

## CASO CLINICO

# Effetto della terapia con anti-TNF- $\alpha$ in un paziente con amiloidosi renale secondaria a spondilite anchilosante

## *Response to anti-TNF- $\alpha$ treatment for secondary renal amyloidosis in a patient with ankylosing spondylitis*

S. Bellissimo, M.G. Ferrucci, A. Gallo, S. Stisi

U.O.S.D. Reumatologia, Ospedale "G. Rummo", Benevento

### SUMMARY

*Renal amyloidosis is a complication of ankylosing spondylitis. A possible pathogenetic role is due to TNF- $\alpha$ , with a direct action on glomerular receptors TNFR2 and renal injury, secondary to deposition of amyloid fibrils. The most frequent clinical manifestation is proteinuria or nephrotic syndrome. Etanercept, a soluble receptor of TNF- $\alpha$ , binds this circulating cytokine with a progressive improvement of renal function and reduction of deposits of amyloid. Transient leukopenia, observed during ankylosing spondylitis, should not be considered a contraindication to the use of Etanercept, but it requires a constant monitoring.*

*The benefit observed in our patient can represent an indication to the use of Etanercept for the management of amyloidosis.*

Reumatismo, 2007; 59(3):240-243

### INTRODUZIONE

L'amiloidosi è un disordine di struttura di proteine secondarie, per il quale si formano depositi extracellulari di materiale proteico insolubile a struttura fibrillare che compromettono la funzione degli organi.

È noto che, il precursore dell'amiloide AA è una proteina della fase acuta definita come proteina sierica A dell'amiloide (SAA), il cui frammento aminoterminale si deposita nei vari organi sottoforma di fibrille amiloidi. Questa proteina viene prodotta in eccesso e si accumula nei tessuti in corso di una serie di patologie croniche infiammatorie e di malattie infettive, come lebbra e tubercolosi in aree endemiche, oppure in corso di neoplasie come ad esempio la malattia di Hodgkin o la macroglobulinemia di Waldenström.

L'amiloidosi AA è stata ampiamente descritta in corso di malattie, quali l'artrite reumatoide (1) o la febbre mediterranea familiare (2), mentre risulta una rara complicanza in corso di spondiloartrite sieronegativa (3-5).

L'amiloidosi AA secondaria a spondiloartrite sieronegativa può determinare, meno frequentemente, complicanze cardiache (6, 7) o anche gastrointestinali, talvolta fatali (8, 9). Viceversa, l'impegno renale, secondario ad amiloidosi AA, oltre ad essere la complicanza più frequente può rappresentare una manifestazione clinica dominante in corso di patologie infiammatorie croniche articolari, come le spondiloartriti sieronegative (10). I casi descritti in letteratura dimostrano che l'impegno renale si verifica dopo molti anni dall'esordio della malattia infiammatoria, sia in corso di spondilite anchilosante (SA) (11, 12) che spondiloartrite psoriasica (PSA) (13).

Di seguito, descriviamo il caso di un paziente, giunto alla nostra osservazione per la comparsa relativamente recente di lombalgia infiammatoria e progressivo deficit della funzionalità renale, sino allo sviluppo di una sindrome nefrosica.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Salvatore Bellissimo

Via Dell'Angelo, 1

82100 Benevento

E-mail: salvatorebellissimo@virgilio.it

## CASO CLINICO

Uomo di 65 anni, sofferente dall'età di 40 anni di sacralgia notturna misconosciuta fino ai 60 anni circa e algie a carico delle ginocchia e del rachide cervicale, con rigidità mattutina della durata superiore ad un'ora. Dalla storia clinica, l'anamnesi familiare per psoriasi o per patologie infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico risultava negativa. Il paziente, inoltre, non riferiva nessun episodio di natura infettiva ricorrente. Mediante gli esami di laboratorio, si dimostrava ipersedimetria (VES=54 mm 1<sup>a</sup> ora), PCR=1,7 mg % (v.n. <0,6), assenza del fattore reumatoide, leucopenia presente anche in precedenti controlli, ma poi rientrata. La suddetta sintomatologia migliorava solo parzialmente in seguito all'assunzione di indometacina per os (100 mg/die). Circa un anno fa, il paziente manifestava la comparsa di spiccati edemi agli arti inferiori. L'esame standard delle urine era caratterizzato dalla presenza di proteine e di cilindri ialino-granulosi nel sedimento. Gli indici di funzionalità renale risultavano alterati (creatinina 2 mg/dl, azotemia 40 mg/dl), mentre la proteinuria delle 24h risultava pari a 2,12 g/24h. Con l'elettroforesi del siero su gel d'agarosio, si evidenziava un profilo compatibile con sindrome nefrosica, in assenza di componenti monoclonali all'immunofissazione. La proteina di Bence-Jones era assente. Il paziente fu sottoposto a biopsia renale, mediante la quale venivano rilevate con la colorazione al Rosso Congo fibrille di amiloide. La concentrazione sierica di SAA era pari a 20 mg/L (vn <6,4 mg/L).

