

Terapia della nefropatia membranosa idiopatica

P. Passerini

U.O. Nefrologia, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

Treatment of idiopathic membranous nephropathy

Corticosteroids and cytotoxic agents have been largely used in idiopathic membranous nephropathy (MN). A meta-analysis of controlled studies with corticosteroids did not demonstrate any benefit in using these agents on disease outcome. On the contrary, some controlled trials reported that cytotoxic agents can significantly reduce proteinuria. Three multicenter randomized controlled studies demonstrated that a regimen based on a 6-month treatment alternating every other month methylprednisolone with chlorambucil or cyclophosphamide, not only favors nephrotic syndrome remission, but can also protect long-term renal function.

Cyclosporine has also been shown to be effective in inducing a partial or the complete remission of nephrotic syndrome. The main problem with cyclosporine is that in many responders proteinuria relapses when the drug is stopped. However, if the drug is given for a prolonged period and is tapered off gradually the risk of relapse can be reduced.

A recent study showed that treatment with a long acting ACTH preparation for 1 yr was associated with significant long-term improvements in serum lipoprotein patterns, urinary protein excretion and glomerular function. Unfortunately, the study was not randomized, the number of patients was small and the follow-up was short. Advances in understanding the pathogenetic mechanisms of glomerulonephritis produced specifically new approaches to selected cell types or molecular pathways involved in MN pathogenesis. These therapies should guarantee therapeutic efficacy while limiting the adverse effects of non-selective immunosuppression. However, we need randomized clinical trials to ascertain how well they perform in practice rather than just on a theoretical basis. (G Ital Nefrol 2004; 21: 531-9)

KEY WORDS: Membranous nephropathy, Corticosteroids, Cytotoxic agents, Conventional therapy, Alternative therapies

PAROLE CHIAVE: Nefropatia membranosa, Corticosteroidi, Citotossici, Terapia convenzionale, Terapia alternativa

A partire dagli anni '70 la terapia della nefropatia membranosa (NM) è diventata oggetto di dibattito fra i nefrologi di tutto il mondo. Ancora oggi, a più di 30 anni di distanza, alcuni Autori considerano la NM una malattia benigna e lentamente evolutiva e sono contrari alla somministrazione di farmaci immunosoppressori mentre altri gruppi ne raccomandano l'uso nei pazienti con sindrome nefrosica.

I corticosteroidi e i citotossici, somministrati inizialmente da soli, poi in associazione, sono stati i primi farmaci impiegati nel trattamento della NM. Nei pazienti con controindicazioni o non responsivi a questi agenti, è stata successivamente utilizzata la ciclosporina, entrata con il tempo nell'uso comune e adottata da alcuni nefrologi come farmaco di prima scelta. Negli anni seguenti, il progredire delle conoscenze nel campo dell'immunologia e della patogenesi delle nefropatie glomerulari, ha portato all'impiego di terapie innovative mirate ad interferire in maniera sem-

pre più selettiva con la risposta immune.

Lo scopo di questa rassegna è quello di valutare la risposta della NM ai diversi trattamenti, dallo schema di associazione steroidi citotossici, che sulla base dei risultati ottenuti è ormai considerato come terapia convenzionale della NM, alle più recenti proposte terapeutiche molte delle quali ancora futuribili, ma che potrebbero diventare realtà.

Corticostereoidi

Fra il 1970 e il 1990 sono stati pubblicati 4 *trials* controllati, nei quali il prednisone veniva somministrato o a basse dosi per 6 mesi o ad alte dosi per 8 settimane.

Nel primo studio (1) 19 pazienti con MN e sindrome nefrosica venivano randomizzati a ricevere 20-30 mg/die di prednisone per almeno 6 mesi o terapia sintomatica. Al ter-

mine del *follow-up*, i pazienti con proteinuria inferiore a 1 g/die erano più numerosi nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (40% *versus* 20%), ma le differenze non raggiungevano la significatività statistica, e gli effetti collaterali erano frequenti.

Un simile protocollo terapeutico è stato successivamente rivalutato in un *trial* Canadese (2), nel quale 120 pazienti assumevano terapia sintomatica o 45 mg/m² a giorni alterni di prednisone per 6 mesi. All'ultimo controllo, i due gruppi di pazienti non avevano differenze né nei valori medi di proteinuria, né nell'andamento della funzione renale.

Uno studio multicentrico condotto in USA (3) ha adottato uno schema di terapia basato sulla somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi per tempi brevi: i 72 pazienti nefrosici arruolati venivano assegnati a ricevere 125 mg di prednisone a giorni alterni per 2 mesi, o sola terapia sintomatica. L'iniziale risposta della proteinuria agli steroidi non si confermava all'ultimo controllo, quando fra i due gruppi di studio non vi erano differenze statisticamente significative nell'incidenza di remissione della sindrome nefrosica; tuttavia la prognosi renale era migliore nei pazienti trattati che avevano una perdita di *clearance* della creatinina del 2% per anno contro il 10% per anno del gruppo non trattato.

