

IL TRATTAMENTO DELLA GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: QUALE APPROCCIO?

F. Valerio, L. Sottini, S. Turina, N. Dalleria, E. Faberi, R. Kenou, G. Mazzola, F. Scolari

Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili, Brescia

Choosing the right treatment approach in focal and segmental glomerular sclerosis with chronic renal failure

Focal and segmental glomerular sclerosis (FSGS) is a heterogeneous disease from a clinical, etiological and clinical point of view. FSGS may be idiopathic, usually associated with nephrotic syndrome, which requires an "etiological" treatment approach. In addition, hereditary and secondary forms of FSGS have been described. The response to therapy, including steroids, cytotoxic drugs and calcineurin inhibitors, is considered the best clinical indicator of outcome. Many uncertainties exist regarding the best therapeutic approach to FSGS in patients presenting with chronic renal failure. In this setting, before planning any treatment, the physician should always assess the presence of superimposed functional renal insufficiency and evaluate the severity of the renal impairment, the histological picture, previous immunosuppressive treatments, and the individual patient's risk for side effects. Keeping in mind these considerations and in the absence of appropriate studies, we can formulate the following suggestions: 1. there is no absolute contraindication to the use of full-dose prednisone as initial therapy, although the likelihood of a good response is low; 2. the use of cytotoxic drugs is not recommended unless the patient presents with a steroid-responsive form of the disease; 3. in patients with a glomerular filtration rate of less than 40 mL/min, the use of calcineurin inhibitors should be avoided. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S88-98)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Calcineurin inhibitors, Cytotoxic drugs, Focal and segmental glomerular sclerosis, Corticosteroids

PAROLE CHIAVE:

Inibitori delle Calcineurine, Citotossici, Glomerulosclerosi focale e segmentaria, Steroidi

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Scolari
A.O. Spedali Civili di Brescia
Cattedra di Nefrologia
Università degli Studi di Brescia
Il Divisione di Nefrologia
Presidio di Montichiari
25018 Montichiari (BS)
e-mail: scolari@med.unibs.it

INTRODUZIONE

La glomerulosclerosi focale e segmentale (FSGS) è un'entità clinico-patologica polimorfa da un punto di vista istologico, eziologico e clinico. La risposta alla terapia mostra ampia variabilità interindividuale: alcuni pazienti sono responsivi allo steroide; altri divengono cortico-dipendenti; altri ancora mostrano resistenza allo steroide ed ai successivi trattamenti, potendo progredire fino a sviluppare insufficienza renale cronica terminale (ESRD), evenienza non rara (1). Se non trattata, la FSGS, specie nelle forme con sindrome nefrosica, nel 50% circa dei pazienti conduce a dialisi nell'arco di 5-10 anni (2).

EPIDEMIOLOGIA

La FSGS rende ragione di circa il 7-20% dei casi di sindrome nefrosica nei bambini e di una percentuale ancora maggiore di casi nell'adulto (2). È più comune nel sesso maschile, nella razza nera e ispanica. Esiste una differenza etnica nella frequenza di presentazione delle diverse forme istologiche: la variante collassante è più comune negli Afro-Americani; quella con "tip lesion" è più comune nei Caucasicci (3).

EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

La classificazione eziologica della FSGS è complicata e per alcuni versi confusa (4). Nonostante la malat-

tia sia stata considerata per anni "idiopatica", la successiva identificazione di forme familiari associate a specifiche mutazioni genetiche (5-10) ha fatto ipotizzare l'esistenza di suscettibilità genetica anche nei casi sporadici. Inoltre, l'identificazione di forme secondarie in cui la sclerosi glomerulare rappresenta il risultato di una risposta adattativa a condizioni di ipertensione intraglomerulare e/o iperfiltrazione o in cui rappresenta l'esito di precedenti insulti renali (anche secondari a sottostanti nefropatie, quali nefrite lupica, glomerulonefrite proliferativa e vasculiti), ha portato ad usare impropriamente questo termine, indicando tanto le forme primitive che quelle secondarie. Pertanto, si distingue oggi una forma primaria di FSGS, idiopatica, che usualmente decorre con sindrome nefrosica e che richiede una terapia "eziologica"; una forma secondaria ed una geneticamente determinata, per le quali è prevista solo una terapia sintomatica, oltre all'impiego di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina. Nella Tabella I sono riportate le principali cause di FSGS secondaria.

