

# Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari

**Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali**

**Revisione 2003 Coordinatore: L. Cagnoli**

**Estensori:** L. Cagnoli, G. Fuiano, E. Imbasciati, S. Pasquali, R.A. Sinico, P. Stratta

**Revisori:** V.E. Andreucci, G. Barbiano di Belgiojoso, R. Coppo, F. Ferrario, A. Lupo, D. Mancuso, C. Ponticelli, F.P. Schena, P.C. Zucchelli

## Instructions and implementations for percutaneous renal biopsy. Guidelines for the therapy of glomerular nephropathies

*This series of articles on the management of glomerulonephritis (GN) has been prepared by a team of experts in the evidence-based format consistent with peer review of published data. Each author was asked to review the literature for his assigned histological type, with emphasis on therapy and limited to adult studies. The age limit was not considered for minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis, because of the high prevalence of these glomerulopathies in children. The particular treatment recommendations for each type of glomerular disease were graded by each author according to the amount of evidence provided in these reviewed studies. The first two articles concentrate on indications and techniques for kidney biopsy. Each subsequent article focuses on and describes the highest level of evidence supporting the recommendation for therapy in IgA nephropathy (Ig-GN), minimal change nephropathy (MCN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), membranous glomerulonephritis (MGN), lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis, HCV-associated cryoglobulinaemia and renal involvement in paraproteinemic disorders.*

*The article on IgA nephropathy emphasises the importance of carefully evaluating both clinical and histologic findings before settling on the treatment. The recent, renewed interest in steroids and many immunosuppressive agents is discussed in detail. Recommendations related to the patient's age are also provided.*

*MCN and FSGS are treated together because these forms share similar evidence-based recommendations. For both of these diseases, in fact, the initial treatment approach in children should be prednisone or prednisolone for four to six weeks. The therapeutic response in adults is slower than in children, but adults experience fewer relapses and a more prolonged remission. There is also a discussion on treatment of relapse, frequent relapsing disease and true steroid-resistant disease as well as the role of new immunosuppressive agents.*

*Membranous nephropathy is a frequent cause of nephrotic syndrome in adults and, in one third of these patients, leads to end-stage renal disease. However, the treatment of this form is as yet a matter of discussion. Based on extensive critical review of the literature, the following recommendations are put forward: (a) no treatment in the absence of nephrotic syndrome; (b) patients with heavy proteinuria should receive a 6-month treatment with i.v. methylprednisolone (MP) pulse therapy for three consecutive days followed by oral MP (0.4 mg/kg/day) (months 1, 3, 5) and chlorambucil or cyclophosphamide (months 2, 4, 6); (c) the dosage of chlorambucil or cyclophosphamide should be lowered in older patients; (d) cyclosporine is a second-choice treatment.*

*The treatment of lupus nephritis depends on the histologic class. No specific treatment is usually necessary for class I and IIA. Oral steroids are indicated in patients with class IIb, proteinuria and active systemic disease. Steroids and azathioprine are the treatment of choice for patients with class III and IV, but cyclosporine can be an effective alternative therapy. Cyclophosphamide is more effective than azathioprine when severe acute renal involvement is present.*

*The treatment of ANCA-associated vasculitis depends mainly on clinical presentation, oral prednisone + oral or i.v. cyclophosphamide are generally effective. In the most severe cases, the association of MP pulse therapy with cyclophosphamide*

sphamide is probably more effective. Plasma exchange is probably justified in unresponsive patients. Azathioprine should replace cyclophosphamide during the maintenance therapy.

In HCV-associated mixed cryoglobulinemia the treatment also depends on the severity of renal involvement. The treatment for chronic HCV infection involves alpha interferon alone or preferably in combination with ribavirin. Aggressive therapy, including i.v. MP, plasmapheresis and cyclophosphamide is primarily reserved for patients with acute severe disease, as manifested by progressive renal failure, distal necroses requiring amputation, or advanced neuropathy. Uncontrolled studies suggest that this regimen can improve renal function.

Renal involvement is a common problem in paraproteinemic disorders that include multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinaemia and monoclonal gammopathy. The most common renal diseases in this setting are cast nephropathy, primary amyloidosis cast nephropathy, primary amyloidosis, and light chain deposition disease that are related to the overproduction of monoclonal immunoglobulin light chains. The approach to therapy varies with the cause of the renal dysfunction. Patients with amyloidosis or light-chain deposition disease are generally treated with chemotherapy, but the most effective therapy for myeloma kidney is prevention by minimising the risk factors that promote light chain filtration and subsequent obstruction by cast formation within the tubules. Chemotherapy or stem cell or bone marrow transplantation to decrease filtered light chain load, prevent volume depletion and maintain high fluid intake to reduce light chain concentration within the tubular lumen are indicated in almost all the patients. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S3-47)

### Sezioni:

1. Indicazioni e controindicazioni alla biopsia renale
2. Approccio all'esecuzione della biopsia renale percutanea
3. La terapia della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA
4. La terapia della sindrome nefrosica idiopatica: glomerulopatia a lesioni istologiche minime e glomerulosclerosi focale e segmentaria
5. La terapia della glomerulonefrite membranosa idiopatica
6. La terapia della nefrite lupica
7. La terapia delle vasculiti ANCA-associate
8. La terapia delle crioglobulinemie miste HCV-associate
9. La terapia delle nefropatie secondarie a discrasia plasmacellulare

### Standard e raccomandazioni:

- A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)  
B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati  
C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

## Sezione 1. Indicazioni e controindicazioni alla biopsia renale

### 1.1 Introduzione

La biopsia renale è un'indagine molto ricca di informazioni utili nella gestione dei pazienti affetti da malattie glomerulari o patologie sistemiche. La procedura negli ultimi anni è divenuta più sicura con l'introduzione routinaria della guida ecografica e con l'uso di aghi semiautomatici e automatici, essa tuttavia rimane un esame invasivo e pertanto le indicazioni debbono essere accuratamente vagliate in base al bilancio dei rischi e dei possibili vantaggi per il malato. L'utilità della biopsia renale varia a seconda delle condizioni cliniche del paziente. Studi pro-

spettici su serie consecutive di biopsie renali (1-4) dimostrano che la biopsia renale fornisce informazioni determinanti per la gestione dei pazienti nella sindrome nefrosica dell'adulto, nell'insufficienza renale a rapida progressione e in alcune nefropatie sistemiche. Nei soggetti con anomalie urinarie isolate, può essere utile per la diagnosi e per la prognosi, ma è scarsamente contributiva per la terapia del paziente. Il valore delle informazioni ottenute con la biopsia renale dipende anche dalle dimensioni del campione prelevato, dalla disponibilità delle metodiche immunohistologiche e ultrastrutturali, dall'adeguatezza del laboratorio che processa il materiale e dall'esperienza del patologo. Per una corretta interpretazione della biopsia renale sono auspicabili frequenti momenti di confronto fra clinico e patologo e periodiche revisioni dei casi.

## 1.2 Indicazioni

### 1.2.1 Indicazioni maggiori

**Sindrome nefrosica idiopatica.** È comunemente acquisito che l'indicazione della biopsia renale nella sindrome nefrosica va limitata alle forme dell'adulto. Nel bambino infatti la grande prevalenza delle forme steroidosensibili suggerisce un approccio terapeutico senza la guida del riscontro istologico. La risposta alla terapia steroidea si correla con il quadro istologico ed è più importante rispetto al dato istologico nel prevedere l'outcome (5). Nel bambino la biopsia è utile solo nelle forme steroideo-resistenti. Un simile approccio basato su un ciclo di 8 settimane di steroidi (6) eventualmente integrato da un trattamento antiaggregante piastrinico a lungo termine (7) in alternativa alla biopsia renale è stato proposto anche per l'adulto. Tuttavia, la maggiore variabilità di quadri istologici riscontrabili nella sindrome nefrosica dell'adulto e la possibilità di adottare strategie terapeutiche differenziate in base al dato della biopsia rende improponibile il modello operativo del bambino. Nell'adulto un trattamento di 8 settimane di steroidi non è in grado di discriminare una quota consistente di pazienti con sindrome nefrosica a lesioni minime che rispondano a cicli di steroidi più prolungati (8, 9). Un trattamento prolungato di steroidi o immunosoppressori risulta essere utile anche nella glomerulosclerosi focale (10-12). Inoltre la biopsia renale offre un importante contributo nella strategia terapeutica della nefropatia membranosa con sindrome nefrosica conclamata (13).

**Insufficienza renale a rapida progressione.** Malattie diverse possono determinare un rapido deterioramento della funzione renale. La sintomatologia talora può essere così sfumata che il malato giunge alla osservazione con una insufficienza renale non spiegabile. In questi casi è importante verificare che i reni abbiano dimensioni normali (14). Oltre alla ricerca di markers di malattie sistemiche come il LES, le vasculiti e il mieloma, che talora si rivelano con questa sindrome, il dato istologico è spesso determinante per una corretta gestione del paziente. Da segnalare che, in questa condizione, è aumentato il rischio di complicazioni della procedura, a causa dell'uremia o dell'ipertensione arteriosa; tuttavia, poiché per molte di queste forme la diagnosi istologica può suggerire un trattamento specifico che spesso è in grado di recuperare la funzione renale o di arrestare l'evoluzione della malattia, i vantaggi derivanti dalla biopsia superano i possibili rischi.

**Nefrite lupica.** L'utilità della biopsia renale nell'impostazione terapeutica della nefrite lupica è largamente riconosciuta. La biopsia è in grado di fornire due tipi di informazioni: la categoria istologica (classificazione) e la valutazione del grado di attività e di cronicità delle lesioni. La classificazione istologica generalmente utilizzata è quella della WHO che riconosce 5 classi con eventuali sottoclassi distinte non solo in base ai reperti di microscopia ottica,

ma anche di immunofluorescenza e microscopia elettronica (15). La categoria istologica secondo molti autori (16-21) è un indice dell'evoluitività delle lesioni e pertanto permette di orientare il trattamento. Altri autori danno maggiore importanza agli indici di attività e cronicità rispetto alla categoria istologica (22), oppure attribuiscono particolare valore a singoli parametri istologici come la sclerosi glomerulare (23) o il danno interstiziale (24). L'integrazione di parametri clinici e istologici consente di formulare modelli di alto valore predittivo (25, 26). Al di là del dibattito sull'importanza degli indici, di cui è stata messa in dubbio la riproducibilità (27), non vi è dubbio che il dato istologico è utile per l'impostazione terapeutica. La biopsia potrebbe rivelare forme severe anche in assenza di anomalie urinarie (28), ma non tutti condividono l'utilità della biopsia in tali pazienti (17). In alcune situazioni può essere indicato ripetere la biopsia per scoprire trasformazioni istologiche (29) o, in caso di peggioramento della funzione renale, distinguere una riacutizzazione da una evoluzione sclerosante. Infine negli ultimi anni una particolare attenzione è stata rivolta alle lesioni vascolari riconducibili a deposizione arteriolare di immunocomplessi o a una microangiopatia trombotica (30, 31).

**Altre malattie sistemiche.** L'utilità della biopsia è riconosciuta in molte nefropatie associate a malattie sistemiche, come le vasculiti, la crioglobulinemia mista, la sclerosi sistemica, la sindrome di Goodpasture, la sindrome emolitica-uremica.

**Trapianto renale.** Le indicazioni maggiori nel trapianto renale sono le seguenti (13):

- **Insufficienza renale acuta prolungata post-trapianto** onde discriminare una necrosi tubulare da ischemia da un rigetto iperacuto o da un rigetto acuto precoce. La biopsia dovrà essere considerata dopo aver eseguito indagini rivolte ad escludere una ostruzione della via escretrice o dei vasi principali (ecografia, ecodoppler, scintigrafia). Nei soggetti trattati con ciclosporina la necrosi tubulare si presenta con caratteristiche istologiche peculiari il cui riconoscimento può essere utile nella strategia terapeutica (32).

- **Rigetto acuto non sensibile alla terapia standard.** In genere si considera la biopsia dopo 1-2 settimane di trattamento. I quadri istologici dovuti al rigetto sono stati ben definiti e catalogati a seconda della gravità da un comitato internazionale (33).

- **Insufficienza funzionale non spiegabile.** Nei pazienti trattati con ciclosporina o con altri immunosoppressori nefrotossici (tacrolimus) è necessario riconoscere una possibile tossicità da questi farmaci rispetto a un rigetto latente. In uno studio di 240 biopsie in 124 pazienti trattati con ciclosporina la biopsia portava ad una modificazione terapeutica nell'83% dei casi (34). Anche le lesioni legate alla ciclosporina sono state standardizzate a livello internazionale (35). Nei pazienti con disfunzione cronica del rene trapiantato la biopsia può essere necessaria per riconosce-

re un danno renale irreversibile che suggerisce l'abbandono di trattamenti aggressivi.

- *Proteinuria persistente*. In questi casi occorre riconoscere una recidiva di glomerulopatia, una glomerulonefrite *ex-novo* o una glomerulopatia da trapianto. Nella glomerulopatia da trapianto vanno inoltre riconosciute specifiche lesioni dei capillari peritubulari (36).

Oltre alla biopsia renale con prelievo di tessuto (core biopsy) nel paziente trapiantato viene spesso utilizzata la biopsia per citoaspirato o fine needle aspiration biopsy (FNAB) (37), che consente di riconoscere gli elementi infiltranti e le cellule tubulari. La FNAB è meno invasiva e può essere ripetuta diverse volte nello stesso paziente. Nella valutazione del rigetto e nel monitoraggio della tossicità da ciclosporina può essere alternativa alla biopsia standard, tuttavia studi comparativi hanno dimostrato una superiorità della biopsia convenzionale rispetto alla FNAB in termini di sensibilità e specificità (38,39). La FNAB ha scarso valore nei casi di patologia cronica in cui è necessario studiare le strutture glomerulari e vascolari e la fibrosi interstiziale.

### 1.2.2 Indicazioni opzionali

In alcune condizioni cliniche la biopsia renale, pur essendo utile per la diagnosi, può avere scarsa rilevanza nella gestione del paziente. In questi casi l'indicazione alla biopsia deve essere discussa con il paziente che desideri maggiori informazioni sulla diagnosi e sulla prognosi della propria malattia. Inoltre l'utilità delle informazioni potenziali deve essere rapportata con le opzioni terapeutiche che in questi casi possono essere controverse, come nel caso del trattamento della nefropatia a depositi di IgA.

*Sindrome nefritica*. La glomerulonefrite acuta post-infettiva spesso è riconoscibile e trattabile sulla base dei soli elementi clinici e sierologici. La biopsia renale può essere presa in considerazione nei casi che dimostrano una persistenza di attività del danno glomerulare e ipocomplementemia dopo diverse settimane dall'episodio acuto. Negli ultimi anni si segnala un cambiamento epidemiologico della glomerulonefrite acuta post-infettiva dell'adulto (40), essendo più frequenti forme ad eziologia non streptococcica, in soggetti immunocompromessi o alcolisti. Nei pazienti che sviluppano una ematuria macroscopica durante un episodio di infezione delle vie aeree l'ipotesi più probabile è la glomerulonefrite a depositi di IgA.

*Anomalie urinarie asintomatiche*. Il riscontro occasionale di proteinuria isolata, esclusa la forma ortostatica, è generalmente indicativo di malattia glomerulare. Nei pazienti con microematuria isolata prima di considerare la biopsia si raccomanda l'esecuzione di indagini rivolte ad escludere cause di microematuria legate a problemi urologici o ad una ipercalciuria (41). L'esame del sedimento urinario in contrasto di fase con la valutazione della quota di emazie dismorfiche è una indagine utile per orientarsi

sull'origine dell'ematuria (glomerulare o non glomerulare)(42). Parimenti è utile indagare sui familiari per l'identificazione di forme ereditarie (sindrome di Alport ed ematuria familiare benigna). La biopsia renale in soggetti con ematuria idiopatica dimostra una glomerulonefrite a depositi di IgA in una quota variabile dall'11 al 40% a seconda dell'età (è più frequente negli adulti) e dei criteri di selezione usati negli studi (43-46). La glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA è più frequente in soggetti che hanno avuto macroematuria o hanno anche una proteinuria non nefrosica. Una quota consistente di pazienti con microematuria presenta alla biopsia renale lesioni aspecifiche o alterazioni di incerto significato patologico come i depositi di C3 sulle arteriole (43, 47) o nel mesangio (48) e i depositi di IgM mesangiali (49). Gli studi che hanno analizzato al microscopio elettronico lo spessore delle membrane basali hanno riscontrato un assottigliamento delle stesse nel 20-50% dei casi anche in assenza di storia familiare di ematuria (43-46, 50, 51). Il significato di questo reperto è ancora incerto. Questi dati dimostrano che la biopsia renale offre un contributo scarso alla gestione del paziente. In particolare nei bambini è consigliabile astenersi o rinviare la biopsia renale in quanto spesso la microematuria scompare al follow-up e comunque raramente la microematuria isolata è indice di patologia evolutiva. Nel caso in cui si decida per l'esecuzione della biopsia è essenziale che il campione venga accuratamente esaminato con metodiche immunoistochimiche e ultrastrutturali con un'analisi accurata delle membrane basali. Quando coesistono microematuria e proteinuria superiore a 1 g/24h l'utilità della biopsia è maggiore rispetto ai casi con microematuria isolata in quanto l'esito istologico può suggerire interventi terapeutici più specifici come nel caso della nefropatia a depositi di IgA mesangiali ove può essere suggerito un trattamento con steroidi o ACE-inibitori (52).

*Nefropatia diabetica*. Il riscontro di proteinuria in un diabetico, non sempre è espressione di nefropatia diabetica, specie nel diabete di tipo II. La biopsia può essere presa in considerazione in diabetici che hanno una proteinuria in assenza di retinopatia, in presenza di macroematuria o di cilindri ematici, in soggetti con recente insorgenza di diabete o in pazienti con markers di malattie sistemiche autoimmuni (53).

### 1.3 Controindicazioni

Controindicazioni assolute unanimemente riconosciute sono la presenza di anomalie coagulatorie non correggibili, di reni policistici, di ostruzione della via escretrice, idronefrosi, di condizioni che rendono particolarmente difficile l'accesso transcutaneo, di ipertensione severa, di infezioni delle alte vie urinarie. Le dimensioni ridotte delle masse renali e in particolare la riduzione di spessore

della corticale possono costituire una controindicazione non solo per il rischio aumentato, ma anche perché si associano ad una sclerosi glomerulare e interstiziale avanzata che ostacola il riconoscimento della malattia originale e generalmente non da contributi per le decisioni terapeutiche. Il rene unico non è più considerato una controindicazione assoluta purché si adottino misure che riducono al minimo i rischi della procedura (procedure ecoguidate). Le anomalie coagulatorie legate all'uremia (allungamento del tempo di Ivy) possono essere corrette con somministrazione preventiva di desmopressina (infusione di DDAVP, 0.3 ug/kg in 30 min) (13).

#### Raccomandazioni (B, C)

- Le indicazioni maggiori della biopsia renale sono la sindrome nefrosica dell'adulto, l'insufficienza renale a rapida progressione, alcune nefropatie associate a malattie sistemiche (nefrite lupica, vasculiti, crioglobulinemie sclerosi sistemica, amiloidosi, sindrome di Goodpasture, sindrome emolitico-uremica) (B).
- Nel trapianto renale la biopsia è indicata nei casi con insufficienza renale prolungata post-trapianto, nella dia-

gnosi di rigetto acuto, nel rigetto acuto non sensibile alla terapia standard, nei soggetti in cui si sospetta una nefrotossicità da ciclosporina (o tacrolimus), nella proteinuria persistente nel trapianto a lungo termine (B).

- La biopsia renale è utile per la diagnosi e la prognosi, ma scarsamente contributiva per il trattamento del paziente nella glomerulonefrite post-infettiva, nella proteinuria lieve, nella microematuria isolata, nelle anomalie urinarie del diabetico in assenza di retinopatia (C).
- Nella microematuria isolata prima di considerare la biopsia valutare attentamente il sedimento urinario e ricercare anomalie della via escretrice (B).
- Quando coesistono microematuria e proteinuria > 1 g/24 h la biopsia ha un peso maggiore, per la probabilità di riscontro di una nefropatia a depositi di IgA, e di identificazione di un trattamento specifico (B).
- Quando si esegue una biopsia in presenza di microematuria occorre predisporre un'indagine immunoistochimica e ultrastrutturale del campione (B).
- La biopsia è controindicata in pazienti con dimensioni ridotte delle ombre renali (C).

## Bibliografia

1. Paone DB, Meyer LRE. The effect of biopsy on therapy in renal disease. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1039-41.
2. Turner MW, Hutchinson TA, Barr, PE, et al. A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 1986; 26: 217-21.
3. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989; 9: 309-15.
4. Richards NT, Darby S, Howie AJ, et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40 % of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1255-9.
5. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, et al. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Ped* 1988; 113: 996-1001.
6. Hlatky MA. Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? *Lancet* 1982; ii: 1264-8.
7. Levey AS, Lau J, Pauker SG, Kassirer JP. Idiopathic nephrotic syndrome. Puncturing the myth. *Ann Intern Med* 1987; 107: 697-713.
8. Nolasco FEB, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
9. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988; 8: 291-7.
10. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional glomerulonephritis registry study 1987; 82: 938-44.
11. Banfi G, Moriggi M, Sabbadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults: a collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-9.
12. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.
13. Ponticelli C, Mihatsch MJ, Imbasciati E. Renal biopsy: performance and interpretation. In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E and Winearls CG, eds. *Oxford textbook of nephrology*. Oxford University Press 1998. p157-71.
14. Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, Cattel WR, Baker RI. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Quart J Med* 1989; 263: 221-33.
15. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JG, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; 57: 371-410.
16. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. Systemic lupus with nephritis: a long-term study. *QJMed* 1979; 48: 1-24.
17. Banfi G, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, et al. Morphological parameters in lupus nephritis: their relevance for classification and relationship with clinical and histological findings and outcome. *QJMed* 1985; 55: 153-68.
18. Appel GB, Coehn DJ, Pirani CL, Meltzer JG, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83: 877-85.
19. Gladman DD, Urowitz MB, Cole E, et al. Kidney biopsy in SLE. A clinical-morphologic evaluation. *Q J Med* 1989; 73: 1125-33.
20. Schwartz MM, Bernstein J, Hill G, Holley K, Phillips EA and the lupus nephritis collaborative study group. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36: 891-6.
21. Schwartz MM, Shu-ping Lan, Bonsib SM, et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 27383.
22. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91.
23. Whiting-O'Keefe Q, Henke JE, Shearn MA, et al. The informa-

- tion content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982; 96: 718-23.
24. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 1989; 269: 779-833.
  25. Esdaile JM, Federgreen W, Quintal H, et al. Predictors of one year outcome in lupus nephritis: the importance of renal biopsy. *Q J Med* 1991; 81: 919-28.
  26. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM and Balow JE. Predicting renal outcome in severe lupus nephritis: contribution of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
  27. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 34-7.
  28. Eiser AR, Katz SM, Swarz C. Clinically occult diffuse proliferative lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1022-25.
  29. Lee HS, Mujas SK, Kasinath BS, et al. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; 77: 612-20.
  30. Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240-8.
  31. Dugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52.
  32. Solez K, Racusen LC, Marcussen N, et al. Morphology of ischemic acute renal failure, normal function and cyclosporine toxicity in cyclosporine treated renal allograft recipients. *Kidney Int* 1993; 43: 1058-67.
  33. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for istologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-22.
  34. Kiss D, Landmann J, Mihatsch MJ, et al. Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin A. *Clin Nephrol* 1992; 38: 132-4.
  35. Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, et al. Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 1994; 41: 23-32.
  36. Monga G, Mazzucco G, Messina M, et al. Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. *Mod Pathol* 1992; 5: 125-30.
  37. Hayry P. Fine needle aspiration biopsy in renal transplantation. *Kidney Int* 1989; 36: 130-41.
  38. Delaney V, Ling B, Campbell W, et al. Comparison of fine needle aspiration biopsy, doppler ultrasound, and radionuclide scintigraphy in the diagnosis of acute allograft dysfunction in renal transplant recipients: sensitivity, specificity and cost-analysis. *Nephron* 1993; 63: 263-72.
  39. Gray D, Richardson A, Huges D, et al. A prospective randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 1226-32.
  40. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine* 1995; 74: 63-73.
  41. Andres A, Praga M, Bello I, et al. Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adult patients. *Kidney Int* 1989; 36: 96-9.
  42. Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, et al. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhematuria. *Lancet* 1989; ii: 1316-90.
  43. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I. Isolated hematuria in children: Indication for a renal biopsy. *Kidney Int* 1984; 25: 94-9.
  44. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, et al. Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 14-8.
  45. Lang S, Stevenson B, Risdon RA. Thin basement membrane nephropathy as a cause of recurrent hematuria in childhood. *Histopathology* 1990; 16: 331-7.
  46. Tanaka H, Kim ST, Takasugi M, Kuroiwa A. Isolated hematuria in adults: IgA nephropathy is a predominant cause of hematuria compared with thin glomerular basement membrane nephropathy. *Am J Nephrol* 1996; 16: 412-6.
  47. Pollock CA, Ibels LS, Eckstein RP, et al. Afferent arteriolar C3 disease. A distinct pathological entity. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 31-8.
  48. Grekas D, Morley AR, Wilkinson R, Kerr DNS. Isolated C3 deposition in patients without systemic disease. *Clin Nephrol* 1984; 21: 270-4.
  49. Pardo V, Berian MG, Levi DF, Strauss J. Benign primary hematuria. Clinicopathologic study of 65 patients. *Am J Med* 1979; 67: 817-22.
  50. Aarons I, Smith PS, Davies RA, et al. Thin membrane nephropathy: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 1989; 32: 151-8.
  51. Dische, FE Anderson VER, Keane SJ, et al. Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample. *J Clin Pathol* 1990; 43: 457-60.
  52. Pozzi C, Pozzi C, Bolasco PG, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-7.
  53. Barnes J, Pinto JR, Viberti GC. The patient with diabetes mellitus. In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E and Winearls CG, eds. *Oxford textbook of nephrology*. Oxford University Press 1998; 723-75.

## Sezione 2. Approccio all'esecuzione della biopsia renale percutanea

### 2.1. Introduzione

L'introduzione della biopsia renale nella pratica clinica ha rappresentato uno dei momenti più significativi per la nascita prima e per lo sviluppo poi della Nefrologia.