A distanza di oltre 10 anni, un *trial* multicentrico Inglese condotto su 107 pazienti con NM e sindrome nefrosica (4) ha utilizzato lo stesso schema di trattamento. Anche in questo caso un precoce e transitorio effetto benefico della terapia sulla proteinuria non si confermava nel *follow-up* successivo, e contrariamente ai risultati dello studio precedente, la prognosi renale non differiva fra i due gruppi di pazienti che avevano, 3 anni dopo l'inizio dello studio, valori di creatinina plasmatica simili.

Sulla base di questi risultati i corticosteroidi sembrano di scarsa utilità nel trattamento della NM. Questa impressione è stata confermata da uno studio di meta-analisi che ha dimostrato che nei pazienti con NM i corticosteroidi, quando confrontati con la terapia sintomatica, non aumentano le probabilità di remissione della proteinuria, né riducono il rischio di sviluppare insufficienza renale (5).

Tuttavia, l'utilizzo degli steroidi, o a basse dosi o per tempi brevi, potrebbe giustificare la scarsa efficacia di questi agenti. In uno studio Italiano che ha adottato uno schema di terapia più aggressivo i risultati sono stati infatti più favorevoli. I pazienti trattati con l'associazione dei boli endovenosi di metilprednisolone con prednisone per os a giorni alterni (Tab. I-B), avevano una incidenza di remissione della sindrome nefrosica come primo evento del 55% (6), contro il 33% di remissioni osservate con la sola terapia sintomatica (7). Nonostante la dose cumulativa di steroidi fosse relativamente elevata (11.5 g), un solo paziente sviluppò gravi effetti collaterali. Quindi un trattamento basato su boli venosi più somministrazione orale di steroidi, sembra ottenere una discreta risposta senza grandi rischi di tossicità.

Farmaci citotossici

Quattro studi controllati hanno valutato la risposta della NM ai citotossici.

In un *trial* condotto da Donadio et al (8), 22 pazienti con sindrome nefrosica venivano randomizzati a ricevere 1.8 mg/kg/die di ciclofosfamide per 1 anno o terapia sintomatica. Al termine del trattamento non vi erano differenze significative nell'incidenza di remissione della sindrome nefrosica e di insufficienza renale fra i due gruppi.

Uno studio successivo di Lagrue mostrava invece la netta superiorità del clorambucil dato per 1 anno rispetto all'azatioprina e al placebo (9). I pazienti trattati con clorambucil alla dose di 0.2 mg/kg/die per 6 mesi, seguiti da 0.1 mg/kg/die per altri 6, avevano una incidenza di remissioni della sindrome nefrosica dell'81%, contro il 9% e il 21% nei pazienti trattati rispettivamente con azatioprina e placebo. Tuttavia, nel gruppo assegnato al clorambucil, l'incidenza di effetti collaterali era elevata e la prolungata esposizione a questo agente aumentava il rischio di complicazioni neoplastiche.

Due studi Australiani hanno valutato il ruolo della ciclofosfamide associata a dipiridamolo e warfarina. In un primo *trial* condotto da Tiller (10), 54 pazienti venivano randomizzati a ricevere terapia sintomatica o ciclofosfamide (1.5 mg/kg/die) più dipiridamolo più warfarina per 3 anni. Al termine del trattamento, i livelli di proteinuria e albuminemia erano più favorevoli nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo, ma gli effetti collaterali erano numerosi, tanto da richiedere la sospensione anticipata del ciclo terapeutico nel 50% circa dei casi. Il secondo *trial*, condotto da Murphy et al (11), prevedeva la somministrazione di ciclofosfamide per 6 mesi e di dipiridamolo più warfarina per 2 anni. Ancora una volta i pazienti trattati presentavano una riduzione della proteinuria significativamente superiore rispetto ai pazienti non trattati, ma in questo caso la minor durata del trattamento riduceva sensibilmente la sua tossicità.

Complessivamente i risultati dei *trials* che utilizzano i citotossici sono più favorevoli rispetto a quelli che utilizzano i soli steroidi. Questo è stato confermato da uno studio di meta-analisi che ha evidenziato la maggiore incidenza di remissioni della sindrome nefrosica nei pazienti trattati con citotossici rispetto a quelli in terapia steroidea o in terapia sintomatica (12). Gli studi disponibili tuttavia, non hanno fornito informazioni sulla protezione della funzione renale perché basati su periodi di osservazione troppo brevi, e hanno messo in evidenza l'elevata incidenza di effetti collaterali secondaria a trattamenti prolungati.

