

Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide

Kidney involvement in rheumatoid arthritis

A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni, U. Romano, P. Lazzarini, G. Bianchi¹

U.O. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna Ponente; ¹U.O. Reumatologia, Dipartimento dell'Apparato Locomotore, Ospedale "La Colletta", Azienda USL 3, Arenzano (Genova)

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis (RA) is a widespread disease and its renal involvement, relatively common, is clinically significant because worsens course and mortality of the primary disease. There is still no agreement on the prevalence of renal disorders in RA: data analysis originates from different sources, as death certificates, autopsies, clinical and laboratory findings and kidney biopsies, each with its limitations. Histoimmunological studies on bioptical specimens of patients with RA and kidney damage, led to clarify prevalent pathologies. In order of frequency: glomerulonephritis and amyloidosis (60-65% and 20-30% respectively), followed by acute or chronic interstitial nephritis.

Kidney injury during RA includes secondary renal amyloidosis, nephrotoxic effects of antirheumatic drugs and nephropathies as extra-articular manifestations (rheumatoid nephropathy).

Amyloidosis affects survival, increases morbidity and is the main cause of end stage renal disease in patients with RA and nephropathy. Strong association between RA activity and amyloidosis needs the use of immunosuppressive and combined therapies, to prevent this complication and reduce risk of dialysis.

Long-lasting and combined RA pharmacotherapy involves various renal side effects. In this review we describe NSAIDs and DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) nephrotoxicity, particularly by gold compounds, D-penicillamine, cyclosporine A and methotrexate. Rare cases of IgA glomerulonephritis during immunomodulating therapy with leflunomide and TNF blocking receptor (etanercept) are reported; real clinical significance of this drug-related nephropathy will be established by development of RA treatment.

In RA nephropathies, mesangial glomerulonephritis is the most frequent histological lesion (35-60 % out of biopsies from patients with urinary abnormalities and/or kidney impairment), followed by minimal change glomerulopathy (3-14%) and p-ANCA positive necrotizing crescentic glomerulonephritis.

Reumatismo, 2003; 55(2):76-85

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia che presenta una distribuzione mondiale ed interessa 1-2% della maggior parte delle popolazioni esaminate. Considerata questa ampia diffusione, la patologia renale correlata è da ritenersi relativamente frequente e di grande importanza clinica poiché interferisce negativamente sia sul decorso della malattia, sia sulla mortalità (1, 2). La prevalenza di malattia renale in corso di AR non è stata ancora ben definita; infatti i dati della letteratura sono discordanti, poiché conseguiti mediante studi che hanno preso in esame elementi diversi, quali certificato di decesso, reperti autoptici e riscontri clinico-laboratoristici, che presentano tutti oggettive limitazioni (Tab. I).

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Andrea Icardi, Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, DIMP - Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone 5, 16011 Arenzano (Genova)
e-mail: andrea.icardi.usl3@libero.it

Nei soggetti con AR, in base all'analisi dei certificati di morte, i decessi per causa renale risultano in percentuali variabili dal 1,5 al 9%, con un eccesso di mortalità per insufficienza renale dal 3 al 12% rispetto alla popolazione generale (3). Gli studi autoptici hanno riscontrato un danno renale ma-

Tabella I - Prevalenza di malattia renale in corso di AR.

Riscontri	%
Certificati di decesso	1,5 - 9
Reperti autoptici	9 - 27
Studi clinici (nefropatia):	
• Cantagrel (1990)	26,5
• Krel' (1990)	57
Studi clinici (microematuria e/o proteinuria):	
• Cantagrel (1991)	14,8
• Nakano (1992)	22

croscopicamente evidente nel 9 - 27% dei casi, con reperti microscopici dimostrativi di una alta incidenza di amiloidosi, nefropatia glomerulare e vasculite (4, 5).

I riscontri clinico-laboratoristici di nefropatia in corso di AR riportati dai vari AA sono numerosi, tuttavia caratterizzati dall'estrema variabilità nella quota di prevalenza. Nelle casistiche di Cantagrel (162 soggetti) e Krel' (498 soggetti) presenza di patologia renale è stata segnalata nel 26,5 e nel 57% rispettivamente (6, 7). Ematuria microscopica, proteinuria o entrambe sono state dimostrate in percentuali variabili dal 14,8 al 22% dei casi (8, 9). In una popolazione di 1018 pazienti con AR la prevalenza di microematuria isolata non è risultata significativamente più frequente rispetto ai controlli, 457 soggetti normali sovrapponibili per età e sesso (10). Niederstadt e coll., mediante metodo immunoluminometrico, hanno riscontrato proteinuria nel 55% di 44 pazienti con AR rispetto al 15% di 46 soggetti con osteoartrite generalizzata (11). In 56 pazienti portatori di AR da oltre 5 anni si è evidenziata una riduzione della funzione renale nel 60% dei casi, mediante valutazione della cistatina C plasmatica e della clearance della creatinina (12). Test ad alta sensibilità per valutare la capacità di acidificazione urinaria, non hanno dimostrato differenze significative nell'insorgenza di acidosi tubulare distale incompleta fra soggetti con AR e controlli normali (13). Interessanti sono i risultati riportati in una recente valutazione prospettica di Koseki e coll., effettuata in 235 pazienti affetti da AR in fase iniziale: all'ingresso nello studio 40 soggetti presentavano ematuria, 2 un incremento della creatininemia e in nessuno era stata dimostrata proteinuria; durante il periodo di osservazione (42 mesi in media), in 43 pazienti è stata riscontrata ematuria persistente, in 17 proteinuria e in 14 aumento della creatinina sierica (14).

