

## MEDICINA E NEFROLOGIA DAI SOCIAL NETWORKS

### cap.3

Vincenzo Montinaro<sup>1</sup>, Emanuela Cataldo<sup>2</sup>, Giuseppina D’Ettore<sup>2</sup>, Pasquale Gallo<sup>2</sup>,  
Silvia Matino<sup>2</sup>, Umberto Mercurio<sup>2</sup>, Marco Taurisano<sup>2</sup>, Simone Verdesca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia Azienda Ospedaliero-Universitaria “Conorziale Policlinico” e Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Conorziale Policlinico” e Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari



Vincenzo  
Montinaro

### 1) Nefropatia IgA: trattare o non trattare con steroidi?

V. Montinaro

Uno dei punti da sempre dibattuti nella pratica clinica nefrologica è stato se trattare o non trattare i pazienti con nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgAN) con steroidi e/o farmaci immunosoppressori. Negli ultimi 30 anni si sono succedute alcune posizioni altalenanti su questo argomento. Negli anni '80 e '90, a parte alcune osservazioni aneddotiche, si tendeva a non trattare tale nefropatia con steroidi, nelle forme più tipiche, preferendo un approccio più conservativo con soli ACE inibitori e/o sartani. A partire dai primi anni 2000, dopo la pubblicazione di uno studio randomizzato controllato con C. Pozzi come primo autore, era stata presentata evidenza che un ciclo di steroidi di 6 mesi (con boli a mesi alterni e dosaggi ridotti a seguire per os) era in grado di rallentare l'evoluzione della IgAN verso l'ESRD; dati confermati poi da uno studio successivo di Manno e coll. che impiegava steroidi per os. Quindi gli ultimi 15 anni sono stati dominati dal convincimento dei clinici che un ciclo di terapia steroidea, nelle forme che presentano caratteri clinici o istologici di progressione, sia auspicabile nei pazienti con IgAN.

Alcune recenti evidenze tenderebbero a contrastare questi dati clinici. A parte lo studio STOP IgAN, sono stati da poco pubblicati i dati di uno studio RCT multicentrico (TESTING) che aveva come obiettivo di valutare la risposta clinica ad un ciclo di metilprednisolone per os, a dosaggio pieno di 0,6-0,8 mg/Kg p.c./die per due mesi e poi tapering per altri 4-6 mesi. I criteri di arruolamento prevedevano una proteinuria di base di almeno 1 g/24 ore e un eGFR compreso fra 20 e 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sono stati arruolati 262 pazienti fra il braccio di trattamento e il braccio placebo. I principali outcome erano rappresentati da ESRD, morte per cause renali o una riduzione dell'eGFR del 40%. Il trial è stato terminato in anticipo per un maggior tasso di eventi avversi gravi nel gruppo trattato con steroidi (20 su 136, pari al 14,7%) rispetto al gruppo placebo (4 su 126, pari al 3,2%). Gli eventi avversi comprendevano principalmente casi di infezioni (fra cui alcune infezioni delle vie aeree o urinarie) ed erano riportati due decessi come complicanza delle infezioni. Sul fronte della risposta “renale” alla terapia, gli end-point primari erano raggiunti nel 5,9% dei pazienti trattati rispetto al 15,9% del gruppo controllo con un *hazard ratio* per il gruppo trattato di 0,37 (CI 95%: 0,17-0,85). La prevalenza degli eventi avversi infettivi ha indotto i ricercatori ad interrompere in anticipo lo studio e a concludere che il rischio degli eventi avversi infettivi era maggiore nel gruppo

trattato con metilprednisolone. Questo risultato era in qualche modo preventivabile, poiché è difficile pensare che un trattamento steroideo a dosaggi elevati protratto per 6 mesi non esponga a un aumentato rischio infettivo. L'enfasi posta sugli eventi avversi e la terminazione anticipata dello studio ha mascherato l'effetto favorevole del ciclo steroideo sul decorso clinico della IgAN nei pazienti arruolati. Pertanto, sebbene questo studio introduca un elemento di cautela nell'uso degli steroidi nella IgAN, per i possibili effetti collaterali, d'altro canto conferma il ruolo favorevole sugli outcome renali in questa nefropatia.

### **Approfondimenti:**

#### **1) Lavoro originale su JAMA:**

Jicheng Lv, Zhang H, Wong MG, et al TESTING Study Group: Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Aug 1;318(5):432-442. doi: 10.1001/jama.2017.9362. PMID: 28763548

<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2646717>

#### **2) Editoriale su JAMA:**

O'Shaughnessy MM, Lafayette RA. Corticosteroids for IgA Nephropathy: TESTING for Benefit, Discovering Harm. JAMA. 2017 Aug 1;318(5):429-431. doi: 10.1001/jama.2017.9359. PMID: 28763530

[http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2646698?utm\\_source=facebook&utm\\_campaign=content-shareicons&utm\\_content=article\\_engagement&utm\\_medium=social&utm\\_term=080817#.WYlvupX6yFk.facebook](http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2646698?utm_source=facebook&utm_campaign=content-shareicons&utm_content=article_engagement&utm_medium=social&utm_term=080817#.WYlvupX6yFk.facebook)