PATOGENESI

Tutte le forme di FSGS primaria riconoscono nel podocita la vittima del processo patogenetico (4, 11, 12). Il podocita, ancorato alla membrana basale glomerulare tramite processi pedicellari, è cellula specializzata nel mantenimento dell'architettura glomerulare, in grado di garantire il corretto mantenimento della pressione idrostatica nel capillare glomerulare ed ostacolare il passaggio di proteine nello spazio urinario. Non essendo in grado di replicarsi e quindi di attuare meccanismi di riparazione del danno, un insulto determina l'insorgenza di processi (tra cui sintesi di matrice extracellulare), capaci di determinare la comparsa di lesioni sclerotiche, potenzialmente in grado di condurre a degenerazione dell'intero glomerulo.

Ad oggi non è noto quale sia il *primum movens* del danno podocitario. Nelle forme primarie, l'osservazione della loro frequente recidiva, talora assai precoce, dopo trapianto di rene, ha fatto ipotizzare l'esistenza di fattori circolanti (ancora non identificati) in grado di aumentare la permeabilità glomerulare (13).

Anche nelle forme secondarie il danno podocitario svolge un ruolo principale; diversi sono i fattori chiamati in causa nel determinismo del danno, tra cui citochine (TGF- β), altri mediatori dell'infiammazione, ed angiotensina II (14-17). In particolare, le condizioni di ipertrofia glomerulare secondaria a perdita di massa nefronica o a precedenti insulti glomerulari, si assocerebbero a danno dell'epitelio viscerale con comparsa di aree di denudazione della membrana basale, alterazione nella permeabilità della barriera di filtrazione

TABELLA I - PRINCIPALI CAUSE DI FSGS SECONDARIA

Riduzione di massa nefronica	Sindrome di Alport
Agenesia renale monolaterale	Nefropatia da analgesici
Iperensione arteriosa	Nefropatia da reflusso
Trapianto di rene	Pielonefrite cronica
Vasculiti	Uropatia ostruttiva
Glomerulonefrite membrano-proliferativa	Infezione da HIV
Nefropatia membranosa	Abuso di eroina
Nefropatia da IgA	Pre-eclampsia
Diabete mellito	Obesità
Anemia a cellule falciformi	Nefropatia da radiazioni
Disautonomia familiare	Sindromi linfoproliferative (linfomi)

e quindi passaggio di acqua e piccoli soluti e trascinamento per *solvent drag* di albumina. Le macromolecole (IgG e frazioni del complemento), incapaci di passare attraverso la barriera di filtrazione, sarebbero responsabili della formazione di depositi ialini subendoteliali (12). Nelle condizioni di iperfiltrazione (nefropatia diabetica, obesità) sarebbe la stessa ipertensione intraglomerulare l'effettiva causa del danno glomerulare (12, 18). L'identificazione di casi familiari associati a specifiche mutazioni in grado di determinare alterazioni strutturali e funzionali a carico dei podociti e dello *slit-diaphragm* ha fatto infine ipotizzare il possibile ruolo svolto da fattori genetici nella genesi della podocitopatia (19-24). Nella Tabella II sono indicate le principali forme familiari di FSGS note.

ISTOLOGIA

Il termine "glomerulosclerosi focale e segmentale" poco si adatta a comprendere le possibili diverse alterazioni istologiche tipiche di tale patologia, non sempre puramente focali, segmentali o sclerotiche. Più che come singola nefropatia, la FSGS potrebbe essere inquadrata come "lesione" che interessa il glomerulo (4). Le caratteristiche istologiche sono rappresentate, in microscopia ottica, da lesioni iniziali rinvenibili solo in pochi glomeruli (generalmente quelli iuxta-midollari) e rappresentate da ialinosi di poche anse capillari con tendenza all'assemblamento; successivamente la sclerosi interessa più porzioni del ciuffo glomerulare fino a determinare fenomeni di obliterazione completa. Nel tempo, un numero crescente di glomeruli, anche corticali, vengono interessati dal processo patologico e le lesioni glomerulari si associano a comparsa di fibrosi interstiziale, atrofia tubulare ed alterazioni vascolari. L'immunofluorescenza evidenzia in corrispondenza