Il progressivo aumento delle agobiopsie renali eseguite in corso di AR nell'ultimo decennio non ha contribuito a fare chiarezza sulla reale prevalenza delle nefropatie, in quanto l'accertamento bioptico è stato effettuato in una popolazione scelta, che presentava già segni clinico-laboratoristici di coinvolgimento renale o che era sottoposta a terapie ad alto rischio di nefrotossicità. Tuttavia, lo studio istoimmunologico ed elettronico di frammenti di tessuto renale prelevati per via bioptica, ha consentito di definire meglio il tipo di nefropatie che si riscontrano nei pazienti con AR. I quadri istopatologici prevalenti comprendono le glomerulo-

nefriti e l'amiloidosi, rilevati rispettivamente nel 60-65% e nel 20-30% delle biopsie. La rimanente quota riguarda la nefrite interstiziale, acuta e cronica. Nell'ambito delle nefropatie glomerulari, la glomerulonefrite mesangiale e la membranosa risultano di più frequente osservazione, seguite dalla glomerulopatia a lesioni minime e dalle forme vasculitiche e rapidamente progressive (6, 15-18). È un dato consolidato che il danno renale in corso di AR sia da attribuirsi all'amiloidosi, intesa come complicanza della malattia, ed all'uso dei farmaci nefrotossici. Allo stato attuale delle conoscenze possiamo ritenere altrettanto certa l'esistenza di compromissioni renali, prevalentemente glomerulari, che sono una vera e propria manifestazione extra-articolare dell'AR e che definiscono la nefropatia reumatoide (1, 19-21).

AMILOIDOSI RENALE COME COMPLICANZA

È noto che l'amiloidosi secondaria o reattiva è una delle complicanze associate all'AR. L'espressione clinica più comune della localizzazione renale è data dalla proteinuria, in genere nel range nefrosico, seguita dall'insufficienza renale acuta o cronica e dalla trombosi della vena renale. In conseguenza della deposizione fibrillare in altre sedi, si riscontrano epatosplenomegalia, disturbi gastroenterici ed ipotensione arteriosa. La complicanza amiloidotica comporta una riduzione della sopravvivenza, un incremento della morbilità e rappresenta la più frequente causa di ingresso in terapia sostitutiva dei pazienti con danno renale in corso di AR (22, 23). Compare in soggetti con titolo elevato di FRs e con lesioni articolari avanzate, dopo un periodo prolungato dall'esordio della malattia di base, mediamente dopo 10 -15 anni (19, 24).

La patogenesi è ancora controversa, tuttavia secondo l'ipotesi più accreditata, lo stimolo infiammatorio cronico stimolerebbe l'attività macrofagica, con produzione di IL-1 e incremento della sintesi epatica di SAA (α -globulina sierica) ed attiverebbe il sistema reticoloendoteliale, con coinvolgimento della funzione lisosomiale, aumento della proteolisi e produzione di proteina AA, componente fibrillare dell'amiloide, a deposizione preferenziale in sede glomerulare, tubulare e parieto-vasale (25, 26). A livello glomerulare le β fibrille, dal caratteristico aspetto cotonoso, tendono a invadere gli spazi mesangiali fino ad occuparli completamente, con progressiva scomparsa della cellularità del flocculo, che non si riduce di volume. Le lesioni

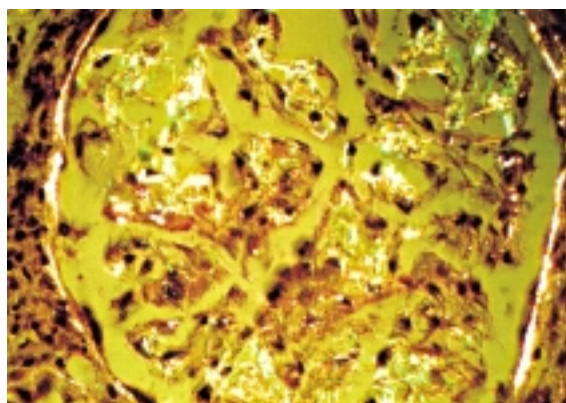


Figura 1 - Massiva invasione amiloidotica glomerulare in soggetto con AR. Riduzione della componente cellulare e mantenimento del volume del flocculo (Rosso Congo. 100 x).

atrofiche sono invece prevalenti a carico dei vasi, dei tubuli e dell'interstizio (Fig. 1).

La stretta connessione fra l'attività dell'AR e l'insorgenza della complicanza amiloidotica è un dato certo, che impone la scelta di una terapia immunosoppressiva e combinata. In letteratura sono segnalati buoni risultati, non solo sul contenimento della sintomatologia, ma anche sulla regressione, accertata biotticamente, dei depositi renali, mediante l'utilizzazione del clorambucil e dell'associazione di ciclofosfamide o methotrexate con steroidi (22, 27, 28). Il trattamento con DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) in combinazione o associati ad immunosoppressori, ha ridotto drasticamente il numero dei pazienti in dialisi per amiloidosi renale da AR (29). I soggetti affetti da AR e amiloidosi sono esposti ad ulteriori complicanze acute, in particolare innescate dalla disidratazione. Pertanto è necessaria una adeguata informazione in merito ai gravi rischi conseguenti alle condizioni favorevoli l'ipovolemia, fra le quali non deve essere omessa l'assunzione di farmaci o droghe (30).