Corticosteroidi alternati ai citotossici

Tre studi multicentrici randomizzati hanno valutato, nei pazienti con NM e sindrome nefrosica, l'efficacia della

TABELLA I - SCHEMI TERAPEUTICI DI 3 STUDI CONTROLLATI ITALIANI, CHE HANNO VALUTATO L'EFFICACIA DELL'ASSOCIAZIONE STEROIDI + CITOTOSSICI IN PAZIENTI CON NM E SINDROME NEFROSICA

A: METILPREDNISOLONE + CLORAMBUCIL VS TERAPIA SINTOMATICA

METILPREDNISOLONE + CLORAMBUCIL

Mesi 1, 3, 5: metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi
seguito da Prednisone 0.5 mg/kg/die per 27 giorni

Mesi 2, 4, 5: clorambucil 0.2 mg/kg/die per 30 giorni

B: METILPREDNISOLONE + CLORAMBUCIL VS METILPREDNISOLONE

METILPREDNISOLONE + CLORAMBUCIL

Mesi 1, 3, 5: metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi
seguito da Prednisone 0.5 mg/kg/die per 27 giorni

Mesi 2, 4, 6: clorambucil 0.2 mg/kg/die per 30 giorni

METILPREDNISOLONE

All'inizio dei mesi 1, 3, 5: metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi

Per tutti i 6 mesi: prednisone 0.5 mg/kg/a giorni alterni

C: METILPREDNISOLONE + CLORAMBUCIL VS METILPREDNISOLONE + CICLOFOSFAMIDE

METILPREDNISOLONE + CLORAMBUCIL

Mesi 1, 3, 5: metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi
seguito da Prednisone 0.5 mg/kg/die per 27 giorni

Mesi 2, 4, 6: clorambucil 0.2 mg/kg/die per 30 giorni

METILPREDNISOLONE + CICLOFOSFAMIDE

Mesi 1, 3, 5: metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi
seguito da Prednisone 0.5 mg/kg/die per 27 giorni

Mesi 2, 4, 6: ciclofosfamide 2.5 mg/kg/die per 30 giorni

somministrazione di metilprednisolone e citotossici dati a mesi alterni per 6 mesi (Tab. I).

Il primo studio ha confrontato gli effetti di 6 mesi con metilprednisolone alternato a clorambucil con quelli della sola terapia sintomatica (Tab. I-A) (13).

La probabilità di sviluppare remissione parziale (proteinuria tra 0.21 e 2.0 g/die) o completa (proteinuria inferiore a 0.2 g/die) della sindrome nefrosica era dell'83% nel gruppo trattato e del 38% nel gruppo di controllo ($p=0.0000$). La caduta del reciproco della creatinina plasmatica era significativamente inferiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo ($p=0.035$). La sopravvivenza renale a 10 anni era del 92% nei pazienti trattati contro il 60% nei pazienti non trattati ($p=0.0038$) (Fig. 1).

Il secondo studio ha confrontato il trattamento di 6 mesi con metilprednisolone alternato a clorambucil con un ciclo di 6 mesi con solo metilprednisolone somministrato alla stessa dose cumulativa dello schema di confronto (6) (Tab. I-B). Dopo un *follow-up* medio di 54 mesi il gruppo trattato con steroidi più clorambucil aveva una incidenza di remissione della sindrome nefrosica superiore (64% *versus* 38%), e un andamento più favorevole della funzione renale rispetto al gruppo trattato con soli steroidi.

Nel terzo studio (14), il trattamento con prednisolone alternato a clorambucil è stato confrontato con uno schema sovrapponibile nel quale il clorambucil veniva sostituito con dosi equivalenti di ciclofosfamide (Tab. I-C). La probabilità di remissione parziale o completa della sindrome nefrosica è risultata simile con i due trattamenti (82% *versus* 93%) così come le medie del reciproco della creatinina plasmatica che, al terzo anno di osservazione, erano sovrapponibili al valore basale in entrambi i gruppi.

Considerando complessivamente i risultati di questi tre *trials*, nei 174 pazienti trattati con corticosteroidi alternati con citotossici (131 con clorambucil, 43 con ciclofosfamide), la probabilità di remissione della sindrome nefrosica è risultata pari all'82.6% (41.3% di remissioni complete e 41.3% di remissioni parziali). All'ultimo controllo, il 74% dei pazienti aveva una remissione completa (34%) o parziale (41%) della sindrome nefrosica, 4 pazienti avevano insufficienza renale terminale e 2 erano deceduti. Sedici pazienti hanno avuto effetti collaterali tali da richiedere la sospensione del ciclo terapeutico, che sono regrediti una volta interrotta la terapia in tutti i pazienti tranne in uno che ha sviluppato un diabete mellito.