TABELLA II - FORME FAMILIARI DI FSGS

	Trasmissione	Loci/geni	Prodotto mutato	Effetto della mutazione
SRNS/NPHS2	Autosomica recessiva	Locus: 1q25-31 Gene: NPHS1	Podocina	Malfunzionamento dello <i>slit-diaphragm</i>
FSGS 1	Autosomica dominante	Locus: 19q13 Gene: ACTN4	actlnina-4	Anormalità citoscheletriche del podocita
FSGS 2	Autosomica dominante	Locus: 11q21-22 Gene: TRCP6	TRCP6 (canale ionico)	Anomalo funzionamento podocitario

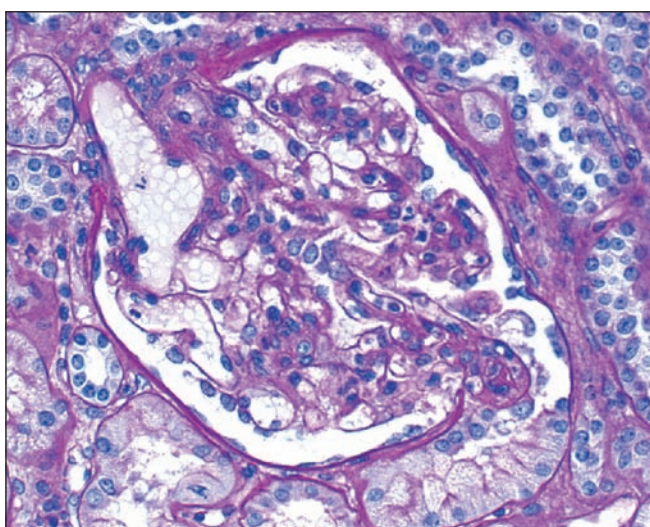


Fig. 1 - Variante "tip lesion".

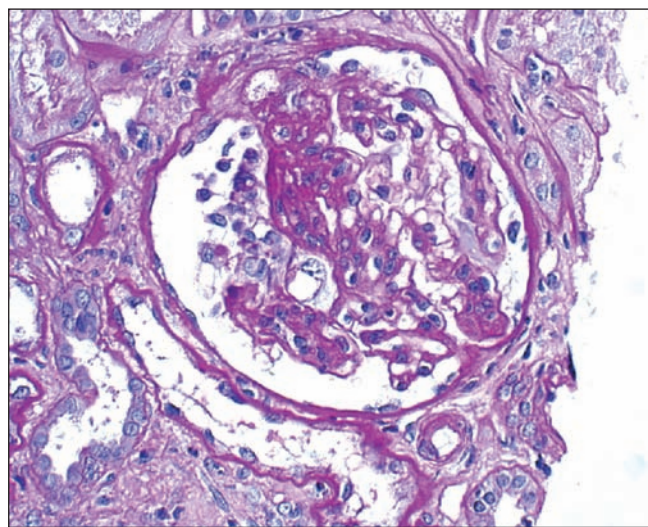


Fig. 2 - Variante "collassante".

delle aree di sclerosi presenza di depositi di IgG e C3. In microscopia elettronica, il reperto tipico è rappresentato dalla presenza di fenomeni di fusione dei processi pedicellari, talora associata a presenza di collasso capillare, espansione ed ipercellularità mesangiale.

Nonostante le caratteristiche generali comuni, le varie forme di FSGS possono presentarsi eterogenee anche da un punto di vista anatomo-patologico (Figg. 1 e 2), motivo per cui sono state identificate cinque diverse varianti istologiche, indicate in Tabella III (20).

PRESENTAZIONE CLINICA

La più comune modalità di presentazione della FSGS è la sindrome nefrosica (70-90%) frequentemente associata a ipertensione arteriosa (30-40%). All'esordio non è infrequente il riscontro di proteinuria asintomatica, seguita nel tempo da comparsa di franca sindrome

nefrosica. Mentre il riscontro di macroematuria rappresenta evenienza rara, la microematuria può essere presente in circa il 30-50% dei casi. Insufficienza renale cronica è presente all'esordio in circa il 20-25% dei casi (21).

STORIA NATURALE DEI PAZIENTI NON TRATTATI

La FSGS ha generalmente decorso progressivo. In passato in circa il 60% dei casi si assisteva a progressione fino a ESRD; oggi, verosimilmente grazie all'impiego più estensivo di corticosteroidi ed immunosoppressori, la prognosi pare migliore. Seppur raramente, possono essere osservati casi di "FSGS maligna", con rapida progressione del danno renale, ipertensione severa e complicanze trombotiche. La remissione spontanea è rara (5% dei casi) e limitata generalmente a casi con normofunzione renale e proteinuria non nefrosica.

