

IL MICROSCOPIO E LA CLINICA

La glomerulosclerosi focale e segmentaria in Piemonte e Valle d'Aosta: casistica e trattamento



Cristiana Rollino¹, Franca Giacchino², Silvana Savoldi³, Marco Manganaro⁴, Luca Besso⁵, Alessandro Amore⁶, Michela Ferro⁷, Marco Quaglia⁸

(1) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. G. Bosco, Torino*

(2) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Ivrea (TO)*

(3) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cirié (TO)*

(4) *Nefrologia e Dialisi, Osp. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria*

(5) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale Molinette, Torino*

(6) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino*

(7) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. G. Bosco, Torino*

(8) *Nefrologia e Dialisi, Università del Piemonte Orientale, Novara*

Abstract

Nel 2012 il gruppo di Nefrologia Clinica Piemontese ha condotto un'indagine retrospettiva in soggetti con glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSF) in Piemonte e Valle d'Aosta, valutando frequenza, modalità e durata di trattamento all'esordio e nelle recidive.

Diciassette centri hanno partecipato. Il numero totale di casi di GSF osservato è stato 467: 148 tra il 1991 e il 2000 e 319 tra il 2001 e il 2010 con un incremento del 127% nel secondo decennio.

Nel primo trattamento, nove centri mantengono il dosaggio pieno di corticosteroidi per 4 mesi, 8 per 2-3 mesi. Un centro applica anche boli di steroidi endovenosi. Lo scalaggio avviene in 3-9 mesi. In un solo centro lo scalaggio avviene in un tempo inferiore a 3 mesi.

In caso di prima recidiva, 10 centri utilizzano come prima scelta il solo steroide, 4 centri utilizzano steroide e ciclosporina (CyA), 3 centri steroide e ciclofosfamida -CyF- (in un centro clorambucile in alternativa alla CyF). In 2 centri si valuta se sia più opportuna la CyA o la CyF. In un solo centro si prende in considerazione anche il micofenolato (MMF). In caso di multiple recidive, 14 centri scelgono come primo farmaco la CyA, 2 centri la CyF (in associazione con basse dosi di steroide), 1 centro riporta di non avere esperienza. Otto centri propongono diverse soluzioni terapeutiche: MMF (5), CyA (2), Rituximab (3), Tacrolimus (1), CyF (1), ACTH (1).

In caso di corticodipendenza la dose massima di steroide di mantenimento ammessa è ritenuta: da 2 centri 15 mg/die, da 4 centri 12.5 mg/die, da altri 4 centri 10 mg/die, da 1 centro 7.5 mg/die, da un altro 5 mg/die. Tre centri non hanno esperienza.

Solo 4 centri hanno esperienza diretta con il MMF e lo mantengono per circa 3 anni. Nelle forme recidivanti con buona risposta alla CyA, questa viene sospesa in 2 centri dopo 5 anni, in 2 dopo 3 anni, in 4 dopo 2 anni, in 2 dopo 1 anno e mezzo, in 3 dopo 1 anno. In 3 centri la CyA rappresenta un trattamento anche a tempo indeterminato.

In conclusione, i nefrologi piemontesi si attengono alle linee guida della K-DOQI nei casi di GSF con comportamento tipico. Nei casi in cui il comportamento clinico si discosta da quanto possa essere previsto dalle linee guida valgono l'esperienza del centro e l'abitudine alla gestione di farmaci meno consueti, in particolare il MMF e il Rituximab.

Si attendono risultati da studi con nuovi farmaci per modificare la prognosi delle forme resistenti a trattamenti che per ora ricalcano schemi impostati negli anni '70.

Parole chiave: frequenza, glomerulosclerosi focale, terapia

Abstract

In 2012, the Piedmontese Clinical Nephrology Group retrospectively analyzed a cohort of patients diagnosed with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) in Piedmont and the Aosta Valley, with a special focus on frequency of disease, choice and duration of treatment at disease onset and during relapses. Seventeen centers participated. The total number of FSGS cases was 467: 148 were diagnosed between 1991 and 2000 and 319 between 2001 and 2010, corresponding to a 127% increase in the latter decade.

First-line treatment in 9 centers was full-dose corticosteroid (CS) for 4 months with 8 centers using CS for 2-3 months. One center used additional iv CS pulse treatment. Dosage tapering lasted 3-9 months; in one center dose tapering lasted for less than 3 months.

During first relapse, 10 centers used CS as drug of choice, 4 centers CS and cyclosporin (CyA), 3 centers CS and cyclophosphamide (CyF), with one center using chlorambucil instead of CyF. In 2 centers CyA or CyF were each considered appropriate and employed on an individual basis. Only one center considered mycophenolate (MMF) as a treatment option. If multiple relapses occurred, 14 centers chose CyA as drug of choice, 2 centers CyF (in association with low-dose CS) and 1 center did not report any multiple relapses. Eight centers proposed a variation in therapeutic approach: MMF (5), Rituximab (3), Tacrolimus (1), CyF (1), ACTH (1).

If CS dependence occurred, the maximum dose allowed was considered to be 15 mg/day in 2 centers, 12.5 mg/die in 4 centers, 10 mg/die in 4 more centers, 7.5 mg/die in 1 center, and 5 mg/die in a further one. Three centers did not refer any experience with CS dependence.

Only 4 centers had direct experience with MMF and maintained treatment for about 3 years. In relapsing cases with a good response to CyA, the drug was discontinued after 5 years in 2 centers, after 3 years in 2 centers, 2 years in 4 centers, 1 year and a half in 2 centers, and 1 year in 3 centers. CyA was used as a long-term treatment in 3 centers.