In conclusione il trattamento di 6 mesi con corticosteroidi-

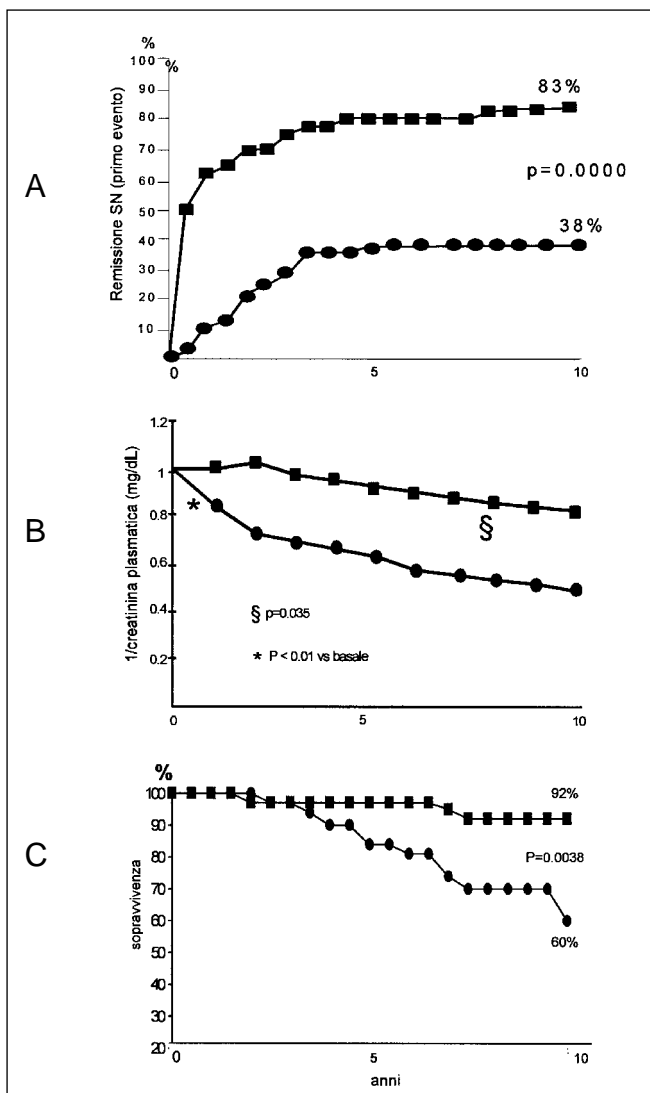


Fig. 1 - Steroidi e clorambucil versus terapia sintomatica: risultati a 10 anni.

A - Probabilità di remissione della sindrome nefrosica

B - Reciproco della creatinina plasmatica

C - Sopravvivenza attuale

di alternati a citotossici favorisce la remissione della sindrome nefrosica in elevata percentuale di casi, protegge la funzione renale nel lungo termine, ed è complessivamente ben tollerato, dal momento che effetti collaterali severi si sono verificati in meno del 10% dei pazienti.

Ciclosporina

Negli ultimi anni la ciclosporina è stata usata con crescente frequenza nella terapia delle glomerulonefriti. Le esperienze relative al suo utilizzo nella NM, benchè ancora abbastanza limitate sembrano promettenti: i risultati degli

studi non controllati, considerati nell'insieme, mostrano infatti che la ciclosporina è in grado di indurre remissione della sindrome nefrosica nel 60% dei pazienti (15-24) (Tab. II).

L'unico *trial* controllato che ha utilizzato questo agente è stato condotto da Cattran et al (25) su 51 pazienti con sindrome nefrosica steroido-resistente. I pazienti venivano randomizzati a ricevere 3.5 mg/kg/die di ciclosporina per 6 mesi o placebo, più basse dosi di prednisone. Al termine del trattamento, il 75% dei pazienti assegnati alla ciclosporina contro il 22% dei pazienti assegnati al placebo aveva una remissione completa o parziale della sindrome nefrosica. Sei mesi dopo la sospensione della terapia, i pazienti in remissione erano rispettivamente il 46% e il 13%. Al termine del *follow-up* (78 settimane), nonostante l'elevata incidenza di recidive della sindrome nefrosica (50%), vi erano il 39% di remissioni nel gruppo trattato con ciclosporina e il 13% nel gruppo placebo ($p=0.007$). La terapia era stata ben tollerata.

Nel complesso questi dati mostrano che la ciclosporina ha un ruolo nel favorire la remissione della proteinuria nella NM.

Non risulta chiaro in questi studi se l'aggiunta di piccole dosi di corticosteroidi favorisca la risposta alla ciclosporina, così come non è identificabile lo schema terapeutico più efficace, dal momento che le dosi di ciclosporina impiegate e la durata della terapia variavano molto da studio a studio. A tale proposito, i risultati di un *trial* multicentrico tuttora in corso in Germania, hanno sottolineato come la durata del trattamento prima di giudicare la risposta alla ciclosporina sia imprevedibile, anche superiore a un anno: nei pazienti con NM trattati con ciclosporina per 1 anno, l'incidenza di remissione della sindrome nefrosica aumentava progressivamente con il tempo, ed era massima nel secondo semestre di terapia (22).