Se l'importanza della biopsia renale è oggi unanimamente riconosciuta, non si può prescindere dal considerare quelli che sono gli obiettivi che si devono obbligatoriamente

raggiungere con l'esecuzione di tale indagine in termini di adeguatezza di prelievo di tessuto e di accuratezza diagnostica raggiungibile con lo studio del/i campione/i prelevato/i, oltre che i possibili rischi che tale indagine comporta: ciò al fine di scegliere metodologie di esecuzione del prelievo bioptico che massimizzino i benefici, riducano i rischi e i disagi per i pazienti e facilitino l'esecuzione per l'operatore. Anche i costi da sostenere per i materiali necessari al prelievo (ad es. gli aghi), per l'uso di attrezzature utili alla localizzazione del rene (ecografia, TAC, ecc), per l'addestramento dell'operatore o degli operatori (nel caso in cui la biopsia venga eseguita con l'uso di tecniche

che prevedano la collaborazione di altri colleghi), per l'esecuzione di esami di laboratorio e/o radiologici preliminari e successivi alla biopsia stessa, per la preparazione e l'osservazione dei preparati istologici da parte di patologi o nefropatologi appositamente addestrati ed infine per l'ospedalizzazione dei pazienti biopsiati, devono essere presi in considerazione quando si valuti un programma di effettuazione di biopsie renali.

Prenderemo qui in considerazione i dati che emergono dalla letteratura e che riguardano gli aspetti tecnici relativi all'esecuzione della biopsia renale e le precauzioni da prendersi nei confronti del paziente da sottoporre all'indagine.

## 2.2 La biopsia renale: il paziente da biopsiare e gli aspetti tecnici del prelievo

### 2.2.1 Il paziente prima della biopsia

Una volta che ci sia l'indicazione clinica a sottoporre il paziente a biopsia renale occorre escludere tutte le controindicazioni assolute all'indagine (di esse si tratta in altro capitolo di queste linee-guida) e comunque cercare di minimizzare i rischi ad essa connessi.

Per prevenire il più possibile le complicanze si dovrà instaurare nel paziente iperteso una terapia atta a riportare i valori pressori il più vicino possibile a quelli considerati normali e dovranno essere effettuati uno studio coagulativo che assicuri la presenza di un Tempo di Quick B al 60% (o meglio di un INR B a 1.5), una conta piastrinica, un dosaggio del fibrinogeno e dell' aPTT. Una valutazione del tempo di stilloidicio (Ivy) può essere utile per escludere disfunzioni piastriniche da cause intrinseche (malattia di V. Willebrand) o da cause estrinseche (recente somministrazione di aspirina o FANS, ma sul suo significato clinico non tutti concordano. Un dosaggio del fattore VIII è da eseguirsi in pazienti emofilici o con stato subemofilico e un dosaggio del fattore X in pazienti in cui si sospetti una amiloidosi (il fattore X si lega all'amiloide e il suo livello sierico può essere quindi ridotto). Nei pazienti in terapia anti-coagulante la terapia stessa andrà sospesa per un periodo sufficiente a riportare l' INR a valori pari o inferiori a quelli sopraindicati. L'eparina andrà sospesa almeno 12-24 ore prima dell'indagine e l'eparina a basso peso molecolare almeno 24 ore prima del prelievo bioptico. L'aspirina (e forse la ticlopidina) andranno sospese 2-3 settimane prima della biopsia e i FANS almeno 2-5 giorni prima. Il paracetamolo può essere somministrato con maggiore tranquillità. Si ricorda che anche alcune erbe medicinali quali il Garlic, il Ginseng o il Ginko, vendute in farmacia come "rivitalizzanti", hanno un effetto antiaggregante.

Se c'è una indicazione alla biopsia in un paziente con allungamento del tempo di stilloidicio legato a malattia di V. Willebrand o ad uremia, è utile somministrare estrogeni

coniugati o desmopressina (DDAVP, un derivato sintetico dell'ormone antidiuretico) che è in grado di ridurre il tempo di stilloidicio e di aumentare l'attività del fattore VIII nei pazienti uremici: l'infusione in 30 minuti di 0.3 mcg/kg peso di desmopressina diluita in 50 ml di soluzione fisiologica può normalizzare il tempo di stilloidicio per 4-8 ore nella maggioranza dei pazienti uremici. È disponibile anche una formulazione per uso sottocutaneo: in tal caso, per semplicità di uso, possono essere utilizzati 40 mcg nell'uomo e 20 mcg nella donna.

Prima della biopsia andranno trattate le infezioni, anche asintomatiche, delle vie urinarie.

### 2.2.2 Tecniche di localizzazione del rene

La biopsia renale percutanea costituisce l'approccio standard per la biopsia renale. Il paziente, in caso di biopsia renale percutanea, dovrà essere messo in condizione di poter collaborare attivamente, simulando eventualmente in precedenza le fasi più salienti di essa (ad esempio il controllo degli atti inspiratori ed un breve momento di apnea, mantenendosi immobile in decubito prono), con l'addome superiore appoggiato su un cuscino o rotolo rigido, in modo da fissare il rene. Nel giorno dell'esame il paziente dovrà essere a digiuno; nel caso in cui si mostrasse particolarmente agitato, è opportuna una blanda sedazione, che non comprometta comunque la sua capacità di collaborazione durante l'esame. Al paziente deve essere incannulata una via venosa di buon calibro, possibilmente utilizzando un cateterino morbido, che consenta eventuali movimenti delle braccia, collegato ad un set da infusione con un flacone di soluzione fisiologica, utile in caso di necessità di terapia e.v. in emergenza.

La sede di elezione per il prelievo bioptico è il polo inferiore del rene sinistro perché a questo livello si è abbastanza lontani dalla pelvi renale e dai vasi di grosso calibro.

Il prelievo bioptico viene effettuato in genere in anestesia locale, anche se, in bambini di età inferiore ai 10 anni, può essere necessaria un'anestesia generale.

L'ecografia costituisce al giorno d'oggi il metodo di elezione per la localizzazione del rene e il monitoraggio più o meno continuo del prelievo. La biopsia renale con ausilio ecografico prevede diverse possibilità procedurali in base alle modalità con cui viene utilizzato l'ecografo nelle varie fasi della biopsia. A seconda di come viene utilizzato l'ecografo in occasione di una biopsia renale si parla di: a) biopsia con localizzazione ecografica del rene (la successiva procedura del prelievo avviene alla cieca); b) biopsia eco-assistita (a mano libera); c) biopsia eco-guidata (real time).

I dati risultanti dall'esame del questionario sulla biopsia renale realizzato dal Gruppo Italiano di Immunopatologia Renale che ha visto la partecipazione di 66 Centri nefrologici italiani (1), e del questionario sulla biopsia renale proposto dal comitato di ricerca della Renal Pathology Society

americana (2) che raccoglie i dati di 77 Centri nefrologici statunitensi mostrano una maggiore utilizzazione delle tecniche di localizzazione ecoguidata real-time nella esecuzione della biopsia renale. Il Consensus Report on Kidney Biopsy Handling and Processing realizzato nell'ambito di una "Concerted Action Europea on chronic inflammation leading to scarring" raccomanda l'uso di questa tecnica di localizzazione del rene per l'approccio bioptico (3).

### **2.2.3 Gli aghi per biopsia renale**

Essi differiscono tra di loro anche notevolmente per diversi aspetti che riguardano sostanzialmente il meccanismo di campionamento e l'eventuale parziale o totale automatizzazione della manovra, ma anche per il calibro stesso dell'ago, l'ecogenicità della punta, la centimetratura, l'estensione del frammento campionabile, il peso dell'impugnatura, ecc.

Gli aghi utilizzati fino ad oggi sono riconducibili sostanzialmente a tre modelli base, che si differenziano per la modalità con cui viene ottenuto il frustolo di parenchima. In sintesi sono disponibili: a) aghi per pinzamento; b) aghi per aspirazione; c) aghi trancianti; quelli per aspirazione tranciante possono essere, a loro volta, manuali, semiautomatici o automatici.

I modelli semiautomatici e automatici, rispetto a quelli manuali, offrono alcuni vantaggi: innanzitutto è possibile utilizzarli con una sola mano, consentendo eventualmente all'operatore stesso di manovrare con l'altra la sonda ecografica; inoltre, la velocità con cui avviene la fase di campionamento, che è considerata la più delicata per quanto riguarda in particolare le complicanze emorragiche, riducendo la permanenza dell'ago nel rene, dovrebbe ridurre, almeno teoricamente, la possibilità di complicanze legate a movimenti indesiderati dell'organo o dell'ago.

Per eseguire una biopsia renale possono essere utilizzati aghi di vario calibro, a seconda della tecnica usata, delle abitudini consolidate nelle varie équipes, del tipo di prelievo da eseguire (rene nativo, rene trapiantato, rene del bambino). Si distinguono gli aghi sottili (diametro esterno < 1 mm) dagli aghi di grosso calibro (diametro esterno > 1 mm), con una gamma varia di calibro che, per le biopsie renali, va dai 14 ai 20 Gauge. Attualmente gli aghi più usati per la campionatura di un rene adulto hanno un calibro variabile dai 14 ai 18 G, mentre in campo pediatrico sono più usati aghi da 18 e 20 G, o addirittura più sottili nel rene trapiantato, quando si vogliono ottenere dei frustoli da microistologia. La realtà attuale dimostra una netta differenza tra i Centri italiani che privilegiano aghi di maggior calibro e Centri statunitensi che utilizzano in gran maggioranza aghi di calibro più piccolo. Sia nel report nord americano che nel report europeo i patologi caldeggiavano comunque l'utilizzo di aghi da 14 gauge che permettono di ottenere frustoli bioptici di maggiore dimensioni con maggiore possibilità di avere materiale sufficiente per tutte le metodi-

che di studio (4).

Una serie di studi sono stati praticati negli ultimi anni per cercare di individuare quale tecnica bioptica fosse da preferire valutando l'adeguatezza del prelievo bioptico, il numero e la gravità delle complicanze indotte e il fastidio per il paziente. Non è facile confrontare fra loro i differenti lavori pubblicati al proposito perché numerose e tra loro diverse sono le tecniche utilizzate e perché spesso è diverso anche il metodo di valutazione delle complicanze bioptiche. Il fatto che un ago automatico del diametro di 18 Gauge usato in combinazione con l'impiego di una ecografia real-time permetta un prelievo di tessuto bioptico adeguato e sovrapponibile a quello ottenibile con un ago di 14 Gauge è evidenziabile dall'esame di numerosi lavori di più o meno recente pubblicazione (5-15). È utile segnalare che un'osservazione "a fresco" del frammento bioptico al microscopio ottico può permettere una prima valutazione dell'adeguatezza del prelievo (presenza di tessuto corticale e glomeruli nel frustolo). Anche le complicanze maggiori della biopsia renale, eseguita utilizzando un ago automatico ed un controllo ecografico real-time, sono abbastanza modeste e certo inferiori a quelle descritte in passato quando si parlava di una mortalità che poteva raggiungere lo 0.12% e della necessità di interventi chirurgici volti a correggere le complicanze indotte dalla biopsia nello 0.3% dei pazienti: a tal proposito sono significativi i dati riportati in letteratura (5-15). Per quanto riguarda la diversa incidenza di complicanze maggiori a seconda che si usino aghi di 14 e 18 Gauge non è certo che aghi di più piccolo calibro inducano un minore numero di complicanze, forse perché, in questo caso, è necessario un maggior numero di passaggi per ottenere materiale adeguato per la diagnosi (5-15).

Comunque, al momento attuale, è evidente che ciascun operatore che già da tempo esegue biopsie renali potrà valutare in base alla sua esperienza personale quale metodica gli è più congeniale ed applicarla. Essendo molto evidente che i rischi della biopsia sono legati essenzialmente alle condizioni del paziente quali ipertensione arteriosa, difetti coagulativi, ecc., soprattutto in caso di biopsia renale in pazienti a rischio, dovranno essere attentamente valutate tutte le possibili complicanze di questa metodica che, se eseguita in elezione, è gravata da un numero accettabile di complicanze maggiori. Certamente i possibili rischi non dovranno comunque indurre il nefrologo a desistere dalla esecuzione di una biopsia renale. Nel paziente a maggiore rischio, se essa è indicata, egli dovrà valutare, caso per caso, se procedere con la biopsia renale percutanea o con tecniche alternative.

### **2.2.4 L'osservazione del paziente dopo la biopsia renale**

Dopo la biopsia renale è stato consigliato da tempo, dalla grande maggioranza degli autori, un riposo a letto per almeno 24 ore. Secondo alcuni è preferibile che il paziente, durante le prime ore seguenti la biopsia, venga mantenuto

in posizione prona con un cuscino o un rotolo sotto l'addome (ciò potrebbe essere utile per favorire l'emostasi attraverso un meccanismo di compressione).

Se la procedura biotica debba obbligatoriamente comportare un periodo di osservazione in ospedale di almeno 24 ore o possa invece essere eseguita in regime ambulatoriale o di day hospital è diventato ultimamente oggetto di discussione. Anche se cominciano ad essere riportate in letteratura alcune esperienze (16, 17) che sembrano suggerire la possibilità di eseguire la biopsia renale in regime di day hospital, si deve sottolineare che in quegli studi si erano sottoposti a biopsia renale pazienti in condizioni cliniche ottimali. D'altra parte, che la biopsia renale in regime di day hospital non esponga il paziente a rischi aggiuntivi, è ancora da dimostrare. Infatti, Marwah e Korbet nel 1996 (18) hanno evidenziato, attraverso lo studio di un grande numero di biopsie renali, che il periodo di osservazione minimo post-biotico utile ad evitare una mancata rilevazione di complicanze post-biotiche è di 12 ore e che il periodo di osservazione ottimale è di 24 ore. Un controllo di ematocrito ed emoglobina dopo 4 e 6 ore dalla biopsia, oltre che una frequente osservazione del paziente e dei suoi parametri vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca), da effettuarsi almeno ogni ora nelle prime 4 ore, può permettere una precoce rilevazione di complicanze post-biotiche ed efficaci e tempestivi interventi correttivi. Un controllo ecografico è utile in caso di complicanze e può trovare indicazione anche nel paziente senza apparenti segni cli-

nici di complicanze avviato a dimissione precoce.

Dopo la dimissione è comunque opportuno che anche il paziente non complicato eviti sforzi fisici e l'uso di farmaci con attività sui processi coagulativi (aspirina, FANS, anti-coagulanti, ecc) nei 7-14 giorni successivi all'indagine.

#### Raccomandazioni (A, B, C)

- L'esecuzione della biopsia renale percutanea non può prescindere da una attenta valutazione pre-biotica del paziente da sottoporre all'indagine: particolare attenzione andrà posta alla rilevazione dei valori pressori, alla ricerca di fattori favorenti il sanguinamento (anomalie congenite o acquisite della coagulazione), alla presenza di infezioni in atto delle vie urinarie e di anomalie congenite o acquisite dei reni (A).
- In presenza di anomalie coagulatorie legate alla uremia provare a ridurre il tempo di Ivy con infusione di DDEAVP (C).
- La tecnica biotica migliore per l'operatore che ha già dimestichezza con il prelievo è quella con la quale ha maggiore consuetudine. L'impiego di una biopsia ecoguidata real-time con aghi semiautomatici o automatici è da preferirsi soprattutto per chi non ha particolare esperienza (B).
- L'esecuzione del prelievo biotico in regime di day hospital può, almeno per il momento, essere attentamente valutata ma comunque riservata a casi estremamente selezionati (B).

## Bibliografia

1. Ferrario F, Luperini M, e Gruppo di Immunopatologia Renale della Società Italiana di Nefrologia. Risultati del questionario nazionale sulla esecuzione della biopsia renale. *G Ital Nefrol* 1999; 16: 25-32.
2. Walker PD, Ferrario F. The renal biopsy: practice guidelines. *Renal Pathol Soc* (submitted).
3. Regele H, Brown PAJ, Ferrario F, et al. Consensus report on kidney biopsy handling and processing (submitted).
4. Ferrario F, Rastaldi MP. Caratteristiche ottimali del prelievo biotico. In: Pasquali S, Roccatello D, Pani A, Manno C, Onetti Muda A, Cagnoli L, eds, *Manuale di Terapia delle Nefropatie Glomerulari* Milano: Wichtig 2003; pp280-5.
5. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kuhn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-Retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 975-7.
6. Mendelssohn D, Cole E. Outcome of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 580-5.
7. Donovan KL, Thomas DM, Wheeler DC, Macdougall IC, Williams JD. Experience with a new method for percutaneous renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 731-3.
8. Riehl J, Maigatter S, Kierdorf H, Schmitt H, Maurin N, Sieberth HG. Percutaneous renal biopsy: Comparison of manual and automated puncture techniques with native and transplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1568-74.
9. Christensen J, Lindequist S, Knudsen DU, Pedersen RS. Ultrasound-guided renal biopsy with biopsy gun technique-Efficacy and complications. *Acta Radiol* 1995; 36: 276-9.
10. Nyman RS, Cappelen-Smith J, Al Suhaibani H, Alfurayh O, Shakweer W, Akhtar M. Yield and complications in percutaneous renal biopsy. *Acta Radiol* 1997; 38: 431-6.
11. Cozens NJA, Murchison JT, Allan PL, Winney RJ. Conventional 15G needle technique for renal biopsy compared with ultrasound-guided spring-loaded 18G needle biopsy. *Br J Radiol* 1992; 65: 594-7.
12. Tikkakoski T, Waahtera K, Makarainen H, et al. Diffuse renal disease. Diagnosis by ultrasound-guided cutting needle. *Acta Radiol* 1994; 35: 15-8.
13. Kim D, Kim H, Shin G, et al. A randomized, prospective, comparative study of manual and automated renal biopsies. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 426-31.
14. Burstein D, Korbet S, Schwartz M. The use of the automatic core biopsy system in percutaneous renal biopsies: A comparative study. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 545-52.
15. Doyle A, Gregory M, Terreros D. Percutaneous native renal biopsy: Comparison of a 1.2-mm spring-driven system with a traditional 2-mm hand-driven system. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 498-503.
16. Fraser IR, Fairley KF. Renal biopsy as an out patients procedure. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 876-8.
17. Oviyasu E, Ugbodaga P. Evaluation of percutaneous renal biopsy as a day case procedure: experience from Nigeria. *J Nephrol* 1998; 11: 246-8.
18. Marwah DS, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy: What is the optimal period of observation? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 47-52.

## Sezione 3. La terapia della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA

### 3.1 Introduzione

Identificata da Berger nel 1968 in base al rilievo in immunofluorescenza di depositi prevalenti diffusi di IgA a livello mesangiale, la Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (GN-IgA) è stata definita con le caratteristiche morfologiche di proliferazione o di espansione del mesangio e col quadro clinico di macroematurie recidivanti o di anomalie urinarie isolate (1, 2).

Tuttavia è sempre più evidente come, pur in presenza dell'elemento diagnostico fondamentale dei depositi mesangiali prevalenti di IgA accompagnati quasi sempre da C3 e meno spesso da IgG, questa glomerulonefrite accomuni aspetti istopatologici differenti tanto da essere definita "microcosmo di lesioni glomerulari" e non rappresenti, forse, un'unica entità patologica (3). È verosimilmente la più frequente glomerulonefrite primitiva sia pure nell'ambito di un'ampia variabilità di rilievi epidemiologici correlata all'influenza razziale, alla diversa soglia di rilievo dei sintomi ed alle differenti propensioni alla biopsia di fronte a reperti urinari modesti: da 0,1 a 10 nuovi casi anno/100.000 abitanti e dal 2% al 50% all'interno delle diverse casistiche biottiche (4-6).

La GN-IgA può avere diverse modalità di presentazione clinica: microematuria persistente con o senza proteinuria nella maggior parte dei pazienti, macroematuria recidivante in associazione (entro 24-72 ore) ad episodi infettivi specie delle alte vie aeree, (circa il 40% dei casi); meno frequenti la sindrome nefrosica (8-10%) e l'insufficienza renale a rapida progressione (<10%). L'ipertensione arteriosa, infrequente all'esordio, complica il decorso successivo in circa il 50% dei casi (7-8): L'incidenza dei sintomi d'esordio può risultare anche molto diversa in differenti aree geografiche per la variabilità della politica di screening e biottica.

La prognosi è meno favorevole di quanto si ritenesse in passato. Si valuta che la GN-IgA renda ragione del 10% delle nefropatie uremizzanti, con una percentuale di IRC terminale del 15% a 10 anni, del 20-30% a 15 anni e fino a più del 50% per periodi di osservazione superiori ai 25 anni dall'esordio, che talora precede di molto la biopsia (9-13). L'evoluzione verso l'IR è stata correlata a diversi fattori clinici e istopatologici (2, 4, 8, 9-14) verosimilmente su un terreno genetico ancora non ben definito (15-17). Il livello delle IgA sieriche non sembra correlare con la prognosi; la presenza di macroematurie recidivanti non si correla con un decorso sfavorevole della malattia (18), anche se secondo alcuni Autori le macroematurie riflettono momenti di acuzie sul piano istologico (19). Nessuno degli indici prognostici sfavorevoli via via identificati nei diversi studi pubblicati è di per sé predittivo per l'andamento del singolo paziente, ma l'associazione di più di uno di essi riduce la probabilità di sopravvivenza renale.

Alcuni autori ritengono indicata la biopsia non solo nei casi clinicamente più severi ma anche più estensivamente per la possibilità offerta da tale indagine di riconoscere precocemente elementi utili ai fini prognostici e terapeutici (4, 20).

#### Raccomandazioni (B)

- | • Considerare, come fattori prognostici negativi:      |                                                            |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <i>Fattori clinici</i>                                 | <i>Fattori istopatologici</i>                              |
| – Età avanzata, sesso maschile                         | – Proliferazione mesangiale ed extracapillare              |
| – Proteinuria > 2 g/ 24 ore                            | – Sclerosi glomerulare                                     |
| – Al momento della diagnosi                            | – Fibrosi interstiziale                                    |
| – Insufficienza renale ab initio (Creatininemia >2mg%) | – Estensione dei depositi Immuni alla parete dei capillari |
| – Ipertensione arteriosa                               |                                                            |
- Effettuare la biopsia renale precocemente anche in presenza di anomalie urinarie modeste (microematuria e/o proteinuria anche non nefrosica) per un preciso inquadramento ed una corretta valutazione prognostica.

### 3.2 Modalità terapeutiche

Le indicazioni al trattamento nella GN-IgA rimangono controverse, perché non ci sono evidenze sicure di efficacia nel rallentare significativamente la progressione di una nefropatia a lenta evoluzione, tanto che, in assenza di fattori di rischio e di proteinuria > 1 g, molti Autori sono concordi nel limitarsi a seguirne l'andamento e ad adottare solo misure generiche utili a minimizzare i fattori di progressione comuni a tutte le nefropatie croniche quali il controllo pressorio e dietetico, il mantenimento di un adeguato peso corporeo, l'abolizione del fumo, la correzione dell'iperlipemia (21-23). In effetti oltre il 23% dei pazienti in questa situazione può presentare una remissione completa spontanea (24). Negli ultimi anni, comunque, differenti approcci terapeutici hanno consentito di ottenere buoni risultati nel rallentamento della velocità di progressione del danno renale (25) e di essi tratteremo nel prosieguo del capitolo.

#### 3.2.1 ACE-Inibitori (ACE-I)

Diversi studi, sia controllati che non controllati (26-31), hanno dimostrato un effetto antiproteinurico degli ACE-I nei pazienti con GN-IgA (anche normotesi). L'effetto renoprotettivo degli stessi farmaci non era stato però fino ad ora chiaramente dimostrato. Infatti l'analisi dei sottogruppi dei pazienti con GN-IgA arruolati nei grandi trials (32-34) non evidenziava una loro statisticamente significativa efficacia nel rallentare la progressione della malattia. Va peraltro segnalato che i pazienti arruolati in questi studi avevano tutti insufficienza renale.

Recentemente (35) sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico controllato in cui 44 pazienti con proteinuria > 1 g/die e creatininemia < 1.5 mg/dL (sia normotesi che ipertesi) venivano randomizzati ad assumere enalapril ad un dosaggio medio di 20 mg/die (range 5 - 40) o placebo (naturalmente con gli stessi target pressori). Dopo un follow-up di 78 mesi, nel gruppo di pazienti trattati con ACE-I si documentava una significativa riduzione della proteinuria e una significativa migliore sopravvivenza renale (il peggioramento della funzione renale veniva valutato in base ad un aumento del 50% dei valori della creatininemia rispetto ai valori basali). Questo studio dimostra perciò, per la prima volta, l'effetto renoprotettivo degli ACE-I nei pazienti con GN-IgA con proteinuria e normale (o moderatamente ridotta) funzione renale.

Sono disponibili solo dati limitati sull'effetto antiproteiurico della terapia combinata con ACE-I ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II. In due piccoli studi la combinazione di ACE-I con losartan sembra avere un effetto additivo sulla riduzione della proteinuria rispetto alla dose classica e alla dose raddoppiata dell'ACE-I in monoterapia (36, 37).

### 3.2.2 Corticosteroidi

I corticosteroidi da soli sono impiegati per il trattamento della GN-IgA da oltre 20 anni. Il loro impiego di solito è limitato a pazienti con fattori di rischio (riduzione della funzione renale e proteinuria elevata). Sono stati realizzati numerosi trials controllati e non; il numero dei pazienti arruolati è stato comunque limitato ed il follow-up non è stato superiore ai 5 anni. Una metanalisi all'inizio degli anni 90 confermava l'efficacia dello steroide sulla proteinuria severa, senza effetti certi sull'evoluzione della nefropatia (38). Successivamente, uno studio controllato in pazienti con proteinuria di 1-2 g /24h dimostrava una migliore sopravvivenza renale a 10 anni nei casi trattati con steroidi a dosi medio-alte per 18 mesi, purché con funzione renale conservata all'inizio della malattia e lesioni istologiche non evolute (39). Più di recente è stato realizzato un trial controllato in pazienti con GN-IgA, proteinuria di 1-3,5 g/die e creatinina sierica inferiore a 1.5 mg/dL. Il protocollo prevedeva la somministrazione di 1g/die e.v. di metilprednisolone per tre giorni all'inizio dei mesi 1, 3 e 5 seguita dalla somministrazione orale di prednisone al dosaggio di 0.5 mg/kg a giorni alterni per sei mesi. Tale studio ha dimostrato un effetto antiproteiurico (proteinuria ridotta del 50% entro i 6 mesi) ed una significativa azione sulla sopravvivenza renale a 5 anni (riduzione del 36% dei pazienti con raddoppio della creatininemia) (40).

Evidenze di efficacia della terapia steroidea sono anche state fornite in forme del bambino con depositi di IgA nel contesto di un quadro istologico di minimal-changes (41, 42).

Tuttora è in corso in Italia un trial in cui è comparata

l'efficacia dell'associazione tra corticosteroidi ed azatioprina rispetto alla sola terapia steroidea (43).

### 3.2.3 Immunosoppressori

Recenti studi hanno segnalato che l'associazione dello steroide con immunosoppressori, per lo più azatioprina e ciclofosfamide, possono dare risultati favorevoli in GN-IgA moderate-severe con proliferazione mesangiale e infiltrazione interstiziale (44, 45).