Per il persistere della impotenza funzionale al rachide cervicale e dorso-lombare tale da impedire una normale deambulazione, il paziente giunse alla nostra osservazione. Con l'esame obiettivo si rilevava positività della manovra di Illouz-Coste, Test di Schober positivo e dolorabilità intensa al rachide cervicale con i movimenti di flessione estensione. La radiografia del rachide in toto evidenziava apposizioni sindesmofitiche di tipo simmetrico a livello del rachide dorso-lombare. L'esame TC delle articolazioni sacro-iliache era compatibile per sacroileite in III stadio bilateralmente. Dagli esami di laboratorio, oltre al persistente aumento degli indici aspecifici di flogosi, si dimostrava la presenza di leucopenia (WBC: 2.500 mm<sup>3</sup>), che in un successivo controllo era poi rientrata. Mediante la tipizzazione tissutale si evidenziava la presenza dell'antigene HLA-B27. Era posta diagnosi di spondilite anchilosante con amiloidosi renale AA

e veniva intrapresa terapia di fondo con methotrexate 10 mg/settimana per via i.m., metilprednisolone 8 mg/die, indometacina per os. A distanza di circa tre mesi, dagli esami di laboratorio si evidenziava ancora un aumento degli indici aspecifici di flogosi, con una sintomatologia clinica dominata da una persistente sacralgia ed impotenza funzionale al rachide dorso-lombare. Gli indici di funzionalità renale continuavano ad essere ancora alterati e la proteinuria delle 24 ore era pari a 2 gr/24 h. Pertanto, dopo circa tre mesi dalla diagnosi veniva sospesa la terapia di fondo con methotrexate e veniva intrapresa terapia con Etanercept fl 25 mg, alla dose di 1 fl sc per due volte a settimana. Durante il trattamento con Etanercept non erano segnalati eventi di tipo allergico, ad eccezione della comparsa di leucopenia (almeno due episodi), con valori tra 2.500-3400 mm<sup>3</sup>, rientrata spontaneamente e senza l'interruzione della terapia. Il paziente è stato sottoposto a periodici controlli clinici e a distanza di cinque mesi circa dall'inizio della nuova terapia, si è verificato un miglioramento non soltanto della sintomatologia clinica, ma anche dei parametri di laboratorio. In particolare, per la prima volta si è dimostrata una normale concentrazione della proteina sierica A dell'amiloide (SAA) pari a 2,5 mg/L e una proteinuria delle 24 ore ridotta a 0,380 gr/24 h.

## DISCUSSIONE

Il coinvolgimento renale in corso di spondiloartropatia infiammatoria si può manifestare clinicamente con la comparsa di macroematuria, microematuria, proteinuria o con la sindrome nefrosica. La nefrolitiasi ed in particolare l'amiloidosi renale secondaria rappresentano le più comuni cause del coinvolgimento renale nella spondilite anchilosante (11).