I principali inconvenienti legati al trattamento con ciclosporina sono rappresentati dalla sua potenziale nefrotossicità e dalla recidiva della sindrome nefrosica alla sospensione della terapia. Tuttavia la nefrotossicità della ciclosporina è dose-dipendente, ed è rara in presenza di una funzione renale normale, e in assenza di fibrosi interstiziale o sclerosi glomerulare estesa alla biopsia renale, e se la sospensione del trattamento avviene in modo graduale, le probabilità di una remissione stabile aumentano fino ad interessare il 40-50% dei pazienti (20).

Test di verifica

1) Nel trattamento della NM con corticosteroidi, l'aggiunta dei boli venosi di metilprednisolone alla terapia per via orale comporta:

- a. Nessun vantaggio
- b. Maggiore incidenza di remissione della sindrome nefrosica.

TABELLA II - RISULTATI DEGLI STUDI NON CONTROLLATI SUL TRATTAMENTO DELLA NM CON CICLOSPORINA (RC= REMISSIONE COMPLETA, RP= REMISSIONE PARZIALE)

Autore	Pazienti	RC	RP	RC+RP
De Santo NG 1987 (15)	5	4	-	4
Berthoux F 1990 (16)	10	2	4	6
Zietse R 1991 (17)	6			6
Meyrier A 1992 (18)	73	14	18	32
Guasch A 1992 (19)	14			10
Rostoker G 1993 (20)	15	4	7	11
Ambalavanan S 1996 (21)	14			14
Frietsche L 1999 (22)	41	14		14
Yao X 2001 (23)	15	8	4	12
Goumenos DS 2004 (24)	16	8	6	14
TOTALE	209			123 (59%)

c. Maggiore incidenza di remissione della sindrome nefrosica ma eccessiva morbidità iatrogena

d. Minore incidenza di deterioramento della funzione renale

2) Sulla base dei risultati degli studi controllati della letteratura, i vantaggi del trattamento con citotossici rispetto al trattamento con steroidi sono:

a. Minore incidenza di deterioramento della funzione renale

b. Maggiore incidenza di remissioni della sindrome nefrosica

c. Nessuno

3) Nello schema terapeutico steroidi più citotossici per 6 mesi, la sostituzione del clorambucil con la ciclofosfamide ha determinato

a. Un miglioramento della prognosi

b. Un aumento degli effetti collaterali

c. Una riduzione dell'incidenza di remissione della sindrome nefrosica

d. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Terapie alternative

ACTH

L'introduzione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) nel trattamento della NM risale al 1999, quando una pubblicazione ha segnalato la possibilità di indurre remissione della sindrome nefrosica con la somministrazione di ACTH per via intramuscolare a dosi crescenti (26). I 14 pazienti

con NM e sindrome nefrosica arruolati nello studio ricevevano una dose di 1 fiala di ACTH data inizialmente a settimane alterne e seguita, in 9 casi, da 3 fiale alla settimana per 8 settimane e in 5 casi da 2 fiale alla settimana per 1 anno. Il trattamento produceva un significativo miglioramento sia del profilo lipoproteico che della proteinuria e della funzione renale. I risultati più favorevoli erano ottenuti nei 5 pazienti trattati per 1 anno, che svilupparono remissione della sindrome nefrosica, completa in 3 casi e parziale in 2, e mantenevano la remissione anche dopo la sospensione della terapia. In tutti i casi il trattamento era ben tollerato, e gli effetti collaterali modesti e reversibili.

Il meccanismo attraverso il quale l'ACTH induce la remissione della sindrome nefrosica e il miglioramento della funzione renale non è completamente chiarito. Gli Autori dello studio hanno ipotizzato un effetto mediato dalla stimolazione della secrezione endogena di steroidi, oppure da influenze dell'ormone sull'emodinamica renale. Una teoria molto suggestiva espressa da Ghiggeri, che attende però conferma, ipotizza un relazione causa-effetto fra il miglioramento dell'ipercolesterolemia e il ripristino dei livelli endogeni di clasterina, che ha la funzione di antagonizzare a livello glomerulare gli effetti che derivano dalla formazione del complesso C5b-C9 (MAC) (27).

Micofenolato mofetile

L'introduzione del micofenolato mofetile nel trattamento delle glomerulonefriti ha raggiunto negli ultimi anni un notevole grado di interesse. Il razionale del suo impiego in questo campo è rappresentato dalla possibilità di inibire la proliferazione linfocitaria e la produzione anticorpale e la sua efficacia è stata confermata nei modelli sperimentali di glomerulonefrite. L'utilizzo nella NM è però ancora limitato. Il primo studio è stato pubblicato nel 1998 (28) e aggiorn-

nato successivamente su una casistica più ampia. Un sottogruppo di 17 pazienti con NM, sindrome nefrosica e/o peggioramento funzionale renale, non responsivi a precedenti trattamenti con steroidi o ciclosporina o citotossici ricevevano da 1 a 1.5 g di micofenolato in due somministrazioni giornaliere per un periodo di 3-6 mesi. Al termine del trattamento i valori medi di proteinuria erano significativamente ridotti rispetto al valore basale ($p=0.001$). Otto dei 15 pazienti inizialmente nefrosici avevano remissione parziale e 2 remissione completa della sindrome nefrosica. Tre dei 6 con iniziale deterioramento della funzione renale avevano un miglioramento della funzione e 1 un peggioramento (29).