Un recente trial randomizzato controllato, che prendeva in considerazione pazienti con insufficienza renale a rapida progressione, ha verificato l'efficacia di un'associazione tra steroidi ed immunosoppressori nel trattamento della GN-IgA (46). Il protocollo prevedeva la randomizzazione di 38 pazienti in un gruppo di controllo (nessuna terapia immunosoppressiva) ed un gruppo trattato con prednisolone (40 mg/die, ridotti a 10 mg/die in 2 anni) e ciclofosfamide (1.5 mg/kg/die) per gli iniziali tre mesi seguita da azatioprina allo stesso dosaggio per almeno 2 anni. La durata del follow-up è stata tra 2 e 6 anni. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre la microematuria entro il 6° mese di trattamento e la proteinuria dal 12° mese per tutto il periodo del follow-up, rispetto al controllo. Anche gli effetti a lungo termine sulla funzione renale si sono dimostrati più efficaci nel gruppo trattato rispetto al controllo (72% vs 5% di pazienti in normofunzione renale). La scelta della ciclofosfamide per la terapia iniziale deriva in parte dalla sua maggiore efficacia nel preservare la funzionalità renale (come dimostrato nella nefropatia lupica), ma anche dalla sua efficacia intrinseca nel ridurre o abolire la risposta delle cellule B in modelli sperimentali (47).

Un recente studio retrospettivo ha invece valutato l'associazione tra prednisolone (60 mg/die) ed azatioprina (2 mg/kg/die) in pazienti con proteinuria > 3 g/24 h o con funzione renale ridotta traendone risultati incoraggianti (48).

In segnalazioni aneddotiche, la ciclosporina A ha dimostrato un effetto antiproteiurico valido solo durante il periodo di assunzione del farmaco senza evidenze favorevoli sull'andamento della nefropatia (49).

### 3.2.4 Altri trattamenti

Risultati preliminari favorevoli sono stati riportati in casi medio-severi (proteinuria < 2 g 24 h e funzione renale in declino) con immunoglobuline a basse dosi (2 g/kg/mese e.v. per tre mesi seguita da 0.35 mL/Kg al 16.5% i.m. per 6 mesi): in studi non controllati è stato evidenziato un rallentamento della progressione della nefropatia e talora una remissione istologica dei segni di attività (50, 52).

Per altre terapie, intraprese sulla base di presupposti patogenetici (dieta priva di glutine, fentoina che riduce le IgA sieriche, antiaggreganti piastrinici), non ci sono evidenze di efficacia (53-56).

Sebbene numerose osservazioni ne abbiano suggerito

L'efficacia (57, 58), l'utilità degli acidi grassi omega 3 polinsaturi rimane dibattuta. Recentemente sono stati valutati gli effetti del trattamento con acidi grassi omega-3 polinsaturi ad alto dosaggio (3.76 g di acido eicosapentanoico più 2.94 g di acido docosaesanoico) rispetto al trattamento standard (1.88 g di acido eicosapentanoico più 1.47 g di acido docosaesanoico). Entrambi i dosaggi hanno dimostrato efficacia nel rallentare la perdita di funzionalità renale, particolarmente in pazienti con malattia renale avanzata (creatinemia > 3.0 mg/dL e proteinuria > 0.5 mg/24 h) (59, 60). Considerata, comunque, la discrepanza dei dati è in corso negli USA un trial randomizzato, placebo-controllato in bambini e giovani adulti affetti da GN-IgA (25, 61).

In pazienti con funzione renale moderatamente compromessa e proteinuria > 2.0 g/24 h si è rivelato, in alcuni pazienti, di una certa efficacia l'utilizzo del micofenolato mofetile. Questo farmaco veniva somministrato al dosaggio di 1 g/die (per peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 1.5g/die (per peso corporeo superiore a 50 kg) nei primi sei mesi di trattamento; successivamente la posologia veniva ridotta a 0.75g/die ed 1g/die, rispettivamente, per altri 6 mesi. Il gruppo di controllo riceveva prednisone *per os* al dosaggio di 0.8 mg/kg/die. Il micofenolato mofetile si è rivelato più efficace nel ridurre sia la proteinuria che l'iperlipidemia rispetto al controllo, presentando una minore incidenza di effetti collaterali (62).

### 3.2.5 Tonsillectomia

L'utilità della tonsillectomia è controversa: alcuni Autori ne propongono l'indicazione in presenza di infezioni recidivanti nell'ipotesi di ridurre un persistente stimolo antigenico (63).

In effetti, numerosi studi, per lo più di Autori orientali, hanno sottolineato il ruolo della tonsillectomia sul miglioramento di markers surrogati di esito, quali ematuria e proteinuria, ma i livelli di evidenza sono stati modesti, tanto da non permettere raccomandazioni sicure. Molto recentemente le indicazioni alla tonsillectomia sono state rafforzate da uno studio che ha indicato un significativo effetto favorevole sulla sopravvivenza renale in tempi di osservazione lunghi e su un'ampia casistica (118 pazienti). Non è emersa tuttavia, per il momento, un'indicazione alla selezione dei casi, poiché la tonsillectomia è applicata in Oriente piuttosto indiscriminatamente (64).

### Raccomandazioni (A, B, C)

- Adottare misure di contenimento di progressione comuni a tutte le nefropatie croniche (B).
- Nei pazienti con proteinuria > a 1 g/die e VFG normale o modicamente ridotto si possono utilizzare ACE-Inibitori e/o steroidi secondo lo schema proposto da Pozzi (A).
- Nei pazienti non responder ai precedenti schemi o con andamento progressivo dell'insufficienza renale si possono utilizzare ciclofosfamide e, in modo sequenziale, azatioprina (A).
- Terapia con olio di pesce può essere utilizzata nei pazienti non responsivi o con controindicazioni ad altri tipi di terapia (C).

### 3.2.6 Terapie delle forme rapidamente progressive

Il trattamento con metilprednisolone a boli seguiti da prednisone *per os* (1 mg/kg per 4 settimane e poi a scalare e ciclofosfamide (2 mg/kg) associati a plasmateresi è stato utilizzato nella GN-IgA con proliferazione extracapillare e rapido peggioramento funzionale: i risultati sembrano favorevoli a breve termine, ma meno consistenti a medio e lungo termine e nel complesso la risposta è inferiore a quella ottenuta con analogo schema terapeutico in altre glomerulonefriti rapidamente progressive non IgA (65-67). Una terapia con metilprednisolone e ciclofosfamide è stata utilizzata con buoni risultati anche sul recupero funzionale in pazienti con GN-IgA con semilune floride ed anticorpi antimieloperossidasi ad elevato titolo, entità clinico patologica di recente segnalazione dai contorni sfumati e ai limiti della micropoliarterite (68, 69).

Comunque, anche secondo recenti pubblicazioni, sembra prudente limitare la terapia immunosoppressiva a quei pazienti che mantengono una proteinuria superiore al grammo o nei quali si osserva una perdita di funzione renale (70).

### Raccomandazione (C)

Utilizzare i boli di metil prednisolone, prednisone, immunodepressori ed eventualmente la plasmateresi nella GN-IgA con rapida progressione dell'insufficienza renale funzionale e quadro istopatologico di semilune floride.

## Bibliografia

1. Berger J, De Montera H, Hinglais N. Classifications des glomerulonephrites en pratique biopsique . Proc III°Int Congress Nephrol. Washington 1966; 2: 198.
2. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 377-87.
3. Emancipator SN. Primary and secondary forms of IgA nephropathy. In *Pathology of the kidney: Heptinsstall* ed. Boston, Toronto, USA: Little Brown Co 1992, vol I, pag 389-76.
4. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of

- primary IgA Nephropathy Worldwide. *Am J Med* 1990; 89: 209-15.
5. Gruppo di Immunopatologia renale della SIN: Rapporto sul Registro Nazionale delle biopsie renali 1989-1990. *G Ital Nefrol* 1993; 10: 235-41.
  6. Stratta P, Segoloni GP, Canavese C, et al. Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian Province. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 631-9.
  7. Schena FP. IgA nephropathies. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York, Tokyo, Oxford University Press. Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E eds. 1992; vol I: p 339-69.
  8. Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ, et al. Recognition and management of IgA nephropathy. *Drugs* 1998; 55: 73-83.
  9. Alamartine E, Sabatier J, Guerin C, Berliet JM, Bertioux F. Prognostic factor in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12-9.
  10. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *QJM* 1986; 228: 363-78.
  11. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 315-23.
  12. Raniere E, Gesualdo L, Petrarulo F, Schena FP. Urinary IL6/EGF ratio: a useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1990-2001.
  13. Pettersson E. IgA nephropathy: 30 years on. *J Int Med* 1997; 24: 349-53.
  14. Rostoker G. Therapy of IgA nephropathy. *Biodrugs* 1998; 9: 279-301.
  15. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al. Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 96: 2162-9.
  16. Schmidt T, Stier E, Hartung R, et al. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 727-31.
  17. Stratta P, Canavese C, Ciccone G, et al. Angiotensin I converting enzyme significantly affects progression of Immunoglobulin A glomerulonephritis in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1071-9.
  18. Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ, et al. Primary IgA nephropathy: natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int* 1997; 61 (suppl): S67-70.
  19. Nicholls KM, Failey KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P. The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *G J Med* 1984; 210: 227-50.
  20. Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 15: 110: 434-7.
  21. Forbes AJ. Treatment strategy for IgA nephropathy depends on the course of disease progression <http://www.medscape.com/adis/DTP/1999/v13.n01>
  22. Sheinman JI, Trachtman H, Lin CY, Langman CB, Chan JC. IgA nephropathy: to treat or not to treat? *Nephron* 1997; 75: 251-8.
  23. Wardle EN. IgA nephropathy: to treat or not to treat? *Nephron* 1998; 79: 221.
  24. Usui J, Yamagata K, Kai H, et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA Nephropathy especially with mild proteinuria or mild histological features. *Intern Med* 2001; 40: 697-702.
  25. Donadio JV, Grande JP. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347, (10): 738-48.
  26. Orth SR, Stockman A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54 (3): 926-31.
  27. Zucchelli P, Zuccalà A, Gaggi R. Comparison of the effects of ACE inhibitors and calcium channel blockers on the progression of renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 9): S46-51.
  28. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-9.
  29. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy. A comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (suppl): S203-14.
  30. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1997; 127: 337-45.
  31. Coppo R, Amore E, Gianoglio B, et al. Angiotensin II local hyperreactivity in the progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 593-602.
  32. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
  33. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on declining in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
  34. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-65.
  35. Praga M, Gutierrez E, Gonzales E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-83.
  36. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-6.
  37. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
  38. Schena FP, Montenegro M, Scivittaro V. Meta-analysis of randomised controlled trials in patients with primary IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (suppl 1): S47-52.
  39. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10 years follow up study. *Nephron* 1996; 72: 237-42.
  40. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-7.
  41. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Association of IgA nephropathy with steroidresponsive nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 157-64.
  42. Hogg RJ, Waldo B. Advances in treatment: immunoglobulin A nephropathy. *Semin Nephrol* 1996; 16: 511-6.
  43. Locatelli F, Pozzi C, Del Vecchio L, et al. Combined treatment with steroids and azathioprine in IgA nephropathy: design of a prospective randomized multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 308-11.
  44. Goumenos D, Ahuja M, Shortland JR, Brown CB. Can immunosuppressive drugs slow the progression of IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1173-81.
  45. Faedda R, Pirisi M, Satta A, Bosincu L, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of Berger's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 561-7.
  46. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled Prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-8.
  47. Karacic JJ, Cowdery JS. The effect of single dose, intravenous cyclophosphamide on the mouse intestinal IgA response to cho-

- lera toxin. Immunopharmacology 1988; 16: 53-64.
48. Goumenos DS, Davlouros P, Brown CB, et al. Prednisolone and Azathioprine in IgA nephropathy. A ten years follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C58.
  49. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence based recommendation. *Kidney Int* 1999; 55 (suppl 70): S56-2.
  50. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1995; 69: 327-34.
  51. Durand-Zaleski I, Bastuij-Garin S, Zalesky S, Weil B, Rostoker G. A cost analysis of the prevention of end stage renal disease: immunoglobulin therapy for IgA nephropathy. *Med Decis Making* 1996; 16: 326-34.
  52. Rostoker G, Rymer J-C, Bagnard G, Petit-Phar M, Griuncelli M, Pilatte Y. Imbalance in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: A putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathies and Henoch-Saconlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 468-76.
  53. Coppo R, Basolo B, Bulzomi MR, Piccoli G. Ineffectiveness of phenytoin treatment on IgA-containing circulating immune complexes in IgA nephropathy. *Nephron* 1984; 36: 276-7.
  54. Coppo R, Basolo B, Rollino C, et al. Mediterranean diet and primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 26: 72-82.
  55. Coppo R, Roccatello D, Amore A, et al. Effects of a gluten free-diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1990; 33: 72-86.
  56. Donadio JV Jr, Bergstrom EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE for the Mayo Nephrology Collaborative Group. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1194-9.
  57. Feehally J. Immunoglobulin A nephropathy: fish oils and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 442-6.
  58. Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739-44.
  59. Donadio JV JR, Grande JP, Bergstralh EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1772-7.
  60. Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstralh EJ, Grande JP. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 791-9.
  61. Hogg RJ. A randomized, placebo-controlled, multicentre trial evaluating alternate-day prednisone and fish oil supplement in young patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 792-6.
  62. Chen X, Chen P, Tang L, et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 796-801.
  63. Hattori K. Therapeutic effects and prognostic factors of tonsillectomy for IgA nephropathy in long-term follow-up. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* (abstract in english) 1998; 101: 1414-22.
  64. Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1861-7.
  65. Lai KN, Lai FM, Leung ACT, HO CP, Vallance Owen J. Plasma exchange in patients with rapidly progressive nephropathy: a report of two cases and review of literature. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 66-70.
  66. Roccatello D, Ferro M, Coppo R, Giraudo G, Quattrocchio G, Piccoli G. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2054-9.
  67. Tang Z, Zhou H, Yao X, HU W, Leishi L. Effects of methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy on renal infiltrating cells in patients with crescentic glomerulonephritis. *Clin Med J* 1997; 110: 206-9.
  68. Allmaras E, Nowack R, Andrassy K, Waldherr R, van der Woude F, Ritz E. Rapidly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression. *Clin Nephrol* 1997; 48: 269-73.
  69. McGregor D, Lynn KL, Robson R. Rapidly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies responding to immunosuppression. *Clin Nephrol* 1998; 50: 64.
  70. Floege J. Evidence-based recommendations for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 241-5.

## Sezione 4. Glomerulopatia a lesioni minime e glomerulosclerosi focale e segmentaria

### 4.1 Approccio generale

La glomerulopatia a lesioni istologiche minime (GLM) nella maggior parte dei casi risponde alla terapia steroidea e tende a lungo termine ad entrare in una fase di remissione stabile. Al contrario la glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS) in molti casi è resistente agli steroidi e tende ad avere una evoluzione progressiva. Tuttavia negli ultimi anni diversi autori hanno riportato risultati favorevoli in adulti con GSFS con trattamenti steroideo o immunosoppressivo prolungati (1, 2). Anche nel bambino il riscontro di una GSFS non esclude la possibilità di trattamento. L'aspetto discriminante sul piano prognostico sia nell'adulto che nel bambino, è rappresentato dalla risposta agli steroidi indipendentemente

dal quadro istologico. Per tale motivo queste due forme possono essere considerate unitamente tenendo anche presente l'attitudine a trattare la sindrome nefrosica del bambino senza il supporto della biopsia renale. Nel bambino infatti è dimostrato che il quadro istologico non è necessario per impostare il trattamento iniziale e delle ricadute (3) mentre nell'adulto la biopsia è necessaria per individuare il trattamento più idoneo di ogni forma istologica.

### 4.2 Trattamento iniziale

La terapia steroidea è lo standard del trattamento iniziale. I regimi di trattamento del bambino sono maggiormente standardizzati rispetto all'adulto a seguito di studi multicentrici controllati di grandi dimensioni come l'International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) (Nota 1) (4-8) e l'Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie (APN) (9, 10).

#### 4.2.1 Bambini

Il regime iniziale utilizzato in molti studi controllati prevede l'uso di prednisone *per os* 60 mg/m<sup>2</sup>/die (massimo 80 mg) in dose unica mattutina per 4 settimane quindi (in presenza di risposta) 40 mg/m<sup>2</sup> (massimo 60 mg) ogni 48 h per 4 settimane. Trattamenti più brevi (60 mg/m<sup>2</sup>/die fino a scomparsa della proteinuria, seguiti da 40 mg/m<sup>2</sup>/48 h fino a normalizzazione dell'albuminemia) si accompagnano ad una minore durata della remissione (11, 12), mentre regimi più lunghi (12 settimane in totale) sono associati ad una minore incidenza di recidive nei 12 mesi successivi rispetto al trattamento standard (13, 14).

#### 4.2.2 Adulti

Gli schemi di trattamento steroideo utilizzati nell'adulto sono disomogenei e spesso mal definiti (15-18); inoltre gli adulti tendono ad avere una risposta più tardiva e pertanto si tende a protrarre il trattamento iniziale. Il regime più frequentemente utilizzato comprende prednisone 1 mg/kg/die, in dose singola fino a una settimana dopo la remissione nei soggetti responsivi, quindi 1 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane, quindi riduzione graduale fino a 3-6 mesi di trattamento complessivo. Il range del dosaggio iniziale di prednisone è comunque variabile tra 0.5 e 2 mg/kg/die. Nell'anziano (età > 60 anni) è opportuno usare regimi meno prolungati e dosaggi minori in ragione della minore incidenza di recidive e della maggiore tossicità. In questi pazienti sarebbe opportuno non superare i 100 mg (1-1.6 mg/kg a giorni alterni) per una durata del trattamento di 3-5 mesi (19).

#### 4.2.3 Regimi steroidei alternativi

a) Boli e.v. seguiti da steroidi orali. Alcuni autori (20) hanno riportato una minore incidenza di effetti collaterali a parità di efficacia rispetto al trattamento standard con un regime che comprendeva 3 boli di metilprednisolone (20 mg/kg) seguiti da prednisone orale 20 mg/m<sup>2</sup>

nel bambino e 0.5 mg/kg nell'adulto per 4 settimane quindi riduzione graduale fino a 6 mesi di trattamento.

b) Steroidi orali a giorni alterni. Questo approccio è risultato efficace nell'indurre una remissione nella GLM dell'adulto (2 mg/kg a gg alterni fino a remissione quindi in dosi scalari) (21).

#### 4.2.4 Verifica della sensibilità allo steroide

La maggior parte dei bambini con GLM risponde dopo 2-4 settimane di trattamento e oltre il 90% è in remissione dopo 8 settimane di regime standard. Negli adulti con GLM solo una minoranza risponde dopo 4 settimane, mentre il 50-60% risponde dopo 8 settimane e l'80-85% è in remissione dopo 16 settimane di terapia steroidea (20, 21). Il 40-60% degli adulti con FSGS sono sensibili agli steroidi. La ridotta funzione renale e la scarsa selettività della proteinuria alla presentazione possono essere indici predittivi sulla lenta responsività agli steroidi (22). La risposta al trattamento iniziale viene valutata generalmente al termine del periodo di dosaggio steroideo pieno (60 mg/m<sup>2</sup>/die nel bambino e 1 mg/kg/die nell'adulto per 4 settimane). Se vi è una remissione o almeno una consistente riduzione della proteinuria si inizia il regime a giorni alterni. Se non vi è remissione occorre protrarre il dosaggio pieno per altre 2-4 settimane nel bambino e per altre 4-12 settimane nell'adulto prima di considerare il paziente steroide-resistente. In questi casi occorrerà valutare attentamente in ogni singolo caso il rapporto rischio/beneficio di una terapia protratta con steroidi ad alte dosi (Nota 2).

#### Raccomandazioni (A, B, C)

- La biopsia renale è necessaria per l'impostazione terapeutica solo negli adulti. Nei bambini è indicata solo nei soggetti steroide resistenti (B).
- Il riscontro di una glomerulosclerosi focale non preclude una risposta allo steroide che deve essere considerato il trattamento di prima scelta (B).
- Il trattamento steroideo può essere prescritto dopo 1-2 settimane di attesa di una eventuale remissione

#### Nota 1. Regime steroideo ISKDC

Il trattamento standard originariamente utilizzato negli studi ISKDC (60 mg/m<sup>2</sup>/die per 4 settimane) comprendeva l'uso dello steroide in dosi giornaliere refratte (11, 12). Successivamente si è convenuto per una maggiore tollerabilità ed efficacia della dose unica (72). Nelle successive 4 settimane veniva utilizzato uno schema di trattamento intermittente (40 mg/m<sup>2</sup> per tre giorni alla settimana). La somministrazione di 40 mg/m<sup>2</sup> a giorni alterni è divenuta la modalità standard di terapia steroidea di mantenimento a seguito di uno studio controllato (16) in cui veniva dimostrato che il trattamento intermittente era meno efficace del trattamento a giorni alterni a parità di dose totale di steroide.

#### Nota 2. Effetti collaterali degli steroidi

- Ritardo di crescita nei bambini
- Effetti endocrino-metabolici (diabete, obesità, dislipidemia, ritenzione idro-salina, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene)
- Infezioni
- Alterazioni muscolo-scheletriche (miopatia prossimale, osteoporosi e necrosi asettica della testa del femore)
- Complicazioni oculari (cataratta aumento della pressione intraoculare)
- Complicazioni gastrointestinali (ulcera peptica)
- Complicazioni cardiovascolari (ipertensione, arteriosclerosi accelerata, scompenso da ritenzione idrosalina)
- Complicazioni neuro-psichiatriche

spontanea (C).

- Il regime steroideo iniziale (prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die nel bambino e 1 mg/kg/die nell'adulto in dose singola) deve essere protratto per 4 settimane seguito (se vi è risposta) da un regime a giorni alterni (prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> nel bambino e 1 mg/kg nell'adulto ogni 48 h) per 4-8 settimane, quindi riduzione scalare delle dosi fino a 3-6 mesi di trattamento complessivo (A).
- Nei soggetti che non rispondono dopo 4 settimane il regime iniziale (prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die nel bambino e 1 mg/kg/die nell'adulto) può essere prolungato fino a un massimo di 8 settimane nel bambino e 16 settimane nell'adulto. In caso di effetti collaterali importanti il trattamento steroideo deve essere abbandonato. Quando il paziente risponde si passa al regime a giorni alterni (B).

### 4.3 Trattamento delle recidive

Gran parte dei soggetti che rispondono inizialmente agli steroidi vanno incontro a recidive. La durata della remissione iniziale è più lunga nell'adulto che nel bambino in cui peraltro la frequenza di recidive è maggiore (19). La gran parte dei soggetti recidivanti mantengono la sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione.

#### 4.3.1 Recidiva isolata

Se la recidiva si presenta dopo un periodo superiore ai 6 mesi dalla sospensione dello steroide, può essere sufficiente un secondo ciclo di corticosteroidi come segue:

**Bambini.** Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> fino a risposta e per 3 giorni dopo la remissione, quindi 40 mg/m<sup>2</sup>/48 h per 4 settimane. Regimi più lunghi si associano ad una maggior durata della remissione.

**Adulti.** Prednisone 1 mg/kg/die fino a una settimana dopo la remissione e quindi una terapia a giorni alterni per un periodo che non è codificato, ma dovrebbe essere simile a quello dei bambini.

#### 4.3.2 Recidive frequenti

Circa il 50% dei bambini steroideo sensibili e una quota minore di adulti tende ad avere frequenti recidive (3 o più recidive in soggetti in regime standard). Alcuni sviluppano steroideo-dipendenza (recidivano durante la fase di riduzione dello steroide). Questi pazienti sono ad alto rischio di effetti collaterali da steroidi. (Nota 2) Una limitazione degli effetti tossici può essere ottenuta con un trattamento prolungato (6-12 mesi) di steroidi a giorni alterni cercando di individuare il dosaggio minimo

per mantenere la remissione (23).

L'efficacia degli alchilanti (ciclofosfamide e clorambucil) nell'ottenere una remissione prolungata in soggetti con frequenti recidive e steroideo dipendenti è stata dimostrata in diversi studi controllati (24-27) e non controllati (28-31). I regimi ritenuti ottimali prevedono ciclofosfamide 2 mg/kg/die o clorambucil 0.1-0.2 mg/kg/die per 2-3 mesi spesso in combinazione con prednisone. Tali regimi portano alla remissione nel 70% dei pazienti. Ai dosaggi sopramenzionati i rischi di effetti tossici maggiori sono trascurabili. In particolare la tossicità gonadica della ciclofosfamide compare superando la dose totale di 200-500 mg/kg (32-36). Dosaggi di clorambucil superiori a 0.3 mg/kg o dosaggi cumulativi superiori a 14 mg/kg sono sconsigliati (35). Con gli alchilanti occorre sorvegliare l'effetto mielodepressivo e modulare le dosi per evitare gravi citopenie. È sconsigliabile ripetere il ciclo di alchilanti se non dopo diversi anni dal primo.

La ciclosporina A può essere utilizzata con successo nei pazienti con recidive che hanno già risposto alla terapia steroidea. Alla dose di 5 mg/kg nell'adulto e 100-150 mg/m<sup>2</sup> nel bambino consente di mantenere in remissione la quasi totalità dei pazienti. Tuttavia circa il 75% dei pazienti presenta recidiva entro 2 mesi dalla sospensione del farmaco. Si deve comunque tenere in considerazione la nefrotossicità intrinseca della ciclosporina (37).

Anche a bassi dosaggi, in associazione alla terapia steroidea, la ciclosporina si è rivelata efficace in pazienti con frequenti recidive. La dose da impiegare è di 1-3 mg/kg/die (da 50 a 150 mg/die) e comunque ad un dosaggio tale da mantenere una concentrazione plasmatica di farmaco tra i 50 ed i 100 ng/mL, in combinazione con prednisolone (20 - 45 mg/die) per un periodo sufficientemente lungo (compreso tra 20 e 40 mesi) (38).

Nei pazienti pediatriche steroideo-sensibili, con frequenti recidive e particolarmente soggetti agli effetti collaterali dei corticosteroidi è utile l'impiego del levamisolo al dosaggio di 2.5 mg/kg di peso corporeo a giorni alterni per un periodo di sei mesi (39).

#### Raccomandazioni (A, B, C)

- Le recidive debbono essere trattate con steroidi alle dosi del regime iniziale fino a 3-6 gg dopo la remissione, quindi a giorni alterni per 4-8 settimane (A).
- Nei soggetti con frequenti recidive o steroideo-dipendenti somministrare steroidi a giorni alterni alla dose minima efficace (C).
- Se compaiono segni di tossicità steroidea considerare un trattamento con alchilanti per 8-12 settimane (A).
- Qualora vi siano riserve per gli alchilanti o in caso di recidiva dopo alchilanti, indurre la remissione con lo steroide e considerare la ciclosporina per 6 mesi, quindi dosaggio scalare lento per altri 6 mesi (B).

#### 4.4 Trattamento dei pazienti steroideo-resistenti

Il prolungamento del *trattamento steroideo* privilegiando un regime a *giorni alterni* fino a 6 mesi. Se compaiono segni importanti di tossicità da steroidi occorre valutare altre opzioni.