NEFROTOSSICITÀ CORRELATA ALLA TERAPIA

FANS (Tab. II)

Questi farmaci, fra i quali l'acido acetilsalicilico è in genere utilizzato in prima istanza, riducono i sintomi legati all'infiammazione, ma non sopprimono il processo patologico di base e non hanno effetti sulle lesioni articolari. Sono largamente usati nel trattamento dell'AR, data l'azione sintomatica rapida, di notevole sollievo per il paziente. Il meccanismo d'azione è rappresentato dall'effetto inibito-

rio sulla ciclo-ossigenasi (COX), enzima attivo sulla biosintesi di prostaglandine pro-infiammatorie, responsabili della febbre e del dolore (31). L'attività enzimatica in condizioni fisiologiche comporta anche la produzione di prostaglandine che hanno un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'emodinamica e della funzione renale, per cui la loro inibizione è il principale fattore responsabile della nefrotossicità dei FANS (32). Sindromi cliniche ed alterazioni laboratoristiche di frequente riscontro sono rappresentate dalla ritenzione idrosalina fino all'edema manifesto, dall'iperkaliemia e dalla nefrite interstiziale acuta. Particolare attenzione nella somministrazione dei FANS è da prestare a pazienti con AR portatori di fattori di rischio (restrizione sodica, disidratazione, deficit funzionale renale, insufficienza cardiaca, ascite, trapianto di rene o in trattamento farmacologico con diuretici, β -bloccanti e ACE inibitori), in cui le prostaglandine diventano fattori decisivi di protezione dell'emodinamica renale di compenso, interferendo sulla risposta all'ADH e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (33). In questi soggetti non è rara l'insorgenza di insufficienza renale acuta, prevalentemente di tipo funzionale, ma anche organica (necrosi tubulare acuta). La gravità della sintomatologia soggettiva legata all'AR implica il rischio di automedicazione da parte del paziente, con conseguenti sovradosaggio o ingestione prolungata di FANS in associazione o di questi con altri farmaci analgesici (paracetamolo), ponendo i presupposti per l'insorgenza della necrosi papillare (34). I recenti dati sperimentali e clinici sugli effetti degli inibitori selettivi dell'isoforma dell'enzima denominata COX-2, dimostrano l'efficacia antiflogistica ed antalgica del rofecoxib e del celecoxib e la loro migliore tolleranza gastrica, tuttavia non provano una minore nefrotossicità rispetto ai FANS

Tabella II - Nefrotossicità collegata alla terapia: sindromi renali associate ai FANS.

- | |
|--|
| a) Ritenzione idrosalina |
| b) Iperpotassiemia |
| c) Insufficienza Renale Acuta |
| d) Sindrome nefrosica da nefrite interstiziale |
| e) Necrosi papillare acuta |
| f) Nefropatia da abuso di analgesici |
| • Nefrite interstiziale cronica |
| • Necrosi papillare |
| g) Iperensione arteriosa |
| • Interferenza con i farmaci anti-ipertensivi |

aspecifici, particolarmente nei soggetti portatori di fattori di rischio (35). Inoltre gli inibitori selettivi della COX-2 non esercitano effetto protettivo antiaggregante, fattore da tenere presente, considerato il maggiore rischio cardiovascolare ischemico dei pazienti portatori di malattie autoimmuni rispetto alla popolazione generale (36). L'inibizione della COX-2 costitutiva vasale comporta un decremento della prostaciclina vascolare I2 (PGI2), che ha effetto vasodilatatore ed antiaggregante piastrinico, con conseguente potenziale aumento del rischio cardiovascolare (37,38). Poiché anche a livello renale la COX-2 è presente in forma costitutiva, non è da escludersi che la sua inibizione possa essere coinvolta nella patogenesi del danno parenchimale.

DMARDs (Tab. III)

I farmaci antireumatici che modificano la malattia comprendono un gruppo di sostanze che hanno l'effetto comune di ridurre l'attività dell'AR.

I composti a base di Oro e la D-penicillamina sono stati i primi componenti di questa categoria ad essere utilizzati. Nel corso degli ultimi anni sono stati sostituiti da presidi alternativi, fra i quali il methotrexate, farmaco attualmente "di riferimento" per i Reumatologi. Il fattore limitante a carico dei sali di Oro e della D-penicillamina è rappresentato dalla elevata incidenza di tossicità, non solo a livello renale, che è causa di sospensione in una quota considerevole di pazienti, valutabile intorno al 40%. L'effetto nefrotossico comune di questi farmaci compare dal 3° al 9° mese di terapia e si manifesta mediante l'insorgenza di proteinuria; molto meno frequenti sono le osservazioni di ematuria ed insufficienza renale. La proteinuria si verifica in percentuali pari al 10% dei pazienti in auroterapia e al 30% dei soggetti in trattamento con D-penicillamina, con sviluppo di sindrome nefrosica nel 15-30% di questi casi. Il reperto istopatologico renale, nella grande maggioranza, è riferibile alla glomerulopatia membranosa, seguita dalla glomerulonefrite mesangiale e dalla glomerulopatia a lesioni minime (3, 39-41). Sono segnalati inoltre in letteratura casi di glomerulonefrite rapidamente progressiva in corso di terapia con D-penicillamina (42, 43). È infine frequente il riscontro, nei casi con proteinuria a basso peso molecolare e di lieve entità, il coinvolgimento tubulo-interstiziale, secondario ad effetto tossico diretto sull'epitelio tubulare, dimostrato sia da parte dei sali d'Oro sia della D-penicillamina (3, 44). Per quanto riguarda invece i moventi patogenetici responsabili del danno

Tabella III - Nefrotossicità collegata alla terapia: alterazioni renali associate ai DMARDs.