Un altro *trial* ha riportato buoni risultati su 18 pazienti trattati con 1-2 g/die di micofenolato per 6 mesi con l'aggiunta di prednisone. Il trattamento otteneva un significativo miglioramento dei valori medi di proteinuria e abuminemia, e 13 su 18 pazienti sviluppavano remissione della sindrome nefrosica, che era completa in 3 di essi (30).

Tacrolimus

Alcuni studi hanno dimostrato che è possibile prevenire la comparsa della nefrite di Heymann pretrattando l'animale da esperimento con tacrolimus. Se il trattamento viene somministrato dopo immunizzazione dell'animale si riduce l'entità della proteinuria (31).

L'impiego del tacrolimus nella NM è ancora molto preliminare e i dati della letteratura si riferiscono a 2 piccoli studi. Il primo è stato condotto su un solo paziente con NM e sindrome nefrosica steroide-resistente, che presentò una riduzione della proteinuria da 6.5 a 1.5 g/die dopo l'assunzione di 0.15 mg/kg/die di tacrolimus (32). Il secondo si riferisce a 3 pazienti con NM resistenti ai corticosteroidi da soli o associati ai citotossici, che rispondevano al trattamento con 0.2 mg/kg/die per 6 mesi di tacrolimus con una riduzione della proteinuria del 50% in 2 casi e una remissione completa in un altro (33).

Immunoglobuline endovenose

Un ulteriore approccio terapeutico della NM consiste nella infusione endovenosa di alte dosi di immunoglobuline, che interferiscono a vari livelli con la risposta immune. Kida et al per primo ha riportato nei pazienti con NM i risultati di due schemi di trattamento: 4 pazienti ricevevano un bolo da 0.5 g/kg ripetuto per 6 giorni e 19 pazienti una singola dose di 1 g/kg; un paziente del primo gruppo e 14 del secondo sviluppavano una remissione della proteinuria entro 12 mesi (34).

Palla et al ha successivamente ripetuto l'esperienza su 9 pazienti che ricevevano un numero complessivo di 20 boli da 0.4 g/kg di immunoglobuline endovenose, somministrati nel corso di un anno. Alla fine del trattamento 8 pazienti avevano remissione della sindrome nefrosica, completa in 5

e parziale in 3 (35). Non vi erano informazioni sul *follow-up* successivo dei pazienti.

Rituximab

Una recente segnalazione ha valutato la risposta della NM al rituximab (36), un anticorpo monoclonale anti-CD20, che legandosi al suo recettore di superficie dei B linfociti inibisce la attivazione di queste cellule, e quindi la loro proliferazione, differenziazione e produzione di immunoglobuline. Lo studio è stato condotto su 8 pazienti con proteinuria persistente, trattati con rituximab alla dose di 375 mg/m² ogni 4 settimane per 20 settimane, più dosi piene di ACE-inibitori. Dopo un anno di *follow-up*, i valori medi di proteinuria si erano ridotti del 66% rispetto ai valori basali ($p<0.01$) e in 5 pazienti erano scesi al di sotto del *range* nefrosico e il trattamento era ben tollerato.

Test di Verifica

1) Nella NM la durata del trattamento con ciclosporina si correla con:

- Aumento dell'incidenza di remissione della sindrome nefrosica
- Aumento dell'incidenza e della severità degli effetti collaterali
- Aumentato rischio di nefrotossicità
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

2) Quale è la durata ottimale della terapia con ACTH?

- 2 mesi
- 6 mesi
- 1 anno
- Non è nota.

3) Esiste un modello sperimentale a supporto dell'utilizzo di prograf, micofenolato e rituximab nella NM?

- No, per nessuno di questi agenti
- Solo per il prograf
- Solo per il micofenolato
- Solo per il rituximab
- b + c
- b + d.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Conclusioni

Gli studi della letteratura mostrano che nei pazienti con NM il trattamento con immunosoppressori migliora la prognosi della malattia. I risultati più incoraggianti sono stati ottenuti con la terapia di associazione steroidi più citotossi-

ci, che induce remissione della sindrome nefrosica nel 75% dei casi, ed è, al momento attuale, l'unica che ha dimostrato di proteggere la funzione renale anche nel lungo termine. Nel paziente con sindrome nefrosica conclamata tale terapia andrebbe istituita precocemente allo scopo di prevenire sia le complicazioni della sindrome nefrosica stessa, che lo sviluppo di un deterioramento della funzione renale o di un danno tubulo-interstiziale, condizioni che riducono le probabilità di risposta al trattamento e ne aumentano la tossicità.