TABELLA III - VARIANTI ISTOLOGICHE DI FSGS

Variante	Caratteristiche principali
Classica	MO: aree mesangiali segmentali sclerotiche e collassanti in alcuni glomeruli; ipercellularità mesangiale e occlusione parziale dei capillari glomerulari IF: generalmente negativa (talvolta IgM e C3) ME: fusione dei processi pedicellari (simile a MCD; interessamento più severo)
Variante collassante (generalmente associata a infezione da HIV)	Si distingue dalla forma classica per presenza, in almeno il 20% dei glomeruli, di collasso e sclerosi dell'intero ciuffo glomerulare
"Variante tip lesion"	Lesioni epiteliali e presenza di cellule schiumose in prossimità dell'inizio del tubulo contorto prossimale. Frequente presenza in IF di depositi di C3 e IgM
"Variante peri-ilare"	Sclerosi segmentale e sclerosi peri-ilare con ialinosi in più del 50% dei glomeruli; IF e ME simili alla variante classica
"Variante cellulare"	Presenza in almeno un glomerulo di ipercellularità segmentale intracapillare con occlusione luminale; diffusa fusione pedicellare in ME.

FATTORI PROGNOSTICI

Vari fattori sono in grado di influenzare l'*outcome* della FGSF. L'età avanzata si associa ad aumento della sclerosi e deterioramento della funzione renale; la variante collassante, associata a decorso più aggressivo e *outcome* più sfavorevole (3), colpisce più frequentemente soggetti giovani (22). Poche evidenze suggeriscono che il sesso possa influenzare il decorso e il grado di risposta alla terapia. Uno studio retrospettivo Canadese (19) ha tuttavia rivalutato la possibilità che nel sesso femminile esista una maggiore probabilità di remissione. Negli Afro-American adults la FSGS sembra correlata a peggiore prognosi ed è più frequente la variante collassante (3). Gli Afro-American sembrano infine mostrare minore risposta alle terapie rispetto ai Caucasici (24).

Il grado di severità della proteinuria all'esordio della nefropatia è uno dei principali fattori prognostici negativi. La remissione (completa e parziale) della proteinuria in corso di terapia steroidea sembra inoltre essere predittiva di *outcome* favorevole a lungo termine (19, 25). Al contrario, la persistenza di proteinuria nefrosica si associa ad *outcome* negativo (sopravvivenza renale a cinque anni del 60-90%, a dieci anni di solo 30-55%) (23); in caso di proteinuria massiva (>10 g/die) l'*outcome* è ancora peggiore con progressione ad ESRD in circa 5 anni (26).

La presenza di insufficienza renale all'esordio si associa ad *outcome* sfavorevole (19, 27). Generalmente, infatti, la disfunzione renale si associa a maggior grado di fibrosi e a minore risposta alla terapia, riflettendo quindi la presenza di una patologia più severa, di maggiore durata o la coesistenza di altri fattori, come l'ipertensione arteriosa, in grado di aggravare il danno renale.

Il riscontro istologico di proliferazione mesangiale (25), lesioni sclerotiche segmentali multiple diffuse, nonché di fibrosi interstiziale (22, 27) all'esordio sembra associarsi a prognosi sfavorevole. A differenza della variante collassante (3) tipicamente associata ad *outcome* negativo, la variante con "tip lesion" tende ad associarsi a decorso più indolente e maggiore possibilità di risposta alla terapia (21, 22, 28, 29), dato tuttavia non confermato da tutti gli Autori (21).

L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di progressione del danno renale; alcuni Autori (25) inoltre riportano minore risposta alla terapia in pazienti con sindrome nefrosica da FSGS ed ipertensione arteriosa rispetto a quelli nefrosici ma non ipertesi.

Infine, la risposta alla terapia è considerata il migliore indicatore di *outcome*: la maggior parte dei pazienti che rispondono ai corticosteroidi, infatti, mantengono normale funzione renale nel tempo, a differenza di quelli corticoresistenti, in cui la nefropatia spesso progredisce fino a ESRD.