Farmaco	Alterazione renale associata
Composti a base di Oro e D-penicillamina	Glomerulopatia membranosa Glomerulonefrite mesangiale Glomerulopatia a lesioni minime Glomerulonefrite proliferativa extracapillare Nefropatia tubulo-interstiziale
Ciclosporina A	Mesangiopatia obliterante Ischemia tubulare Fibrosi interstiziale
Methotrexate	Necrosi tubulare acuta Glomerulopatia a lesioni minime (?)
Leflunomide	Glomerulonefrite a depositi di IgA (?)
Etanercept	Glomerulonefrite a depositi di IgA (?)

glomerulare, si ritiene che sia coinvolta sia l'immunità cellulare (stimolazione policlonale di cellule B), sia quella umorale (azione secondaria di anticorpi anti-MB glomerulare) e che giochi un ruolo notevole la predisposizione genetica (associazione con gli antigeni HLA-DR3, -DR5 e -DQA) (45-47). Le ipotesi più accreditate sono a favore della formazione di immunocomplessi, in cui i componenti dei farmaci rappresenterebbero l'antigene esogeno o eserciterebbero un'azione stimolante la produzione di autoanticorpi, agendo come apteni leganti le strutture tessutali (39, 48). Il decorso a lungo termine della nefropatia da sali d'Oro o da D-penicillamina è in genere benigno, con necessità di sospendere completamente la terapia solo in condizioni di proteinuria dosabile (> 0,5 g/24 h) o in caso di comparsa di deficit funzionale renale. Alla sospensione farmacologica consegue la remissione completa dei sintomi, fatta eccezione per rari casi, in cui la persistenza dei segni clinici è espressione del mantenimento di lesioni istopatologiche attive, che rendono necessario accertamento biotico e terapia corticosteroidica, eventualmente associata a ciclofosfamide (43, 49, 50).

La ciclosporina A è stata introdotta nella terapia dell'AR alla fine degli anni 80, dopo l'esperienza acquisita in ambiente trapiantologico (51). Attraverso l'azione modulante sulla espressione genica della IL-2, questo farmaco esercita una funzione di controllo sulla risposte immuni cellulose-mediate in modo più specifico rispetto agli steroidi e agli agenti citostatici. L'effetto immunosoppressivo è temporalmente legato alla somministrazione del farmaco, per

cui la terapia deve essere prolungata indefinitamente: se tale impostazione è giustificata nel post-trapianto, in corso di AR si deve tenere conto del rapporto rischio/beneficio, considerata la ben nota nefrotossicità. Nei pazienti con AR, dopo un anno di trattamento con ciclosporina, la somministrazione del farmaco, a causa degli effetti negativi a livello renale, viene proseguita in una quota < al 50% ed è riportata una riduzione della clearance della creatinina pari al 26% dopo due anni (52, 53). L'azione vasocostrittrice a livello della microcircolazione renale, in particolare dell'arteriola afferente, è dose-dipendente e comporta modificazioni funzionali, reversibili, ed organiche, rappresentate da microangiopatia obliterante, con ischemia tubulare e fibrosi interstiziale. Tali compromissioni istopatologiche sono frequenti in corso di terapia più o meno prolungata, considerata la variabile suscettibilità dei singoli pazienti alla ciclosporina, e possono causare una riduzione della funzione renale. Alcuni AA hanno ritenuto che il controllo periodico della creatinemia o della clearance della creatinina nei pazienti affetti da AR in terapia con ciclosporina, fosse un dato grossolano per stabilire l'effettiva nefrotossicità. Tali parametri laboratoristici, in effetti, non consentono di evidenziare il fenomeno dell'iperfiltrazione (da ipertrofia compensatoria dei nefroni non ancora interessati dall'ischemia cronica), che maschera la compromissione funzionale dei nefroni danneggiati. Di conseguenza si ritrova in letteratura la ripetuta raccomandazione ad effettuare biopsie renali seriate durante terapia prolungata nei soggetti con AR, quale unico mezzo diagnostico per stabilire l'eventuale compromissione renale e la sua gravità e, quindi, per decidere l'atteggiamento terapeutico (54-56). Tale impostazione non è stata condivisa da altri AA che hanno considerato l'esecuzione di un esame invasivo come la nefrobiopsia non accettabile dal punto di vista etico in soggetti con AR senza segni di nefropatia (53). Il coinvolgimento dei Nefrologi nella scelta e nel follow-up dei pazienti con AR in terapia con ciclosporina ha consentito di formulare linee guida che prendono in esame diversi fattori, in relazione al costo/beneficio e al monitoraggio della terapia con questo farmaco. Innanzi tutto l'età: nel soggetto anziano sono presenti a livello renale lesioni angiosclerotiche, responsabili della "fisiologica" diminuzione del filtrato glomerulare e che sono peggiorate dal danno ischemico da ciclosporina. Importante per la corretta scelta del paziente è la valutazione di altri fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa, le nefropatie con e senza riduzione della funzione renale, la tera-

pia con FANS e l'associazione con altri farmaci metabolizzati dal citocromo P-450 (54, 57, 58). Per quanto concerne la dose, è bene iniziare con 2,5-3 mg/kg/die e in caso di insufficiente risposta terapeutica, risultante dalla valutazione dei segni di attività della malattia, sono da effettuare aumenti progressivi fino alla dose massima di 5 mg/kg/die (59, 60). Il monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina, mediante il calcolo dell'AUC o come più recentemente proposto, con il semplice dosaggio del C2 (prelievo eseguito dopo due ore dall'assunzione della ciclosporina), ha solo un valore indicativo, date le differenze individuali di suscettibilità al farmaco e l'assenza della finestra terapeutica, che è stata definita in trapiantologia (200 - 400 ng/ml), ma non per le malattie autoimmuni. Comunque il riscontro di livelli di ciclosporinemia che sono considerati elevati nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo in fase di mantenimento (dopo sei mesi dall'intervento chirurgico), è da ritenersi un chiaro segno di tossicità anche nella popolazione affetta da AR. Il controllo seriato dei parametri della funzione renale, nonostante le limitazioni sovraesposte, rimane di grande importanza clinica: si ritiene che un aumento della creatinemia \geq al 30% rispetto al dato di base e, soprattutto, il mantenimento di tale valore anche dopo aggiustamenti della dose di ciclosporina, dia indicazione alla sospensione del farmaco, che deve essere effettuata tempestivamente, allo scopo di ridurre al massimo il rischio di irreversibilità del danno renale (61). Allo stato attuale si tende a limitare l'esecuzione della biopsia renale ai casi in cui sono presenti i segni di compromissione funzionale persistente, come strumento di diagnosi differenziale con l'amiloidosi, la nefrotossicità da altri farmaci e la nefropatia reumatoide.