Il principale limite con l'uso dei citotossici è il rischio oncogeno, che è stato descritto con dosi cumulative medie di 7 grammi per il clorambucil e di 80 grammi per la ciclofosfamide, quindi decisamente superiori a quelle impiegate nello schema terapeutico descritto. Al contrario il trattamento di 3 mesi con 0.2 mg/kg die di clorambucil può esitare in azoospermia, per cui nel paziente giovane è indicata la raccolta e conservazione del liquido seminale prima di iniziare la terapia. In presenza di controindicazioni ai citotossici o in caso di mancata risposta a questi agenti, le alternative alla terapia convenzionale sono rappresentate dagli steroidi e dalla ciclosporina, entrambi in grado di aumentare, rispetto alla sola terapia sintomatica, le probabilità di remissione della sindrome nefrosica. Gli steroidi hanno dato buoni risultati quando vengono somministrati per 6 mesi secondo lo schema che prevede l'aggiunta dei boli endovenosi di metilprednisolone al prednisone per os. La ciclosporina aumenta l'incidenza delle remissioni se data per almeno un anno. Un limite del trattamento con ciclosporina è rappresentato dalla sua nefrotossicità. Questo è l'effetto collaterale più temibile, ma è raro con somministrazioni giornaliere di 5 mg/kg/die o 4 mg con la formulazione in microemulsione, ed è insolito in presenza di una funzione renale normale e in assenza di fibrosi interstiziale o sclerosi glomerulare estesa, condizioni che controindicano l'utilizzo di questo farmaco. Il dosaggio della ciclosporina deve essere ridotto molto gradualmente (0.5 mg/kg/die al mese) prima della sospensione del trattamento per prevenire la comparsa di recidive della sindrome nefrosica.

Per quanto riguarda le strategie terapeutiche innovative, risultati promettenti sulla remissione della sindrome nefrosica e sulla protezione della funzione renale sono stati ottenuti con l'ACTH somministrato alla dose di 2 fiale alla settimana per un anno. Il trattamento è stato ben tollerato dai pazienti, e la risposta favorevole è stata confermata anche 18 mesi dopo la sua sospensione. Questi risultati sono promettenti, e se verranno confermati con studi controllati verrà ampliata la possibilità di migliorare la prognosi dei pazienti non responsivi agli schemi più tradizionali.

Per gli altri farmaci l'esperienza in letteratura sono ancora molto preliminari.

Il tacrolimus e il micofenolato hanno dimostrato efficacia d'azione nel modello sperimentale della NM. Oltre alla loro azione immunomodulante, questi farmaci hanno

un razionale di impiego nella terapia della NM, dovuto al ripristino della permeabilità selettiva delle membrane basali glomerulari svolto dal tacrolimus, e alla protezione dell'endotelio esercitato dal micofenolato, e potrebbero trovare un loro ruolo in terapia di associazione o sequenziale.

La scarsa esperienza relativa all'uso endovenoso di immunoglobuline e di rituximab non consente di trarre conclusioni su queste strategie terapeutiche. Per questi agenti manca un modello sperimentale a supporto del loro impiego nella NM, e se i risultati della letteratura troveranno conferma in futuro, il loro utilizzo, considerati anche gli elevati costi connessi, potrebbe esser preso in considerazione nei casi in cui gli approcci terapeutici più sperimentati abbiano fallito, siano controindicati o non possano essere più tollerati.

Test di Verifica

1) Nella NM la nefrotossicità della ciclosporina si correla con:

- Dose e durata del trattamento
- Dose e severità della sindrome nefrosica
- Dose e severità dell'ipertensione arteriosa
- Dose e presenza di insufficienza renale
- Nessuna delle precedenti.

2) Il rischio oncogeno del trattamento con steroidi e citotossici per 6 mesi è:

- Eccessivo
- Inesistente
- Giustificato dalla positività dei risultati.

3) In presenza di controindicazioni al trattamento con steroidi e con citotossici, la terapia di scelta nel paziente con NM e sindrome nefrosica è rappresentata da:

- Prograf o ciclosporina
- Ciclosporina o ACTH
- Micofenolato o prograf
- Immunoglobuline e.v. o rituximab.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

I corticosteroidi e i citotossici sono stati impiegati per molti anni nel trattamento della nefropatia membranosa idiopatica (NMI). Studi di meta-analisi hanno evidenziato che mentre i corticosteroidi non migliorano, rispetto alla terapia sintomatica, la prognosi della malattia, i citotossici aumentano significativamente l'incidenza di remissione della sindrome nefrosica.