#### **Impatto sulla Web Community:**

<https://jamanetwork.altmetric.com/details/23348621>

## **2) Efficacia della voclosporina rispetto allo standard terapeutico nell'induzione della remissione della nefrite lupica**

*E. Cataldo*

La Nefrite Lupica (NL) è una delle più temibili complicanze del lupus eritematoso sistemico (LES). Sebbene non esistano evidenze sul regime terapeutico più efficace nell'indurre la remissione clinica della NL, l'*American College of Rheumatology* (ACR) raccomanda l'utilizzo della Ciclofosfamide ev o del Micofenolato Mofetile (MMF) in associazione a corticosteroidi, come terapia di induzione di prima linea. Attualmente il tasso di remissione completa a 6 mesi è del 15-20%; quello di remissione parziale è del 40-50%. Recentemente sono stati resi noti i risultati di un incoraggiante trial di fase 2b, AURA-LV (Aurinia Urine Protein Reduction in Active Lupus Nephritis Study), condotto su pazienti con NL in fase attiva. Questo studio ha messo a confronto l'efficacia della Voclosporina, un nuovo inibitore della calcineurina, aggiunta al regime terapeutico standard (MMF) rispetto all'associazione MMF + placebo nel raggiungimento della remissione della NL.

Nel trial multicentrico sono stati arruolati 265 pazienti con diagnosi di LES, secondo i criteri dell'ACR, e con diagnosi istologica di NL di classe III, IV o V, in fase attiva.

Tutti i pazienti hanno ricevuto MMF 2g/die più steroide a basse dosi per os ( $\leq 10$  mg/die); sono

inoltre stati randomizzati ad uno dei dosaggi testati di Voclosporina (23,7 mg, 2 volte/die vs 39,5 mg, due volte/die). L'outcome è stato valutato a 24 e 48 settimane. Il tasso di risposta ottenuto è stato il più alto tra tutti i trial clinici condotti in pazienti con NL in fase attiva.

A 24 settimane, l'endpoint primario (remissione completa, definita da proteinuria < 0,5 g/die; funzione renale stabile; riduzione dell'eGFR < 20% rispetto ai valori di base) è stato raggiunto nel 32,6% dei pazienti che avevano ricevuto il dosaggio più basso della Voclosporina (23,7 mg), nel 27,3% dei pazienti che avevano ricevuto la dose maggiore (39,5 mg) e nel 19,3% dei pazienti del braccio placebo. A 24 settimane, inoltre, sono stati raggiunti anche tutti gli endpoint secondari (remissione parziale, timing di raggiungimento della remissione, riduzione delle manifestazioni extra renali valutate mediante indice SLEDAI).

Il dato più incoraggiante è la percentuale di remissioni complete riscontrate a 48 settimane (50% nei pazienti trattati con il dosaggio più basso della Voclosporina, 40% nei pazienti trattati con il dosaggio maggiore, 25% nel gruppo placebo): i pazienti che raggiungevano precocemente la remissione completa di malattia a 24 settimane, quindi, rimanevano in remissione anche a 48 settimane. Il Dr. Pendergraft, clinical investigator del trial, ha inoltre osservato come il profilo di sicurezza della Voclosporina sia sovrapponibile a quello degli altri agenti immunosoppressivi, a fronte di un profilo farmacocinetico più prevedibile (la Voclosporina non necessita di aggiustamento della dose in base ai livelli ematici di valle) e di un migliore profilo di tollerabilità (rischio minore di sviluppare diabete e dislipidemie rispetto alla ciclosporina e al Tacrolimus).

I risultati incoraggianti di questo studio consentono di prospettare l'utilizzo di un nuovo inibitore della calcineurina nei regimi di induzione della NL, ad oggi associata ad un tasso di recidiva e di evoluzione verso l'ESRD ancora molto elevati. I risultati ottenuti verranno validati attraverso un trial di fase III.

#### **Crediti:**

Fernandes J. *Voclosporin Combo Does Better Than Standard Therapy in Eliminating Lupus Nephritis, Trial Shows*. *Lupus News Today*, consultato in data 09.09.2017 e accessibile al link <https://lupusnewstoday.com/2017/06/21/trial-shows-voclosporin-combo-therapy-eliminates-lupus-nephritis-in-many-patients/>

### **3) Donne ipertese: possibile beneficio derivante da inibitori recettoriali dell'aldosterone**

*S. Verdesca*

L'ipertensione arteriosa nel sesso femminile potrebbe essere legata a una iperproduzione di aldosterone.

Un recente lavoro di studiosi del *Medical College of Georgia* dell'Università di Augusta negli USA, guidati da Eric Belin de Chantemele, ha dimostrato che i livelli di aldosterone nelle donne sono mediamente più alti rispetto ai soggetti di sesso maschile. Questi aumentati livelli potrebbero essere responsabili di ipertensione in una parte di esse. Tra l'altro studi clinici hanno già fornito alcune prove circa il fatto che i farmaci antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, come lo spironolattone, funzionino meglio nelle donne che negli uomini nel ridurre la pressione sanguigna ed il rischio cardiovascolare.