In conclusion, Piedmontese nephrologists followed K-DOQI guidelines in typical cases of FSGS. When the disease presents with an atypical course nephrologists' decisions appeared to be influenced by their experience with atypical drugs, such as MMF and Rituximab. Studies with other drugs are needed to improve the prognosis of forms of FSGS resistant to current treatments, which have remained virtually unchanged since the 1970s.

Introduzione

Il Gruppo di Nefrologia Clinica Piemontese, attivo dal 2008, si è posto, tra gli altri obiettivi, quello di svolgere indagini retrospettive sulle modalità di approccio a problematiche nefrologiche nell'ambito della nostra Regione.

Nel 2012 abbiamo condotto un'indagine retrospettiva sulla gestione della glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSF), la cui incidenza e prevalenza sono in costante aumento (la prevalenza è infatti passata da 0.2 a 2.3% dal 1980 al 2000 negli USA - [1]-) e che rappresenta spesso un inquietante momento decisionale terapeutico.

Le cinque sottoclassi istologiche [2] (1. non diversamente specificato o GSF classica, 2. variante periilare, 3. variante cellulare, 4. variante "collapsing", 5. variante "tip lesion") da un lato rendono chiaro che questa patologia possa essere una manifestazione di altre nefropatie o espressione di iperfiltrazione glomerulare, dall'altro insinuano dubbi sull'opportunità di una terapia steroidea/immunodepressiva. Non c'è infatti evidenza di beneficio con il trattamento con steroidi o immunodepressori [3] nelle forme secondarie ad

iperfiltrazione. La progressione verso l'insufficienza renale avviene in 5-20 anni (50% a 5 anni) [4], il miglior indice prognostico è rappresentato dalla corticosensibilità. La forma idiopatica con mancata risposta al trattamento può avere evoluzione rapida verso l'insufficienza renale cronica.

La nostra indagine è stata condotta sulla base di un questionario distribuito ai centri di nefrologia del Piemonte e della Valle d'Aosta. Sono poi stati discussi i dati raccolti ed è stato effettuato un aggiornamento della letteratura riguardante le nuove terapie, gli studi di genetica e il fattore di permeabilità.

Materiali e metodi

Diciassette centri di Nefrologia e Dialisi di Piemonte e Valle d'Aosta hanno partecipato all'indagine.

Il primo contatto è avvenuto per via informatica tramite un network esistente in Piemonte dai primi anni 2000, "Nefropiemonte", a cui accedono tutti i nefrologi piemontesi. Attraverso questo sito web sono stati posti alcuni quesiti che hanno rappresentato la traccia per l'indagine. Le risposte sono state presentate e commentate nel Novembre 2012 nell'ambito di una riunione della scuola di specialità.

Le domande poste sono state le seguenti:

- 1) Quanti casi di GSF avete avuto nel vostro centro tra il 1991 e 2000 e tra il 2001 e il 2010?
- 2) Qual è la durata totale del primo trattamento steroideo (dopo quante settimane a dose piena cominciate a scalare lo steroide e quanto tempo dura lo scalaggio)?
- 3) In caso di prima recidiva che trattamento scegliete?
- 4) In caso di multiple recidive che trattamento scegliete?
- 5) In caso di corticodipendenza, qual è la dose massima di steroide di mantenimento che tollerate?
- 6) Nelle recidive, in caso di somministrazione di micofenolato (MMF) con buona risposta clinica, dopo quanti anni/mesi lo sospendete?
- 7) Nelle recidive, in caso di somministrazione di ciclosporina (CyA) con buona risposta, dopo quanti anni /mesi la sospendete?

Risultati

I centri piemontesi che hanno partecipato sono stati 17: Alessandria, Aosta, Asti, Biella, Cirié, Cuneo, Ivrea, Novara Università, Novara Ospedale Maggiore, Pinerolo, Rivoli, Verbania, Torino CTO, Torino Martini, Torino Mauriziano, Torino Molinette, Torino S. G. Bosco.

In questo articolo ci riferiremo alle definizioni delle K-DIGO [3] per quanto riguarda:

- Remissione completa: riduzione della proteinuria a valori <0.3 g/die o <300 mg/g, con creatinemia normale e albuminemia >3.5 g/dl.
- Remissione parziale: riduzione della proteinuria a valori 0.3-3.5 g/die con creatinemia stabile (modificazione <25%) oppure riduzione della proteinuria >50% del valore basale.
- Recidiva: proteinuria >3.5 g/die dopo una remissione completa.
- Recidive frequenti: parametro non definito negli adulti.
- Steroide-resistenza: persistenza di proteinuria dopo terapia con prednisone 1 mg/kg/die o 2 mg/kg a giorni alterni >4 mesi.

1) Il numero totale di casi di GSF osservati è stato 467: 148 tra il 1991 e il 2000 (in 12 centri) e 319 tra il 2001 e il 2010 (in 17 centri). Se si considerano tutti i centri, si rileva un incremento del 127% di GSF (136/309) nel secondo decennio. Vedi Tabella 1.

In un centro la GSF ha rappresentato il 5.2% del numero totale di biopsie renali effettuate nei due decenni, con un incremento dall'1.4 all'8.7%. In un altro centro che ha reso disponibile questo dato, la GSF ha rappresentato il 9.87% di tutte le biopsie (con aumento dall'8.3 all'11.6%).

2) Nove centri mantengono il dosaggio pieno di corticosteroidi per 4 mesi, mentre 8 per un periodo di tempo inferiore (2-3 mesi). Un centro applica anche boli di steroidi endovenosi. Lo scalaggio avviene in 3-9 mesi. In un solo centro lo scalaggio avviene in un tempo inferiore a 3 mesi (Tabella 2).

