pleurico o pericardico	5
Pericardite acuta	6
Alterazioni ematologiche	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Emolisi autoimmune	4
Alterazioni renali	
Proteinuria > 500 mg/die	4
Lupus nefrite di classe II° o V°	8
Lupus nefrite di classe III° o IV°	10

Tabella 1 – Nuovi criteri classificativi ACR/EULAR 2019 Tutti i pazienti classificati come affetti da LES devono avere anticorpi antinucleo (ANA) a livello siero ad un titolo di almeno 1:80 (entry criteria), oltre che totalizzare un punteggio superiore a 10 tra i criteri sopra riportati

Domini immunologici	Punti
Anticorpi anti-fosfolipidi	
Anti-cardiolipina IgG > 40 GPL o	2
Anti-beta2glicoproteina I IgG > 40 U o	
Lupus anticoagulant (LAC)	
Complemento	
Ridotti livelli sierici di C3 o C4	3
Ridotti livelli sierici di C3 e C4	4
Autoanticorpi specifici	
Anti-DNA nativo (dsDNA)	6
Anti-Smith (Sm)	6

Tabella 1 - Nuovi criteri classificativi ACR/EULAR 2019

Tutti i pazienti classificati come affetti da LES devono avere anticorpi antinucleo (ANA) a livello siero ad un titolo di almeno 1:80 (entry criteria), oltre che totalizzare un punteggio superiore a 10 tra i criteri sopra riportati

American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)

Peggioramento funzionalità renale + Proteinuria

↓

Biopsia renale

↓

Nefrite Lupica IV stadio

Complessità del caso

- Interpretazione ANA (3 anni prima della diagnosi risconto di positività 1:640)
- Importanza esame urine
- Importanza biopsia renale
- Rischio complicanze infettive in terapie immunosoppressive

Grazie per l'invito e l'attenzione
L.Trucco