Appare utile considerare anche il contributo derivante dalle influenze estro-progestiniche sul controllo pressorio. Una percentuale maggiore di uomini soffre di ipertensione rispetto alle donne fino a quando le femmine raggiungono la menopausa, epoca in cui le differenze si annullano. Inoltre, secondo il Centers for Disease Control and Prevention (CDCP), a partire dai 65 anni, il

rischio di eventi cardiovascolari (eventi ischemici cardiaci e centrali) e l'incidenza di obesità risulta maggiore nelle donne.

Il lavoro dei ricercatori di Augusta si era concentrato originariamente su un modello sperimentale, impiegando un ceppo di topi ipersensibili alla leptina; si era notato che in entrambi i sessi si sviluppava ipertensione, ma per motivi diversi: mentre nei maschi la leptina andava a stimolare il sistema nervoso simpatico, ciò non accadeva nelle femmine.

Che cosa causava l'ipertensione nelle femmine? Si scoprì che i livelli di aldosterone erano molto aumentati, così come l'attività di CYP11B2, l'enzima che produce l'aldosterone; inoltre, la leptina era, nei topi femmine, un regolatore diretto dell'aumentata produzione dell'aldosterone da parte del surrene. Poiché l'esperimento era stato condotto su topi ipersensibili alla leptina, fenotipicamente ipertesi ma non grassi, si decise di studiare anche topi obesi e dunque maggiormente produttori di leptina. Il SNC dei topi obesi non rispondeva agli stimoli della leptina, al contrario di quanto avveniva per sistema cardiovascolare.

Come segnalato sulla rivista *Circulation* nel 2015 dal team di Belin de Chantemele, l'aumento dei livelli di aldosterone produce disfunzione endoteliale e comparsa di precoci segni di distress cardiaco. Lo scorso anno lo stesso gruppo ha riportato sul giornale *Hypertension*, che la leptina nei topi femmine obesi induce ipertensione e disfunzione endoteliale attraverso l'aldosterone per alterato rilassamento vascolare.

Mediante l'impiego di inibitori recettoriali, sia per la leptina che per i mineralcorticoidi, la pressione sanguigna e la funzione delle cellule endoteliali miglioravano sia nei topi obesi che in quelli leptina-sensibili, ulteriore conferma della connessione leptina-aldosterone e del potenziale terapeutico della disconnessione dell'aldosterone dal suo recettore.

Gli studi futuri di Belin de Chantemele sono tesi a saperne di più sul perché le donne hanno naturalmente più elevati livelli di aldosterone.

Attendiamo al più presto interessanti novità dal suo lavoro.

#### **Approfondimenti:**

1) Huby AC, Otvos L Jr, Belin de Chantemèle EJ. Leptin Induces Hypertension and Endothelial Dysfunction via Aldosterone-Dependent Mechanisms in Obese Female Mice. *Hypertension*. 2016 May;67(5):1020-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642. PMID:26953321

2) Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, Belin de Chantemèle EJ. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226. Epub 2015 Sep 11. PMID:26362633

#### **Crediti:**

Medical College of Georgia at Augusta University. "Hypertensive women may benefit most from drugs that directly block the action of the hormone aldosterone." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 2 August 2017. Articolo consultato il 09.09.2017 e disponibile al link: [www.sciencedaily.com/releases/2017/08/170802103027.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2017/08/170802103027.htm)

#### **4) IgAN: occhio al microscopio, la nuova MEST-C**

*M. Taurisano*

La glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (IgAN) rappresenta la più frequente

glomerulonefrite primitiva di riscontro nell'adulto con una probabilità di progressione verso l'ESRD (circa il 30% a 20 anni dall'esordio).

Nel momento in cui ci si trova di fronte ad un caso di IgAN, le domande principali sono: "Quale sarà l'evoluzione della patologia? Quale sarà la risposta alla terapia?"

Negli anni, numerosi studi hanno cercato di individuare parametri clinici predittivi di evoluzione verso l'ESRD, ma senza dubbio, il ruolo di maggior rilievo è sempre stato rappresentato dal pattern istologico con cui si presenta la malattia. Diverse sono state le classificazioni istologiche proposte negli anni, attualmente la più seguita è la "Oxford classification (MEST)". Quest'ultima ingloba 4 parametri: Ipercellularità mesangiale (M), ipercellularità endocapillare (E), sclerosi segmentale (S) ed atrofia tubulo-interstiziale (T) con una gradazione delle lesioni in M0-1, E0-1, S0-1, T0-1-2 a seconda della assenza/presenza delle lesioni o intensità dell'interessamento tubulo-interstiziale. Per quanto riguarda il parametro E, le indagini effettuate, suggeriscono che esso può rappresentare un marcatore prognostico nelle fasi iniziali della malattia, per cui il parametro E1 si associa a una peggiore prognosi renale rispetto ad E0 qualora il paziente non venga sottoposto a terapia immunosoppressiva. Riscontri simili ai sopracitati sono stati osservati anche in numerosi altri studi di validazione effettuati. Molti nefrologi però ritengono questa classificazione incompleta, per la mancanza di un fattore predittivo di outcome renale rappresentato dall'eventuale presenza di lesioni a semiluna (crescents). Trimarchi H e altri nefrologi e patologi che hanno collaborato alla definizione della classificazione MEST, rivedendo i criteri classificativi della IgAN, hanno definito tre possibili score a seconda della percentuale di semilune fibrocellulari presenti: assenza di crescents (C0), presenza di crescents in meno del 25% dei glomeruli (C1), presenza di crescents in più del 25% dei glomeruli (C2). Dagli studi di correlazione effettuati si è visto come l'outcome renale del paziente con lesioni C1, sottoposto a terapia immunosoppressiva, sia migliore di quello di un paziente con lesioni C1, non trattato. Per il C2 invece, l'eventuale terapia immunosoppressiva non conduce ad un miglioramento dell'outcome renale. Attualmente, la MEST-C riveste la più completa modalità di descrizione istologica della IgAN; prospettive future riguardano la possibilità di integrare tale classificazione con i parametri clinici e laboratoristici allo scopo di costruire uno score globale che potrà prevedere in modo più accurato possibile la prognosi renale ed indicare la migliore strategia terapeutica da seguire.