3) In caso di prima recidiva, 10 centri/17 utilizzano come prima scelta il solo steroide, 4 centri utilizzano steroide e CyA, 3 centri steroide e ciclofosfamide -CyF- (in un centro clorambucile in alternativa alla CyF). In 2 centri si valuta se sia più opportuna la CyA o la CyF in caso di recidiva in corso di terapia steroidea. Vedi Tabella 3.

4) In caso di multiple recidive, 14 centri scelgono come primo farmaco la CyA, 2 centri la CyF (in associazione con basse dosi di steroide), 1 centro riporta di non avere esperienza. Otto centri propongono diverse soluzioni terapeutiche che includono anche MMF [5] (full text), Rituximab [3], Tacrolimus [1], ACTH [1]. Vedi Tabella 4.

5) In caso di corticodipendenza la dose massima di steroide di mantenimento ammessa è ritenuta: da 2 centri 15 mg/die, da 4 centri 12.5 mg/die, da altri 4 centri 10 mg/die, da 1 centro 7.5 mg/die, da un altro 5 mg/die. Un centro tollera un dosaggio di 0.5 mg/kg/die. Uno ri-

Tabella 1. Numero di casi di GSF osservati.

Centro	1991-2000	2001-2010	Totale
Alessandria	–	12	12
Aosta	3	9	12
Asti	4	10	14
Biella	7	7	14
Cirié	–	9 (dal 2005)	9
Cuneo	19	21	40
Ivrea	11	13	24
Novara Università	–	15 (2004-2010)	15
Novara Osp. Maggiore	3	9	12
Rivoli	–	8	8
Verbania	–	18	18
Pinerolo	2	13	15
Torino CTO	–	7	7
Torino Martini	2	5	7
Mauriziano	12	10	22
Torino Molinette	38	72	110
Torino S.G. Bosco	47	81	128
Totale	148	319	467

tiene che, associando l'immunodepressore, si possa evitare del tutto questa evenienza. Tre centri non hanno esperienza. Vedi Tabella 5.

6) Solo 4 centri hanno esperienza diretta con il MMF: questi ritengono che un tempo ragionevole di assunzione possa essere di 3 anni. Vedi Tabella 6.

7) In forme recidivanti con buona risposta alla CyA, questa viene sospesa in 2 centri dopo 5 anni, in 2 centri dopo 3 anni, in 4 centri dopo 2 anni, in 2 centri dopo un anno e mezzo, in 3 centri dopo 1 anno. In 3 centri la CyA può rappresentare un trattamento a tempo indeterminato. Vedi Tabella 7.

Conclusioni

L'indagine sulla GSF condotta in 17 centri piemontesi mostra che questa nefropatia è in aumento anche in Piemonte: si è infatti rilevato un incremento del 127% dei casi di GSF nel secondo decennio esaminato (2001-2010) rispetto al primo (1991-2000). Questa differenza può essere considerata significativa, essendo la politica bioptica in Italia abbastanza omogenea [6] (full text).

Tabella 2. Dosaggio di corticosteroidi.

Centro	Tempo a pieno dosaggio	Scalaggio	Durata totale (mesi)
Alessandria	3-4 mesi	3 mesi se remissione completa 9 mesi se remissione parziale	6-13
Aosta	2 mesi	4 mesi	6
Asti	Steroide 1 mg/kg/die (max 80 mg/die) o 2mg/kg/die gg alterni (max 120 mg/die) 3-4 mesi	6-8 mesi	9-12
Biella	3-4 mesi	2-3 mesi con riduzione di 1/3 ogni 2-3 settimane se remiss. completa 6-9 mesi con riduzione di 1/3 ogni 6 settimane	5-7 9-13
Cirié	3-4 mesi	4 mesi	7-8
Cuneo	3 mesi	6 mesi	9
Ivrea	1-4 mesi	6 mesi	7-10
Novara Università	1-2 mesi o 3 boli MP 10-15 mg/kg	6-9 mesi 0,5 mg/Kg/die 6 mesi	7-11
Novara Osp. Maggiore	3 mesi	6-7 mesi	9-10
Pinerolo	3 mesi	3 mesi	6
Rivoli	(2)-4 mesi	2-4 mesi	6-8
Verbania	1 mese	regime a gg alterni per 1-2 mesi, poi scalaggio per un totale di 6 mesi	7
Torino CTO	6-8 mesi	2-4 mesi	8-12
Torino Martini	3 mesi	3 mesi	6
Torino Maurizio	2-3 mesi	3-4 mesi	5-7
Torino Molinette	2-4 mesi	6-8 mesi	8-12
Torino S.G. Bosco	4-6 mesi	-0,2/0,4 mg/Kg/mese in terapia a gg alterni = 6 mesi	10-12

La discussione è stata mirata soprattutto sull'opportunità di un trattamento steroideo/immunodepressivo, sulla scelta dei farmaci e durata della terapia, con la consapevolezza che la risposta allo steroide rappresenta il più forte predittore di evoluzione della malattia [4] e che le forme steroideo-sensibili raggiungono la remissione nell'80% dei casi mentre quelle steroideo-resistenti nel 51% dei casi [5] (full text). Il trattamento aspecifico con blocco del sistema renina-angiotensina viene somministrato sia nelle forme primitive sia nelle forme secondarie per rallentarne l'evoluzione [1].

L'audience ha sottolineato alcuni punti.