##### 4.4.1 Ciclosporina

La ciclosporina consente di ottenere risultati favorevoli in una percentuale consistente (30-60%) di soggetti steroideo-resistenti sia bambini (40-42) che adulti (43). La quota di pazienti responsivi è maggiore nei pazienti con GLM rispetto alla GSFS (44). I dosaggi utilizzati sono 5-6 mg/kg/die, salvo uno studio (42) in cui la ciclosporina veniva somministrata a dosi crescenti in base alla ciclosporinemia da 6 fino a 20 mg/kg. È possibile utilizzare una combinazione tra ciclosporina e prednisone a basso dosaggio per indurre la remissione. Tuttavia, se la risposta non si osserva entro 4-6 mesi, il paziente è da ritenersi resistente alla ciclosporina e dunque è opportuno cambiare approccio (Nota 3). L'utilità della ciclosporina è confermata in studi randomizzati ciclosporina versus placebo, sia in bambini che in adulti (43-45). Nella glomerulosclerosi focale steroideo resistente la ciclosporina si è rivelata efficace nel raggiungimento della remissione completa rispetto al controllo (46). L'uso della ciclosporina nei soggetti steroideo-resistenti richiede una particolare cautela nel riconoscere la tossicità renale del farmaco che può essere mascherata dalla evoluzione naturale della malattia. Per verificare l'ipotesi è utile una biopsia di controllo.

##### 4.4.2 Alchilanti

L'indicazione degli alchilanti nei pazienti steroideo-resistenti è controversa. In uno studio controllato in bambini con FSGS steroideo resistenti (ISKDC) l'uso di ciclofosfamide associata a prednisone non otteneva sostanziali vantaggi rispetto a un trattamento di 6 mesi con solo prednisone (47). Scarsa è l'esperienza con ciclofosfamide in vena. (500/m<sup>2</sup>/mese per 6 mesi) (48) e con mostarde azotate (49, 50)

##### 4.4.3 Azatioprina

In uno studio controllato in bambini con una situazione clinica eterogenea (steroido sensibili e steroideo resistenti) (51) l'azatioprina (2-2.5 mg/kg/die) somministrata per 3-6 mesi non otteneva alcun beneficio rispetto al placebo. Segnalazioni di effetti favorevoli sono riportate in studi non controllati (52).

##### 4.4.4 Boli di metilprednisolone e alchilanti

Sono stati sperimentati in modo non controllato due tipi di regime, di cui vengono riportati risultati favorevoli nel 50-60% dei casi. Mendoza et al (53) in bambini steroideo resistenti con GSFS hanno usato un regime complesso e prolungato che comprende 3 boli di metilprednisolone (30 mg/kg/settimana) nelle prime 2 settimane, quindi 1 bolo alla settimana associato a prednisone (2 mg/kg/48 h) fino alla 10<sup>a</sup> settimana, quindi 1 bolo ogni 2 settimane associato a prednisone in dosi scalari fino alla 18<sup>a</sup>, poi 1 bolo ogni 4 settimane fino alla 50<sup>a</sup> settimana e 1 bolo ogni 8 settimane fino alla 82<sup>a</sup> settimana, continuando il "tapering" lento del prednisone. Alla 10<sup>a</sup> settimana se non c'era risposta veniva associata ciclofosfamide (2-2.5 mg/kg/die) o clorambucil (0.15-0.2 mg/kg/die) per 8-12 settimane.

##### 4.4.5 Micofenolato mofetile

Con il micofenolato sono stati riportati risultati contrastanti. Alcuni autori hanno osservato una risposta favorevole (54-56), mentre in altre esperienze in pazienti con FSGS non è stato dimostrato un effetto significativo sulla proteinuria (57, 58). Alla dose orale di 2 g/die in due somministrazioni, associato al prednisolone (30-60 mg/die), il micofenolato si è dimostrato efficace sia nella GSFS che nella GLM steroideo-resistente dopo fallimento degli agenti alchilanti e della ciclosporina (59). Non è chiara tuttavia la frequenza di recidive alla sospensione del farmaco. Inoltre, considerato il gruppo esiguo di pazienti studiati, necessitano evidenze basate su trials randomizzati e controllati.

#### Nota 3. Linee-guida per l'uso della ciclosporina

- Escludere pazienti con insufficienza renale (GFR < 40 mL/min) grave ipertensione, gravi lesioni tubulo-interstiziali
- Iniziare il trattamento con 5 mg/kg/die (4 mg/kg con Neoral) nell'adulto e 150 mg/m<sup>2</sup>/die (120 usando Neoral) nel bambino in due somministrazioni. La microemulsione orale garantisce una migliore biodisponibilità, una minore interferenza con la secrezione biliare e con l'assunzione di cibi e una farmacocinetica più prevedibile.
- Monitorare creatininemia e ciclosporinemia ogni 7-10 giorni nel primo mese e successivamente ogni 2-4 settimane. Se la creatininemia aumen-

- ta del 30% ridurre la dose di ciclosporina fino al ritorno ai valori basali. Mantenere i trough levels tra 80 e 150 ng/mL (test con monoclonali)
- Evitare farmaci nefrotossici
- Considerare le interazioni tra farmaci (Eritromicina, Chetoconazolo, Fluconazolo, Diltiazem, Verapamil, Nicardipina, Warfarin aumentano i livelli di ciclosporina. Barbiturici, Carbamazepina, Fentoina, Isoniazide e Rifampicina diminuiscono i livelli di ciclosporina)
- Se non si osserva risposta dopo 3-4 mesi sospendere il trattamento.
- Nei soggetti responsivi la sospensione deve essere molto graduale (6 mesi)

#### 4.4.6 Altri farmaci immunosoppressori

Trompeter (60) ha trattato 21 bambini steroide resistenti con vincristina (1.5 mg/m<sup>2</sup> /sett. per 8 settimane associata a prednisone (2 mg/kg/die per 2 settimane, quindi a dosaggi scalari) e ciclofosfamide (3 mg/kg/die per 8 settimane). Una remissione prolungata è stata osservata in 7 bambini. Il tacrolimus (FK 506) è stato utilizzato in pochi casi con risultati favorevoli che dovranno essere confermati (61).

#### 4.4.7 Levamisolo

In uno studio inglese in bambini steroide-dipendenti il levamisolo alla dose di 2.5 mg/kg a giorni alterni per 4 mesi era più efficace rispetto al placebo nel mantenere la remissione (62). Un recente studio su popolazione pediatrica ha confermato l'efficacia del farmaco al dosaggio di 3 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi, ma non era presente un gruppo di controllo ed il numero di pazienti trattati era comunque esiguo (63). Altri studi controllati (64, 65) non hanno confermato questo dato, ma i dosaggi impiegati erano minori rispetto allo studio inglese. Non vi sono esperienze significative nell'adulto. Recentemente sono stati segnalati casi di vasculite ANCA positivi correlati con l'assunzione di levamisolo.

#### 4.4.8 Immunoglobuline G per via endovenosa

Questo approccio è stato impiegato non solo nella GSFS e nella GLM ma anche nella sindrome nefrosica secondaria a LES. Le IgG venivano somministrate per via endovenosa alla dose di 85 mg/kg/die per 3 volte a giorni alterni, sia come unico trattamento, sia in associazione alla terapia steroidea o alla terapia con altri farmaci immunosoppressori. In dipendenza dall'evoluzione clinica il ciclo poteva essere ripetuto dopo 1-3 mesi. La remissione completa si otteneva in circa la metà dei pazienti, mentre circa un quarto presentava remissione parziale. Gli effetti collaterali osservati erano tutti a breve termine e venivano prevenuti se la somministrazione endovenosa veniva praticata in un tempo sufficientemente lungo (circa 5 ore). Allo stesso modo rispondevano sia pazienti trattati in precedenza con altri approcci sia quelli trattati con IVIG in prima istanza. Pur basandosi su una casistica non trascurabile, questi dati richiedono una conferma da trial controllati (66).

#### 4.4.9 Plasmaferesi ed immunoadsorbimento

L'uso della plasmaferesi e dell'immunoadsorbimento ha dato notevoli risultati nella recidiva di GSFS in pazienti trapiantati. Sfortunatamente la limitata esperienza di queste metodiche nella GSFS primitiva non con-

sente le stesse conclusioni. Maggiori dati sono necessari per impiegare con sicurezza ed in maniera routinaria questi approcci terapeutici (67).

#### 4.4.10 Nessuna terapia specifica

Questa opzione può essere valida in soggetti che abbiano un quadro istologico avanzato di sclerosi glomerulare o interstiziale o in soggetti che abbiano controindicazioni a regimi immunosoppressivi (malnutrizione, infezioni latenti, età avanzata).

#### 4.4.11 Protocolli sperimentali

Uno studio condotto su 10 pazienti con sindrome nefrosica da GSFS ed alterata funzione renale ha impiegato un estratto di un fungo con proprietà immunosoppressive (*Ganoderma lucidum*).

I pazienti sono stati divisi in due gruppi (uno trattato ed uno di controllo). Il trattamento si basava sull'impiego di enalapril (0.5-1 mg/kg/die), isradipina (5-10 mg/die) e dipiridamolo (75-225 mg/die) per un periodo di un anno per entrambi i gruppi; nel gruppo trattato vi era inoltre l'associazione con *ganoderma lucidum* (750-1100 mg/die). Nel gruppo trattato si osservava una remissione pressoché completa della proteinuria con un aumento non significativo della clearance della creatinina. Nel gruppo di controllo, invece, la proteinuria veniva ridotta solo in minima misura. Le conclusioni, sebbene derivanti da uno studio di proporzioni limitate, indicano una componente legata non solo a fattori immunitari ma anche ad alterazioni del microcircolo nell'insorgenza della proteinuria in questi pazienti (68).

### 4.5 Trattamento sintomatico

#### 4.5.1 I diuretici

Debbono essere utilizzati con cautela per il rischio di squilibri elettrolitici e di un'eccessiva contrazione del volume ematico. L'emoconcentrazione può favorire fenomeni tromboembolici per i quali esiste una predisposizione legata alla ipercoagulabilità della sindrome nefrosica.

#### 4.5.2 Gli anticoagulanti e gli antiaggreganti piastrinici

Possono essere utilizzati nei soggetti con precedenti tromboembolici o nei pazienti con alterazioni importanti di marker laboratoristici di ipercoagulabilità.

#### 4.5.3 Agenti ipolipemizzanti

Come le statine sono indicati nei casi in cui lo stato nefrosico si protrae nel tempo.

#### 4.5.4 Supplementi di calcio e vitamina D

Possono essere utili per prevenire una osteopatia da steroidi nei trattamenti prolungati.

#### 4.6 Ruolo dei farmaci antiproteinurici

La proteinuria di per sé è un fattore prognostico sfavorevole nell'evoluzione delle nefropatie croniche ed è un fattore di morbilità per le conseguenze della sindrome nefrosica. L'effetto antiproteinurico degli ACE inibitori è largamente dimostrato. Inoltre questi farmaci sono efficaci nel rallentare la progressione del danno renale (69, 70). Gli ACE-inibitori hanno un ruolo importante laddove si rinunci a una terapia specifica e in ogni caso nei soggetti ipertesi vanno privilegiati rispetto ad altri antipertensivi. Potrebbero essere utili anche come trattamento di prima scelta delle FSGS con proteinuria non nefrosica.

Di recente è stato valutato inoltre il ruolo degli inibitori recettoriali dell'angiotensina II nel trattamento della FSGS resistente alla terapia immunosoppressiva. Si è evidenziato come il losartan al dosaggio di 50 mg/die per 12 mesi sia in grado di ridurre la proteinuria già

dopo un mese e di dimezzarla entro un anno di trattamento. Nel gruppo di pazienti trattati con losartan vi era inoltre un livello più basso di colesterolemia e più alto di albuminemia rispetto ai controlli (71). Gli antinfiammatori non steroidei come l'indometacina (72) o il meclofenamato (73) hanno un effetto antiproteinurico e sono stati in passato utilizzati in varie forme di sindrome nefrosica comprese le FSGS. Questi farmaci espongono i pazienti al rischio di aggravamento dell'ipertensione e di riduzione del GFR talora irreversibile.

#### Raccomandazioni (B, C)

- Nei soggetti steroidei resistenti la ciclosporina, 5 mg/kg/die (4 mg/kg se si usa Neoral) è il trattamento d'elezione (Nota 3), eccetto che per i pazienti con grave deficit di funzione renale (B).
- Le dosi di ciclosporina vanno ridotte in caso di aumenti della creatininemia > 30%. Il trattamento va sospeso dopo 4 mesi in caso di mancata risposta o di raddoppio della creatininemia (C).
- Usare gli ACE-Inibitori nei casi di FSGS in cui si rinuncia a trattamenti specifici e comunque nei soggetti ipertesi (C).

#### Bibliografia

1. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.
2. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-9.
3. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, et al. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic pattern. *J Pediatr* 1988; 113: 996-1001.
4. International Study of Kidney Disease in Children. Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2: 423-7.
5. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979; 95: 23943.
6. International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20: 765.
7. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-4.
8. International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 514-8.
9. Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie. Alternate day prednisone versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; i: 401-3.
10. Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; i: 380-3.
11. Ueda N, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112: 122-6.
12. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35: S8-15.
13. Ehrlich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
14. Hopper J, Ryan P, Lee JC, Rosenau W. Lipoid nephrosis in 31 adult patients: renal biopsy study by light, electron, and fluorescence microscopy with experience in treatment. *Medicine* 1970; 49: 321-41.
15. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome a longterm follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
16. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988; 8: 291-7.
17. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 687-92.
18. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2192-201.
19. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301-10.
20. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J* 1985; 291: 1305-8.
21. Nagai R, Cattran DC, Pey Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol* 1994; 42: 18-21.
22. Nakayama M, Katafuchi R, Fujimi S, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 503-12.
23. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal change and

- focal segmental glomerulosclerosis. In: Davison A, Cameron JS, Gruenfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press 1998; 493-536.
24. Barratt TM, Soothil JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2: 479-82.
25. Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with or without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-4.
26. Grupe VYT, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequent relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746-9.
27. Baluarte HJ, Hiner L, Grushkin AB. Chlorambucil dosage in frequently relapsing nephrotic syndrome: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1978; 92: 295-8.
28. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1974; 84: 825-30.
29. Pennisi AJ, Grushkin CM, Lieberman E. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1976; 57: 948-51.
30. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe VYT. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980; 302: 929-33.
31. Shohet I, Meyerovitch J, Aladjem M, Boichis H. Cyclophosphamide in treatment of minimal change nephrotic syndrome. *Eur. J Pediatrics* 1988; 47:239-41.
32. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, Soothil JF. Comparative trial of 2 weeks and 8 weeks cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome in childhood. *Arch Dis Child* 1973; 48: 286-90.
33. Etteldorf JN, West CD, Pitcock JA, Williams DL. Gonadal function, testicular histology and meiosis following cyclophosphamide therapy in patients with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1976; 88: 206-12.
34. Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM. Gonadal function in boys with steroid responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981; i: 1177-80.
35. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long-term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J* 1985; 241: 1457-60.
36. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long term follow-up study. *Fertility and Sterility* 1986; 46: 331-3.
37. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 401-3.
38. Koike M, Honda K, Nihei H, et al. Low-dose cyclosporin in therapy combined with prednisolone for relapsing minimal change nephrotic syndrome in adults. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2002; 44: 447-52.
39. Donia AF, Amer GM, Sobh MA, et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 355-8.
40. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
41. Niaudet P and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-6.
42. Ingulli E, Singh A, Bagi N, et al. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 1820-6.
43. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
44. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
45. Cattran DC, Appel GB, Hebert LH, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-6.
46. Lieberman KV, Tejani A, NY-NJ. Pediatric Nephrology Study Group A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
47. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590.
48. Elhence R, Gulati S, Kher V, et al. Intravenous Pulse cyclophosphamide. A new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 1-3.
49. Fine PB, Munoz R, Uy C, Ty A. Nitrogen mustard therapy in children with nephrotic syndrome unresponsive to corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1976; 89: 1014-6.
50. Broyer M, Meziane A, Kleinknecht C, Niaudet P. Nitrogen mustard therapy in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 29-34.
51. Abramovicz M, Bamett HL, Edelman CM, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in children. *Lancet* 1970; i: 95961.
52. Cade R, Mars D, Privette M, et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 146: 737-41.
53. Mendoza SA, Reznik M, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 33-7.
54. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7.
55. Montane B, Abitbol C, Paredes A, et al. Mycophenolate mofetil treatment in steroid resistant/relapsing nephrotic syndrome of childhood. *J Am Soc Nephrol* 1999; 111A.
56. Choi MJ, Eustace JA, Briggs WA, et al. Mycophenolate mofetil in treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 62: 1475.
57. Radhakrishnan J, Wang MM, Matalon A, et al. Mycophenolate mofetil treatment in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 114A.
58. Al-Lezbi AM, Al-Mutairi MA, Al-Meshari KA, et al. Mycophenolate mofetil in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 94A.
59. Day CJ, Cockwell P, Adu D, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2011-3.
60. Trompeter RS. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children. In: Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K, Sakai T, eds. Recent advances in Pediatric Nephrology. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987; 363-71.
61. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286-90.
62. British Association for Pediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991; 33: 1555-7.
63. Alshaya HO, Kari JA. Levamisole treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Saudi Med J* 2002; 23: 1101-4.
64. Weiss R. Randomized, double blind, placebo controlled trial of levamisole for children with frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 289 (Abstract).
65. Dayal U, Dayal AK, Shastry JCM, Raghupathy P. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994; 66: 408-12.

66. Monova D, Belovezhov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. *Nephron* 2002; 90: 262-6
67. Franke D, Zimmering M, Wolfish M, et al. Treatment of FSGS with plasma-exchange and immunoabsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 965-9
68. Futrakul N, Boongen M, Futrakul P, et al Treatment with vasodilators and crude extract of ganoderma lucidum suppresses proteinuria in nephrosis with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2002; 92: 719-20.
69. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
70. GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
71. Usta M, Ersoy A, Yurtkuran M, et al. Efficacy of losartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis resistant to immunosuppressive treatment. *J Int Med* 2003; 253: 329-34.
72. Donker AJM, Brentjens JRH, Van der Hen GH. Treatment of the nephrotic syndrome with indomethacin. *Nephron* 1978; 22: 374-81.
73. Velosa JA, Torres VE, Donadio JV Jr, Wagoner RD, Holley KE, Offord KP. Treatment of severe nephrotic syndrome with meclizolam: an uncontrolled pilot study. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 586-92.

## Sezione 5. La terapia della glomerulonefrite membranosa idiopatica

### 5.1 Introduzione

La glomerulonefrite membranosa è la causa più frequente di sindrome nefrosica nell'adulto. Può essere secondaria a neoplasia, a farmaci, a diverse malattie autoimmuni, ma in circa i 2/3 dei casi non è possibile identificare alcun agente eziologico per cui la malattia è considerata idiopatica. Il decorso naturale della glomerulopatia è variabile. Gli studi con follow-up a lungo termine di pazienti non trattati mostrano che circa il 20% dei casi va incontro a remissione spontanea che si mantiene nel tempo, mentre circa il 50% è esposto al rischio di evoluzione progressiva (1). L'atteggiamento terapeutico dei diversi Autori varia a seconda delle possibili complicanze che vengono attribuite al trattamento di pazienti che potrebbero avere un decorso spontaneamente favorevole rispetto ai benefici di arrestare la progressione della malattia in circa la metà dei pazienti. Secondo alcuni Autori (2), la glomerulonefrite membranosa non richiede un trattamento aggressivo per cui viene consigliata solo una terapia sintomatica. Per altri Autori (3-5), la glomerulonefrite è una malattia curabile che deve essere trattata. Ai fini di una scelta terapeutica razionale è importante tener conto dei fattori prognostici. In letteratura sono considerati fattori predittivi di una evoluzione sfavorevole: l'età avanzata, il sesso maschile, l'insufficienza renale, l'ipertensione, la severità della sindrome nefrosica, il gruppo HLA (DR3 e B8; DR3, DR5 e B37), il livello di escrezione urinaria di C5b-9, lo stadio delle lesioni glomerulari (III e IV), la presenza di sclerosi focale e l'entità del danno tubulo-interstiziale. Al contrario sono considerati segni prognostici positivi: la remissione completa o parziale sia spontanea che indotta dalla terapia (1). Alcuni Autori (6) hanno valutato il rischio di progressione a 5-6 anni in base alla osservazione iniziale di 184 pazienti afferenti al Registro Canadese delle glomerulonefriti: una proteinuria >8 g/24 h per più di 6 mesi comporta un rischio del 66%, mentre una proteinuria >6 g/24 h per più

di 9 mesi comporta un rischio del 55%. Il coinvolgimento in questo modello di altre casistiche, italiane e finlandesi, ha portato ad un algoritmo semiquantitativo in cui sono considerati fattori predittivi: la clearance della creatinina iniziale, la proteinuria elevata per oltre 6 mesi e le variazioni di creatinemia nello stesso periodo (7). Di conseguenza sembra opportuno astenersi dal trattamento nei pazienti senza sindrome nefrosica, per i quali la progressione verso l'insufficienza renale è assai poco probabile e che non sono comunque esposti alle complicanze secondarie alla sindrome nefrosica. Nei pazienti con proteinuria nefrosica la decisione terapeutica può essere supportata dal riscontro di insufficienza renale e/o dalla osservazione di una proteinuria elevata persistente per oltre 6 mesi (8).

### 5.2 Terapia steroidea e immunosoppressiva

#### 5.2.1 Trattamento dei pazienti adulti

Nel trattamento della glomerulonefrite membranosa idiopatica sono stati utilizzati cortisonici ed immunosoppressori, da soli o in associazione. Gli studi non-controllati non consentono di giungere a conclusioni significative poiché diversi sono gli schemi utilizzati, come pure il periodo di follow-up e gli end-points.

Per quanto riguarda gli studi controllati, che valutano l'efficacia del trattamento con cortisonici da soli (9-11) o con immunosoppressori, sempre da soli (12-15), i risultati sono contrastanti.

Recenti meta-analisi hanno concluso che la terapia con soli steroidi non è efficace, mentre la terapia con citostatici da soli o con citostatici associati ad antiaggreganti o anticoagulanti incrementa la possibilità di indurre la remissione, completa o parziale (16, 17).

Per quanto riguarda il trattamento combinato, cortisonici+immunosoppressori, esistono due trials italiani (18, 19), che studiano gli effetti di una terapia ciclica basata su trattamenti mensili con boli di metilprednisolone (1 g e.v.) per 3 giorni consecutivi seguiti da metilprednisolo-

ne *per os* (0.4 mg/kg/die) alternati a clorambucil (0.2 mg/kg/die) *per os*, per una durata complessiva di 6 mesi (3 di steroidi e 3 di citostatici). Questo regime viene confrontato dapprima contro un trattamento sintomatico e successivamente contro un trattamento solo cortisonico. I due studi dimostrano che un maggior numero di pazienti raggiunge la remissione completa (50%) ed un minor numero di pazienti sviluppa insufficienza renale (11%) nel gruppo trattato con schema ciclico semestrale, sia rispetto alla terapia sintomatica (18 e 49% rispettivamente) che alla terapia cortisonica (36 e 21%). In entrambi gli studi meno del 10% dei pazienti è costretto ad interrompere la terapia per effetti collaterali. Nel lungo termine non è stata segnalata alcuna complicanza severa, in particolare non emerge un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie nei pazienti trattati con clorambucil, mentre la probabilità di sopravvivenza senza necessità di dialisi a 10 anni dei pazienti trattati con il trattamento combinato risulta del 92% rispetto al 60% dei controlli non trattati (20). Recentemente ai 2 trials prima citati si sono aggiunti i dati di un terzo trial in cui il regime combinato di 6 mesi con steroidi e clorambucil viene confrontato con un regime identico per quanto riguarda gli steroidi, mentre il clorambucil viene sostituito con ciclofosfamide (2.5 mg/kg/die) per la stessa durata (21). L'incidenza di remissioni complete o parziali nei 2 gruppi è sovrapponibile (82% nel gruppo con clorambucil versus 93% nel gruppo con ciclofosfamide). Pertanto si può ritenere che i due regimi siano ugualmente efficaci nell'indurre la remissione della sindrome nefrosica.

### 5.2.2 Trattamento dei pazienti con insufficienza renale

Vanno segnalati alcuni studi di pazienti con insufficienza renale ingravescente, che riportano l'efficacia di vari schemi, cortisonici ad alte dosi (boli e.v. seguiti da steroidi *per os*) da soli (15), o associati ad azatioprina (22), cortisonici alternati a clorambucil (23), ciclofosfamide (24, 25), nell'arrestare la progressione verso l'uremia. Alcuni studi controllati hanno cercato di valutare quale sia il trattamento migliore per questo tipo di pazienti. Uno studio mette a confronto cortisonici a giorni alterni contro cortisonici associati a boli mensili di ciclofosfamide (26), senza trovare differenze significative. Un secondo studio mostra che un trattamento a mesi alterni con metilprednisolone (boli seguiti da steroidi *per os*) e basse dosi di clorambucil è più efficace rispetto ai boli mensili di ciclofosfamide (27). In un terzo studio la ciclofosfamide orale (2 mg/kg/die) associata a prednisone per un anno offre risultati migliori rispetto ad un regime a mesi alterni di prednisone e clorambucil per quanto riguarda il recupero della funzione renale e la riduzione della proteinuria (28). Gli effetti collaterali sembrano comunque essere più frequenti ed importanti in questi pazienti e, probabilmente, l'efficacia delle terapie dimi-

nuisce con l'aumentare del deficit funzionale renale presente all'inizio del trattamento e con la severità delle lesioni istologiche in termini di alterazioni tubulo interstiziali croniche e di sclerosi glomerulare (29).

### 5.2.3 Trattamento dei pazienti anziani

La nefropatia membranosa nell'anziano (> 65 anni) è una evenienza frequente (30). Pochi sono comunque gli studi che affrontano il trattamento in questa condizione. Studi retrospettivi dimostrano che gli anziani affetti da nefropatia membranosa presentano spesso insufficienza renale all'esordio (il dato potrebbe essere dovuto al sovrapporsi della lesione glomerulare su un danno vascolare compatibile con l'età), anche se il ritmo di progressione della malattia sembra essere simile a quello che si osserva in soggetti più giovani (31). Secondo alcuni Autori il trattamento steroideo o immunosoppressivo non sembra avere alcun effetto (30). Al contrario, in uno studio non randomizzato, il trattamento con cicli mensili alternati di metilprednisone e clorambucil per 6 mesi induce un'incidenza di remissione completa o parziale della sindrome nefrosica significativamente superiore rispetto ai soggetti trattati con soli steroidi o non trattati (73% versus 25%) e una minore incidenza di progressione (13% versus 50%). I pazienti anziani sembrano essere maggiormente esposti agli effetti tossici della terapia immunosoppressiva (leucopenia, infezioni, gastrolesività) (30). Pertanto occorre cautela nei dosaggi e nel monitoraggio dei pazienti.