### **Crediti:**

*Do Crescents matter for IgA Nephropathy?* NephJC, the Twitter Nephrology Journal Club. Articolo consultato il 09.09.2017 e disponibile al link: <http://www.nephjc.com/news/2016/10/16/do-crescents-matter-for-iga-nephropathy>

### **Approfondimento:**

Lavoro originale su *Kidney International*:

Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. *Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group*. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341274

[http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(17\)30101-1/abstract](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(17)30101-1/abstract)

*Impatto sulla web community:*  
<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1016%2Fj.kint.2017.02.003&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true>

## 5) Aspirina versus placebo nelle gravidanze ad alto rischio di Preeclampsia Pretermine (PT-PE)

G. D'Etto

La pre-eclampsia è una grave complicanza ostetrica definita dalla coesistenza di ipertensione insorta *de novo* dopo la ventesima settimana di gestazione e una o più delle seguenti condizioni di nuova insorgenza: proteinuria, disfunzione utero-placentare, insufficienza renale, interessamento epatico, complicanze neurologiche, complicanze ematologiche (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy 2014*). Può determinare gravi ripercussioni su mortalità e morbilità materna e perinatale specialmente quando la patologia è ad esordio precoce, tale da condurre a nascita pretermine, prima della trentasettesima settimana.

La pre-eclampsia si associa ad una condizione trombofilica, pertanto classicamente si sono utilizzati antiaggreganti piastrinici allo scopo di prevenire lo sviluppo della patologia. Tuttavia, dati contrastanti sono apparsi in letteratura sui benefici della somministrazione di basse dosi di aspirina (tra 50 e 150 mg al giorno), inoltre non è chiaro l'esatto *timing* di inizio della somministrazione dell'ASA. Daniel Rolnik del *King's College Hospital* di Londra e colleghi di altre istituzioni europee con il trial ASPRE hanno condotto uno studio multicentrico, in doppio cieco contro placebo, comprendente 1776 gravide, per comparare il ruolo dell'aspirina somministrata a partire da un'epoca precoce (tra l'11esima e la 14esima settimana) e fino alla 36a settimana di gestazione (o fino all'inizio del travaglio, nei parti pretermine) in donne con gravidanze di singolo feto ad alto rischio di PT-PE. Per definire il rischio di sviluppare pre-eclampsia è stato utilizzato un algoritmo che combinava diversi fattori materni: pressione arteriosa, indice di pulsatilità delle arterie uterine, e biomarcatori come *pregnancy-associated protein A* (PAPP – A) e *placental growth factor* (PIGF); questi erano integrati con dati demografici e clinico-ostetrici delle partecipanti. Altra caratteristica di questo trial, rispetto a studi precedenti, era costituita dalla dose relativamente alta di aspirina (150 mg), somministrata nelle ore serali. PT-PE si è verificata in 13 delle 798 partecipanti (1,6%) nel gruppo che assumeva aspirina contro 35 su 822 (4,3%) nel gruppo placebo, con un odds ratio di PT-PE nel gruppo trattato con aspirina di 0,38 (CI 95%: 0,20-0,74; p=0,004) rispetto al gruppo placebo. Si può concludere quindi che l'aspirina somministrata a partire da un'epoca gravidica precoce, riduce del 62% il rischio di PT-PE in donne predisposte. Non c'erano invece differenze significative nell'incidenza di altre complicazioni della gravidanza o outcome negativi fetali o neonatali (end points secondari per i quali lo studio non aveva adeguata potenza).

### **Crediti:**

Aspirin to Prevent Preeclampsia - VIDEO SUMMARY del paper Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417

<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo005183/full/>

### **Approfondimento:**

Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704559>

## 6) Sopravvivenza nel LES: nessun guadagno di sopravvivenza negli ultimi anni dopo un primo rapido miglioramento

E. Cataldo

Il decorso clinico del LES è difficile da prevedere. L'interessamento renale rimane il principale fattore predittivo di mortalità. Nonostante la migliore diagnosi precoce, i più efficaci regimi immunosoppressivi ed il trattamento emodialitico sostitutivo abbiano incrementato significativamente il tasso di sopravvivenza, la mortalità nei pazienti affetti da LES rimane più elevata che nella popolazione generale.