Temibile risulta l'impegno renale da amiloidosi AA, in quanto rappresenta oggi una delle cause di morte più importanti, direttamente attribuibile alle spondiloartropatie infiammatorie (12, 14). I casi descritti in letteratura dimostrano un intervallo di latenza, tra l'esordio dell'impegno infiammatorio articolare e quello del coinvolgimento renale dovuto a deposito di amiloide, piuttosto lungo. Infatti, alcuni autori hanno osservato che in media sono necessari più di dieci anni di malattia articolare, affinché possa realizzarsi una insufficienza renale secondaria ad amiloidosi AA (3, 13, 15). Nel caso clinico da noi descritto, si è osservata l'insor-

genza di una sindrome nefrosica, dovuta ad amiloidosi, dopo circa cinque anni di malattia infiammatoria articolare clinicamente manifesta. Il "precoce" coinvolgimento renale, da noi osservato, potrebbe essere dovuto ad una maggiore intensità del processo flogistico sistemico, sostenuto dal network di citochine proflogistiche. È noto che l'IL-6, l'IL-10 e il recettore solubile della IL-2 assumono un ruolo patogenetico importante in corso di spondiloartropatie, dal momento che gli aumentati livelli sierici di tali citochine correlano spesso con l'attività e la severità di malattia (16-19). Anche il TNF- $\alpha$  negli ultimi anni è stata oggetto di numerosi studi, che hanno dimostrato il ruolo patogenetico chiave di questa citochina nel determinare la flogosi in corso di artrite reumatoide e di spondiloartriti sieronegative (19). Il sempre più diffuso utilizzo di farmaci anti-TNF ha permesso di osservare un miglioramento della prognosi in questi pazienti, avvalorando il concetto del TNF- $\alpha$  come principale citochina proflogistica (20, 21). Il TNF- $\alpha$ , oltre a determinare la flogosi nel microambiente articolare, è in grado di attivare il processo infiammatorio anche a livello del glomerulo renale, incrementando la permeabilità glomerulare per l'albumina (22). Tale effetto è legato ad una azione diretta del TNF- $\alpha$  sulle cellule endoteliali glomerulari, che esprimono il recettore per il TNF. In alcuni studi (23), è stata dimostrata la presenza del recettore 1 e 2 del TNF (TNFR1-TNFR2). L'attivazione del TNFR2 è maggiormente responsabile nel favorire il danno renale, con la comparsa della proteinuria, l'aumento dell'infiltrato leucocitario e del deposito di amiloide (23, 24). Inoltre, l'IL-1, IL-6 e il TNF- $\alpha$  agiscono anche a livello epatico aumentando la sintesi e la secrezione di SAA, che indirettamente amplifica il danno nei vari tessuti (25). L'Etanercept risulta essere un

dimero costituito da una fusione tra il dominio extracellulare del recettore-2 del TNF (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Pertanto, nel nostro paziente l'etanercept avrebbe determinato il blocco del legame del TNF- $\alpha$  circolante ai recettori TNFR2 glomerulari, con il conseguente miglioramento della funzionalità renale. Tale blocco dell'azione del TNF- $\alpha$  si è verificato anche a livello epatico, con riduzione nel nostro paziente della concentrazione sierica della SAA a valori inferiori ai 10 mg/L.

È stato dimostrato che l'abbattimento della concentrazione della SAA sotto questa soglia si associerebbe a regressione dei depositi di amiloide (26). Viceversa, non abbiamo osservato ulteriori alterazioni della crasi ematica durante il trattamento con etanercept, fatta eccezione della presenza di leucopenia, rientrata spontaneamente durante il trattamento farmacologico.

In considerazione del caso clinico da noi descritto, la leucopenia transitoria talvolta presente in corso di spondilite anchilosante (27), richiederebbe un attento e costante monitoraggio clinico durante il trattamento con etanercept, ma non rappresenterebbe una controindicazione assoluta.

Benché l'amiloidosi renale rappresenti una rara complicanza in corso di spondilite anchilosante, riteniamo che dovrebbe sempre essere sospettata qualora compaiano edemi declivi e la proteinuria e che pertanto, sia richiesto un attento monitoraggio della funzionalità renale sin dalle prime fasi dell'esordio della malattia infiammatoria articolare. Il miglioramento clinico ed in particolare della funzionalità renale osservati nel nostro paziente, suggerisce che la terapia con farmaci anti-TNF potrebbe rappresentare una opzione terapeutica per il management dell'amiloidosi.