## 5.3 Altri approcci terapeutici

### 5.3.1 La ciclosporina

La ciclosporina è stata utilizzata in alcuni studi non controllati in associazione con prednisone (32, 34). I risultati, per quanto limitati come numero di pazienti e con brevi follow-up, dimostrano una riduzione della proteinuria, anche se alla sospensione della terapia in molti casi si assiste ad una ripresa della sindrome nefrosica. In uno studio controllato (35) sono selezionati 17 pazienti che dimostrano una tendenza alla progressione della malattia (proteinuria nefrosica persistente e declino della funzione renale >8 mL/min/anno). Nove pazienti sono trattati con ciclosporina (dose iniziale 3.5 mg/kg/die successivamente modulata in base ai livelli plasmatici) e 8 con placebo. Dopo un anno di terapia i pazienti trattati con ciclosporina mostrano un significativo miglioramento dello slope della clearance della creatinina e una riduzione della proteinuria che resta stabile anche dopo la sospensione del farmaco. Attualmente la ciclosporina viene considerata un trattamento di seconda linea da instaurare nei pazienti con sindrome nefrosica severa

dopo un intervallo di circa 12 mesi dalla sospensione della terapia cortisonica ed immunosoppressiva (36).

### 5.3.2 Immunoglobuline endovena

Un recente lavoro sottolinea gli effetti benefici della somministrazione sistemica di immunoglobuline nella glomerulonefrite membranosa sperimentale (37). L'esperienza clinica, tuttavia, è limitata a pochi casi, seguiti solo nel breve-termini (38). Vanno inoltre segnalati alcuni casi, riportati in letteratura, di difficoltà respiratoria e deficit funzionale renale dopo infusione di immunoglobuline (39).

### 5.3.3 Micofenolato mofetile

Le segnalazioni della letteratura circa l'utilizzo di questo farmaco in pazienti con glomerulonefrite membranosa sono molto scarse. Briggs et al (40) hanno evidenziato una riduzione della proteinuria media da 10.8 a 1.1 g/die in tre pazienti trattati con 1.5-2 g/die di farmaco e Miller et al (41) hanno osservato, nei sei pazienti da loro trattati, una diminuzione della proteinuria e la comparsa di una remissione parziale in due casi.

### 5.3.4 Rituximab

Recentemente, Remuzzi et al (42) hanno pubblicato uno studio riguardante gli effetti del rituximab, somministrato alla dose di 375 mg/m<sup>2</sup> alla settimana per quattro settimane in otto pazienti con glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrosica persistente. Gli autori hanno riportato che i valori medi di proteinuria si riducevano da 8.6 g/die (valore basale) a 3.8 e 3.7 g/die dopo rispettivamente 4 e 20 settimane di osservazione ( $p < 0.0001$ ).

### 5.3.5 Ormone adrenocorticotropo (ACTH)

L'ACTH è stato utilizzato da Berg et al in quattordici pazienti con glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrosica (43). Nell'esperienza degli autori il trattamento portava ad un significativo miglioramento del profilo lipoproteico, della proteinuria e della funzione renale nei cinque pazienti trattati per un anno. Tali risposte positive si mantenevano dopo il completamento dello schema terapeutico.

#### Raccomandazioni (A, B, C)

Prima di ogni decisione terapeutica identificare le forme secondarie e valutare i fattori prognostici. Nella scelta di ogni schema terapeutico deve essere considerato attentamente il rapporto rischio/beneficio, specie se si tratta di pazienti anziani (> 65 anni) e/o con insufficienza renale.

#### • Pazienti con normofunzione renale ed età inferiore ai 65 anni

##### Senza sindrome nefrosica

Non vi è indicazione a terapia aggressiva con cortisonici e/o immunosoppressori (B). Monitoraggio comunque attento.

##### Con sindrome nefrosica "grave" (proteinuria persistente > 8 g/24 ore)

Schema terapeutico del Gruppo di Studio Italiano per il trattamento della nefropatia membranosa che prevede al mese 1-3-5, un bolo di metilprednisolone da 1 g e.v. al giorno per 3 giorni consecutivi seguiti da metilprednisolone *per os* (0.4 mg/kg/die) per 27 giorni; nei mesi 2-4-6, il metilprednisolone si sospende e si sostituisce con il clorambucil (0.2 mg/kg/die) o con la ciclofosfamida (2-2.5 mg/kg/die *per os*) (A).

Si associa il trattamento sintomatico della sindrome nefrosica.

##### Con sindrome nefrosica "non grave" (proteinuria tra 3.5 e 8 g/24 ore)

La scelta tra terapia sintomatica e terapia del Gruppo di Studio Italiano per il trattamento della nefropatia membranosa (all'esordio della proteinuria o dopo monitoraggio di 6 mesi) viene lasciata facoltativa.

#### • Pazienti con insufficienza renale ingravescente di età inferiore ai 65 anni

Si suggerisce la terapia del Gruppo di Studio Italiano oppure ciclofosfamida orale e prednisone per 1 anno (B). Vanno valutati comunque l'entità del deficit funzionale renale e le caratteristiche delle lesioni istologiche renali (cronicità).

#### • Pazienti di età superiore ai 65 anni

Andranno valutati singolarmente tenendo conto del quadro extrarenale. In assenza di complicanze possono valere gli stessi orientamenti terapeutici del paziente di età inferiore ai 65 anni, riducendo il dosaggio del clorambucil o della ciclofosfamida (C).

#### • Pazienti con sindrome nefrosica resistente alla terapia del Gruppo di Studio Italiano per il trattamento della nefropatia membranosa

Utilizzare provvedimenti sintomatici (ACE inibitori ed ipolipemizzanti)

Attendere 12 mesi per valutare una eventuale remissione tardiva, quindi considerare un trattamento con ciclosporina a basse dosi con attento monitoraggio dei possibili effetti tossici (ipertensione, peggioramento della funzione renale) (C).

## Bibliografia

1. Ponticelli C, Passerini P. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock RJ, eds. Treatment of primary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1997; p. 147-85.
2. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
3. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 595-604.
4. Wassertein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 6: 664-74.
5. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschutz O, et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin Nephrol* 1989; 31: 67-76.
6. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960-6.
7. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli P, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implication. *Kidney Int* 1997; 51: 901-7.
8. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983-94.
9. Cameron JS, Healy MJR, Adu D. The Medical Research Council Trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 1990; 74: 1313-56.
10. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210-5.
11. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-6.
12. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, Taylor WF. Controlled trial of cyclofosamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431-9.
13. Lagrue G, Berbarid D, Bariety J, Druette P, Guenel J. Traitement par le chlorambucil et l'azathioprine dans les glomerulonephrites primitives resultats d'une étude controlée. *J Urol Nephrol* 1975; 81: 655-72.
14. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1992; 37: 229-34.
15. Short CD, Solomon LR, Gokal R, Mallick MP. Methylprednisolone in patients with membranous nephropathy and declining renal function. *Q J Med* 1987; 65: 929-40.
16. Hogan SL, Muller KE, Jennette CJ, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75.
17. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1533-58.
18. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
19. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, and the Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
20. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-4.
21. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-50.
22. Williams PS, Bone JM. Immunosuppression can arrest progressive renal failure due to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 181-6.
23. Mathieson PW, Turner AN, Maidement CGH, Evans DJ, Rees AJ. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; ii: 869-72.
24. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; 114: 725-30.
25. Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 1: 61-7.
26. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette JC and the Glomerular Disease Collaborative Network: Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-45.
27. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-33.
28. Branten JW, Reichert LJ, Koene AP, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998; 91: 359-62.
29. Brunkhorst R, Wrenger E, Koch KM. Low-dose prednisolone/chlorambucil therapy in patients with severe membranous glomerulonephritis. *Clin Invest* 1994; 72: 277-82.
30. Zenten R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 200-6.
31. Passerini P, Como G, Vigano E, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1321-5.
32. De Santo NG, Capodicasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 1987; 7: 74-6.
33. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A, et al. Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 63: 335-41.
34. Zietse R, Weening GJ, Kramer P, Mulder P, Schalekamp MADH, Weiner W. Contrasting response to cyclosporin in refractory nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1989; 31: 22-25.
35. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. Controlled trial of cyclosporin in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 7: 1130-5.
36. Ponticelli C, Villa M. Does cyclosporin have a role in the treatment of membranous nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 23-5.
37. Nangaku M, Pippin J, Richardson CA, et al. Beneficial effects of systemic immunoglobulin in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 2054-62.
38. Palla R, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Grazi G. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 1989; 31: 22-5.
39. Rault R, Piraino B, Johnston JR, Oral A. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991; 36: 83-6.
40. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7.
41. Miller G, Zimmermann R 3rd, Radhakrishnan J, et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250-6.
42. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923.
43. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534-43.

## Sezione 6. La terapia della nefrite lupica

### 6.1 Introduzione

Il Lupus Erythematoses Sistemico (LES) è una malattia sistemica autoimmune in cui il rene è coinvolto attraverso almeno tre meccanismi patogenetici di danno: deposito tissutale di immunocomplessi (ICX) costituiti da autoanticorpi contro antigeni endogeni (specie anti-DNA), formazione di IC *in situ* o deposito di autoanticorpi rivolti verso specifici costituenti cellulari (1-3).

La manifestazione renale, presente nel 30-50% dei casi all'inizio della malattia, interviene in oltre il 70% dei pazienti per lo più entro 10 aa; con la biopsia il coinvolgimento del rene è evidente in quasi tutti i pazienti, anche senza anomalie urinarie. La comparsa di GN peggiora la prognosi del LES (2-4).

L'interessamento renale si manifesta con tutte le modalità di presentazione delle GN: anomalie urinarie isolate, sindrome nefrosica, sindrome nefritica o insufficienza renale cronica (IRC) già definita. Rara l'insufficienza renale acuta (IRA) anurizzante o il danno tubulo-interstiziale dominante (5).

Il quadro istopatologico comprende, secondo la World Health Organization (WHO): Classe I (rene normale); Classe II (depositi mesangiali senza (II-A) o con (II-B) proliferazione mesangiale); classe III e IV (proliferative focali e diffuse); Classe V (membranosa); Classe VI (glomerulosclerosi cronica) (6). Il National Institute of Health (NIH) ha sviluppato criteri di attività e cronicità predittivi della risposta alla terapia, sulla cui riproducibilità, tuttavia, il consenso non è unanime (7, 8).

Esiste un corrispettivo tra reperto anatomopatologico e decorso clinico, anche se l'evoluzione può variare nell'ambito della stessa classe e non sono infrequenti le dissociazioni anatomocliniche. Inoltre, l'andamento della GN lupica può modificarsi nel tempo: un reperto urinario modesto può persistere inalterato, ma anche evolvere verso l'IRC, ed è stato dimostrato il passaggio da una classe istologica ad una altra. In genere, le forme mesangiali hanno una ottima prognosi, mentre le forme proliferative si associano a progressione del danno, ad una maggiore attività sistemica con più elevata frequenza di riacutizzazioni; e, se non trattate, possono sviluppare IRC entro 2 anni. La GN membranosa ha andamento favorevole tranne che se associata a sindrome nefrosica (SN) persistente o ad una componente proliferativa (9-11).

### 6.2 Modalità terapeutiche

#### 6.2.1 Steroidi

L'affinamento diagnostico e l'adozione della terapia steroidea a forti dosi hanno capovolto la prognosi del LES

(da una mortalità di circa il 90% a 12 mesi dalla diagnosi (anni 50) ad una attuale sopravvivenza di almeno il 90% a 10 anni) (12).

I glicocorticoidi (prednisone o metilprednisolone) *per os* sono risultati in grado di controllare quadri medio-gravi di GN proliferativa lupica a dosi di 1-2 mg/kg per 4-8 settimane, mentre dosi inferiori sono inefficaci (13). Tuttavia, queste dosi per periodi prolungati espongono al rischio di complicanze e non evitano il peggioramento della funzione renale nel 20-30% dei pazienti (14, 15).

Lo steroide a boli ev (0.5-1 g per 3 giorni consecutivi) è risultato in grado di controllare quadri severi di GN lupica e di sintomi extrarenali in trials non controllati (nCT) (16-18) e in almeno uno controllato (19). Non ci sono evidenze certe di una maggiore efficacia rispetto ad alte dosi di steroide *per os*, ma c'è un forte razionale a favore di una più efficace azione immunodepressiva e di una minore tossicità, ed esiste un largo consenso sull'osservazione di un effetto più rapido (20, 21). Solo raramente sono stati riportati effetti collaterali severi del bolo ev, che possono essere minimizzati dall'infusione lenta e per via periferica (22).

#### 6.2.2 Ciclofosfamide (CYCLO) e azatioprina(AZA)

La superiorità dell'associazione con immunodepressori (CYCLO e AZA) nei confronti dello steroide da solo nel migliorare la prognosi renale, con buon controllo della malattia e risparmio del cortisone, era risultata controversa nei trials controllati e randomizzati (RCT) precedenti gli anni '80 (23-25), ma è stata dimostrata in seguito in SC del NIH (26-29) e riconfermata da due meta-analisi (30, 31). Tuttavia, l'evoluzione in IRC terminale, per quanto contenuta è ancora presente (dal 48% degli anni '50-60 al 20% circa dei decenni '70-'80 e '80-'90 (3, 33-35) anche nei pazienti trattati con questa associazione di farmaci.

Nonostante la CYCLO sia stata introdotta in alternativa all'AZA fin dalla metà degli anni '80, il confronto tra l'efficacia dei due farmaci, a parità di steroide associato, rimane controverso anche a causa della variabilità di protocolli impiegati. La CYCLO è un immunodepressore più potente dell'AZA e con maggiori effetti collaterali (36-38). Tuttavia se in termini di infezioni, di oncogenesi e di sterilità, la maggior tossicità della CYCLO è stata confermata, la sua efficacia sull'evoluzione della GN lupica soprattutto in quadri severi, dimostrata da molti nCT (22, 32, 39-43), non è risultata superiore a quella dell'AZA in RCT (27-29) né nelle due metanalisi (30,31). Dalla prima di queste si ricava, anzi, l'impressione di una maggiore efficacia dell'AZA. Ancora recentemente, l'AZA è stata riproposta come efficace per il controllo di forme proliferative non evolute (20, 32, 44, 45). In ogni caso gli schemi più diffusi in fase iniziale e nelle forme più aggressive prevedono l'uso della CYCLO *per os* alle dosi di 2 mg/kg senza superare i 150 mg/die I risultati più favorevoli con

la CYCLO sono stati ottenuti con la terapia a boli ev di 0.7-1 g/m<sup>2</sup>, che dall'NIH vengono suggeriti con cadenza mensile per 3-6 mesi e poi trimestrale fino a 1-5 anni. La CYCLO ev è risultata superiore allo steroide ev e agli altri schemi terapeutici nell'andamento funzionale delle forme proliferative e l'associazione delle due terapie a boli la più efficace, ma gravata da maggiori effetti collaterali (46).

L'indicazione ad una immunodepressione precoce e in grado di ottenere una remissione entro i primi 24 mesi di trattamento (proteinuria < 1 g/24 h e Cr < 1.4 mg/dL) deriva dalla dimostrazione che un quadro istopatologico evoluto in senso sclerotico e la persistenza di proteinuria in range nefrosico e di valori di creatinina >1.4 mg/dL sono fattori di rischio per la progressione (3, 47, 48) in associazione ad altri fattori noti quali la classe istologica, il sesso, la razza, l'età, l'ipertensione (3, 49, 50).

Una terapia sequenziale viene oggi proposta da molti autori (20, 51, 52) con l'obiettivo di "migliorare l'indice terapeutico del trattamento di induzione e ridurre al minimo la terapia di mantenimento" (53). Particolare attenzione richiede la fase di passaggio di riduzione dello steroide che deve essere rapida ma prudente per evitare remissioni incomplete o precoci riacutizzazioni (20, 54).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial multicentrico prospettico: Euro Lupus Nephritis Trial (ELNT). Si tratta di uno studio randomizzato disegnato per comparare due regimi di CYCLO ev (alto e basso dosaggio) nell'induzione della remissione della nefrite lupica proliferativa. Il primo regime (alto dosaggio) prevedeva l'impiego di 6 boli mensili più due boli trimestrali a dosi incrementate, in accordo con la conta leucocitaria. Il secondo regime (basso dosaggio) prevedeva 6 boli bisettimanali di 500 mg (una dose cumulativa di 3 g). Per entrambi la terapia di mantenimento veniva effettuata con AZA. I risultati del trial hanno indicato: 1) non c'è sostanziale differenza tra i due regimi con CYCLO; 2) la cinetica della risposta iniziale non differisce tra i due gruppi; 3) la probabilità cumulativa di raggiungere la remissione è simile. Questi dati suggeriscono che una dose cumulativa bassa (3 g in totale) di CYCLO e.v. consente di raggiungere buoni risultati (55). Riguardo alla modalità di somministrazione della CYCLO, il bolo e.v. di 500 mg può essere somministrato con eccellente tolleranza immediata se l'infusione viene praticata lentamente (30 minuti) senza necessità di antiemetici o di idratazione forzata con considerevole riduzione dei costi e della tossicità dose-dipendente a lungo termine (56).

#### Raccomandazioni generali (B)

- Inquadrare correttamente la GN lupica per non ipertattare le forme lievi con buona risposta a basse dosi di farmaci e i quadri ad elevata sclerosi con scarse probabilità di risposta favorevole.
- Trattare precocemente e con protocolli aggressivi le forme severe quali le GN proliferative con deficit fun-

zionale e quadro istologico ad elevato indice di attività, per ottenere una remissione rapida, ridurre i rischi di progressione e diminuire le dosi di farmaci in modo tempestivo.

- Utilizzare protocolli leggeri nelle GN stabili o con progressione lenta, sedimento urinario inattivo, elevato indice di cronicità in modo di risparmiare lo steroide.
- Trattare gli altri fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa e la dislipemia.

#### Raccomandazioni specifiche per le diverse classi (A, B, C)

##### • Classi I e II

- La Classe I e la II-A mesangiale non richiedono terapia per il rene, ma solo per il quadro sistemico (B).
- La Classe II-B se accompagnata da proteinuria >1g, sedimento urinario attivo e segni di attività umorale e sistemica, viene in genere trattata con steroide a dosi medie (B).

##### • Classi III e IV (forme proliferative)

- Steroide *per os* a breve durata come il prednisone non >1mg/Kg/die per 4-8 settimane (A) (dose unica al mattino per favorire il ritmo circadiano del cortisolo endogeno).
- Steroide ev, 0.5 - 1 g die per 3 giorni consecutivi con infusione della durata non < 30 min in una via periferica, seguito da dosi orali variabili da 0.5-1 mg/kg/die (B).
- Immunodepressori associati precocemente (A).
- CYCLO nei casi di particolare gravità clinica e istologica, per os 2 mg/kg/die (non oltre 3-6 mesi), o ev 0.7-1 g ogni 21-30 giorni (B) per 6 mesi monitorizzando la conta leucocitaria.
- AZA (1-2 mg/kg) nei casi meno severi per il consolidamento ed il mantenimento della remissione.
- Steroide ridotto di 5-10 mg/kg/ogni 2 settimane fino a 0.2-0.4 mg/kg/die entro 6 mesi dalla fase di attacco, passando progressivamente alla somministrazione a giorni alterni (C).
- AZA per 6-12 mesi nei pazienti con tossicità da CYCLO o, secondo alcuni autori, in tutti gli schemi prolungati, eventualmente dopo un trattamento iniziale con CYCLO *per os* o ev a boli trimestrali per uno - due anni (C).

##### • Classe V (glomerulonefrite membranosa)

- In assenza di sindrome nefrosica dosi basse di steroide per controllare il quadro sistemico.
- In presenza di sindrome nefrosica steroide 0.5-1 mg/kg per 2 mesi e poi a scalare.
- In assenza di risposta associazione con immunodepressori.
- In presenza di quadro istologico di proliferazione o di compromissione della funzione protocolli più aggressivi tipo quelli delle forme proliferative.

### 6.2.3 Ciclosporina

La ciclosporina (Cya) alle dosi di 4-5 mg/kg/die in associazione allo steroide, si è dimostrata efficace nel controllare la sindrome nefrosica, con risparmio di steroide, nei pazienti steroide-resistenti o con tossicità da steroide in SnC (57-59) e SC in confronto con lo steroide solo (60), con i limiti di una risposta limitata al periodo di terapia e gli effetti collaterali noti, compreso il danno renale dose-dipendente. Più recentemente, anche sulla base di evidenze sperimentali (61) è stata impiegata nelle forme proliferative, dimostrando un buon controllo dell'attività della malattia e delle lesioni istopatologiche in un nCT (62, 63) e in un RCT nel LES pediatrico, in cui è risultata una efficacia equivalente alla CYCLO, ma con migliori risultati sulla crescita (64). La Cya può essere indicata in alternativa ai farmaci convenzionali, associata allo steroide nella GN membranosa pura con sindrome nefrosica. Il deficit funzionale del rene, l'ipertensione arteriosa ed il danno interstiziale limitano l'uso della Cya a dosi non maggiori di 4-5 mg/kg/die, monitorando i dosaggi ematici (65-68).

### 6.2.4 Altre terapie

Altri immunodepressori (clorambucile, metotrexate) sono risultati efficaci in associazione allo steroide in SnC nella membranosa (69).

Gli antimalarici idrossiclorochina e cloroquina: utilizzati prevalentemente nelle fasi quiescenti del LES non renale (70, 71) non sono stati oggetto di studi rilevanti nel LES renale.

L'indicazione all'uso di immunoglobuline ev ad alte dosi è controversa. Segnalazioni aneddotiche hanno dimostrato una utilità in LES con severa piastrinopenia (72, 73). Altri schemi terapeutici stanno valutando il potenziale della ciclofosfamide a dosi mieloablativi, seguite dal trapianto di cellule staminali o ancora di alte dosi di ciclofosfamide associate a dosi ridotte di fludarabina, pur con numerose complicanze infettive (74).

Manipolazioni immunologiche consentite dalla disponibilità di anticorpi monoclonali umanizzati (tra cui anti-CD40L) e dalla tecnologia del DNA ricombinante migliorano l'andamento a breve della GN proliferativa ma con frequenti eventi trombotici (75, 76).

#### Raccomandazioni (B)

- La CYA può essere indicata, in alternativa ai farmaci convenzionali, associata allo steroide nella GN membranosa pura con sindrome nefrosica.
- Il deficit funzionale del rene, l'ipertensione arteriosa ed il danno interstiziale limitano l'uso della CYA, che va usata a dosi non > a 4-5 mg/kg/die, monitorando i dosaggi ematici.
- Non esistono dati sufficienti, in letteratura, per raccomandare l'uso di altri farmaci.

### 6.2.5 Terapia aggiuntiva nei casi particolarmente severi

#### 6.2.5.1 Plasmaferesi

La plasmaferesi (PE) è stata utilizzata con successo nel LES con severa aggressione renale e sistemica (77-79), ma la sua efficacia non è risultata superiore ai protocolli aggressivi di associazioni di steroide con CYCLO in SC condotti in LES di media gravità (80) e in pazienti con GN proliferativa diffusa (81-83). Anche l'uso sincronizzato con immunodepressori in base alla teoria stimolazione-deplezione (84) è risultato di efficacia non superiore ma di maggiore tossicità (80). Il rischio infettivo, non superiore in studi controllati che valutavano l'associazione con CYCLO *per os* (85), risulta invece maggiore in SC che confrontano trattamenti con CYCLO ev (86). Tuttavia, secondo alcuni autori (C), la PE rimane una possibilità da considerare nel LES con severa aggressione sistemica, specie se neurologica, e nelle forme con anemia emolitica microangiopatica e microangiopatia trombotica, associate ad anticorpi antifosfolipidi o PTT (87, 88). È suggerito lo schema con ritmo trisettimanale di scambi di 2.5-3 litri per applicazione a seconda del peso corporeo sostituendo con salina + albumina (89). Non esistono ancora elementi sufficienti di valutazione per fotoferesi e immunoassorbimento (90, 91).

#### 6.2.5.2 Micofenolato mofetile (MMF)

Immunodepressore ad azione selettiva sulla proliferazione linfocitaria, dopo l'esperienza positiva nei trapianti e sulla base dei risultati sperimentali, è stato utilizzato per controllare la nefrite lupica in forme resistenti alla ciclofosfamide ed alla ciclosporina (92-94). Un recente studio controllato sulla GN proliferativa diffusa ha dimostrato, usando 2 g/die per 12 mesi in associazione allo steroide, risultati favorevoli a breve termine sovrapponibili ad uno schema sequenziale di prednisone + CYCLO seguito da AZA (95). Altre osservazioni, pur confermando l'efficacia del farmaco, in forme di nefrite lupica di media gravità, criticano lo studio precedente per la scarsa durata del follow-up e l'esclusione dei casi a quadro clinico severo. Inoltre, dopo un periodo di osservazione più protratto, circa la metà dei pazienti presentava una recidiva (96, 97). In conclusione il MMF può rappresentare un'alternativa agli schemi convenzionali o nell'impossibilità di attuarli, anche in associazione alla ciclosporina, negli schemi di induzione della remissione, o all'azatioprina nelle fasi di mantenimento (98, 99).

### 6.2.6 Trattamento delle riacutizzazioni

Per superare i limiti di definizioni che potrebbero includere fluttuazioni transitorie o di scarso significato, è

stato proposto di definire per la **riacutizzazione** i seguenti criteri (100):

- 1) Aumento della creatinina di oltre il 30% dei valori precedenti in 2 successivi controlli;
- 2) Raddoppio della proteinuria in un paziente nefrosico;
- 3) Aumento della proteinuria di almeno 2 g in un paziente non nefrosico.

È controverso il significato predittivo di acuzie di un aumento degli indici sierologici, quali anti-DNA(> 25%), che in alcuni studi precede di qualche settimana riacutizzazioni renali o extra (101). Le riacutizzazioni sono il principale fattore di rischio per la progressione del danno renale e l'incremento dello steroide a 30 mg/die è in grado di prevenire solo le acuzie minori extrarenali. Di fronte ad una riacutizzazione, adottare brevi cicli di steroidi ev piuttosto che un prolungato incremento della terapia steroidea *per os* e rivalutare lo schema terapeutico di base, eventualmente riprendendo un ciclo di immunodepressori (102).

### 6.3 Sospensione della terapia

È possibile sospendere con cautela il trattamento anche nei pazienti con GN proliferativa. Considerare con cautela la sospensione completa dello steroide dopo terapia protratta, se in remissione clinico-laboratoristica da almeno 2-3 anni, con attenta monitoraggio (103).

#### Raccomandazioni (B, C)

- Riservare la plasmaferesi a casi selezionati di particolare gravità specie in presenza di microangiopatia trombotica e di compromissione neurologica (C).
- Di fronte ad una riacutizzazione, adottare breve ciclo di steroidi e. v. piuttosto che un prolungato incremento della terapia steroidea *per os* (B) e rivalutare lo schema terapeutico di base, eventualmente riassociando un ciclo di immunodepressori (C).
- Considerare la sospensione dello steroide dopo mantenimento protratto, in presenza di remissione clinico-laboratoristica da almeno 2-3 anni, con attenta monitoraggio (B).