Le variazioni nel tasso di sopravvivenza negli ultimi 60 anni sono state analizzate in una recente review condotta da M. G. Teknonidou e collaboratori dell'Università di Atene, in cui sono stati selezionati studi di sopravvivenza presenti in letteratura, condotti sia su adulti che su bambini affetti da LES (fatta eccezione per i casi di lupus neonatale).

La metanalisi ha incluso un totale di 171 studi, di cui 125 condotti sulla popolazione adulta (46.317 pazienti; 90,2% di sesso femminile) e 51 sulla popolazione pediatrica (6.862 pazienti; 82,3% di sesso femminile). L'84% degli studi era di tipo retrospettivo, il 16% di tipo prospettico. Mediante un modello statistico Bayesiano, sono state ricavate curve di sopravvivenza separate per i pazienti adulti e in età pediatrica, e per gli studi condotti in nazioni ad alto reddito e in quelle a reddito medio/basso. E' stato evidenziato un progressivo incremento nel tasso di sopravvivenza dagli anni '50 agli anni '90 nella popolazione adulta e pediatrica, seguito da una fase di plateau, senza significative variazioni di mortalità tra le nazioni ad alto, medio e basso reddito. Dal 2008 al 2016 il tasso di sopravvivenza a 5, 10 e 15 anni negli adulti è stato rispettivamente di 0,95, 0,89 e 0,82 nelle nazioni ad alto reddito e di 0,92, 0,85 e 0,79 nelle nazioni a reddito medio/basso. Nella popolazione pediatrica, invece, sono emerse differenze più marcate nel tasso di sopravvivenza a 5 e 10 anni registrato nelle nazioni ad alto reddito (rispettivamente 0,99 e 0,97) e in quelle a reddito medio/basso (0,85 e 0,79).

L'analisi sistematica degli studi condotti sulla popolazione affetta da LES ha evidenziato, inoltre, che nelle nazioni ad alto reddito le complicanze legate alla terapia immunosoppressiva (soprattutto quelle infettive) sono una causa di morte molto più frequente rispetto alle complicanze dirette della malattia, a differenza di quanto si registra nelle nazioni a reddito medio/basso, in cui il LES, e in modo particolare le sue complicanze renali, rimangono la causa principale di morte.

Un limite importante di questo lavoro è rappresentato dal basso numero di coorti di partenza incluse nella metanalisi (25% degli studi sugli adulti; 16% degli studi pediatrici), che avrebbero fornito una stima più puntuale ed attendibile della mortalità, individuando anche casi di morte precoce in corso di LES.

Il tasso di mortalità ancora associato al LES dimostra il limite degli attuali regimi immunosoppressivi non selettivi, associati a tossicità d'organo e a complicanze infettive.

Negli ultimi anni numerosi studi sono stati condotti per individuare target terapeutici selettivi (B cells, T cells, interferone, IL6) e biomarkers predittivi della responsività individuale alla terapia. L'eterogeneità dei meccanismi patogenetici e delle manifestazioni cliniche del LES, tuttavia, rendono questo approccio terapeutico selettivo una sfida ancora aperta.

#### **Crediti:**

George J. Lupus Survival Plateaus after Earlier Improvements Lag in middle/low-income countries, especially among children. Medpage Today. Articolo consultato il 09.09.2017 e disponibile al link: <http://www.medpagetoday.com/Rheumatology/Lupus/67384>

#### **Approfondimenti:**

Lavoro originale su *Annals of the Rheumatic Diseases*

Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug 9. pii: annrheumdis-2017-211663. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663. PMID: 28794077 <http://ard.bmj.com/content/early/2017/08/09/annrheumdis-2017-211663>