La classificazione clinica della GSF di Appel [3], [4] in una forma idiopatica o primitiva (che si manifesta con sindrome nefrosica -SN- nel 70-85% e con proteinuria non nefrosica nel 15-30% dei casi) e in una forma secondaria tipicamente senza SN (alcune forme familiari -mutazione alfa actina4, nefrina, podocina, CD2AP, TRPC, farmaci -litio, pamidronato, steroidi anabolizzanti-, riduzione della massa renale, reflusso vescico-ureterale, obesità, diabete, ipertensione arteriosa, malattie glomerulari primitive e secondarie, nefropatia da rigetto cronico) riflette l'approccio mentale che viene applicato in modo automatico nella routine. Tuttavia, tale distinzione risulta talora scolastica e non sempre applicabile alla clinica. Si osservano infatti casi di sovrapposizione di situazioni patologiche o casi in cui la secondarietà può essere dubbia o casi in cui forme secondarie possono manifestarsi con sindrome nefrosica conclamata, come alcune forme familiari, alcune forme virali (HIV,

Tabella 3. In caso di recidiva.

Centro	Farmaco	Durata dosaggio pieno	Durata totale
Alessandria	Steroide + CyF	8-12 sett.	24 sett.
Aosta	Steroide	12 sett.	12 sett.
Asti	Steroide		
Biella	CyA + prednisone a basso dosaggio		
Cirié	Steroide Steroide + CyF (8 settimane se necessità di risparmiare steroide)	12-16 sett.	24-32 sett.
Cuneo	Steroide Se recidiva durante lo scalaggio dello steroide o entro 3-6 mesi: steroide + CyF 8 sett. CyA + steroide basse dosi		
Ivrea	Steroide	6-8 sett.	24 sett.
Novara Università	Steroide 1 mg/kg/die fino a 1 sett. dopo la remissione	4-8 sett. a giorni alterni	
Novara Osp. Maggiore	Steroide		
Pinoerolo	Steroide		
Rivoli	Steroide 1 mg/kg/die fino a scomparsa della proteinuria + CyF 2 mg/Kg/die o clo-rambucil 0,15 mg/Kg		24 sett.
Verbania	Steroide		
Torino CTO	CyA + steroide		
Torino Martini	Steroide		
Torino Maurizioano	Steroide		
Torino Molinette	CyA + steroide / steroide da oslo in caso di ottima risposta progressa		
Torino S.G. Bosco	Steroide + CyF	2-3 mesi	24 sett.

Parvovirus B19) o da farmaci (eroina, IFN alfa.). Questo pone un importante dilemma sull'indicazione ad un trattamento steroideo/immunodepressivo, complicato dal fatto che alcune forme secondarie e anche alcune forme geneticamente trasmesse possono rispondere agli steroidi (per esempio la collapsing GSF secondaria ad HIV).

La distinzione in 5 sottoclassi istologiche [2] e la risposta clinica così diversa tra un caso e l'altro, oltre che tra bambini e adulti, suggeriscono che la GSF sia l'espressione morfologica di un insieme di malattie diverse, alcune forse ancora da individuare.

Per quanto riguarda la terapia iniziale, 9 centri piemontesi mantengono il dosaggio pieno di steroidi per 4 mesi, 8 centri per un periodo di tempo inferiore (2-3 mesi). Un centro somministra anche boli endovenosi. In un solo centro lo scalaggio avviene in un tempo inferiore a 3 mesi (Tabella 2). C'è quindi una buona corrispondenza con le linee-guida della K-DOQI [3]: l'approccio iniziale consigliato è la somministrazione di steroidi solo ai pazienti con SN (1 mg/kg/die -massimo 80 mg- o 2 mg/kg a giorni alterni -massimo 120 mg-) per un minimo di 14 settimane fino a un massimo di 16 settimane o fino a quando sia stata raggiunta la remissione se prima di tale termine. Gli steroidi dovrebbero essere scalati lentamente in un pe-

Tabella 4. In caso di multiple recidive.

Centro	Farmaco	Dose/tempo
Alessandria	CyA MMF Rituximab	3-5 mg/Kg/die, poi scal. 2 g/die
Aosta	CyA se funzione renale accettabile	3-5 mg/Kg/die
Asti	CyA 12-18 mesi e continuata long term a dose minima efficace associata a basse dosi di steroide in 1 paz. MMF	4 mg/Kg/die 2 g/die per 24 mesi
Biella	CyA + steroide a basse dosi MMF per 6 mesi	750-1000 mg
Cirié	CyF (prima scelta) CyA	
Cuneo	CyF 8 sett. CyA + steroide basse dosi 1 anno Rituximab (1 caso)	2-4 mg/Kg
Ivrea	CyA (1 caso)	3-5 mg/Kg/die
Novara Università	CyA ACTH	1 anno 1 anno
Novara Osp. Maggiore	CyA	
Pinerolo	CyA	
Rivoli	CyA	5 mg/Kg/die per 6 mesi, poi scalaggio fino a minima dose efficace
Verbania	CyA	
Torino CTO	Non esperienza	
Torino Martini	CyF	
Torino Maurizio	CyA o Azatioprina	
Torino Molinette	CyA - Tacrolimus Rituximab MMF ± steroide	
Torino S.G. Bosco	CYA MMF	3 mg/KG → 5 mg/kg → 2-3 mg/Kg/die per 2-3 anni 2-3 g/die

Tabella 5. In caso di corticodipendenza.

Centro	Farmaco	Dose
Alessandria	Steroide	5-10 mg/die
Aosta	Steroide	0,5 mg/Kg meno se è associato un ID
Asti	Steroide	0,15 mg/Kg/die (max 15 mg/die) scalato in un periodo > 6 mesi
Biella	Steroide	15 mg/die
Cirié	Steroide	7,5 mg/die
Cuneo	Steroide	5-10 mg/die
Ivrea	Steroide	Non esperienza
Novara Università	Associare ID per ridurre lo steroide	–
Novara Osp. Maggiore	Steroide	Non esperienza
Pinerolo	Steroide	12,5 mg/die
Rivoli	Non esperienza	Non esperienza
Verbania	Steroide	5-10 mg/die
Torino CTO	Steroide + CyF	5 mg/die
Torino Martini	Steroide	10-12,5 mg/die
Torino Mauriziano	Steroide	10 mg/die
Torino Molinette	Steroide	10-12,5 mg/die
Torino S.G. Bosco	Steroide	12,5 mg/die

Tabella 6. Esperienza con MMF.