### 6.4 Trattamento degli anticorpi antifosfolipidi (APA)

Sono presenti nel 5-20% dei LES (104-106); se persistenti, si possono associare a trombosi/piastrinopenia come nei casi idiopatici (107). Non si negativizzano in risposta alla terapia immunosoppressiva e richiedono terapia con antiaggreganti o anticoagulanti in presenza di episodi tromboembolici recidivanti (108). È utile mantenere l'INR intorno a 2-2.5. In genere nel LES le forme più severe della sindrome idiopatica (tali da configurare la cosiddetta "sindrome catastrofica") sono rare (109-112).

#### Raccomandazioni (A, B, C)

- Non trattare gli APA transitori (C).
- Usare gli antiaggreganti piastrinici in presenza di APA persistenti (C) e non intensificare la terapia immunodepressiva per negativizzarli (B).
- Trattare con dicumarolici i pazienti con APA e complicanze tromboemboliche pregresse (A).

### 6.5 Terapia d'appoggio

La terapia ormonale sostitutiva, potenzialmente a rischio di riacuzie ma efficace per l'osteopenia, può essere presa in cauta considerazione in menopausa in forme del tutto quiescenti (113, 114). L'osteopenia è una grave complicanza da steroidi, accentuata, nel LES, dalla frequente menopausa precoce (fratture nel 30-50% dei casi trattati con alte dosi e densità ossea ridotta con dosi terapeutiche anche di soli 5-7.5 mg/die per oltre 6 mesi; il depauperamento osseo – soprattutto alla colonna vertebrale – è del 10-20% all'inizio del trattamento e dell'ordine del 2% annuo). Valutare, oltre alle norme generali, apporto di calcio e vitamina D (115).

Trattare aggressivamente l'ipertensione arteriosa e l'iperlipidemia per minimizzare il danno aterosclerotico ed utilizzare basse dosi di aspirina per la prevenzione primaria. La preservazione della funzione gonadica con manipolazione ormonale durante la terapia citotossica è in corso di valutazione (116).

## Bibliografia

1. Cockwell P. Systemic Lupus erythematosus. *BMJ* 1997; 314 (7076): 292-5.
2. Ponticelli C, Banfi G. Systemic Lupus erythematosus (Clinical). In: *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press 1992; Vol. 1 p 646.
3. Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.
4. Wallace DJ. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Lupus Erythematosus*. Baltimore: Williams and Wilkins 1996, pag 627.
5. Adler S, Cohen AH, Glasscock RJ. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM ed. *The kidney Philadelphia*, Saunders, 1996, pag.149.
6. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Lupus nephritis: Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ eds. *Renal Diseases, classification and Atlas of glomerular diseases*. In: New York: Igaku-Shoin, 1995; pag.151.
7. Balow JE, Austin HA 3 rd, Muenz LR. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 491-5.
8. Wernick RM, Smith DL, Houghton DC, et al. Reliability of

- histologic scoring for lupus nephritis: a community-based evaluation. *Ann Intern Med* 1993; 119: 805-11.
9. Kashgarian M. Nephrology forum: Lupus nephritis: lessons from path lab. *Kidney Int* 1994; 45: 928-38.
  10. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of Lupus nephritis. *Ann Rev Med* 1994; 45: 525-37.
  11. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe Lupus nephritis: contributions of clinical and historical data. *Kidney Int* 1994; 45 : 544-50.
  12. Schroeder JO, Euler HH. Recognition and management of systemic lupus. *Drugs* 1997; 54: 422-34.
  13. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 537-50.
  14. Rubin IA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 1985; 216: 87-98.
  15. Pollak VE, Kant KS, Hariharan S. Diffuse and focal proliferative Lupus nephritis: treatment approaches and results. *Nephron* 1991; 59: 177-93.
  16. Ponticelli C, Zucchelli P, Banfi G, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis by intravenous high-dose methylprednisolone. *Q J Med* 1982; 31: 16-24.
  17. Kimberly RP. Pulse methylprednisolone in SLE. *Clinics Rheumatic Dis* 1982; 8: 267-78.
  18. Bertoni M, Brugnolo F, Bertoni E, Salvadori M, Romagnani S, Emmi L. Long term efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone pulses in active lupus nephritis. A 21-month prospective study. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 82-6.
  19. Liebling MR, McLaughlin K, Boonsue S, Kasdin J, Barnett EV. Monthly pulses of methylprednisolone in SLE nephritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 543-8.
  20. Ponticelli C, Zucchelli P, Moroni G, Cagnoli L, Banfi G, Pasquali S. Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1987; 28: 263-71.
  21. Austin HA, Boumpas DT. Treatment of Lupus nephritis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 527-35.
  22. Ponticelli C. Current treatment recommendations for Lupus nephritis. *Drugs* 1990; 40: 19-30.
  23. Hahn BH, Kantor OS, Osterland CK. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus: report of a prospective controlled trial in 24 patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 597-605.
  24. Donadio JV, Holley VE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Progressive lupus glomerulonephritis: treatment with prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 484-94.
  25. Stejnbock M, Steward A, Diamond H, Kaplan D. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus: a controlled trial. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 639-45.
  26. Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD. Alternative mode of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 728-36.
  27. Austin HA, III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-9.
  28. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone alone. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-50.
  29. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone with two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 2: 741-5.
  30. Felson T, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1528-33.
  31. Bansal VK, Beto JA. Treatment of Lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 193-9.
  32. Cameron JS. What is the role of long-term cytotoxic agents in the treatment of lupus nephritis. *J Nephrol* 1993; 4: 172-6.
  33. Gisnel (Gruppo Italiano per la nefrite lupica). Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 473-9.
  34. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42: 71-8.
  35. Conlon PJ, Fisher CA, Levesque MC, et al. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996; 46: 170-5.
  36. Donadio JV, Glassock RJ. Immunosuppressive drug therapy in Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 239-50.
  37. Demattos A, Olyaei AJ, Bennet WM. Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 631-7.
  38. Suthanthiran M, Morris RE, Strom TB. Immunosuppressants: cellular mechanisms of action. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 159-72.
  39. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunological effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1423-31.
  40. Levey AS, Lang SP, Corwin HL, et al. Progression and remission of renal disease in Lupus Nephritis Collaborative study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 114-23.
  41. Belmont HM, Storch M, Buyon J, Abramson S. New York University/Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis. *Lupus* 1994; 4: 104-8.
  42. Martinelli R, Pereira LJ, Santos ES, Rocha H. Clinical effects of intermittent, intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1996; 74: 313-7.
  43. Appel GB. Cyclophosphamide therapy of severe Lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 72-876.
  44. van den Wall B, Berden JH, Erksen RH, de Glas V, Hagen EC. Therapy of proliferative lupus glomerulonephritis: a prospective trial in the Netherlands. *Neth J Med* 1994; 45: 280-4.
  45. de Glas-Vos JW, Krediet RT, Weening JJ, Arisz L. Treatment of proliferative lupus nephritis with methylprednisolone pulse therapy and oral azathioprine. *Neth J Med* 1995; 46: 4-14.
  46. Mok CC, Ho CT, Siu YP, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 256-64.
  47. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with Lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ;125 : 549-57.
  48. Esdaile JM, Jodeph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2046-51.
  49. Fraenkel L, Mackenzie T, Joseph L, Kashgarian M, Hayslett JP, Esdaile JM. Response to treatment as a predictor of long-term outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2052-7.
  50. Neumann K, Wallace DJ, Azen C, et al. Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 47-55.
  51. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 1997; 51: 1188-95.
  52. Chan TM, Li FK, Wong KL, Chan KW, Cheng IK. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. *Nephron* 1995; 71: 321-7.
  53. D'cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in Lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 275-82.
  54. Ponticelli C. Treatment of Lupus nephritis - the advantages of a

- flexible approach. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2057-9.
55. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. The Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31.
  56. Houssiau FA, Jadoul M. Cytotoxic therapy of lupus nephritis: recent developments. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 955-7.
  57. Stratta P, Canavese C, Santi S, Ciccone G, Rosso S. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001 18; 358 (9281): 586-7.
  58. Doria A, Piccoli A, Vesco P, et al. Therapy of Lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Inteme (Paris)* 1994; 145: 307-11.
  59. Favre H, Miescher PA, Huang YP, Chatelangat F, Mihatsch MJ. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989; 9S1: 57-60.
  60. Radhakrishnan J, Kunis CL, D'agati V, Appel GB. Cyclosporine treatment of Lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 147-54.
  61. Radhakrishnan J, Valeri A, Kunis C, Appel GB. Use of cyclosporin in Lupus nephritis. *Contrib Nephrol* 1995; 114: 59-72.
  62. Balletta M, Sabella D, Magri P, et al. Cyclosporin plus steroid versus steroid alone in the treatment of lupus nephritis. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 129-30.
  63. Bergijk EC, Baelde HJ, de Heer E, Bruijn JA. Prevention of glomerulosclerosis by early cyclosporin treatment of experimental lupus nephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 1663-73.
  64. Tam LS, Li EK, Leung CB, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q J Med.* 1998; 91: 573-80.
  65. Dostal C, Tesar V, Rychlick I, et al. Effect of 1 year cyclosporin treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998; 7: 29-36.
  66. Fu LW, Yang LY, Chen WP, Lin CY. Clinical efficacy of cyclosporin a neoral in the treatment of pediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 217-21.
  67. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 681-6.
  68. Tam L, Li E, Lui S, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q J Med* 1998; 91: 573-8.
  69. Walz Leblanc BA, Dagenais P, Urowitz MB, Gladman DD. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 836-8.
  70. Nayak V, Esdaile JM. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5S1: S23-7.
  71. Tsakonas F, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7: 80-8.
  72. Winder A, Molad Y, Ostfeld I, Kenet G, Pinkhas J, Sidi Y. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of two cases. *J Rheumatol* 1993; 20: 495-8.
  73. De Vita S, Ferraccioli GF, Di Poi E, Bartoli E, Bombardieri S. High dose intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: clinical relevance and personal experience. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (suppl 15): S85-92.
  74. Boumpas DT. Lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 6) S55-7.
  75. Gescuk BD, Davis JC. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 515-21.
  76. Davis JC Jr, Austin H III, Boumpas D, et al. A pilot study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus associated glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 335-43.
  77. Clark WF, Lindsay RM, Cattran DC, Chodirker WB, Barnes CC, Linton AL. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: a pilot study. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 171-4.
  78. Jones JV, Robinson MF, Parciany RK, Layter LF, Mcleod B. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effects on immune complexes and antibodies to DNA. *Arthritis Rheum* 1984; 24: 1113-20.
  79. Euler HH, Schroeder JO. Plasmapheresis for Lupus nephritis. *Lupus Plasmapheresis Study Group. N Engl J Med* 1992; 327: 1028.
  80. Wei N, Huston DP, Lawley TJ, et al. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1: 17-21.
  81. Lewis E, Lachin J. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Primary outcomes in the controlled trial of plasmapheresis (PPI) in severe lupus nephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 208-12.
  82. Lewis E, Hynsicker G, Shy-Ping IAM, Romde R, Lachin JM. For the Lupusnephritis Collaborative Study Group. A controlled trial of plasmapheresis in severe Lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 13739.
  83. Schroeder JO, Euler HH, Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 107: 344-6.
  84. Schroeder JO, Schwab U, Zeuner R, Fastenrath S, Euler HH. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S325.
  85. Pohl MA, Lan SP, Bert T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative study Group. *Ann Intern Med* 1991; 114: 924-9.
  86. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 414-20.
  87. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 69: 795-815.
  88. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lammle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999; 81: 8-13.
  89. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Treatment protocols of the Lupus nephritis- Collaborative study of plasmapheresis in severe Lupus nephritis. *Apheresis* 1990; 301-7.
  90. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, et al. Prospective randomized trial of two different immunoadsorbents in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998; 11: 495-501.
  91. Rook AH, Wolfe JT. Role of extracorporeal photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, autoimmune disease, and allograft rejection *J Clin Apheresis* 1994; 9: 28-30.
  92. Zoja C, Benigni A, Noris M, et al. Mycophenolate mofetil combined with a cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 653-63.
  93. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 318-22.
  94. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833-9.
  95. Karassa FB, Isenberg DA. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 382-3.
  96. Fu YF, Liu GL. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001; 55 (4): 318-21.
  97. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
  98. Falk RJ. Treatment of lupus nephritis-a work in progress. *N Engl J Med* 2000; 19; 343: 1182-3.
  99. Bulman PM, Hunder G. New approaches for treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1095-6.
  100. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C.

- "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in Lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 2047-53.
101. Neumann M. Severe exacerbation of lupus nephritis and its management. *ANNA J* 1994; 21: 158-60.
  102. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus* 1998; 7: 635-8.
  103. Ponticelli C, Moroni G, Banfi G. Discontinuation of therapy in diffuse proliferative. Lupus nephritis. *Am J Med* 1988; 85: 275.
  104. Greco PT, Conti-Kelly AM, Ijdo J. Impact of the antiphospholipid syndrome: a critical coagulation disorders in women. <http://www.medscape.com/Medscape/womens.health/1997/v02.n01/w2>.
  105. Vianna JL, Haga HJ, Tripathi P, Cerveza R, Khamashta MA, Hughes GRV. Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 160-1.
  106. Finazzi G. The Italian Registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica* 1997; 82: 101-5.
  107. Moroni G, La Marchesina U, Banfi G, et al. Cardiac abnormalities in patients with long-term lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1995; 43: 20-8.
  108. Stratta P, Canavese C, Ferrero S, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Renal Failure* 1999; 21: 49-61.
  109. Stratta P, Canavese C, Ferrero S, Grill A, Schinco PC, Montaruli B. Failure of the war to the knife against antiphospholipid antibodies by conventional immunosuppressive therapy in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1996; 46: 356.
  110. Stratta P, Canavese C, Ferrero S, Grill A, Piccoli G. Guidelines for looking of the antiphospholipid in system Lupus erythematosus. *Nephron* 1997; 76: 400-5.
  111. Wahl DG, Bounameaux H, De Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med* 2000 10; 160: 2042-8.
  112. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BI, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
  113. Sanchez-Guerrero J, Karlson Ew, Liang Mh, Hunter Dj, Speizer Fe, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 40: 804-8.
  114. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 831-7.
  115. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 342-6.
  116. Buckley L. Preventing corticosteroid-induced osteoporosis. <http://www.medscape.com/quadrant/HospitalMedicine/1997/v33>.

## Sezione 7. La terapia delle vasculiti ANCA-associate

### 7.1 Introduzione

Sotto il termine di vasculiti ANCA-associate s'intendono le sindromi vasculitiche primarie, in cui si riscontrano comunemente in circolo i cosiddetti autoanticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) (1-3).

Fanno parte di questa categoria di vasculiti necrotizzanti la granulomatosi di Wegener (GW), la sindrome di Churg-Strauss (CS), la poliangerite microscopica (MPA) precedentemente nota come poliarterite microscopica e la glomerulonefrite necrotizzante (extracapillare) *pauci-immune* idiopatica (ICNGN), attualmente considerata una forma di vasculite (MPA) limitata al rene (3).

Tutte queste malattie sono caratterizzate generalmente dallo stesso quadro clinico-istologico a livello renale e più precisamente, dal punto di vista clinico, da un'insufficienza renale rapidamente progressiva e, da quello istologico, da una glomerulonefrite necrotizzante focale con proliferazione extracapillare in assenza (o in presenza di scarsi) depositi d'immunoglobuline ("pauci-immune") (1, 2).

### 7.2 Terapia

Pur non essendo disponibili dati ricavabili da trial con-

trollati e randomizzati (RCTs), esiste una buona evidenza scientifica che supporta l'uso dei corticosteroidi, in associazione generalmente con immunosoppressori, nella terapia delle vasculiti ANCA-associate (4-6).

Più controverse rimangono le problematiche relative agli schemi terapeutici e, in particolare, alla durata, posologia, modalità e vie di somministrazione dei farmaci (7).

Nella terapia delle vasculiti ANCA-associate si possono distinguere sostanzialmente tre fasi:

1. Fase di terapia d'induzione della remissione clinica;
2. Fase di terapia di mantenimento della remissione stessa.
3. Terapia dell'eventuale recidiva.

Altri parametri da considerare sono la severità e l'estensione della patologia. Ad esempio, la presenza di Granulomatosi di Wegener, di coinvolgimento renale o di emorragie polmonari richiede approcci differenti (8).

Andrà poi considerata nei casi più severi (con glomerulonefrite rapidamente progressiva e/o con altre manifestazioni d'organo gravi) l'opportunità di una terapia aggiuntiva.

Sono infine in corso studi che dovranno valutare l'efficacia di approcci terapeutici diversi da quelli finora in uso.

#### 7.2.1 Terapia d'induzione della remissione

L'associazione prednisone (o equivalenti) e ciclofosfamide orale è in grado d'indurre una remissione clinica in circa l'80% (70-90%) dei casi (4-7).

I pochi studi disponibili (generalmente non RCTs) hanno evidenziato una superiorità dell'associazione corticosteroidi e ciclofosfamide rispetto ai soli corticosteroidi, anche se sono ben documentati casi di una buona risposta terapeutica ai soli steroidi (soprattutto nei casi meno severi) (5, 6).

Il dettaglio sul dosaggio, i cicli e la durata della terapia è variabile. Un approccio usato comunemente prevede l'impiego di prednisolone al dosaggio di 1 mg/kg/die (fino ad un massimo di 80 mg/die ridotto a 10 mg/die entro tre mesi) (9).

I boli endovenosi mensili (oppure ogni tre settimane) di ciclofosfamide (il cui rationale è quello di ridurre la dose cumulativa del farmaco e quindi dei suoi effetti collaterali, in particolare la cistite emorragica grazie all'idratazione e.v. e all'uso del MESNA, a parità di efficacia terapeutica) si sono rivelati, nella maggior parte degli studi eseguiti (in parte RCTs), equivalenti alla ciclofosfamide giornaliera orale nell'indurre la remissione clinica con meno effetti collaterali. La maggior parte degli studi concorda però anche su una minor efficacia della ciclofosfamide a boli nel mantenere la remissione (maggiore incidenza di ricadute a medio-lungo termine) (10-25).

Il dosaggio indicato dalla maggior parte degli autori è di 2 mg/kg/die (aggiustato per età e funzione renale) per tre mesi, mantenendo la conta leucocitaria al di sopra di 4000/mm<sup>3</sup> (26).

Nei casi di compromissione renale alla presentazione della patologia (creatininemia > 5.6 mg/dL) sarebbe opportuno aggiungere boli e.v. di metilprednisolone al dosaggio di 15 mg/kg (fino ad un massimo di 1 g) per tre giorni o, in alternativa, iniziare un ciclo di 7 sedute di plasma-exchange (tre litri a seduta). L'uso di immunoglobuline e.v. in questa fase non ha supporti concreti in letteratura (8).

Allo scopo di ricercare alternative meno tossiche alla ciclofosfamide, sono stati condotti alcuni studi "aperti" non controllati sull'efficacia del methotrexate nell'indurre la remissione clinica in casi generalmente non severi di granulomatosi di Wegener (per lo più senza nefropatia). In questi studi il methotrexate si è rivelato efficace nell'indurre la remissione clinica in circa il 60-70% dei casi. Considerando però il suo aumentato rischio di tossicità in presenza d'insufficienza renale, è poco probabile ipotizzarne un suo utilizzo routinario nei casi di vasculite con interessamento renale (27-29).

Non esistono sufficienti dati in letteratura per stabilire l'eventuale ruolo di altri farmaci quali la ciclosporina, altri immunosoppressori (es. micofenolato mofetile, l'etoposide, leflunomide, deossispergualina), le immunoglobuline endovena ad alte dosi, gli anticorpi monoclonali anti-linfociti, nell'induzione della remissione nelle vasculiti ANCA-associate (30-33).

Il cotrimossazolo non sembra avere un ruolo nella terapia delle forme generalizzate di granulomatosi di

Wegener, se non come adiuvante della terapia tradizionale, e andrebbe riservato alle forme loco-regionali (34, 35).

#### Raccomandazioni (A, B, C)

- La terapia iniziale comprende l'associazione prednisolone per os (1 mg/kg/die) e ciclofosfamide orale (2 mg/kg/die) o per boli endovenosi (mensili o ogni tre settimane) (15 mg/kg). Nei casi con grave insufficienza renale e/o nei pazienti più anziani è opportuno ridurre il dosaggio della ciclofosfamide per evitare leucopenie marcate (vedi appendice a pag. S39) (A).
- Pazienti selezionati (con quadri clinici meno severi e/o con controindicazioni all'uso dei farmaci immunosoppressori) possono trarre giovamento da una terapia a base di soli steroidi (C).
- Lo steroide va mantenuto a questo dosaggio nelle prime 3-4 settimane e successivamente gradualmente ridotto fino ad una dose di mantenimento (circa 0.25 mg/kg) nel giro di due-tre mesi (B).
- La ciclofosfamide orale va mantenuta allo stesso dosaggio o eventualmente ridotta o temporaneamente sospesa se i globuli bianchi scendono rispettivamente al di sotto dei 4.000/mm<sup>3</sup>. Le stesse linee guida vanno osservate per la ciclofosfamide a boli endovenosi (B).
- Nei casi di compromissione severa della funzione renale già all'esordio è utile aggiungere un ciclo di tre boli di metilprednisolone o un ciclo di sedute di plasma-exchange (C).
- Non è possibile fare raccomandazioni per quel che riguarda l'ottimale durata della terapia. Generalmente, con l'approccio terapeutico sopra descritto, una remissione clinica è raggiunta in circa 3-6 mesi nella stragrande maggioranza dei casi.

#### 7.2.2 Terapia di mantenimento della remissione

La scelta della terapia di mantenimento deve bilanciare il rischio di ricorrenza della patologia (che oscilla tra il 25 ed il 50% dopo i primi 3-5 anni) e la tossicità della terapia (8).

Schemi terapeutici, a base di steroidi e ciclofosfamide, della durata di un anno almeno dalla raggiunta remissione clinica, hanno dimostrato un'elevata efficacia, ma sono gravati da numerosi e importanti effetti collaterali, in particolare infezioni e neoplasie (soprattutto vescicali) (6, 13).

Schemi di durata inferiore o utilizzanti farmaci alternativi e potenzialmente meno tossici (azatioprina), introdotti al posto della ciclofosfamide dopo 3-6 mesi, sono stati utilizzati da alcuni gruppi ma, non sono disponibili studi che ne paragonino l'efficacia allo schema classico (4, 5, 7, 11-13).

Un possibile approccio è quello di sostituire la ciclofosfamide con azatioprina dopo i primi 3-6 mesi di trattamento e di ridurre il dosaggio del prednisolone a livelli molto bassi fino a sospenderlo completamente (9). Al momento non è chiaro se sia utile mantenere la terapia

con azatioprina oltre i 18-24 mesi nel ridurre il rischio di recidive. Un'alternativa all'azatioprina prevede l'utilizzo del metotrexate (36), sebbene questo farmaco sia controindicato se la creatinemia è superiore a 2 mg/dL o micofenolato mofetile (MMF) considerando la sua bassa tossicità, sebbene i dati su questo farmaco siano forniti da uno studio pilota che richiede conferme da trial randomizzati e controllati (37).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial controllato (Cycazarem), in cui l'azatioprina si è rivelata altrettanto efficace della ciclofosfamide nel mantenere la remissione clinica nelle vasculiti ANCA-associate. Considerato il miglior profilo di tollerabilità della azatioprina nei confronti della ciclofosfamide, la prima dovrebbe essere preferita come terapia di mantenimento della remissione (26).

In uno studio controllato e randomizzato il cotrimossazolo si è dimostrato efficace nel ridurre le recidive (soprattutto a carico delle vie respiratorie) (35).

#### **Raccomandazioni (B, C)**

- Una terapia di almeno un anno con steroidi e immunosoppressori sembra appropriata nella maggior parte dei casi ma i pro e contro di una prolungata immunosoppressione va valutata caso per caso (B).
- Per la riduzione degli effetti collaterali può essere utile sostituire la ciclofosfamide con azatioprina o, dove la funzione renale lo consenta, metotrexate (B).
- Utile l'aggiunta di MMF anche se tuttora i dati a disposizione richiedono ulteriori conferme (C).

### **7.2.3 Gestione delle recidive**

Il paziente con vasculite richiede, nel follow-up a lungo termine, controlli a cadenza trimestrale nella ricerca di segni precoci di recidiva. Numerose evidenze indicano che il paziente è suscettibile alla recidiva se gli ANCA ricompaiono dopo la remissione o se il titolo permane elevato (38, 39).

Il trattamento della recidiva dipende dalla gravità e dal tempo intercorso dalla remissione. La scelta del trattamento, quindi, potrà variare da un semplice incremento del dosaggio di corticosteroidi, fino alla ripresa di un secondo ciclo completo di terapia con corticosteroidi e ciclofosfamide.

È di fondamentale importanza distinguere il danno tissutale dovuto alla riattivazione della vasculite da quelli dovuti alla tossicità del trattamento o ad altre noxae. Un utile strumento di valutazione clinica del danno acuto è fornito dal Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) basato su un punteggio in grado di stabilire l'attività della patologia dovuta esclusivamente alla vasculite (40). Questo score può essere utilizzato per monitorare il paziente, valutare la risposta alla terapia e valutare la presenza di recidive.

### **7.2.4 Terapia adiuvante nei casi più severi**

Sostanzialmente due forme di terapia adiuvante sono state diffusamente utilizzate nelle glomerulonefriti rapidamente progressive "pauci-immuni" (associate o meno a vasculite sistemica): la plasmateresi e i boli di metilprednisolone (7).

Diversi studi retrospettivi non controllati hanno suggerito un'efficacia della plasmateresi come terapia adiuvante nelle glomerulonefriti necrotizzanti "pauci-immuni".

Tali risultati non sono stati confermati in quattro su cinque dei RCTs finora pubblicati (in media da un minimo di sei ad oltre 19 sedute in 4-8 settimane) e l'unico trial che ha dimostrato una superiorità della plasmateresi sulla terapia tradizionale constava di soli 14 pazienti. Anche una meta-analisi di due studi controllati randomizzati per un totale di 140 pazienti affetti da MPA o CS, di cui 32 con glomerulonefrite, non ha dimostrato una maggior efficacia dell'associazione plasmateresi più terapia classica rispetto alla sola terapia classica (14, 15, 41-43). In due dei trial sopra menzionati un beneficio è stato dimostrato solo per le forme più severe (dialisi-dipendenti o con creatinemia > 800 µmol/L). Da sottolineare che in nessuno di questi due trial sono stati utilizzati boli endovenosi di metilprednisolone.

In diversi studi, in genere retrospettivi e non controllati, l'aggiunta dei boli di metilprednisolone alla terapia tradizionale, si è dimostrata superiore alla sola terapia con steroidi orali e immunosoppressori (60-70% di miglioramenti della funzione renale vs 11-25% nei casi più severi di glomerulonefrite rapidamente progressiva).