*Impatto sulla Web Community:*

<https://bmj.altmetric.com/details/23554958>

## 7) La dieta mediterranea previene la calcolosi renale

V. Montinaro

Che la dieta mediterranea sia “salutare” per tutta una serie di aspetti della salute cardiovascolare è ormai un dato acquisito e confermato da diversi studi europei ed americani. Uno studio recente ha dimostrato la sua efficacia anche nel prevenire la calcolosi renale incidente in una grossa coorte, il progetto del *Seguimiento de Universidad de Navarra* (SUN), che ha incluso 16.094 soggetti. Gli autori di questo studio italo-spagnolo, guidati da Alessandro Leone dell’Università di Milano e da Maira Bes-Rastrollo dell’Università di Navarra, hanno valutato l’aderenza alla dieta mediterranea come fattore predittivo di nuovi casi di calcolosi renali in un follow-up medio di 9,6 anni. La valutazione dell’aderenza alla dieta è stata fatta somministrando un questionario validato e contenente 136-item che esplora la frequenza del consumo di certi cibi caratterizzanti la dieta mediterranea e, specificamente: frutta, verdura, frutta secca, pesce e legumi e valuta l’assunzione moderata di alcool e una scarsa assunzione di carne rossa, grassi saturi e zuccheri semplici. Le risposte al questionario sono state categorizzate e assegnate a tre gruppi in base allo score finale (0-3, 4-6, 7-9) che definiva un’aderenza bassa, media o alta alla dieta mediterranea. Altri fattori comorbidi che potevano rappresentare dei confondenti sono stati presi in considerazione (BMI, attività fisica, tabagismo, assunzione di acqua o vitamina D, terapie nutrizionali, ipertensione e diabete). Nel periodo in studio sono stati riportati 735 nuovi casi di calcolosi renale documentata dal medico. Gli *hazard ratios* per le due categorie più alte di aderenza alla dieta sono stati di 0,93 (CI 95%: 0,79-1,09) e 0,64 (CI 95%: 0,48-0,87) ( $p=0,01$  per tendenza) rispettivamente per i gruppi con aderenza media e alta. Il rischio minore di calcolosi renale si associava a un consumo maggiore di latticini e verdure, mentre era maggiore nei soggetti che consumavano alimenti con un alto rapporto di acidi grassi monoinsaturi/saturi.

Pertanto, un’aderenza stretta alla dieta mediterranea, tra gli altri benefici, è in grado anche di prevenire la calcolosi renale. Per quanto lo studio non abbia preso in esame la composizione dei calcoli renali, esso rinforza ulteriormente il concetto che un’assunzione di latticini, quindi adeguata di calcio, non è controindicata nei pazienti a rischio di calcolosi renale, ma addirittura risulta protettiva.

### **Approfondimenti:**

Lavoro originale su *American Journal of Kidney Diseases*:

Leone A, Fernández-Montero A, de la Fuente-Arrillaga C et al. Adherence to the Mediterranean Dietary Pattern and Incidence of Nephrolithiasis in the Seguimiento Universidad de Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2017 Aug 22. pii: S0272-6386(17)30839-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.027. PMID: 28838765

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)30839-9/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30839-9/abstract)

**Impatto sulla web community:**

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053%2Fj.ajkd.2017.06.027&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true&display-tab=summary-content>

**8) Anticorpi circolanti anti trombospondina (THSD7a) in pazienti cinesi con glomerulonefrite membranosa idiopatica (GNMI)**

*S. Matino*

La GNMI è la più frequente causa di sindrome nefrosica dell'adulto. Alcune forme sono secondarie ad una patologia sistemica, perlopiù di tipo tumorale o infettivo. Dal 2009 il biomarcatore associato alla forma idiopatica è la presenza di anticorpi circolanti contro il recettore della fosfolipasi A2 (anti-PLA2R), comunemente appartenenti alla classe immunoglobulinica IgG4; questi anticorpi, presenti in circolo nel 70% dei pazienti, sono responsabili degli immunocomplessi subepiteliali tipici della malattia. Recentemente è stato identificato un nuovo biomarcatore sierico ed istologico, presente nel 8-14% dei casi in cui l'anticorpo anti-PLA2R è negativo: la Trombospondina di tipo 1 (THSD7A) e gli autoanticorpi contro questo antigene endogeno dei podociti. Come nel caso dei PLA2R, anche per la THSD7A la ricerca degli antigeni sul campione bioptico è stata considerata più sensibile rispetto ai relativi anticorpi circolanti nel siero.

Jia Wang e collaboratori, dell'Università di Pechino hanno condotto uno studio retrospettivo su una coorte di 776 pazienti cinesi, di cui 578 casi di GNMI, 114 casi di Glomerulonefrite membranosa secondaria, 64 casi con nefropatie diverse e 20 controlli sani con ricerca sierologica negativa.

In tutti i pazienti con diagnosi di GNMI sono stati ricercati gli anticorpi anti PLA2R circolanti; se negativi, sono stati ricercati sia gli anticorpi circolanti anti THSD7A, sia gli antigeni PLA2R e THSD7A sul campione bioptico.

Su 578 pazienti con diagnosi di GNMI, 394 sono risultati positivi agli anticorpi anti PLA2R e 120 positivi solo all'antigene PLA2R (394 + 120 = 514); 64 pazienti sono risultati negativi al doppio screening per PLA2R, di cui 10 pazienti erano positivi all'antigene THSD7A nei glomeruli e, tra questi, 6 erano positivi anche all'auto anticorpo anti THSD7A. Inoltre, in soli 2 pazienti è stata riscontrata la doppia positività sia per gli antigeni sulla membrana basale dei glomeruli, che per gli anticorpi circolanti per PLA2R e THSD7A. Un caso simile è stato descritto per la prima volta in un paziente di una coorte americana. Pertanto, nella GNMI della popolazione cinese, la prevalenza dei casi associati a Trombospondina è bassa (2% di tutti i pazienti e 16% dei casi negativi per PLA2R), meno rappresentata che nelle coorti tedesche ed americane (2,6 %). La spiegazione più probabile per questo dato è ascrivibile ad un background genetico, dove i differenti HLA possono contribuire ad una differente risposta autoimmune.