Centro	Farmaco	Esperienza diretta	Durata
Alessandria	MMF	No	12 mesi
Aosta	MMF	No	
Asti	MMF	Sì	2-3 anni
Biella	MMF	No	6 mesi
Cirié	MMF	No	>1 anno
Cuneo	MMF	No	
Ivrea	MMF	No	
Novara Università	MMF	Sì	6-8/12 mesi
Novara Osp. Maggiore	MMF	No	
Pinerolo	MMF	No	
Rivoli	MMF	No	
Verbania	MMF	No	48 mesi
Torino CTO	MMF	No	
Torino Martini	MMF	No	3 anni
Torino Mauriziano	MMF	No	
Torino Molinette	MMF	Sì	Non si sospende
Torino S.G. Bosco	MMF	Sì	2-3 anni

riodo di almeno 6 mesi. In caso di controindicazione o intolleranza agli steroidi è suggerito l'uso degli inibitori delle calcineurine (CNI).

In caso di prima recidiva, 10 centri/17 utilizzano il solo steroide, 4 centri utilizzano steroide più CyA, 3 centri steroide più CyF (in 1 caso anche clorambucile). In 2 centri si valuta se sia più opportuna la CyA o la CyF. In 1 solo caso si prende in considerazione anche il MMF (Tabella 3).

Nelle forme con multiple recidive, 14 centri scelgono come primo farmaco la CyA, 2 centri la CyF (in associazione con basse dosi di steroide), 1 centro riporta di non avere esperienza. Otto centri propongono diverse soluzioni terapeutiche considerate equivalenti: MMF [6] (full text), CyA [2], Rituximab [3], Tacrolimus [1], CyF [1], ACTH [1]. Vedi Tabella 4. In tutti i casi nelle multiple recidive si soprassiede all'uso di steroidi o questi vengono somministrati a dosi minime.

Le linee-guida della KDOQI [4] suggeriscono lo stesso trattamento per le forme recidivanti e per quelle steroidoresistenti, che è anche il medesimo suggerito per le recidive di glomerulopatia a lesioni minime: CyF orale 2-2.5 mg/kg/die per 8 settimane oppure CNI (CyA 3-5 mg/kg/die o tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/die per 1-2 anni) per i pazienti che abbiano recidivato malgrado un precedente trattamento con CyF o per i quali sia necessario preservare la fertilità. In alternativa può essere utilizzato MMF 500-1000 mg due volte al giorno per 1-2 anni per pazienti intolleranti a steroidi, CyF e CNI. Non risultano indicazioni specifiche per la prima recidiva.

Tabella 7. Forme recidivanti con buona risposta alla CyA.

Centro	Farmaco	Esperienza diretta	Durata
Alessandria	CyA	Sì	1-2 anni
Aosta	CyA	Sì	1-1,5 anni
Asti	CyA	Sì	2-3 anni
Biella	CyA preferibilmente inferiore a 3 mg/Kg/die		6 mesi se remissione completa 1 anno se remissione parziale
Cirié	CyA	No	1-2 anni
Cuneo	CyA		1 anno, poi scalaggio in 6 mesi
Ivrea	CyA	Sì	1 anno
Novara Università	CyA	Sì	20-40 mesi
Novara Osp. Maggiore	CyA	Sì	5 anni: dopo 2 anni dose di 2 mg/Kg/die
Pinerolo	CyA	Sì	6 mesi
Rivoli	CyA	Sì	Non viene sospesa
Verbania	CyA	Sì	1-2 anni dopo remissione
Torino CTO	CyA		4-5 anni
Torino Martini	CyA		2 anni
Torino Mauriziano	CyA	Sì	1 anno
Torino Molinette	CyA	Sì	Indeterminata Dose che mantenga livello ematico <100 ng/ml
Torino S.G. Bosco	CyA	Sì	Indeterminata

La massima dose di steroide tollerata in caso di corticodipendenza nei pazienti in cui siano già stati effettuati approcci di altro tipo è ritenuta inferiore a 15 mg/die. Un centro ritiene che questa evenienza sia prevenibile associando l'immunodepressore; 3 centri non hanno esperienza (Tabella 5).

Per quanto riguarda la durata della terapia con CyA, pur consapevoli della possibilità di recidiva nel 75% dei casi dopo la sua sospensione [7] (full text), un centro ritiene di usarla per 48 mesi, mentre 3 centri indicano una durata massima di 3 anni e 3 centri di un anno (Tabella 7). Cattran [8] ha proposto un algoritmo di utilizzo della CyA con sospensione dopo meno di 6 mesi se inefficace, ma non dà indicazioni sulla durata totale. Meyrier [9], in uno studio di tossicità a lungo termine, conclude che nelle sindromi nefrosiche, anche a scapito di un'aumentata fibrosi interstiziale, il miglioramento della sindrome nefrosica sopravanza i rischi di una tossicità a lungo termine.

Da considerare l'utilizzo, anche successivo alla CyA, del tacrolimus, che sembra ottenere, nelle forme che diventano resistenti o sono resistenti ab initio alla CyA, un numero significativo di remissioni [10] (full text).