Il *methotrexate*, antimetabolita dell'acido folico, è attualmente il farmaco più utilizzato nell'ambito dei DMARDs. Si tratta di un potente inibitore della proliferazione del tessuto connettivo e dei mediatori del processo infiammatorio, che presenta numerosi effetti collaterali, di cui alcuni, e minoritari, a livello renale. È da considerarsi eccezionale la necrosi tubulare acuta secondaria a tossicità diretta dose-dipendente, mentre sono segnalate in letteratura con una certa frequenza modeste riduzioni del filtrato glomerulare, senza modificazioni della creatinemia (62, 63). AA francesi hanno descritto un caso di sindrome nefrosica da glomerulopatia a lesioni minime, esordita tre giorni dopo la seconda iniezione di basse dosi di metotrexate; è stata esclusa ogni altra interferenza farmacologica, ma non la possibile casualità del riscontro, da-

ta l'insorgenza di queste forme nefrosiche anche in soggetti con AR non trattati (64).

È di recente segnalazione la comparsa di glomerulonefrite a depositi di IgA in corso di AR refrattaria in un paziente sottoposto a terapia con *leflunomide*, e in due pazienti sottoposti a trattamento con *etanercept*. La leflunomide è un farmaco ad azione antiinfiammatoria ed immunomodulatrice, che è risultato efficace nella terapia di malattie autoimmuni in animali da esperimento, nella prevenzione del rigetto di trapianto d'organo e nel trattamento di pazienti con AR. Il metabolita attivo (A77 1726) non presenta affinità strutturali con gli altri farmaci immunosoppressori. L'*etanercept* è un preparato biologico ad azione bloccante il recettore per il TNF, considerato la principale citochina coinvolta nella patogenesi dell'AR. Si tratta di una forma, geneticamente modificata dalla bioingegneria, del recettore p75, rispetto al quale presenta maggiore affinità per il TNF e più prolungato tempo di dimezzamento. Gli AA che hanno riscontrato la "IgA-nephropathy" associata a questi farmaci, ipotizzano che l'azione immunomodulatrice indotta farmacologicamente possa riattivare infezioni pre-esistenti in fase silente e quindi innescare lo sviluppo della nefropatia (65). La sperimentazione clinica su larga scala, attualmente in atto, consentirà di valutare la reale incidenza ed entità di effetti renali indesiderati da parte di queste nuove terapie, che hanno l'obiettivo di inibire completamente l'attività dell'AR (66).

NEFROPATIA REUMATOIDE (Tab. IV)

La lesioni istopatologiche di più frequente osservazione configurano il quadro di glomerulonefrite mesangiale. Secondo le diverse casistiche questo tipo di nefropatia si ritrova in percentuali variabili dal 35 al 60% nei campioni prelevati per via biptica, in soggetti affetti da AR con anomalie urinarie e/o disfunzione renale (8, 16, 17). Alcuni AA ritengono che la compromissione mesangiale sia conseguente alla nota attitudine da parte del mesangio stesso a rimuovere (auto)anticorpi ed immunocomplessi circolanti. Tale ipotesi è avvalorata dal riscontro di elevati titoli di Fattore Reumatoide sierico (FRs) di classe IgA e IgM in pazienti con glomerulonefrite mesangiale e con positività per depositi di IgA e IgM all'immunofluorescenza (18, 67, 68). Nei soggetti con mesangiopatia e AR i livelli di FRs risultano più elevati rispetto ai pazienti con AR senza nefropatia (69). È da rilevare

Tabella IV - Nefropatia Reumatoide.

<ul style="list-style-type: none"> • Quadri istopatologici glomerulari: <ul style="list-style-type: none"> - Glomerulonefrite mesangiale - Glomerulopatia a lesioni minime - Glomerulonefrite necrotizzante con crescents (p-ANCA positiva)
<ul style="list-style-type: none"> • Acidosi tubulare distale (se associata S. di Sjögren)

che la quota di nefriti mesangiali a depositi di IgA associate ad AR riportata dagli AA giapponesi può esser influenzata dalla alta incidenza della forma primitiva negli asiatici, tuttavia la microscopia elettronica dimostra, in alta percentuale, nelle glomerulonefriti in corso di AR diagnosticate in Giappone, un ispessimento diffuso della membrana basale glomerulare, che è stato interpretato come effetto diretto della malattia di base (17).

La terapia della glomerulonefrite mesangiale nell'ambito della nefropatia reumatoide, è di tipo preventivo, come già sottolineato per quel che concerne la complicità amiloidotica: la remissione dell'attività della malattia che si ottiene mediante l'utilizzo precoce di farmaci immunosoppressivi e immunomodulatori anche in associazione, comporta una riduzione della comparsa delle manifestazioni cliniche, articolari e parenchimali. Di fronte alla nefropatia conclamata sono da prescrivere anche farmaci che, mediante l'effetto antiproteinurico, rallentano la progressione del danno renale, quali gli ACE inibitori.