Le caratteristiche demografiche, la presentazione clinica e l'outcome nei pazienti PLA2R e THSD7A associati, erano comparabili. La presenza di auto anticorpi anti PLA2R è molto frequente nelle GNMI, ma non è poi così raro, come si pensa, riscontrarli nelle Glomerulonefriti membranose secondarie (68% vs 25%) a neoplasie (41% - 18 su 44 casi) o ad infezioni come l'epatite HBV correlata (22% - 11 su 49 casi). Un solo caso, invece, è stato riscontrato di Glomerulonefrite membranosa secondaria ad una neoplasia, correlata a THSD7A. In questi casi di nefrite secondaria, gli anticorpi riscontrati sono di tipo IgG1 o IgG3, invece del classico anticorpo IgG4 riscontrato nelle GNMI. Questo potrebbe essere spiegato come una reazione autoimmune scatenata da un evento trigger quale l'infezione virale o, in tempi meno rapidi, la neoplasia.

Le informazioni apprese da questo studio, forniscono un grande aiuto nella pratica clinica come

guida nella diagnosi e nella prognosi della patologia, ma, data la non univocità dei dati, non possono purtroppo sostituire l'esame istologico invasivo, né gli esami clinico-strumentali utili nello studio delle secondarietà.

**Crediti:**

CJASN su Twitter: Circulating Antibodies against #Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese Patients with IMN <http://bit.ly/2uvwU3u>  
<https://twitter.com/cjasn/status/896018469615017984>

**Approfondimento:**

Articolo originale pubblicato su: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*:

Wang J, Cui Z, Lu J et al. Circulating Antibodies against Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug 11. pii: CJN.01460217. doi: 10.2215/CJN.01460217. PMID: 28801527  
<http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2017/08/11/CJN.01460217.abstract>

**Impatto sulla web community:**

[https://www.altmetric.com/details.php?domain=cjasn.asnjournals.org&citation\\_id=23622290](https://www.altmetric.com/details.php?domain=cjasn.asnjournals.org&citation_id=23622290)

## 9) Gli immunocomplessi IgG-BAFF ed il loro ruolo nella patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico

*P. Gallo, V. Montinaro*

Il fattore attivante i linfociti B, o BAFF, appartiene alla famiglia dei *Tumor Necrosis Factor* (TNF) ed ha un ruolo nella patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) poiché promuove l'espansione dei B-linfociti autoreattivi. Belimumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la forma solubile del BAFF umano, è usato da alcuni anni come terapia adiuvante nelle forme di LES in fase attiva che presentano autoanticorpi in circolo. Nei pazienti affetti da LES possono essere presenti nel siero IgG anti-BAF: queste sono associate ad una malattia più attiva.

In un recente studio di Justa Friebus-Kardash dell'Università di Basilea, pubblicato su *Nephrology Dialysis and Transplantation* è stata valutata l'associazione, in un'ampia coorte di pazienti affetti da LES, tra i livelli sierici di BAFF, le IgG anti-BAFF, gli immunocomplessi IgG-BAFF e l'attività clinica della malattia. I 178 pazienti studiati afferivano alla *Swiss SLE Cohort Study* (SSCS) e sono stati confrontati con 64 soggetti controllo non affetti da LES. Come indicatori di attività clinica del LES, sono stati impiegati lo SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) ed il punteggio PGA (*Physician Global Assessment*).

I livelli sierici di BAFF, le IgG anti-BAFF e gli immunocomplessi IgG-BAFF sono stati valutati con metodiche ELISA e cromatografiche (FPLC).

I risultati dello studio hanno dimostrato che i livelli di BAFF ed immunocomplessi IgG-BAFF erano significativamente più alti nei pazienti affetti da LES rispetto al gruppo controllo, mentre non c'era differenza significativa per le IgG anti-BAFF; riguardo gli immunocomplessi IgG-BAFF in relazione all'attività di malattia, questi risultavano fortemente correlati con la presenza di un coinvolgimento renale (nefrite lupica), più alti punteggi di SLEDAI e PGA, più bassi livelli di complementemia, più elevati livelli di Ab-antidsDNA.

Questi risultati suggeriscono un ruolo importante degli immunocomplessi IgG-BAFF nella patogenesi del LES. Il fallimento nel dimostrare la correlazione tra i livelli di IgG anti-BAFF e la più elevata attività di malattia viene spiegata dagli autori col fatto che, come accade anche in altre

malattie autoimmuni, è elevata sia la produzione di autoanticorpi stimolatori, sia inibitori. Peraltro, secondo gli autori è fondamentale distinguere l'epitopo di BAFF che viene legato dall'autoanticorpo: il Belimumab, è un anticorpo neutralizzante il BAFF, mentre gli immunocomplessi oggetto di studio, essendo costituiti da IgG policlonali che legano epitopi differenti di BAFF, sono presenti in circolo e quindi correlano con una maggiore attività clinica di malattia. E' possibile, inoltre, che alcune IgG autoreattive che legano BAFF su un epitopo molto vicino a quello legato dal Belimumab, possano impedire il legame Belimumab-BAFF e determinare alcune forme di scarsa efficacia del farmaco, come descritto in alcune casistiche. Da qui, l'ipotesi che la terapia sequenziale Rituximab/Belimumab potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica in queste forme resistenti al Belimumab.