Tra le nostre domande non era prevista una domanda specifica sul trattamento delle forme corticodipendenti, perché nella mente del formulatore delle domande si intendeva definire nella pratica quale farmaco usare come secondo approccio dopo gli steroidi. Anche le linee guida K-DOKI non prevedono un protocollo specifico nei casi di corticodipendenza. Le indicazioni per tali casi si riferiscono solo alla glomerulopatia a lesioni minime, in cui si suggerisce la CyF come primo farmaco.

L'osservazione generale su questa indagine è che le linee-guida rappresentano un riferimento fondamentale. Tuttavia, laddove ci si discosti da quanto previsto, come avviene in numerosi casi, sono l'esperienza del centro e la pratica con farmaci meno consueti a guidare la scelta terapeutica. In questi casi quindi è assoluta la personalizzazione della terapia

E' stato poi ritenuto utile effettuare un breve excursus su altre problematiche relative alla GSF: il futuro della terapia, le forme genetiche e il fattore di permeabilità.

Per quanto riguarda il Rituximab, mancano studi controllati per poter trarre al momento conclusioni sulla sua indicazione nella GSF. Il rationale per il suo utilizzo è che questo farmaco non riconosce solo il recettore CD20 sui B linfociti, ma potrebbe legarsi anche alla sphingomyelin-phosphodiesterase acid-like 3b (SMPDL-3b) protein, regolando l'attività della sfingomielinasi acida presente sui podociti con possibile interferenza sul citoscheletro e sull'apoptosi dei podociti [11] (full text).

Gli studi effettuati con il Rituximab nella GSF istologicamente documentata di reni nativi adulti (Tabella 8) sono stati 6 [12] (full text), [13], [14], [15] (full text), [16] (full text), [17] (full text), riguardanti in tutto 22 pazienti, 12 dei quali (54.5%) hanno risposto favorevolmente. Gli studi su reni nativi pediatrici [16] (full text), [18], [19], [20] (full text), [21] (full text), [22], [23], [24], [25], [26] (full text), [27] (full text), [28] sono stati 12 (29 pazienti) con risposta favorevole al rituximab associato a terapie aferetiche nel 62.1% dei casi ([29], [30], [31], [32] (full text), [33] (full text), [34], [35], [36], [37], [38], [39]). Considerando complessivamente i risultati di tutti gli studi condotti su rene nativo, la risposta dei pazienti corticodipendenti sembrerebbe migliore di quella dei pazienti corticoresistenti (67.6 % vs 59.6%).

Anche relativamente al MMF si rilevano pochi dati in letteratura: Cattran [40] ha trattato 18 pazienti osservando una remissione parziale in 3 e nessuna remissione completa; Li [41] ha trattato 24 bambini di età <2 anni con remissione parziale nel 62% dei casi e remissione completa nel 25%.

Il trial di confronto MMF più desametazone (DEXA) vs CyA [42] ha arruolato 138 pazienti tra 2 e 40 anni. Si è osservata una remissione (parziale e completa) nel 33% dei casi vs 36% (non significativa). Questo studio si è prestato tuttavia a svariate critiche: la Odds ratio era bassa (0.59), l'intervallo di confidenza troppo ampio (0.30-1.18), la steroido-resistenza era considerata tale dopo sole 4 settimane di terapia; erano stati inclusi bambini e adulti, soggetti di razza bianca e nera, pazienti con storia familiare o no e obesi.

Per quanto riguarda questi farmaci in Piemonte 3 centri considerano l'opportunità di usare il Rituximab e 4 il MMF.

Tabella 8. Impiego del Rituximab in pazienti con GSF.

Autori	Anno	Studio	Età	Tipo GSF	N° casi	Risultati	Follow-up
Ochi (12)	2012	R	A	RNSD/RNSR	4	2 RF e 2 NR	—
Kong (13)	2012	R	A	RNSD/RNSR	4	3 RF e 1 NR	3-12 mesi
Kisner (14)	2012	R	A	RNSR	2	2 RF	8 mesi
Fernandez-Fresnedo (15)	2009	R	A	RNSR	8	3 RF e 5 NR	12-24 mesi
El-Reshaid (16)	2012	P	A/B	RNSR	18	17 RF e 1 NR	12 mesi
Magnasco (18)	2012	TRC	B	RNSR	9	NR	3 mesi
Kari (19)	2011	R	B	RNSR	2	1 RF e 1 NR	-
Ravani (20)	2011	TRC	B	RNSD	7	RF	3 mesi
Gulati (21)	2010	R	B	RNSD/RNSR	18	56% RF	17-21 mesi
Kamei (22)	2009	R	B	RNSD	1	RF	6 mesi
Guignonis (23)	2008	P	B	RNSD	3	2 RF e 1 NR	7-8 mesi
Suri (24)	2008	CR	B	RNSR	1	RF	3 mesi
Nakayama (25)	2008	CR	B	RNSR	2	RF	8 mesi
Bagga (26)	2007	R	B	RNSR	3	RF	6 mesi
Pescovitz (27)	2006	CR	B	RNSR	1	RF	16 mesi
Benz (28)	2004	CR	B	RNSD	1	RF	12 mesi
Audard (29)	2012	R	A/B	Tx	4	RF	12-54 mesi
Tsagalis (30)	2011	R	A	Tx	4	RF	18-60 mesi
Rodriguez-Ferrero (54)	2009	R	A	Tx	3	NR	1 mese
Hickson (31)	2009	R	B	Tx	4	RF	-
Peters (17)	2008	R	A	RNSD/Tx	3	2 RF e 1 NR	6-12 mesi
Yabu (32)	2008	R	A	Tx	4	NR	-
El-Firjani (33)	2008	CR	A	Tx	1	NR	-
Meyer (34)	2007	CR	A	Tx	1	RF	12 mesi
Gossmann (35)	2007	CR	A	Tx	1	RF	12 mesi
Kamar (36)	2007	CR	A	Tx	2	1 RF e 1 NR	10 mesi
Hristea (37)	2007	CR	A	Tx	1	RF	24 mesi
Marks (38)	2007	CR	B	Tx	2	NR	4-5 mesi
Nozu (39)	2005	CR	B	Tx	1	RF	7 mesi

Legenda: CR: case report; P: prospettico; R: retrospettivo; TRC: trial randomizzato controllato; A: adulto; B: bambino; RNSD: GSF steroido-dipendente su rene nativo; RNSR: GSF steroido-resistente su rene nativo; Tx: GSF su rene trapiantato; NR: non risposta; RF: risposta favorevole (da Xu [53], modificata).