## RIASSUNTO

L'amiloidosi renale può rappresentare una complicanza della spondilite anchilosante. Un possibile ruolo eziopatogenetico può essere svolto dal TNF- $\alpha$ . Questa citochina agirebbe in modo diretto a livello di recettori renali TNFR2, la cui attivazione sarebbe responsabile del danno renale con il deposito di fibrille di amiloide. La più frequente manifestazione clinica in corso di amiloidosi renale è rappresentata dalla proteinuria o dalla sindrome nefrosica. L'Etanercept, il recettore solubile del TNF- $\alpha$ , legando la citochina circolante è in grado pertanto di ridurre il deposito di fibrille di amiloide a livello renale, con un progressivo miglioramento della funzionalità renale. La leucopenia transitoria, osservata talvolta in corso di spondilite anchilosante, non dovrebbe rappresentare una controindicazione all'utilizzo dell'Etanercept. Tale trattamento farmacologico, risultato di beneficio per il nostro paziente, può rappresentare una opzione farmacologica per il management dell'amiloidosi.

**Parole chiave** - Spondilite anchilosante, amiloidosi, etanercept.

**Key words** - *Ankylosing spondylitis, amyloidosis, etanercept.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Wakhlu A, Krisnani N, Hissaria P, Aggarwal A, Misra R. Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 948-51.
2. Ben Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16: 431-4.
3. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 18: 100-3.
4. Etaouil N, Benyahya el O, Janani S, Mkinsi O, Bennis R. Ankylosing spondylitis and amyloidosis. A case report. *Ann Med Interne* 2002; 153: 543.
5. Ahmed Q, Chung-Park M, Mustafa K, Khan MA. Psoriatic spondyloarthropathy with secondary amyloidosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1107-10.
6. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 516-22.
7. Reyners AK, Hazenberg BP. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur Heart J* 2002; 157-61.
8. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Parrua C, Rivas MJ, Ramos-Gudino B. Secondary amyloidosis and colonic perforation in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 492.
9. Kuang L, Sun W, Gibson MF, Sanusi ID. Gastrointestinal amyloidosis with ulceration, hemorrhage, small bowel diverticula, and perforation. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2023-6.
10. Buxbaum J. The amyloidoses. In *Rheumatology* (Klippel J, Dieppe PA) 1999 Second edition cap. 27, 8-27.1-Volume II.
11. Ben Taarit C, Ajliani H, Ben Moussa F, Ben Moussa F, Ben Abdallah T, Ben Maiz H, Khedher A. Renal involvement in ankylosing spondylitis: concerning 210 cases. *Rev Med Interne* 2005; 26: 966-9.
12. Kovacovics-Bankowski M, Zufferey P, So AK, Gerster JC. Secondary amyloidosis: a severe complication of ankylosing spondylitis. Two case-reports. *Joint Bone Spine*. 2000; 67: 129-33.
13. Canuel C, Krulik M, Mougeout-Martin M, Laplanche A, Gintzburger S, Genot JY, et al. Psoriatic arthritis with renal amyloidosis. A case-report. Review of the literature. *Sem Hop* 1982; 58: 523-8.
14. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 174-6.
15. Strobel ES, Fritschke E. Renal disease in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 524-30.
16. Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Yaron M, Caspi D. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 101-5.
17. Spadaro A, Taccari E, Riccieri V, Sensi F, Sili Scavalli A, Zoppini A. Interleukin 6 and soluble interleukin-2-receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 413-6.
18. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llana J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 beta and INF-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
19. Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1408-13.
20. Schmeling H, Wagner U, Peterson A, Horneff G. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 103-8.
21. Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L, et al. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF- $\alpha$  blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 70-8.
22. Verschueren P, Lensen F, Lerut E, Claes K, et al. Benefit of anti-TNF alpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 368-9.
23. Vielhauer V, Stavrakis G, Mayadas TN. Renal cell-expressed TNF receptor 2, not receptor 1, is essential for the development of glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1199-209.
24. Smith GR, Tymms KE, Falk M. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004; 34: 570-2.
25. Rocken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002; 440: 111-22.
26. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-9.
27. Storek J, Glaspy JA, Grody WW, Susi E, Slater ED. Adult-onset cyclic neutropenia responsive to cyclosporine therapy in a patient with ankylosing spondylitis. *AM J Hematol* 1993; 43: 139-43.