In studi non controllati la plasmateresi e i boli cortisonici si sono dimostrati di pari efficacia. Numerosi gruppi hanno associato entrambe le modalità terapeutiche per cui è impossibile se una delle due sia più efficace.

La plasmateresi è decisamente più costosa dei boli cortisonici e gravata di effetti collaterali maggiori (44-52).

### **7.2.5 Approcci terapeutici ancora in fase di sperimentazione**

Recentemente risultati preliminari promettenti sono stati ottenuti con agenti anti-TNFα, con la deplezione linfocitaria o con farmaci immunosoppressori alternativi (53-56) che però richiedono ulteriori valutazioni.

#### **Raccomandazioni (B, C)**

- Nelle forme più severe di glomerulonefrite necrotizzante "pauci-immune" boli e.v. di metilprednisolone (1 bolo da 0.5-1 g per tre giorni consecutivi o a giorni alterni per un totale di tre boli) andrebbero associati alla terapia tradizionale (B).
- In caso di mancata risposta può essere giustificato associare un ciclo di plasmateresi (8-10 sedute in 4-8 settimane basandosi sul titolo degli ANCA e sulla risposta clinica) (C).

## Bibliografia

1. D'Amico G, Sinico RA, Ferrario F. Renal Vasculitits. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl 9): S69-74.
2. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
3. Jennette CJ, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1993; 37: 187-92.
4. Briedigkeit L, Ulmer M, Rheinold-Keller E, et al. (Therapy of Wegener's granulomatosis. Experiences with conventional and stage-adjusted treatment in 111 patients over 24 years). *Z Gesamte Inn Med* 1993; 48: 183-9.
5. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-63.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
7. Rasmussen N, Jayne DRW, Abramowicz D, et al. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (S1): S29-34.
8. Savage COS ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60: 1614-27.
9. Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553-8.
10. Genereau T, Lortholary O, Leclercq P, et al. Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 959-62.
11. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
12. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-9.
13. Westman KW, Bigren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-52.
14. Guillevin L, Cevalles R, Durand-Gasselin B, et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148: 198-204.
15. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 208-15.
16. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 17-28.
17. Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med* 1997; 90: 401-9.
18. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1290-7.
19. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2187-98.
20. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143: 405-16.
21. Rondeau E, Kourilsky O, Peraldi MN, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in crescentic glomerulonephritis: safety and effectiveness. *Ren Fail* 1993; 15: 495-501.
22. Koldingsnes W, Gran JT, Omdal R, et al. Wegener's granulomatosis: long-term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 659-64.
23. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *JASN* 1996; 7: 33-9.
24. Reinhold-Keller E, de Groot K, Rudert H, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 919-24.
25. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1835-44.
26. Jayne D, Rasmussen N. European collaborative trials in vasculitis: EUVAS-updates and latest results. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 13-5.
27. de Groot K, Muhler M, Rheinold-Keller E, et al. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998; 25: 492-5.
28. de Groot K, Rheinold-Keller E, Tatsis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-61.
29. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1322-9.
30. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2074-6.
31. Pedersen RS, Bistrup C. Etoposide: more effective and less bone-marrow toxic than standard immunosuppressive therapy in systemic vasculitis? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1121-3.
32. Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1150-3.
33. Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *Q J Med* 1996; 89: 903-12.
34. Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Q J Med* 1996; 89: 15-23.
35. Stegeman CA, Cohen-Tervaert JWC, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335 (1): 16-20.
36. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, et al. An analysis of 42 Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisolone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 608-13.
37. Nowack R, Gobel, Kloock P, Hergesell O, Andrassy K, Van Der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *JASN* 1999; 10: 1965-1971.
38. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lookwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med* 1995; 88: 127-33.
39. Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during longterm follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*

- 1991; 6: 689-94
40. Bacon PA. Assessment for prognostication in vasculitis: assessment of disease activity and damage as a tool for clinical decision-making in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 120 (suppl 1): S23-5.
41. Bolton WK, Sturgill BC. Methylprednisolone therapy for acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1989; 9: 368-75.
42. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Longterm follow-up after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991; 18: 567-74.
43. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1638-45.
44. Lhote F, Guillevin L, Leon A, et al. Complications of plasma exchange in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis and the contribution of adjuvant immunosuppressive therapy: a randomized trial in 72 patients. *Artif Organs* 1988; 12: 27-33.
45. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40: 757-63.
46. Rife G, Chalopin JM, Zech P, et al. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337: 263-7.
47. Stevens ME, Bone JM. Follow-up prednisolone dosage in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis successfully treated with pulse methylprednisolone or plasma exchange. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985; 21: 594-9.
48. Bruns FJ, Adler S, Raley DS, et al. Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1989; 86: 400-6.
49. De Glas-Vos JW, Krediet RT, Arisz L. Methylprednisolone pulse therapy in rapidly progressive glomerulonephritis. *Neth J Med* 1991; 38: 96-103.
50. Jeffrey RF, Gardner DS, More IA, et al. Crescentic glomerulonephritis: experience of a single unit over a five year period. *Scott Med J* 1992; 37: 175-8.
51. Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, et al. Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1989; 31: 190-7.
52. Rondeau E, Kourilsky O, Peraldi MN, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in crescentic glomerulonephritis: safety and effectiveness. *Ren Fail* 1993; 15: 495-501.
53. Karkar AM, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumour necrosis factor-alpha. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 518-24.
54. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1149-54.
55. Both AD, Almond MK, Jayne DR, et al. for the Pan-Thames Renal Research Group. Out come of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-84.
56. Booth AD, Jefferson HJ, Jayne DR, et al. Safety and efficacy of TNF-alpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 559 (letter).

## Sezione 8. La terapia della crioglobulinemia mista HCV-associata

### 8.1 Introduzione

La crioglobulinemia mista essenziale (CME) è una sindrome caratterizzata clinicamente da vasculite sistemica con porpora, astenia, artralgie e, dal punto di vista laboratoristico, dalla presenza di crioglobuline circolanti, in assenza di malattie sottostanti.

L'analisi immunochimica delle crioglobuline (proteine che precipitano reversibilmente con il freddo) rivela la presenza di almeno due immunoglobuline, un'immunoglobulina in genere monoclonale (IgMk) con attività reumatoide e delle IgG policlonali (crioglobuline di tipo II).

Negli ultimi anni, con l'identificazione del virus C dell'epatite, si è chiarita l'eziologia della stragrande maggioranza (circa il 90% nelle casistiche italiane) dei casi di CM prima definiti essenziali e che ora sono definiti più correttamente HCV-associati.

L'interessamento renale, presente in circa la metà dei casi, è costituito da una glomerulonefrite membranoproliferativa con alcune caratteristiche peculiari quali la presenza di "trombi" endoluminali, una massiva infiltrazione di monociti-macrofagi e depositi glomerulari di crioglobu-

line (glomerulonefrite crioglobulinemica) (1).

La presentazione clinica è eterogenea con casi con sindrome nefritica e/o insufficienza renale acuta, sindrome nefrosica, anomalie urinarie isolate (1).

La prognosi della glomerulonefrite crioglobulinemica è variabile. Circa un terzo dei pazienti va incontro ad una remissione parziale o completa, mentre la maggior parte dei restanti casi ha un decorso lentamente progressivo che può essere complicato da riacutizzazioni periodiche (1-3). Va segnalato che molti pazienti decedono prima dello sviluppo di insufficienza renale avanzata a causa di complicazioni cardiovascolari (3).

### 8.2 Terapia

#### 8.2.1

Prima della recente scoperta del virus C quale agente eziologico della maggior parte dei casi di CME, i cortisonici, spesso in associazione con immunosoppressori (soprattutto ciclofosfamide), erano utilizzati come terapia (di scelta) della glomerulonefrite crioglobulinemica, benché i dati relativi ad una loro efficacia provenissero solo da studi retrospettivi non controllati (1-5).

### 8.2.2

Nei casi più severi, con sindrome nefritica e/o insufficienza renale acuta o sindrome nefrosica resistente alla terapia, la plasmateresi (cicli variabili con 3-238 sedute) e/o i boli cortisonici, a volte associati alla ciclofosfamide, si sono dimostrati in studi non controllati efficaci nel migliorare la funzione renale nel 55-87% dei casi (1, 2, 4, 6-10).

### 8.2.3

La scoperta del virus C quale agente eziologico della CME ha sollevato preoccupazioni sulla possibilità di un aumento della replicazione virale, con conseguente peggioramento dell'epatopatia, indotta dalla terapia cortisonica e immunosoppressiva, rivoluzionando l'approccio terapeutico della CME con l'introduzione dei farmaci antivirali e in particolare dell'interferone alfa. Va comunque sottolineato che non sono disponibili in Letteratura dati sull'argomento.

### 8.2.4

Sia studi non controllati sia trials controllati randomizzati (RCTs) hanno dimostrato un'efficacia dell'interferone alfa (in genere tre milioni di U x tre volte/settimana per sei mesi), a volte associato a corticosteroidi, nell'indurre un miglioramento delle manifestazioni cliniche (porpora e artralgie) e immunologiche (criocrito) in circa il 60-70% dei pazienti con CM (11-26). In un RCT si è dimostrata anche una significativa riduzione della creatinemia ma non della proteinuria (20); in un altro studio non controllato si è invece dimostrata una riduzione della proteinuria senza però un significativo miglioramento della funzione renale (16). In studi non controllati, l'interferone è risultato efficace nell'indurre una remissione clinica, sia in termini di funzione renale sia in termini di riduzione della proteinuria (15, 17, 19, 21, 22, 24).

### 8.2.5

L'efficacia della terapia con interferone sembra legata alla sua attività antivirale, in quanto il miglioramento clinico si correla alla clearance del virus (20).

### 8.2.6

La stragrande maggioranza dei pazienti recidiva nel giro di pochi mesi dopo la sospensione del trattamento (20).

### 8.2.7

Non esistono sufficienti dati in Letteratura sull'utilizzo di altri farmaci antivirali (per es. ribavirina) da soli o in

associazione per il trattamento della glomerulonefrite crioglobulinemica (27, 28). È probabile che, in analogia a quanto dimostrato per i pazienti con epatite C senza malattia crioglobulinemica, l'associazione di interferone e ribavirina possa aumentare la percentuale di pazienti "responders". Similmente, non esistono dati relativi all'efficacia nei pazienti crioglobulinemici dei nuovi preparati "pegilati" di interferone.

### 8.2.8

Casi di glomerulonefrite crioglobulinemica non responsivi alla terapia con interferone hanno apparentemente risposto alla terapia immunosoppressiva senza peggioramento (a breve termine) dell'epatopatia (19, 25).

#### Raccomandazioni (C)

- Tutti i pazienti con epatite cronica C sono potenziali candidati al trattamento antivirale indipendentemente dalla presenza o meno di crioglobulinemia. Per la terapia dell'epatopatia si rimanda alle linee guida delle Società Scientifiche Epatologiche.
- Nelle forme di glomerulonefrite crioglobulinemica con modeste anomalie urinarie (proteinuria < 1 g/die) senza tendenza evolutiva (funzione renale normale), può essere sufficiente la sola osservazione clinica e/o la terapia necessaria per il controllo delle manifestazioni extra-renali. In particolare va raccomandata una terapia antiipertensiva precoce ed intensiva.
- Nelle forme non rapidamente evolutive di glomerulonefrite crioglobulinemica (proteinuria 1-3 g/die) può essere indicato un ciclo di terapia con interferone alfa (3 MU x tre volte a settimana s.c.) di 6-12 mesi, eventualmente associato a ribavirina. Il dosaggio ottimale e la durata della terapia con interferone rimangono comunque ancora da stabilire.
- In alcuni pazienti piccole dosi orali di prednisone o equivalenti (< 15 mg/die) sono necessarie per il controllo delle manifestazioni extra-renali della malattia.
- Nelle forme acute/rapidamente evolutive (spesso caratterizzate istologicamente da "trombi" endoluminali e/o dalla presenza di vasculite intrarenale) e/o con sindrome nefrosica, il trattamento iniziale prevede l'utilizzo di boli cortisonici (1 bolo di metilprednisolone da 0.5-1 g x tre giorni consecutivi o a giorni alterni, tre boli in totale) associato o meno a un ciclo di plasmateresi (8-10 sedute in 4-8 settimane basandosi sul criocrito e sulla risposta clinica), o di plasmateresi a cascata e seguiti da prednisone orale (0.5 mg/kg) per un mese con successiva graduale riduzione.
- Il dosaggio e la durata ottimale della terapia cortisonica rimangono da stabilire.
- Non esistono dati in Letteratura sull'efficacia di un ciclo con interferone (e/o ribavirina) nel mantenere una remissione clinica così indotta o sulla sua capacità di

evitare eventuali peggioramenti dell'epatopatia.

- In caso di mancata risposta alle terapie sopra riportate, o nella necessità di dover ridurre le dosi di steroidi,

può essere indicato un ciclo con ciclofosfamide (C) (1.5-2 mg/kg/die *per os* per 6-8 settimane oppure 0.5 - 1g/m<sup>2</sup> e.v. ogni 2-4 settimane).

## Bibliografia

1. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, et al. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989; 35: 1004-14.
2. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, et al. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-24.
3. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.
4. De Vecchi A, Montagnino G, Pozzi C, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. *Clin Nephrol* 1983; 19: 221-7.
5. Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, et al. Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 798-800.
6. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al. Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 1986; 43: 246-53.
7. L'Abbate A, Maggiore Q, Caccamo A, et al. Long term effects of cryoapheresis and cytostatic treatment in essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs* 1985; 8 (suppl 2): S19-22.
8. Schena FP, Manno C, Dimonte D, et al. Plasma-exchange in the treatment of cryoglobulinemia. *Ric Clin Lab* 1983; 13: 133-40.
9. Sinico RA, Fornasieri A, Fiorini G, et al. Plasma exchange in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. Long-term follow-up. *Int J Artif Organs* 1985; 2: 15-8.
10. Valbonesi M, Montani F, Mosconi L, et al. Plasmapheresis and cytotoxic drugs for mixed cryoglobulinemia. *Haematologia (Budap)* 1984; 17: 341-51.
11. Cohen P, Nguyen QT, Deby P, et al. Treatment of mixed cryoglobulinemia with recombinant interferon alpha and adjuvant therapies. A prospective study on 20 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147 (2): 81-6.
12. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood* 1994; 84: 3336-43.
13. Durand JM, Cacoub P, Lunet-Fabiani F, et al. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25: 1115-7.
14. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon alfa-2b in mixed Cryoglobulinaemia: a controlled crossover trial. *Gut* 1993; 34 (2 suppl): S144-5.
15. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132-6.
16. Gilli P, Stabellini N, Storari A, et al. Effect of human leukocyte alpha interferon on cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 526-8.
17. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700-4.
18. Komatsuda A, Imai H, Wakui H, et al. Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. *Intern Med* 1996; 35: 529-33.
19. Migliaresi S, Tirri G. Interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (suppl 13): S175-80.
20. Millan Mon A, Chahin J, Romero F, et al. Mixed cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis, and chronic hepatitis C. Sequential treatment with immunosuppressors and interferon. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 34-5.
21. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-6.
22. Morosetti M, Sciarra G, Meloni C, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C: effects of interferon-alpha therapy on clinical outcome and histological pattern. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 532-4.
23. Moses PL, Krawitt EL, Asiz W, et al. Renal failure associated with hepatitis C virus infection. Improvement in renal function after treatment with interferon-alpha. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 443-6.
24. Roithinger FX, Allinger S, Kirchgatterer A, et al. A lethal course of chronic hepatitis C, glomerulonephritis, and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1006-8.
25. Sarac E, Bastacky S, Johnson JP. Response to high-dose interferon-alpha after failure of standard therapy in MPGN associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 113-5.
26. Treichel U, Wandel E, Gerken G, et al. HCV-associated cryoglobulinemia presenting with vasculitis, hepatitis, and glomerulonephritis - a therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1168-71.
27. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon-alpha. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 67-9.
28. Lopes E, Lopes LV, Silva AE. Mixed cryoglobulinemia and membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1996; 125: 781-2.

## Appendice

### Ciclofosfamide/Azatioprina

- 1) Dose massima 150-200 mg/die.
- 2) Arrotondare la dose ai 25 mg più vicini (per es. per

125 mg/die, 100 e 150 mg a gg alterni).

3) Per i pazienti al di sopra dei 60 anni, ridurre la dose del 25% e per quelli al di sopra dei 75 anni del 50%. Con creatinemia > 2-3 mg/dL ridurre la dose del 25%.

4) I pazienti che non tollerano inizialmente il farmaco *per os* possono ricevere il 75% della dose orale endovena

5) Monitorare l'emocromo settimanalmente nel primo mese, ogni due settimane nel secondo mese e quindi mensilmente.

### Boli di ciclofosfamide

Dosaggio massimo 1.2 g per bolo.

#### Riduzione del dosaggio in base all'età e alla funzione renale

Età (anni)	Creatinina (umol/L)	
	150-300	300-500
< 60	15 mg/kg/bolo	12.5 mg/kg/bolo
> 60 and < 70	12.5 " " "	10 " " "
> 70	10 " " "	7.5 " " "

### Leucopenia

1) Sospendere il farmaco se la conta dei GB scende al di sotto di 4.000 e/o i linfociti al disotto di 500. Riprendere

con una dose ridotta di 25 mg rispetto al dosaggio iniziale.

2) Se la leucopenia è severa (GB inferiori a 1.000) e/o prolungata (maggiore di 2 settimane) ricominciare con una dose di 50 mg/die, aumentando settimanalmente il dosaggio se la conta dei GB lo permette.

3) In caso di rapida riduzione dei GB (< 6.000 o riduzione > 2.000 rispetto alla conta precedente) ricontrollare il dato nel giro di una settimana ed eventualmente ridurre il dosaggio del 25%.

### Prednisolone

1) Arrotondare la dose ai 5 mg più vicini al di sopra dei 20 mg, ed ai più vicini 2.5 al sotto dei 20 mg.

2) Singola dose giornaliera al mattino a stomaco pieno.

### Profilassi

1) Per ulcera peptica (sucralfato, ranitidina o omeprazolo)

2) Per osteoporosi (supplementi di calcio e vit. D).

3) Nelle prime settimane di terapia e comunque in caso di leuco/linfopenia raccomandabile profilassi anti-fungina (fluconazolo) e anti-*pneumocistis carinii* (trimetropin/sulfametossazolo).

## Sezione 9. La terapia delle nefropatie secondarie a discrasia plasmacellulare

### 9.1 Definizioni e inquadramento

#### 9.1.1 Discrasia plasmacellulare

Il termine discrasia plasmacellulare comprende un numero di malattie caratterizzate dall'espansione di un singolo clone di plasmacelle e dei loro immediati precursori, le cellule B attivate. Il risultato di questa proliferazione è un'alterazione qualitativa e quantitativa nella sintesi delle immunoglobuline, con produzione di un singolo tipo di immunoglobulina intera e/o frammenti di immunoglobulina, tutti antigenicamente simili (proteina M) (1).

Sono discrasie plasmacellulari: il mieloma multiplo, la gammopatia monoclonale di significato indeterminato, la macroglobulinemia di Waldenstrom, quest'ultima di più raro riscontro nella pratica clinica nefrologica.

#### 9.1.2 Nefropatie secondarie a discrasia plasmacellulare

Le malattie renali osservate in corso di discrasia plasmacellulare possono essere:

- a) Direttamente correlate alla discrasia plasmacellulare
- Da infiltrazione linfoplasmacellulare del parenchima renale.

- Da catene leggere: per escrezione (myeloma cast nephropathy) deposizione (AL-amiloidosi; light chain deposition disease)

b) Correlate ad alterazioni metaboliche e/o fattori precipitanti

- disidratazione
- ipercalcemia
- uso/abuso di FANS
- nefrocalcinosi
- deposizione di urati

Raramente si assiste ad una infiltrazione diretta del tessuto renale da parte delle plasmacelle monoclonali mentre le lesioni da escrezione o deposizione di catene leggere sono le nefropatie che più frequentemente complicano il decorso delle discrasie plasmacellulari. Le catene leggere libere monoclonali, in particolare la regione variabile, giocano infatti un ruolo fondamentale nella patogenesi del danno renale (2).

### 9.2 Amiloidosi AL

Il termine di amiloidosi comprende un gruppo eterogeneo di processi patologici caratterizzati dalla deposizione

extracellulare di materiale proteinaceo fibrillare in vari tessuti ed organi (3). Quando la proteina fibrillare deriva dalla regione variabile della catena leggera, di solito di tipo lambda si parla di amiloidosi AL (4). Le indagini immunoistochimiche ultrastrutturali rappresentano un elemento chiave nella tipizzazione dei depositi amiloidei.

L'amiloidosi AL può complicare il decorso delle discrasie plasmacellulari, in particolare del mieloma multiplo. Circa il 10-15% dei pazienti affetti da mieloma multiplo presenta amiloidosi AL mentre nel 20% circa dei pazienti con amiloidosi AL si associa il mieloma multiplo. Resta pertanto un 80% di pazienti in cui la malattia viene definita primaria. In realtà la presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, anche se a bassi livelli, è identificabile in oltre il 90% di questi pazienti (5-7). Il quadro renale di presentazione è più spesso quello della sindrome nefrosica presente in oltre il 50% dei casi.

### 9.2.1 Terapia patogenetica

L'obiettivo terapeutico principale è l'eliminazione del clone plasmacellulare produttore la proteina patogena.

#### 9.2.1.1 Trapianto di cellule staminali

Il tentativo di eradicare il clone mediante chemioterapia ad alte dosi ed autotrapianto di cellule staminali periferiche si va delineando come la terapia d'elezione nei pazienti con amiloidosi AL candidabili. Nel lavoro di Comenzo et al (8) su 25 pazienti trattati, 17 sono sopravvissuti per più di 12 mesi e 11 di questi hanno dimostrato un miglioramento del coinvolgimento di organi legato alla deposizione di amiloide. La soppressione del clone era ottenuta nel 62% dei pazienti. Questa terapia si dimostra quindi *efficace*, anche se va sottolineata la percentuale di mortalità nei primi 3 mesi post-trapianto dovuta alla tossicità della chemioterapia stessa. Lo studio prima citato riporta una mortalità precoce del 15%, mentre quella descritta da *altri autori raggiunge* il 43%. Sono considerati fattori prognostici negativi la contemporanea compromissione di più di 2 organi, la presenza di scompenso cardiaco, valori elevati di fosfatasi alcalina e un GFR <30 mL/min. È chiaro quindi che questa terapia va riservata a pazienti selezionati (9).

#### 9.2.1.2 Chemioterapia

Meglio documentata è l'esperienza relativa all'impiego di melphalan e prednisone nei pazienti con amiloidosi AL (10). Si discute sulla riduzione del dosaggio di melphalan in caso di insufficienza renale. I pochi studi di farmacocinetica non sono concordi nel sostenere l'aumentata mielotossicità del melphalan nei pazienti con deficit funzionale renale (11-13).

Gli studi controllati più recenti (10, 14, 15) mostrano una superiorità del trattamento con melphalan e prednisone rispetto alla colchicina, farmaco utilizzato nella prevenzione dell'amiloidosi AA da febbre mediterranea (16-19). Il trattamento con melphalan e prednisone consente di ottenere una risposta terapeutica, in termini di riduzione della proteinuria di almeno il 50%, in circa il 40% dei pazienti con indici funzionali renali normali. Il coinvolgimento cardiaco, poco sensibile al trattamento farmacologico, condiziona pesantemente la prognosi. La sopravvivenza media dei pazienti responder è 89.4 mesi mentre quella dei pazienti non-responder è 14.7 mesi.

#### 9.2.1.3 Altri schemi

Altri schemi di trattamento alchilante non hanno dimostrato sostanziali vantaggi rispetto al trattamento con melphalan e prednisone. In uno studio randomizzato comprendente 101 pazienti, non vi è alcuna differenza in termini di sopravvivenza e di percentuale di risposta tra la terapia standard melphalan e prednisone rispetto a un trattamento combinato con vincristina, carmustina, melphalan e ciclofosfamide. Il tempo medio di sopravvivenza è infatti 29 mesi per entrambi i gruppi (20). Una terapia con VAD (vincristina, adriamicina e desametasone) è stata utilizzata in un trial tedesco con risultati promettenti (21) (per dettagli su questo schema terapeutico vedi capitolo della terapia della Myeloma cast nephropathy). Nuovi approcci terapeutici prevedono l'uso di desametasone ad alte dosi (40 mg) nei giorni 1-4 ogni 21 giorni per un massimo di otto cicli. Nel lavoro di Palladini et al (22) su 35 pazienti trattati, 23 (35%) hanno risposto alla cura in un tempo mediano di 4 mesi (2-6) senza significativa tossicità. Questo schema potrebbe essere particolarmente utile quando fosse richiesta una particolare rapidità di risposta. Recentemente il desametasone ad alte dosi è stato combinato con il melphalan con risultati promettenti (miglioramento della funzione degli organi interessati nel 40% dei casi). Sono in fase di studio presso diversi Centri schemi terapeutici che prevedono l'uso di talidomide e chemioterapia tradizionale, immuno terapia e vaccinazioni idiotipiche (per quanto riguarda l'uso della talidomide vedi capitolo della terapia della Myeloma cast nephropathy).

Vanno anche segnalati altri trattamenti innovativi che in futuro potrebbero avere un ruolo nella terapia della amiloidosi AL. In uno studio pilota 8 pazienti sono stati trattati con una nuova antraciclina, la 4'-iodo-4'-deossidoxorubicina, che sembra interagire con le fibrille di amiloide promuovendone il riassorbimento (23). Cinque di questi pazienti dimostrarono un significativo miglioramento clinico. Il trattamento di altri 14 pazienti ha confermato l'effetto solubilizzante delle fibrille amiloidee esercitato da questo farmaco, ma ne ha anche rivelato i limiti dovuti alla breve durata della risposta (24).

### 9.2.2 Terapia sintomatica

In una patologia a prognosi così severa, in cui i risultati della chemioterapia vanno ancora ben definiti, è chiaro che la terapia sintomatica assume un ruolo importante. Questa comprende, specie nei pazienti con sindrome nefrosica, una dieta con restrizione sodica e apporto idrico limitato, un attento uso dei diuretici così da evitare una eccessiva contrazione volumetrica ed ipotensione, il trattamento con fattori a tipo vitamina kappa in caso di sindrome emorragica, l'uso di octotride in caso di diarrea.

### 9.2.3 Terapia sostitutiva della funzione renale

#### 9.2.3.1 Dialisi

La sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi AL in dialisi è sovrapponibile a quella dei pazienti con la stessa patologia, ma che non richiedono il trattamento dialitico (25-29). Il coinvolgimento cardiaco rappresenta il fattore prognostico che maggiormente influenza la prognosi del paziente amiloidotico in dialisi (28, 29).