In conclusione gli elevati livelli di immunocomplessi IgG-BAFF nei pazienti con più elevata attività di malattia, suggerisce il loro ruolo nella patogenesi del LES e, come suggerito dagli Autori, potrebbero essere valutati in futuri studi come nuovi biomarcatori della malattia.

#### **Approfondimento:**

Articolo originale su *Nephrology Dialysis and Transplantation*:

Friebus-Kardash J, Branco L, Ribic C. et al. Immune complexes containing serum B-cell activating factor and immunoglobulin G correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gxf220, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx220> Published: 08 August 2017 <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/doi/10.1093/ndt/gfx220/4079369/Immune-complexes-containing-serum-B-cell?redirectedFrom=fulltext>

#### **Impatto sulla Web Community:**

<https://oxfordjournals.altmetric.com/details/23540367>

### **10) Microangiopatia trombotica indotta dal chinino: report di 19 pazienti**

*U. Mercurio*

Il chinino è stato utilizzato per secoli come efficace trattamento per la malaria e sintomi minori come i crampi muscolari. Oltre al suo ben noto utilizzo farmacologico, ha anche un impiego come principale ingrediente dell'acqua tonica.

Episodi di piastrinopenia provocati dall'utilizzo del chinino sono stati descritti per la prima volta 152 anni fa, mentre reazioni sistemiche immunomediate multiorgano sono state documentate 85 anni fa.

A partire dagli anni '80 si sono moltiplicate le segnalazioni di microangiopatia trombotica indotta dal chinino, in particolare è stato prodotto un primo report di 30 pazienti che presentavano, dopo l'assunzione del farmaco, neutropenia, coagulazione intravasale disseminata, tossicità epatica e rhabdomiolisi.

Un recente studio epidemiologico condotto da un team guidato da James N. George, dell'Università di Oklahoma City, negli USA, ha analizzato la possibile associazione con l'esposizione a chinino, in una coorte di 509 pazienti con microangiopatia trombotica (MAT), inclusi nel registro dell'Oklahoma TTP-HUS Registry, nel periodo 1 gennaio del 1989 - 31 dicembre 2015. Sono stati identificati 19 casi; di questi il primo con MAT indotta da chinino è stato identificato nel 1995. Questo paziente presentava anticorpi chinino-dipendenti reattivi contro le piastrine e i neutrofili. Sono stati successivamente identificati altri 18 pazienti del registro con anticorpi chinino-dipendenti, ponendo specifiche domande riguardanti l'utilizzo di chinino per la cura di crampi

muscolari e/o il consumo di bevande contenenti chinino (acqua tonica, gin tonic, vodka tonic etc.). Tutti i pazienti erano stati inizialmente trattati con plasmateresi nel sospetto di una porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Le caratteristiche cliniche di questi pazienti sono state confrontate con quelle di 78 pazienti con PTT arruolati nello stesso registro e medesimo periodo. È emerso che tutti i pazienti con MAT indotta da chinino presentavano danno renale acuto, evento non comune fra i pazienti con PTT. Nove dei 18 pazienti con MAT indotta da chinino sono stati sottoposti a biopsia renale, che dimostrava una diagnosi istologica di MAT e necrosi tubulare acuta. Un'altra importante differenza è il grado di attività di ADAMTS13 che nei pazienti con MAT indotta da chinino è pressoché nella norma, mentre una sua attività <10 % è il criterio cardine per la diagnosi di PTT. Tutto questo, insieme alla presenza di anticorpi chinino dipendenti, fa pensare che la MAT indotta da chinino sia una diversa entità nosologica.

Per quanto riguarda l'outcome, 3 dei 19 pazienti hanno sviluppato ESRD (2 dei quali sottoposti a trapianto renale) e altri 11 avevano un eGFR<60 ml/min. Otto pazienti in totale sono morti dai 4 ai 13 anni dopo l'episodio acuto di MAT indotta da chinino, di questi 5 per una probabile complicità della malattia di base.

In conclusione, si può affermare che il chinino può causare patologie multisistemiche gravi, compreso il danno renale acuto. Un'attenta anamnesi è fondamentale nel riconoscere l'insorgenza di MAT indotta da chinino e riconoscere le cause della patologia è essenziale a prevenire reazioni avverse severe.

**Approfondimento:**

Lavoro originale su *American Journal of Kidney Diseases*:

Page EE, Little DJ, Vesely SK, George JN. Quinine-Induced Thrombotic Microangiopathy: A Report of 19 Patients. *Am J Kidney Dis.* 2017 Aug 3. pii: S0272-6386(17)30786-2. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.023. PMID: 28780041

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)30786-2/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30786-2/abstract)

**Impatto sulla web community:**

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053%2Fj.ajkd.2017.05.023&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true&display-tab=summary-content>

**Corrispondenza a:**

Dott. Vincenzo Montinaro;  
U.O. Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Conorziale Policlinico" di Bari,  
Piazza G. Cesare, 11 CAP 70124 Bari;  
E-mail: vincenzo.montinaro1@gmail.com