Altri farmaci in fase di studio sono: l'Abatacept, l'Adalimumab, il rosiglitazone e il pirfenidone.

L'Abatacept, una proteina di fusione CTLA 4- IgFc umanizzata che si lega ai recettori B7-1/CD 80, espressi anche sui podociti di soggetti con SN, è implicata nella down-regulation dell'attivazione dei linfociti T. Esiste un solo studio di Burke [43] sull'Abatacept in 4 pazienti con GSF recidiva post-trapianto, in cui si è evidenziata una remissione della proteinuria con un razionale interessante.

L'Adalimumab, farmaco anti-TNF alfa con azione antifibrotica, e il rosiglitazone, con azione anti-infiammatoria attraverso l'interazione con l'NF- κ B inhibitor, sono stati sperimentati nello studio FONT di fase I [44]: sono stati paragonati rosiglitazone (10 pazienti) e Adalimumab (12 pazienti) per 16 settimane e si è osservata una stabilizzazione funzionale nel 71% e nel 56% dei casi rispettivamente.

Il pirfenidone ha proprietà antifibrotiche ed antiinfiammatorie, riduce la proliferazione dei fibroblasti, inibisce la produzione di collagene stimolata dal TGF- β , riduce la produzione di mediatori fibrogenici come il TGF- β , riduce la produzione di mediatori della infiammazione come il TNF- α e l'interleuchina IL-1 β in coltura [45]. Il suo utilizzo nella GSF è per ora del tutto teorico.

Per quanto riguarda le attuali conoscenze sulle forme genetiche di GSF, è rafforzato il concetto che il podocita è il pacemaker di questa malattia, ma anche le cellule epiteliali parietali partecipano alla formazione delle lesioni sclerotiche. Questo offre nuovi possibili spunti terapeutici [46]. Le mutazioni genetiche più frequenti sono quelle che riguardano la nefrina e la podocina (NPHS1, NPHS2) [1].

Il test genetico è indicato nei pazienti con forme familiari e nelle forme che insorgono nel primo anno di vita. Non deve essere effettuato come test di screening e non deve essere guidato dalla risposta agli steroidi. E' più probabile rilevare una forma genetica in bambini corticoresistenti [47] (full text) (il 26% dei bambini corticoresistenti aveva mutazione NPHS2 - [48] (full text)-), che è invece rara in soggetti adulti [49]. Peraltro alcune forme genetiche rispondono allo steroide. I soggetti corticoresistenti di razza nera potrebbero presentare una mutazione della catena pesante della miosina non muscolare (MYH9) o dell'apolipoproteinaL1 (APOL1) [50].

Per quanto riguarda il fattore di permeabilità, la sua prevalenza nella GSF non è stata mai determinata, né il suo valore predittivo di risposta clinica [51] (full text). La sua ricerca è attualmente impiegata in clinica per predire quali, tra i pazienti uremici a causa di una GSF primitiva, hanno maggior probabilità di presentare una recidiva di malattia dopo trapianto [52].

In conclusione, i nefrologi piemontesi si attengono alle linee-guida redatte dalla K-DOQI nei casi di GSF con comportamento tipico. Nei casi, purtroppo numerosi, in cui il comportamento clinico si discosta da quanto possa essere previsto dalle linee-guida valgono l'esperienza del centro e l'abitudine alla gestione di farmaci meno consueti, in particolare il MMF e il Rituximab.

Si attendono risultati da studi con nuovi farmaci per modificare la prognosi delle forme resistenti a trattamenti che per ora ricalcano schemi impostati negli anni '70.

Per il Gruppo di Nefrologia Clinica Piemontese.

Collaboratori: Borzumati Maurizio (Nefrologia e Dialisi, Verbania), Deluca Angela (Nefrologia e Dialisi, Asti), Cesano Giulio (Nefrologia e Dialisi, Ospedale Martini, Torino), Chiarinotti Doriana (Nefrologia

e Dialisi, Ospedale Maggiore, Novara), Costantini Luigia (Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Andrea, Vercelli), Cravero Raffaella (Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Biella), Guarnieri Andrea (Nefrologia e Dialisi, Santa Croce e Carle Hospital, Cuneo), Licata Carolina (Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cirié), Manes Massimo (Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Aosta), Marcuccio Cristina (Nefrologia e Dialisi, Ospedale Mauriziano, Torino), Mariano Filippo (Dipartimento di Medicina d'Area, Nefrologia e Dialisi, Ospedale CTO, Torino), Pignone Eugenia (Nefrologia e Dialisi, Rivoli), Patti Rosaria Rita (Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Ivrea), Brezzi Brigida (Nefrologia e Dialisi, Osp. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria), Vella Maria Carmela (Nefrologia e Dialisi, Verbania), Izzo Cristina (Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. G. Bosco, Torino).