TERAPIA

L'obiettivo della terapia dovrebbe essere bloccare o rallentare la progressione del danno renale; favorendo la remissione della sindrome nefrosica. Il trattamento della FSGS, soprattutto se associata a sindrome nefrosica, rimane ancora oggi controverso e fonte di dibattito. Nei pochi studi randomizzati e controllati eseguiti, nessun singolo farmaco si è dimostrato efficace; gli schemi terapeutici in uso prevedono varie combinazioni tra terapia corticosteroidica e farmaci immunosoppressori, tra cui agenti alchilanti, inibitori della sintesi purinica, inibitori delle calcineurine e di mTor, nonché anticorpi monoclonali.

GLUCOCORTICOIDI

La terapia steroidea rappresenta lo *standard* del trattamento iniziale. Nei bambini, in cui i regimi terapeutici sono maggiormente standardizzati e validati da studi multicentrici controllati (29, 31), è previsto inizio con prednisone al dosaggio di 60 mg/m²/die (massimo 80 mg/die) per 4 settimane, seguito da 40 mg/m²/die (massimo 60 mg/die) per altre 4 settimane. Trattamenti più brevi (60 mg/m²/die fino a remissione completa della proteinuria, seguiti da 40 mg/m²/die fino a normalizzazione dell'albuminemia) si associano a minore durata della remissione; trattamenti steroidei più prolungati (12 settimane totali di trattamento) sembrano associarsi, rispetto al trattamento *standard*, a minore incidenza di recidiva nei 12 mesi successivi (32).

Gli schemi di terapia steroidea utilizzati nell'adulto sono più disomogenei e mal definiti. La dose totale e la durata ottimale del trattamento non sono note. Il regime più frequentemente utilizzato prevede la somministrazione di prednisone al dosaggio di 1 mg/m²/die, da protrarsi fino a dopo una settimana dopo la remissione della proteinuria, seguito poi da 1 mg/m² a giorni alterni per altre 4 settimane, per poi scalare gradualmente fino a sospensione nel giro di 3-6 mesi di trattamento complessivo. Un prolungato (almeno 6-8 mesi) trattamento corticosteroidico, per quanto associato a maggiore percentuale di risposta completa, rimane controverso in quanto associato a maggiore tossicità, soprattutto in pazienti anziani, obesi o con altre patologie associate e pertanto non in grado di sopportare una lunga o ripetuta esposizione allo steroide.

Nei pazienti trattati con solo steroide, studi retrospettivi non randomizzati hanno documentato risposta completa (proteinuria <200 mg/die) o parziale (riduzione del 50% della proteinuria o proteinuria < di 2 g/die) in percentuali variabili tra il 30 e il 90% dei casi (19, 21, 26, 33-38), con percentuali di corticoresi-

stenza (definita come mancata risposta alla terapia steroidea dopo 3-4 mesi di trattamento a dosaggio pieno) del 40-50% (2, 21, 35). La presenza di insufficienza renale e di proteinuria nefrosica all'esordio sembrano condizionare mancata o lenta risposta allo steroide (19, 34, 37).

INIBITORI DELLE CALCINEURINE

Le principali indicazioni all'inizio di terapia con inibitori delle calcineurine (CsA in particolare) sono rappresentate da corticodipendenza (recidiva durante terapia steroidea); corticoresistenza (mancata remissione della proteinuria dopo almeno 3-4 mesi di terapia steroidea a dosaggio pieno); tossicità da steroide. Il trattamento con questi farmaci è sconsigliato dalla maggior parte degli Autori nei pazienti con GFR inferiore a 40 mL/min.