Tre studi multicentrici controllati hanno dimostrato che un trattamento basato sulla associazione degli steroidi con i citotossici, somministrati a mesi alterni per 6 mesi, non solo favorisce la remissione della sindrome nefrosica in elevata percentuale di pazienti, ma protegge anche la funzione renale nel lungo termine.

Anche la ciclosporina ha mostrato un ruolo nel favorire la remissione della proteinuria. Il principale problema con l'impiego di questo agente è rappresentato dall'elevata incidenza di recidive una volta terminato il ciclo terapeutico. Tuttavia, le probabilità di una remissione stabile aumentano se la sua sospensione avviene in modo graduale.

Recentemente è stato segnalato che nei pazienti con NM, la somministrazione di ormone adrenocorticotropo riduce in maniera significativa l'entità della proteinuria e migliora la funzione renale. Infine, l'ampliamento delle conoscenze nel campo della patogenesi delle glomerulonefriti ha stimolato la ricerca di nuovi farmaci in grado di interferire in maniera sempre più selettiva sulla risposta immune. L'utilizzo di questi trattamenti, che hanno lo scopo di limi-

tare la tossicità potenziale degli immunosoppressori convenzionali continuando a garantirne l'efficacia terapeutica, è molto recente, e prima di considerarli una valida alternativa alle terapie più convenzionali è necessario ampliare le esperienze con studi controllati.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato sostenuto dal fondo "Project glomerulonephritis" in memoria di Pippo Neglia.

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Patrizia Passerini

U.O.Nefrologia-Pad. Croff

Ospedale Maggiore IRCCS

20122 Milano

e-mail: passerini@policlinico.mi.it

Bibliografia

1. Black DAK, Rose G, and Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *BMJ* 1970; 3: 421-6.
2. 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: 8-13.
3. 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.
4. Cameron JS, Healy MJR, and 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; 274: 133-56.
5. Hogan S, Muller KE, Jennette JC, and Falk RG. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75.
6. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
7. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *New Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
8. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431-9.
9. Lagrue G, Bernard D, Bariety J, et al. Traitement par le chlorambucil et l'azathioprine dans les glomerulonephrites primitives: resultats d'une etude controlee. *J Urol Nephrol* 1979; 81: 655-72.
10. Tiller DJ. A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis, in Zuruksoglu W, Papadimitriou M, Pyrpassopoulos M, Sion M, Zamboulis C (eds): Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology. University Studio and Karger, Tessaloniki and Basel, 1981, 345-54.
11. Murphy BF, Mc Donald I, Fairley KF, et al. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 229-34.
12. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JC. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1553-8.
13. 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.
14. 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.
15. De Santo NG, Capodicasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic-membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 1987; 1 (7): 74-6.
16. Bertoux F, Guerin G, Alamartine E, et al. Traitement par la Cyclosporine A des glomerulonephrites extramembraneuses primitives avec syndrome nephrotique corticorésistant persistant (9 cas). *Nephrologie* 1990; 11: 47.
17. Zietse R, Wenting G, Schalekamp M, et al. Effects of cyclosporin on glomerular barrier function in nephrotic syndrome. Congress on immuno-intervention in auto-immune disease (CIAD) Paris 1991; May: 290 (abs).
18. Meyrier A. Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin A in the treatment of glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (suppl 1): S80-4.
19. Guasch A, Suranyi M, Newton L, et al. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1992; 5: 472-81.
20. Rostoker G, Belghiti D, Maadi AB, et al. Long-term cyclosporin a therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 63: 335-41.
21. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, et al. Mechanism of the anti-

- proteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 17: 290-8.
22. Fritsche L, Budde K, Färber L, et al. Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1036-7.
 23. Yao X, Chen H, Wang Q, et al. Cyclosporin A treatment for idiopathic membranous nephropathy. *Chin Med J* 2001; 114: 1305-8.
 24. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S, Sotsiou F, Vlachojannis JG. The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 61(1): 17-24.
 25. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
 26. 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.
 27. Ghiggeri GM, Bruschi M, Candiano G, et al. Depletion of clusterin in renal diseases causing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 2184-94.
 28. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 364-5
 29. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
 30. Miller G, Zimmermann R, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7.
 31. Kobayashi M, Muro K, Yoh K, et al. Effects of FK506 on experimental membranous glomerulonephritis induced by cationized bovine serum albumin in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2501-8.
 32. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Staezel TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286-90.
 33. Szeto CC, Leung CB, Lai FMM and Li PKT. Tacrolimus in resistant primary membranous nephropathy-a report of 3 cases. *Clinical Nephrology* 2003; 59: 293-6.
 34. Tomosugi N, Kida H, Yokoyama H, et al. Effect of high-dose gamma-globulin therapy on membranous nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1987; 29: 81-6.
 35. Palla R, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Grazi G. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 1991; 35: 98-104.
 36. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-7.