Bibliografia

- [1] Reiser J, Wei C, Tumlin J et al. Soluble urokinase receptor and focal segmental glomerulosclerosis. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2012 Jul;21(4):428-32
- [2] D'Agati VD, Fogo AB, Brujin JA et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Feb;43(2):368-82
- [3] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012;2:259-74.
- [4] Appel GB, Pollak MR, D'Agati V. Focal segmental glomerulosclerosis: genetic and spontaneous causes. *Comprehensive clinical nephrology*. 2007. 3rd Ed. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Ed. Mosby Elsevier.
- [5] Korbet SM Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international* 2002 Dec;62(6):2301-10 (full text)
- [6] McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS et al. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Feb;26(2):414-30 (full text)
- [7] Korbet SM Primary focal segmental glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1998 Jul;9(7):1333-40 (full text)
- [8] Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney international* 2007 Dec;72(12):1429-47
- [9] Meyrier A, Noël LH, Auriche P et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney international* 1994 May;45(5):1446-56
- [10] Segarra A, Vila J, Pou L et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002 Apr;17(4):655-62 (full text)
- [11] Fornoni A, Sageshima J, Wei C et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Science translational medicine* 2011 Jun 1;3(85):85ra46 (full text)
- [12] Ochi A, Takei T, Nakayama K et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2012;51(7):759-62 (full text)
- [13] Kong WY, Swaminathan R, Irish A et al. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *International urology and nephrology* 2012 Jul 15;
- [14] Kisner T, Burst V, Teschner S et al. Rituximab treatment for adults with refractory nephrotic syndrome: a single-center experience and review of the literature. *Nephron. Clinical practice* 2012;120(2):c79-85
- [15] Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Aug;4(8):1317-23 (full text)
- [16] El-Reshaid K, Sallam HT, Hakim AA et al. Rituximab in treatment of idiopathic glomerulopathy. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2012 Sep;23(5):973-8 (full text)
- [17] Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF et al. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *The Netherlands journal of medicine* 2008 Nov;66(10):408-15 (full text)
- [18] Magnasco A, Ravani P, Edefonti A et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Jun;23(6):1117-24
- [19] Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2011 May;26(5):733-7
- [20] Ravani P, Magnasco A, Edefonti A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jun;6(6):1308-15 (full text)
- [21] Gulati A, Sinha A, Jordan SC et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Dec;5(12):2207-12 (full text)

- [22] Kamei K, Ito S, Nozu K et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2009 Jul;24(7):1321-8
- [23] Guignon V, Dalocchio A, Baudouin V et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2008 Aug;23(8):1269-79
- [24] Suri M, Tran K, Sharma AP et al. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *International urology and nephrology* 2008;40(3):807-10
- [25] Nakayama M, Kamei K, Nozu K et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2008 Mar;23(3):481-5
- [26] Bagga A, Sinha A, Moudgil A et al. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 2007 Jun 28;356(26):2751-2 (full text)
- [27] Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *The New England journal of medicine* 2006 May 4;354(18):1961-3 (full text)
- [28] Benz K, Dötsch J, Rascher W et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2004 Jul;19(7):794-7
- [29] Audard V, Kamar N, Sahali D et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2012 May;25(5):e62-6
- [30] Tsagalas G, Psimenou E, Nakopoulou L et al. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artificial organs* 2011 Apr;35(4):420-5
- [31] Hickson LJ, Gera M, Amer H et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009 Apr 27;87(8):1232-9
- [32] Yabu JM, Ho B, Scandling JD et al. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008 Jan;8(1):222-7 (full text)
- [33] El-Firjani A, Hoar S, Karpinski J et al. Post-transplant focal segmental glomerulosclerosis refractory to plasmapheresis and rituximab therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Jan;23(1):425 (full text)
- [34] Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA et al. Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2007 Dec;20(12):1066-71
- [35] Gossmann J, Scheuermann EH, Porubsky S et al. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2007 Jun;20(6):558-62
- [36] Kamar N, Faguer S, Esposito L et al. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. *Clinical nephrology* 2007 Apr;67(4):250-4
- [37] Hristea D, Hadaya K, Marangon N et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2007 Jan;20(1):102-5
- [38] Marks SD, McGraw M Does rituximab treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-renal transplantation? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2007 Jan;22(1):158-60
- [39] Nozu K, Iijima K, Fujisawa M et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2005 Nov;20(11):1660-3
- [40] Cattran DC, Wang MM, Appel G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical nephrology* 2004 Dec;62(6):405-11
- [41] Li Z, Duan C, He J et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2010 May;25(5):883-8
- [42] Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international* 2011 Oct;80(8):868-78
- [43] Burke G, Fornoni A, Sageshima J, et al. Abatacept treatment of recurrent proteinuria following kidney transplantation for segmental glomerulosclerosis. *ESOT and AST Joint Meeting, Miami Oct. 2012.*
- [44] Joy MS, Gipson DS, Powell L et al. Phase 1 trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Jan;55(1):50-60
- [45] Richeldi L, Yasothan U, Kirkpatrick P et al. Pirfenidone. *Nature reviews. Drug discovery* 2011 Jul;10(7):489-90
- [46] Schell CB, Kerjaschki D, Reiser J et al. Is podocyte research at a tipping point? Report from the 9(th) International Podocyte Conference. *Kidney international* 2012 Nov;82(10):1041-3
- [47] Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007 Apr;119(4):e907-19 (full text)
- [48] Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Mar;15(3):722-32 (full text)
- [49] Caridi G, Bertelli R, Scolari F et al. Podocin mutations in sporadic focal-segmental glomerulosclerosis occurring in adulthood. *Kidney international* 2003 Jul;64(1):365
- [50] Genovese G, Tonna SJ, Knob AU et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney international* 2010 Oct;78(7):698-704
- [51] Cattran D, Neogi T, Sharma R et al. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Feb;14(2):448-53 (full text)

[52] Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. American journal of kidney

diseases : the official journal of the National Kidney Foundation
1999 Dec;34(6):1048-55