Nell'ambito della patologia da immunocomplessi, la glomerulopatia a lesioni minime associata ad AR è riportata in letteratura, in percentuali variabili dal 3 al 14% delle biopsie (15, 16, 68). È noto che i linfociti T esercitano un ruolo fondamentale nell'innescare e mantenere il processo infiammatorio dell'AR (70). Alterate risposte immuni delle T-celle, con conseguente rapida rimozione macrofagica dei complessi e produzione di citochine pro-infiammatorie, sarebbero la causa delle modificazioni del citoscheletro dei podociti e quindi della proteinuria. In un recente report di Eardley e coll., si segnalano gli effetti positivi della ciclosporina, che esercita un'azione specifica di controllo della reazione immune cellulo-mediata, nel trattamento della sindrome nefrosica da glomerulopatia a lesioni minime in un paziente con malattia di Still (71).

Il riscontro sierologico di autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, in particolare perinucleari (p-ANCA), non è infrequente nei pazienti con AR, così come l'insorgenza di vasculite sistemica (5, 20, 72). Questi anticorpi hanno come bersaglio alcune

componenti antigeniche che sono all'interno dei granuli azzurrofilici dei polimorfonucleati; in particolare per quanto riguarda il pattern p-ANCA, l'antigene più comunemente associato è la mieloperoxidasi (MPO-ANCA), enzima che ha un ruolo critico nella generazione dei radicali dell'ossigeno e quindi nel processo infiammatorio.

Nella ampia casistica di Mustila e coll. (246 soggetti con AR), p-ANCA sono stati dimostrati nel 21% dei casi: i pazienti con segni clinici o istopatologici di nefropatia erano significativamente più di frequente positivi ed avevano un titolo più elevato per p-ANCA rispetto a quelli senza coinvolgimento renale. Tale positività è stata associata alla gravità ed al grado di attività infiammatoria della malattia di base ed indicata come fattore predittivo indipendente di nefropatia associata ad AR (73). Sono riportati in letteratura alcuni casi di glomerulonefrite necrotizzante, focale e segmentaria, con semilune, da interpretarsi come vasculite reumatoide limitata al rene (29, 30). Nei pazienti con AR che presentano anomalie urinarie e /o deficit funzionale renale, anche in assenza di evidenti segni di interessamento vascolare sistemico, è valida

l'indicazione ad effettuare sempre la valutazione dei p-ANCA. Il riscontro di positività impone l'accertamento biotico ed eventuale tempestiva terapia con boli di metilprednisolone e ciclofosfamide, che si rivela spesso efficace.

Appare controversa l'esistenza di lesioni da glomerulonefrite membranosa "intrinseche" al quadro dell'AR e non dipendenti, come è noto, dalla farmacoterapia (sali d'Oro, penicillamina, ecc.). Negli anni 80 alcuni AA hanno ritenuto che la malattia di base, in soggetti predisposti geneticamente, fosse la responsabile dell'insorgenza della nefropatia, che sarebbe progredita per l'azione dei farmaci; tuttavia tale ipotesi non ha avuto conferma (76).

Sono da considerarsi coincidenze le segnalazioni di glomerulonefrite membranosa-proliferativa e di nefroangiosclerosi aterosclerotica in corso di AR (5, 7). Carattere sporadico e limitato a pazienti affetti da sindrome di Sjögren hanno le descrizioni di casi di acidosi tubulare distale caratterizzati da paralisi flaccida e ipokaliemia associate ad acidosi ipercloremica e a ridotta risposta ad un carico acido (77-79). Eccezionale è infine il riscontro di noduli reumatoidi a livello della corticale renale (80).

RIASSUNTO

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia ad ampia distribuzione mondiale, per cui la patologia renale correlata, relativamente frequente, è di grande importanza clinica, poiché interferisce negativamente sia sul decorso della malattia, sia sulla mortalità. I dati della letteratura non sono univoci riguardo alla prevalenza di malattia renale in corso di AR, a causa dell'analisi di elementi diversi, quali il certificato di decesso, i reperti autoptici, i riscontri clinico-laboratoristici e la biopsia renale, che presentano tutti oggettive limitazioni. Gli studi istoimmunologici sui prelievi biotici eseguiti in una popolazione con evidenza di coinvolgimento renale hanno consentito di individuare le patologie prevalenti, glomerulonefriti ed amiloidosi, rilevate rispettivamente nel 60-65% e nel 20-30% dei casi; la rimanente quota riguarda la nefrite interstiziale, acuta e cronica.

Il danno renale in corso di AR comprende l'amiloidosi secondaria o reattiva, la nefrotossicità correlata alla terapia e le nefropatie considerate come manifestazioni extra-articolari della malattia, che definiscono la nefropatia reumatoide.

La complicità amiloidotica comporta una riduzione della sopravvivenza, un incremento della morbilità e rappresenta la principale causa di uremia nei pazienti con AR e danno renale. La stretta connessione fra attività dell'AR ed insorgenza di amiloidosi secondaria impone la scelta di terapie immunosoppressive e combinate, allo scopo di prevenire questa complicità e ridurre la necessità di dialisi.