Per quanto riguarda la scelta del tipo di trattamento sostitutivo, alcune complicanze come la difficoltà dell'accesso vascolare e l'ipotensione sono verosimilmente più frequenti in emodialisi, mentre l'incidenza delle infezioni batteriche, incluse le peritoniti, non sembra essere aumentata nei pazienti con amiloidosi in CAPD (25, 26). Per di più, quest'ultima tecnica potrebbe essere più adeguata poiché evita lo stress emodinamico dell'emodialisi intermittente, meglio preserva i livelli di emoglobina e non richiede accesso vascolare (30). In realtà vi è maggiore esperienza per quanto riguarda i pazienti trattati con emodialisi rispetto a quelli trattati con CAPD e non esistono studi prospettici di confronto.

#### 9.2.3.2 Trapianto

I pazienti con amiloidosi sottoposti a trapianto renale presentano una buona qualità di vita ed una sopravvivenza a 5 anni senza significative differenze per i due tipi di amiloidosi, AA e AL. Va segnalata un'elevata mortalità nei primi 3 mesi post-trapianto per complicanze infettive (31, 32). Dati recenti ottenuti da uno studio condotto su 83 pazienti sottoposti a trapianto renale per amiloidosi hanno comunque mostrato una ridotta sopravvivenza dei pazienti e dell'organo trapiantato a 3 anni rispetto a quanto osservabile in una popolazione trapiantata di rene per altre cause (33). La recidiva di amiloidosi nell'organo trapiantato si può verificare, ma raramente porta all'insufficienza d'organo, persino dopo 15 anni di follow-up (31).

### Raccomandazioni (B, C)

- Prima di intraprendere qualsiasi tipo di trattamento patogenetico andranno attentamente valutati: età del paziente, performance status, grado di interessamento cardiaco. Pazienti selezionati per età (< 60 anni), funzione cardiaca (frazione di eiezione > 50%), numero di organi coinvolti ((2), funzione renale (GFR > 40 mL/min) possono essere avviati al trapianto di midollo (C).
- Il trattamento chemioterapico standard prevede melphalan (0.15-0.25 mg/kg/die) e prednisone (0.8-1.5 mg/kg/die) per 4-6 giorni consecutivi da ripetere per almeno 6 cicli con periodi intervallari di 4-6 settimane prima di valutare la risposta terapeutica. Il dosaggio di melphalan va attentamente modulato sulla base del numero di leucociti osservato al nadir del ciclo precedente, tenendo conto del fatto che esistono variazioni nell'assorbimento gastrico di ciascun paziente, anche in considerazione del potenziale interessamento della parete gastrica da parte della sostanza amiloide (B). Nei pazienti con prospettiva di successivo trapianto di cellule staminali periferiche deve comunque essere considerato l'uso del VAD (vedi capitolo della terapia della Myeloma cast nephropathy).

### 9.3 Malattia da depositi di catene leggere (light chain deposition disease)

La deposizione tissutale di catene leggere monoclonali, più spesso di tipo kappa (circa nell'80% dei casi), con un aspetto ultrastrutturale puntiforme e granulare, prende il nome di malattia da depositi di catene leggere.

Circa nel 60% dei casi la malattia da depositi di catene leggere si associa al mieloma multiplo, talora alla gammapatia monoclonale di significato indeterminato, più raramente alle sindromi linfoproliferative (27).

Nel 15 % dei pazienti circa non è identificabile la proteina M (5, 33).

La terapia sembra scarsamente influenzare la malattia per cui la prognosi è solitamente infausta. Questa appare comunque influenzata dal grado di interessamento sistemico della malattia stessa e dalla severità della patologia ematologica di base, qualora sia presente (34-38).

#### 9.3.1 Terapia patogenetica

##### 9.3.1.1 Chemioterapia

Poiché la malattia è comunque causata dalla abnorme produzione di catene leggere da parte di un clone plasmacellulare, la chemioterapia sembra essere il trattamento razionale della malattia da depositi di catene leggere in presenza o meno di discrasia plasmacellulare associata (27).

Lo schema abitualmente impiegato è un trattamento

ciclico con melphalan o ciclofosfamide associati a prednisone. Anche schemi che prevedono l'uso di antracicline (VAD, VAMP) possono trovare indicazioni in questa patologia, specie in presenza di insufficienza renale a rapida evoluzione o di pazienti per i quali è prevedibile un successivo trapianto di cellule staminali autologhe (vedi capitolo della terapia della Myeloma cast nephropathy).

Nonostante la chemioterapia possa normalizzare la sintesi di immunoglobuline e migliorare la funzione renale, specie per valori di creatininemia inferiori a 4 mg/dL (39-41), la malattia da catene leggere appare altamente resistente alla terapia (42, 43). Alcune segnalazioni riportano comunque che una chemioterapia protratta, nel topo, possa rimuovere i depositi di immunoglobuline (44, 45) e ciò potrebbe indurre a protrarre la terapia per almeno 12-24 cicli, specie in presenza di importante coinvolgimento extrarenale.

Per quanto riguarda lo schema di chemioterapia da usare, al momento attuale, non ci sono dimostrazioni certe della superiorità di uno rispetto all'altro per cui, nell'ambito di quelli sopra riportati si può usare lo schema con cui si ha più consuetudine.

#### 9.3.1.2 Trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche potrà forse costituire, attraverso la sostituzione del clone patologico con cloni normali di cellule midollari, il trattamento di elezione di questa malattia. Anche se l'esperienza è ancora molto limitata, recentemente, Royer et al (46) hanno evidenziato in una casistica comprendente 11 pazienti (10 con mieloma multiplo) di cui 9 con malattia da depositi di catene leggere e 2 con malattia da depositi di catene leggere e pesanti (9 con insufficienza renale e 7 anche con interessamento extrarenale), che un trapianto di cellule staminali autologhe effettuato dopo una chemioterapia o una chemio-radioterapia, comportava buoni risultati in termini di riduzione della proteina monoclonale (osservata in tutti i pazienti con remissione completa in 3 casi) e di regressione dei danni renali (la funzione renale migliorava in 4 pazienti e la sindrome nefrosica regrediva nei 3 pazienti in cui era presente all'inizio) e di quelli extrarenali (cardiaci, epatici, neurologici).

#### 9.3.2 Terapia sostitutiva della funzione renale

##### 9.3.2.1 Dialisi

Il trattamento dialitico cronico viene utilizzato nei pazienti con malattia da depositi di catene leggere. Sono descritte sopravvivenze in dialisi anche superiori ai 9 anni (27).

##### 9.3.2.2 Trapianto

Le casistiche di pazienti affetti da malattia da depositi di

catene leggere, portatori di trapianto renale si stanno ampliando con buoni risultati. Le sopravvivenze riportate variano da 3 a 114 mesi (33, 34, 47).

#### Raccomandazioni

Per i pazienti con mieloma multiplo, vedi il trattamento del mieloma multiplo.

Per i pazienti senza evidenza di mieloma multiplo, è giustificato un tentativo terapeutico sempre secondo lo schema di trattamento del mieloma multiplo (C).

La terapia va comunque prolungata nel tempo (C).

#### 9.4 Nefropatia da mieloma (myeloma cast nephropathy)

Rappresenta la forma più tipica e frequente di danno renale da discrasia plasmacellulare e si associa costantemente al mieloma multiplo.

Il ruolo delle catene leggere nella patogenesi della nefropatia da mieloma è fondamentale, come suggerito dalla stretta relazione tra proteinuria di Bence-Jones e interessamento renale. Le catene leggere agirebbero con un meccanismo di tossicità diretta o di precipitazione intratubulare. Alcune ancora non identificate caratteristiche fisico-chimiche (punto isoelettrico, glicosilazione, grado di polimerizzazione ecc.) giustificano verosimilmente la variabilità nel potenziale nefrotossico (27).

Contribuiscono al danno renale anche alcune caratteristiche dell'ospite: uno stato di disidratazione, di ipercalcemia, l'uso di farmaci nefrotossici, complicanze infettive (7, 40, 43, 48-50).

Oltre il 50% dei pazienti con mieloma multiplo presenta segni di coinvolgimento renale durante il decorso della malattia (7). Due sono i principali quadri clinici di presentazione:

- Insufficienza renale lentamente progressiva (30-50% dei casi).

- Insufficienza renale acuta o rapidamente progressiva (8-20% dei casi) che si può sviluppare in un paziente con funzione renale normale oppure può complicare il decorso di una insufficienza renale cronica preesistente (2, 51, 52).

#### 9.4.1 Terapia patogenetica

##### 9.4.1.1 Chemioterapia

L'introduzione degli agenti alchilanti negli anni '60, in particolare l'associazione melphalan-prednisone, ha nettamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da mieloma multiplo, che è passata da 7 mesi a più di 2 anni (53). Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti con lo schema ciclofosfamide-prednisone (54, 55).

Dal 1970, l'impiego di nuovi farmaci come le antracicli-

ne e le nitrosuree, ha portato alla formulazione di nuovi protocolli polichemioterapici nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con la terapia convenzionale, melphalan-prednisone (53). Numerosi sono i protocolli utilizzati con diversi chemioterapici variamente associati (VAD: Vincristina, Adriamicina, Desametasone; ABCM: Adriamicina, Carmustina, Ciclofosfamide; VMCP: Vincristina, Melphalan, Ciclofosfamide, Prednisone). In tutte le più ampie e recenti meta-analisi (56-58), tuttavia, non sono emerse differenze significative in termini di risposta alla terapia (50% circa dei pazienti) e sopravvivenza del paziente stesso (29 mesi), tra polichemioterapia e terapia convenzionale. I cicli polichemioterapici sono quindi da riservare ai pazienti resistenti al melphalan-prednisone. Una terapia con VAD (sia nella modalità standard che in quella di infusione rapida) per la rapidità della sua azione sulla massa tumorale, per il fatto che i farmaci utilizzati non vengono eliminati per via renale e per il fatto che essi non alterano le cellule staminali emopoietiche, può essere considerato una scelta opportuna nei pazienti con insufficienza renale e che possono essere candidati ad un successivo trapianto autologo di cellule staminali. D'altro canto lo schema con melphalan e prednisone è certamente più comodo e meno costoso e può rappresentare il trattamento di scelta nei pazienti con funzione renale normale e non avviabili ad un programma di trapianto di cellule staminali.

#### 9.4.1.2 Trapianto di cellule staminali

I limiti della chemioterapia hanno chiaramente contribuito ad orientare l'attenzione verso nuove strategie terapeutiche come il trapianto di midollo, allogenico o autologo, una volta indotta la remissione. Il numero dei pazienti trattati e la durata del follow-up si va progressivamente estendendo (53, 59). Non c'è dubbio, comunque, che questa ipotesi terapeutica sia molto attrattiva e la sua applicazione in aumento sostanziale.

#### 9.4.1.3 La talidomide

È opportuno segnalare anche che studi recenti hanno dimostrato che la talidomide è un inibitore dell'angiogenesi e della sintesi del tumor necrosis factor e, nel 1998, al Congresso dell'American Society of Hematology sono stati presentati i risultati di uno studio comprendente 89 pazienti con mieloma avanzato, resistente a terapie multiple e al trapianto di midollo a cui è stata somministrata una dose quotidiana di 200-800 mg di questo farmaco. Lo studio ha dimostrato una riduzione della immunoglobulina monoclonale superiore al 50% nel 20% dei pazienti trattati ed una risposta inferiore nel 14% dei casi. Altri studi controllati hanno dimostrato l'efficacia della talidomide in circa il 30% dei pazienti affetti da mieloma refrattario (60-63). Usualmente la terapia inizia con 200 mg di farmaco

per os alla sera aumentando settimanalmente il dosaggio fino a raggiungere la massima tolleranza. La dose abitualmente tollerata dai pazienti è 150-400 mg/die. Gli effetti collaterali indesiderati, presenti soprattutto ai dosaggi più elevati, sono di tipo generale, neurologico e gastrointestinale. È possibile che l'associazione con cicli con desametasone possa aumentare ulteriormente le risposte favorevoli (64). Ad oggi la talidomide può rappresentare un farmaco utile nel trattamento del mieloma nei casi in cui la malattia sia risultata resistente ad altri tipi di terapia.

#### 9.4.2 Terapia sintomatica

Le manovre sintomatiche comprendono la correzione della disidratazione e dell'acidosi, come pure il trattamento dell'ipercalemia, delle infezioni e dell'iperuricemia.

La disidratazione è costantemente presente in questi pazienti e il ripristino di un corretto bilancio idrico è prioritario: 1-2 litri di soluzione salina nelle prime 2-4 ore e poi una ulteriore infusione di 2-4 litri con le opportune quantità di potassio e di bicarbonato (27).

Va ricordato che una rigorosa reidratazione e l'uso di mezzi di contrasto non-ionici, a bassa osmolarità, minimizzano il rischio di insufficienza renale da mezzo di contrasto (27) che, di per sé, è comunque bassa in assenza di stati di disidratazione o di cosomministrazione di farmaci nefrotossici. In genere, gli aminoglicosidi e gli antiinfiammatori non-steroidi dovrebbero essere evitati.

L'alcalinizzazione delle urine può prevenire o migliorare l'insufficienza renale nel ratto con rene da mieloma (65). Nell'uomo non esistono trials adeguati, tuttavia l'alcalinizzazione delle urine viene consigliata (66).

L'iperuricemia deve essere trattata con allopurinolo o, in caso di valori particolarmente elevati (> 12 mg/dL), con ossido di urato endovena (27).

L'ipercalemia fino a valori di 12 mg/dL è spesso trattata con successo con la sola chemioterapia oltre alla reidratazione. Valori al di sopra di 12 mg/dL sono da considerarsi emergenze. La furosemide, al dosaggio di 20-80 mg endovena ogni 6 ore, associata alla somministrazione di adeguate quantità di liquidi e di elettroliti per evitare la deplezione del volume extracellulare, incrementa l'escrezione di calcio (67), mentre l'uso contemporaneo di difosfonati inibisce l'attività osteoclastica (68). I bifosfonati sembrano essere efficaci nel ridurre l'incidenza di fratture spontanee anche nei pazienti che non hanno localizzazioni ossee (69).

#### 9.4.3 Terapia dell'insufficienza renale

Il coinvolgimento del rene nei pazienti affetti da mieloma multiplo peggiora nettamente la prognosi dimezzandone la sopravvivenza media (da 25-30 mesi per la popolazione con mieloma e normofunzione renale a 6-12 mesi per la popolazione con mieloma ed insufficienza renale).

#### 9.4.3.1 Terapia della fase acuta

In oltre il 50% dei pazienti con insufficienza renale acuta, il recupero della funzione renale può essere ottenuto dalle sole manovre sintomatiche unitamente alla chemioterapia (66, 70). Per i pazienti non responder con insufficienza renale severa, è stato proposto di associare alla terapia farmacologica la plasmaferesi per la sua capacità di rimuovere rapidamente grandi quantità di catene leggere. In letteratura sono riportati due soli trials controllati randomizzati su piccoli numeri di pazienti (1, 71) che hanno previsto l'uso della plasmaferesi. Tale trattamento sembra migliorare l'evoluzione della nefropatia da mieloma e la sopravvivenza del paziente. Simili risultati sono riferiti da altri studi pubblicati in letteratura, anche se non randomizzati (72).

Le infezioni sono il maggior rischio per i pazienti con mieloma, soprattutto nei primi 2 mesi dall'inizio della chemioterapia (73). Il rischio è aumentato in presenza di insufficienza renale (74). Di conseguenza, nella fase acuta, è preferibile l'emodialisi qualora vi sia la necessità del trattamento sostitutivo. Per i pazienti in cui la dialisi peritoneale sembra più appropriata come terapia cronica, è consigliabile l'inizio di tale metodica dopo 2 mesi dall'inizio della chemioterapia o dalla risoluzione della complicanza infettiva.

#### 9.4.3.2 Dialisi

Il 10-15% dei pazienti con mieloma multiplo raggiunge l'insufficienza renale cronica e richiede il trattamento sostitutivo (27). La sopravvivenza in dialisi è correlata alla frequenza e alla severità delle complicanze, in particolare le infezioni e le problematiche cardio-vascolari.

I criteri che guidano la scelta tra dialisi peritoneale ed emodialisi sono gli stessi che vengono applicati abitualmente per ogni paziente uremico. La sopravvivenza media in dialisi peritoneale è intorno ai 20 mesi con una incidenza di peritoniti di un episodio ogni 14 mesi (75-77).

#### 9.4.3.3 Trapianto

Il trapianto rappresenta una valida strategia terapeutica, ma solo in pazienti attentamente selezionati, senza segni

di attività della malattia ematologica di base. Almeno 10 casi sono riportati in letteratura ed alcuni di questi, la cui malattia era quiescente al momento del trapianto, presentano lunghe sopravvivenze (47).

#### Raccomandazioni (A, C)

- La terapia convenzionale (melphalan 0.2 mg/kg e prednisone 1.5 mg/kg per 4 giorni ogni mese) induce la remissione del mieloma in circa la metà dei pazienti. Il melphalan resta il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento del mieloma. La sua mielotossicità in caso di deficit funzionale renale non è da tutti condivisa; si consiglia comunque la riduzione del dosaggio nei soggetti con insufficienza renale. La risposta alla chemioterapia, che condiziona pesantemente la sopravvivenza del paziente stesso, viene abitualmente valutata dopo 6 cicli di trattamento (A).
- Altri schemi terapeutici, in particolare il VAD, sia nella modalità VAD standard (vincristina 0.4 mg/die e adriamicina 9 mg/m<sup>2</sup>/die in infusione continua per 4 giorni più desametasone 40 mg/die *per os* per gli stessi 4 giorni ogni 4 settimane), che nella modalità ad infusione rapida (vincristina 0.4 mg/die e adriamicina 9 mg/m<sup>2</sup>/die in infusione endovenosa della durata di 30 minuti ogni giorno per 4 giorni più desametasone 40 mg/die *per os* per gli stessi 4 giorni ogni 4 settimane), possono essere presi in considerazione; in caso di intolleranza o di non-risposta. Al VAD va associata una profilassi fungostatica, antibiotica ed anti H2.
- La chemioterapia ad alte dosi e il trapianto autologo di midollo sono indicati in pazienti selezionati per età, condizioni di performance e funzione renale conservata (C). Tutte le misure sintomatiche, per quanto non sempre supportate da studi randomizzati, hanno indubbiamente contribuito a migliorare l'andamento della nefropatia (C).
- L'uso della plasmaferesi sembra giustificato nei pazienti con severa insufficienza renale acuta. Si raccomandano almeno 5 sedute con scambi di circa 4 litri utilizzando albumina come liquido di sostituzione (C).

## Bibliografia

1. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175-80.
2. Fang LST. Light-chain nephropathy. *Kidney Int* 1985; 27: 582-92.
3. Kyle RA. Amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232: 507-8.
4. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232: 511-2.
5. Feiner HD. Pathology of dysproteidemia: Light-chain amyloidosis, non-amyloid immunoglobulin deposition disease, cryoglobulinemia syndromes, and macroglobulinemia of Waldstrom. *Hum Pathol* 1988; 19: 1225-72.
6. Gallo G, Picken M, Buxbaum J, Frangione B. The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. *Semin Hematol* 1989; 26: 234-45.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29-40.
8. Comenzo RL, Vosburg E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis.

- dosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998; 91: 3662-70.
9. Gertz MA, Lacy MQ, Gastinaud DA. Blood stem cell transplantation as therapy for Primary Systemic Amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 963-91.
  10. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-7.
  11. Choukroun G, Varet B, Grunfeld JP. Multiple myeloma. *Nephron* 1995; 70: 11-7.
  12. Cornwell GG III, Pajak JF, McIntyre OR, Kochwa S, Dosik H. Influence of renal failure on myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and leukemia Group B experience. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 475.
  13. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetics and toxicity study. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 947-52.
  14. Tan SJ, Pepsy MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 267-85.
  15. Skinner M, Anderson JJ, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis. A randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine alone. *Am J Med* 1996; 100: 290-2.
  16. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1992; 287: 1302.
  17. Livneh A, Zemzer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 206-14.
  18. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis: in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60: 418-22.
  19. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
  20. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, et al. Prospective randomized trial of standard melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan cyclophosphamide and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 262-7.
  21. Sezer O, Eucker J, Schmid P, et al. New therapeutic approaches in primary systemic amyloidosis. *Ann Hematol* 2000; 79: 1-6.
  22. Palladini G, Anesi E, Perfetti V. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 1044-6.
  23. Gianni L, Bellotti V, Gianni AM, Merlini G. New drug therapy of amyloidosis: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxidoxorubicin. *Blood* 1995; 86: 855-8.
  24. Merlini G, Anesi E, Garini P, et al. Treatment of AL amyloidosis with 4'-iodo-4'-deoxidoxorubicin: an update. *Blood* 1999; 93: 1112-3.
  25. Browning MJ, Banks RA, Harrison P, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in systemic amyloidosis and end-stage renal disease. *J R Soc Med* 1984; 77: 189-92.
  26. Martinez -Vea A, Garcia C, Carreras M, Revert L, Oliver JA. End-stage renal disease in systemic amyloidosis: Clinical course and outcome on dialysis. *Am J Nephrol* 1990; 10: 283-9.
  27. Zucchelli P, Pasquali S. Multiple myeloma and plasma cell dyscrasias In: Suki W N, Massry S G, eds. *Therapy of Renal Diseases & Related Disorders*. Kluwer, Dordrecht 1997; pp 529-39.
  28. Gertz MA, Kyle RA, O'Fallon WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2245-50.
  29. Moroni G, Banfi G, Montoli A, et al. Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: The experience in northern Italy. *Clin Nephrol* 1992; 38: 81-5.
  30. Rosansky SJ, Richards FW. Use of peritoneal dialysis in the treatment of patients with renal failure and paraproteinemia. *Am J Nephrol* 1985; 5: 361-5.
  31. Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P, et al. Fifteen years' experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. *Transplant Int* 1992; 5: 15-8.
  32. Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 1986; 42: 598-601.
  33. Bleyer AJ, Donaldson LA, McIntosh M, et al. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1152-61.
  34. Gallo G. Renal amyloid and nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition diseases. An overview and update. *J Nephrol* 1991; 3: 137-43.
  35. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 34-41.
  36. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, Tung M J, Still W JS. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293-9.
  37. Silver MM, Hearn SA, Ritchie S, et al. Renal and systemic kappa light chain deposits and their plasma cell origin identified by immunoelectron microscopy. *Am J Pathol* 1986; 122: 17-27.
  38. Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT, Hall PM, Valenzuela R, Vidt DG. Light chain nephropathy. *Am J Med* 1981; 71: 263-9.
  39. Cogne M, Preud'homme JL, Bauwens M, Touchard G, Ancontuzier P. Structure of a monoclonal kappa chain of the VK-IV subgroup chain deposition disease. *J Clin Invest* 1991; 87: 2188-90.
  40. Ganeval D, Cathomen M, Noel LH, Grunfeld JP. Kidney involvement in multiple myeloma and related disorders. *Contrib Nephrol* 1982; 33: 210-22.
  41. Ganeval D. Kidney involvement in light-chain deposition disease. In: Minetti L, D'Amico G, Ponticelli C, eds, *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Kluwer, Dordrecht, 1988; pp 221-8.
  42. Ganeval D, Noel LH, Preud'homme JL, Droz D, Grunfeld JP. Light-chain deposition disease: its relation with AL-type amyloidosis. *Kidney Int* 1984; 26: 1-9.
  43. Sanders PW, Herrera GA. Monoclonal immunoglobulin light chain-related renal disease. *Semin Nephrol* 1993; 13: 324-41.
  44. Mariette X, Clauvel JP, Brouet JC. Intensive therapy in AL amyloidosis and light chain deposition disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 553.
  45. Komatsuda A, Wakui H, Ohtani H, et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long term therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 86: 1-5.
  46. Royer B, Fernando JP, Martinez F, Etienne I, Ronco P, Brouet JC. High dose therapy (HDT) and autologous blood stem cell (ABSC) transplantation in patients with light-chain or light and heavy chain deposition disease. Presented at the Congress on Monoclonal gammopathies and the Kidney (abstr OC9). Potiers, France, March 22, 2001.
  47. Walker F, Bear RA. Renal transplantation in light chain myeloma. *Am J Nephrol* 1983; 3: 34-7.
  48. De Fronzo RA, Humphrey RL, Wright JR, Cooke CR. Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine* 1975; 54: 209-23.
  49. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine* 1980; 59: 380-92.
  50. Rota S, Mougnot B, Boudouin B, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine* 1987; 66: 126-37.
  51. De Fronzo RA, Coke CR, Wright JR, Humphrey RL. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine* 1978; 57: 151-66.
  52. Martinez-Maldonado M, Jium J, Suki WN, Eknayan G. Renal complication in multiple myeloma. Pathophysiology and some aspects of clinical management. *J Chron Dis* 1971; 24: 221-7.
  53. Varat B, Choukroun G, Grunfeld JP. Multiple myeloma. *Nephron* 1995; 70: 18-20.
  54. Medical Research Council: Medical Research Council's working party for therapeutic trials in leukemia myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy. *Br Med J* 1971; 1: 640-2.
  55. Rivers SL. Cyclophosphamide versus melphalan in the treatment of plasma cell myeloma. *JAMA* 1969; 207: 1328-30.

56. Bergsagel DE. Melphalan/prednisone versus drug combinations for plasma cell myeloma. *Eur J Haematol* 1989; 43: 117-23.
57. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334-42.
58. Myeloma Trialists' Collaborative Group: Overview of induction therapy for myeloma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
59. Fassas AB, Van Rhee F, Tricot G. Predicting long-term survival in multiple myeloma patients following autotransplants. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 749-58.
60. Shingal S, Melita J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
61. Yakoub-Agha I, Moreau P, Leyvraz S, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma. *Hematol J* 2000; 1: 186-9.
62. Alexanian R, Weber D. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. *Semin Hematol* 2000; 37 (suppl 3): S22-5.
63. Julloson G, Gelsing P, Tureson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 89-96.
64. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 991-5.
65. Clyne DH, Pesce AJ, Thompson RE. Nephrotoxicity of Bence Jones proteins in the rat: importance of protein isoelectric point. *Kidney Int* 1979; 16: 345-52.
66. MRC Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. *Br Med J* 1984; 288: 1411-6.
67. Minetti L. Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford, 1992; pp 562-76.
68. Raisz LG. New diphosphonates to block bone resorption. *N Engl J Med* 1980; 302: 347-8.
69. Mc Closkey EV, Mac Lennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-25.
70. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma pathogenesis and prognostic implication. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1683-95.
71. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863-9.
72. Madore F, Lazarus J M, Brady HR. Therapeutic Plasma Exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 367-86.
73. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981; 71: 935-40.
74. Iggo N, Palmer A B D, Severn A. Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure. A worthwhile treatment. *Q J Med* 1989; 73: 903-10.
75. Korzets A, Tam F, Russell G, Feehally J, Walls J. The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal failure due to multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 216-23.
76. Shetty A, Oreopoulos DG. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease due to multiple myeloma. *Perit Dial Int* 1995; 15: 236-40.
77. Tapson JS, Mansy H, Wickinson R. End stage renal failure due to multiple myeloma. Poor survival on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 38-42.