La farmacoterapia dell'AR, necessariamente prolungata nel tempo e composta da più preparati in associazione, presenta molteplici effetti collaterali a livello renale. In questa rassegna sono analizzati i danni da nefrotossicità dei FANS e dei DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), con particolare approfondimento nei confronti dei composti a base di Oro, della D-penicillamina, della ciclosporina e del metotrexate. Sono riportate infine, recenti segnalazioni di rari casi di glomerulonefrite a depositi di IgA in corso di terapia con immunomodulatori (leflunomide) e bloccanti il recettore per il TNF (etanercept), la cui reale importanza clinica sarà definita dallo sviluppo su larga scala di questo tipo di impostazione terapeutica dell'AR. Nell'ambito della nefropatia reumatoide, la glomerulonefrite mesangiale rappresenta la lesione istopatologica di più frequente osservazione (35-60% delle biopsie di pazienti con anomalie urinarie e/o disfunzione renale), seguita dalla glomerulopatia a lesioni minime (3-14%) e dalle vasculiti p-ANCA positive, con carattere sistemico o come forme renali limitate.

Parole chiave - Artrite reumatoide, amiloidosi renale secondaria, effetti nefrotossici dei farmaci antireumatici, nefropatia reumatoide.

Key words - Rheumatoid arthritis, secondary renal amyloidosis, nephrotoxic effects of antirheumatic drugs, rheumatoid nephropathy.

BIBLIOGRAFIA

1. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 57-68.
2. Myllykangas-Luosujarvi RA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 193-202.
3. Emery P, Adu D. The patient with rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, or polymyositis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, Oxford Medical Publications 1998; 2: 975-85.
4. Ramirez G, Lambert L, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron* 1981; 29: 124-6.
5. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, Breedveld FC, Eulderink F, Cats A, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 658-63.
6. Cantagrel A, Purrat J, Fournie B, Conte JJ, Fournie A. Renal involvement in rheumatoid polyarthritis. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1990; 57: 303-7.
7. Krel' OV, Varshavskii VA, Kanevskaia MZ, Khamishon LZ, Chichasova NV, Krel' AA. Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 1990; 62: 104-13.
8. Cantagrel A, Fournie B, Pourrat J, Conte JJ, Fournie A. Renal microscopic hematuria in rheumatoid polyarthritis. *Rev Med Interne* 1991; 12: 31-2.
9. Nakano M, In H, Saito T, Sato H, Nishi S, Ueno M, et al. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 1992; 50: 576-80.
10. Korpela M, Mustonen J, Heikkinen A, Helin H, Pasternack A. Isolated microscopic hematuria in patients with rheumatoid arthritis compared with age and sex matched controls. A population based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 427-31.
11. Niederstadt C, Happ T, Tatsis E. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 28-33.
12. Mangee H, Libmann P, Tanil H. Cystatin C, an early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 195-202.
13. Toblli JE, Rosemffet MG, Hunter B. Urinary acidification and rheumatoid arthritis. *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 150-4.
14. Koseki Y, Terai C, Moriguchi M. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 327-31.
15. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1991; 31: 14-21.
16. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT et al. Renal biopsy findings and clinico- pathological correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-7.
17. Nakano M, Ueno M, Nishi S. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 154-60.
18. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Bamba LM. Artrite Reumatoide e rene: puntualizzazione di un aspetto dai contorni confusi. *Recenti Prog Med* 1999; 90: 403-6.
19. Onetti Muda A, Stella F, Faraggiana T. Nefropatie in corso di artrite reumatoide. *Pathologica* 1990; 82: 617-26.
20. Manganaro M, Bruno M, Ravarino N. Il danno renale in corso di Artrite Reumatoide. *Minerva Urol Nefrol* 1994; 46: 55-60.
21. Eigenbrodt EH, Molony DA, DuBose TD. Renal involvement in hepatic disease, rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome and mixed connective tissue disease. In: *Renal Pathology*, edited by Tischer CC, Brenner BB, Lippincott, Philadelphia, 1994, 596-625.
22. Maezawa A, Hiromura K, Mitsuhashi H, Tsukada Y, Kanai H, Yano S. Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 30-2.
23. Hezemans RL, Krediet RT, Arisz L. Dialysis treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 1995; 47: 6-11.
24. Obana M, Adachi M, Matsuoka Y, Irimajiri S, Kishimoto H, Fukuda J. Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis, with particular reference to nephropathy. *Jpn J Med* 1990; 29: 274-82.
25. Fuks A, Zucker-Franklin D. Impaired Kupffer cell function precedes development of secondary amyloidosis. *J Exp Med* 1985; 161: 1013-28.
26. Zucker-Franklin D. Renal amyloidosis: new perspectives. In: Minetti et al. (eds), *The kidney in plasma cells dyscrasias*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers 1988; 45-53.
27. Deschenes G, Prieur AM, Hayem F, Broyer M, Gubler MC. Renal amyloidosis in juvenile chronic arthritis: evolution after chlorambucil treatment. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 463-9.
28. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: E7.
29. Kaipainen-Seppänen O, Myllykangas-Luosujarvi R, Lampainen E, Ikaheimo R. Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 232-5.
30. Hamilton J, Balint P, Field M, Sturrock RD. A concealed cause of recurrent renal failure in a patient with juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 396-8.
31. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44: 1-10.
32. Whelton A, Hamilton CW. Non steroidal antiinflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.
33. Henrich WL. Nephrotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory agents. In: *Disease of the kidney*, edited by Schrier RW et al, Boston, Little, Brown and Co, 1993, 1203-13.

34. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106: 13S-24S.
35. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M. Nefrotossicità da FANS: ruolo degli inibitori dell'isoenzima COX-2. *Nephro News* 2001; 2: 40-6.
36. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001; 357: 1222-3.
37. Konstam MA, Weir MR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 1: S147-52.
38. Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 817-21.
39. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, Sugito K, Ikeda M, Oikawa T, et al. Clinicopathological findings of bucillamine-induced nephrotic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Nephrol* 1991; 11: 284-8.
40. Korpela M, Mustonen J, Pasternack A, Helin H. Mesangial glomerulopathy in rheumatoid arthritis patients. Clinical follow-up and relation to antirheumatic therapy. *Nephron* 1991; 59: 46-50.
41. Fillastre JP, Druet P, Mery JP. Proteinuric nephropathies associated with drugs and substances of abuse. In: *The nephrotic syndrome*, edited by Cameron JS, Glasscock RJ, New York, Dekker, 1988, 697-744.
42. Almirall J, Alcorta I, Botey A, Revert L. Penicillamine-induced rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Nephrol* 1993; 13: 286-8.
43. Nanke Y, Akama H, Terai C, Kamatani N. Rapidly progressive glomerulonephritis with D-penicillamine. *Am J Med Sci* 2000; 320: 398-402.
44. Wiland P, Szechinski J. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney damage in rheumatoid arthritis patients starting on parenteral gold and Depo-Medrone/placebo injections. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 106-13.
45. Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, Dyer PA, Goldby FS, Harris R. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA DR3. *Lancet* 1979; 13: 770-2.
46. Sakkas LI, Chikanza IC, Vaughan RW, Welsh KI, Pannay GS. Gold induced nephropathy in rheumatoid arthritis an HLA class II genes. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 300-1.
47. Bigazzi PE. Metals and kidney autoimmunity. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 5: 753-65.
48. Gleichmann E, Gleichmann H. Spectrum of disease caused by alloreactive T cells. In: *Immunoregulation in autoimmunity*, edited by Krakamer RS, Elsevier, North Holland, 1981, 75-84.
49. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, MacKenzie JC, Bacon PA, Klouda PT. Natural course of penicillamine nephropathy: a long-term study of 33 patients. *Br Med J* 1988; 296: 1083-6.
50. Hall CL. The natural course of gold and penicillamine nephropathy: a long-term study of 54 patients. *Adv Exp Med Biol* 1989; 252: 247-56.
51. Dijkmans BAC, van Rijthoven A, Goei The HS, Boers M, Cats A. Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 30-6.
52. Flipo RM, Cortet B, Duquesnoy B, Delcambre B. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with cyclosporine. *Rev Med Interne* 1994; 15: 166-73.
53. Landewe RB, Dijkmans BA, van der Woude FJ et al. Longterm low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: renal function loss without structural nephropathy. *J Rheumatol* 1996; 23: 61-4.
54. Ludwin D, Alexopoulou I. Cyclosporin A nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32 Suppl 1: 60-4.
55. Sund S, Forre O, Berg KJ. Morphological and functional renal effects of long-term low-dose cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 33-40.
56. Pei Y. Chronic cyclosporine nephrotoxicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 4-5.
57. Popovic M, Stefanovic N, Pejnovic N. Comparative study of the clinical efficacy of four DMARDs (Leflunomide, Methotrexate, Cyclosporine, and Levamisole) in patients with rheumatoid arthritis. *Transplant Proc* 1998; 30: 4135-6.
58. Cohen DJ, Appel GB. Cyclosporine: nephrotoxic effects and guidelines for safe use in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21(6 Suppl 3): 43-8.
59. Favre H, Miescher PA, Lemoine R. Use of cyclosporine in the treatment of autoimmune disorders. *Transplant Proc* 1994; 26: 3194-6.
60. Rodriguez F, Krayenbuhl JC, Harrison WB et al. Renal biopsy findings and followup of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. An update from the International Kidney Biopsy Registry. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1491-8.
61. Van den Borne BE, Landewe RB, Goei The HS, Breedveld FC, Dijkmans BA. Cyclosporine A therapy in rheumatoid arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 254-9.
62. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse Methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 721-30.
63. Seideman P, Muller-Suur R, Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1126-58.
64. Jean G, Oueis E, Chazot C, Charra B. Nephrotic syndrome following initiation of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 198.
65. Kemp E, Nielsen H, Petersen LJ. Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 87-8.
66. Fox DA. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 437-44.
67. Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Morphological pictures of renal biopsy specimens in glomerulo-

- pathies related to rheumatoid arthritis (RA). *Przegl Lek* 1994; 51: 5-8.
68. Nakano M, Ueno M, Nishi S, Suzuki S, Hasegawa H, Watanabe T, et al. Determination of IgA- and IgM-rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis with and without nephropathy. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 520-4.
69. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1189-95.
70. Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 3-8.
71. Eardley KS, Raza K, Adu D, Situnayake RD. Gold treatment, nephrotic syndrome, and multi-organ failure in a patient with adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 4-5.
72. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: a rheumatologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 175-9.
73. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, Helin H, Huhtala H, Soppi E, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 710-7.
74. Messiaen T, M'batte P, Boffa JJ. MPO-ANCA necrotizing glomerulonephritis related to rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: E6.
75. Qarni MU, Kohan DE. Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 54-8.
76. Cohen AH. Rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever. In: *Textbook of Nephrology*, edited by Massry SG, Glassock RJ, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, 705-7.
77. Nakhoul F, Plavnic Y, Lichtig H. Hypokalemic flaccid paralysis as the presenting symptom of autoimmune interstitial nephropathy. *Isr J Med Sci* 1993; 29: 300-3.
78. Zimhony O, Stoeber Z, Ben David D, Bar Khayim Y, Geltner D. Sjögren syndrome presenting as hypokalemic paralysis due to distal renal tubular acidosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 2366-8.
79. Bossini N, Savoldi S, Scolari F. Coinvolgimento renale in corso di sindrome di Sjögren primaria: studio clinico e morfologico. *Giorn It Nefrol* 2001; 2: 158-68.
80. Schned AR, Moran M, Selikowitz SM, Taylor TH. Multiple rheumatoid nodules of the renal cortex. *Arch Intern Med* 1990; 150: 891-3.