CICLOSPORINA

Sia nei bambini che negli adulti, diversi studi (sia randomizzati controllati che non controllati) hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco nel trattamento della FSGS sensibile e resistente allo steroide (23, 39-42). Una *overview* dei principali studi retrospettivi indica che circa il 40-50% dei pazienti può essere mantenuto in remissione con CsA; nei pazienti corticoresistenti, i maggiori studi riportano percentuali di successo intorno al 40-60% (25, 39). Il trattamento va iniziato a dosi moderate (100 mg/m²/die nel bambino, 4 mg/kg/die nell'adulto), mantenendo i livelli ematici tra 100 e 150 ng/mL; l'associazione con steroide a di alterni nei primi sei mesi pare aumentare significativamente i risultati (38). Rispetto a quanto osservabile in corso di terapia con solo steroide, la risposta alla ciclosporina si rende generalmente evidente più precocemente (solitamente in circa 3 mesi), ma la remissione completa viene invece indotta invece più lentamente (35, 39, 42). È generalmente richiesto un trattamento prolungato, in quanto brevi cicli di terapia con ciclosporina si associano a frequenti ricadute: alcuni Autori indicano infatti una minore percentuale di recidiva in caso di trattamento prolungato per un anno o più dopo l'avvenuta completa remissione della proteinuria (40); in caso di remissione completa, la terapia va discontinuata molto lentamente dopo 1-2 anni di terapia, al fine di ridurre al minimo il rischio di recidiva. Nel caso in cui la risposta non venga osservata nel giro di 4-6 mesi, e quindi il paziente si dimostri ciclosporino-resistente, vi è indicazione a sospendere il farmaco.

Quale sia la reale efficacia della CsA nel prevenire la progressione ad ESRD non è ancora oggi noto. Ciò

che è da tenere attentamente in considerazione è che l'effetto nefrotossico del farmaco può accelerare la progressione delle lesioni renali (40, 42), anche se è opinione accettata che il rischio di nefrotossicità è minimizzato se le Linee Guida sono rispettate ed il paziente è monitorato strettamente (38). Una recente *consensus conference* (38) raccomanda la ripetizione della biopsia renale dopo 2-3 anni di terapia con ciclosporina nonostante la distinzione tra tossicità da ciclosporina e fibrosi interstiziali correlata alla malattia possa essere estremamente difficile.

TACROLIMUS

L'esperienza con Tacrolimus è più recente e limitata. In un piccolo numero di *case reports* l'utilizzo di questo farmaco ha determinato remissione della proteinuria in FSGS corticoresistenti (43-46). CsA e Tacrolimus non sono stati ancora valutati in termini di differenza di efficacia sulla riduzione della proteinuria. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, a differenza della CsA, Tacrolimus non causa ipertricosi ed ipertrofia gengivale ed ha minor effetto iperlipidemizzante; ha tuttavia maggior effetto diabetogeno e più frequentemente determina comparsa di alopecia.

Il più ampio studio disponibile (46), ha testato Tacrolimus in 25 pazienti con FSGS resistenti a steroide e CsA; il farmaco è stato usato in associazione a steroide per un periodo di 6 mesi, osservando riduzione della proteinuria con remissione completa o parziale in 12 casi; da segnalare 13 recidive dopo sospensione del farmaco, risoltesi e seguite da remissione parziale o completa, con ripresa della terapia. Appare evidente la necessità di studi comparativi che chiariscano le reali indicazioni al trattamento con Tacrolimus. Le indicazioni al trattamento con Tacrolimus sono simili a quelle per la CsA, con la raccomandazione di somministrare, in fase di mantenimento, dosi inferiori a 0.1 mg/kg, garantendo livelli ematici tra 5 e 7 ng/mL.

CICLOFOSFAMIDE

L'indicazione all'utilizzo di citotossici nel trattamento della FSGS è controverso. L'utilizzo di ciclofosfamide in pazienti (sia bambini che adulti) responsivi allo steroide ha garantito remissione completa o parziale della proteinuria in più del 60% dei pazienti trattati (47). Risultati incoraggianti (remissione in circa il 50-60% dei casi) sono inoltre emersi da uno studio pediatrico (48) che prevedeva l'utilizzo di bolus di steroide associati, in caso di mancata risposta allo steroide, a ciclofosfamide per os dalla 10^a settimana di trattamento. Un altro studio pediatrico controllato non ha invece evi-

denziato nessun vantaggio dell'associazione steroide ciclofosfamide per os rispetto al solo steroide (49), dato per altro confermato anche da una meta-analisi del 2003 (50). Nei pazienti corticoresistenti, inoltre, la ciclofosfamide sembrerebbe essere significativamente meno efficace.

INIBITORI DELLA SINTESI PURINICA

Azatioprina

La letteratura disponibile è scarsa. Sebbene studi non controllati abbiano sporadicamente riportato risultati favorevoli (35, 51), l'azatioprina è stata utilizzata raramente per il trattamento della FSGS.

Micofenolato mofetile

Il micofenolato mofetile (MMF) è un farmaco immunosoppressore largamente usato in corso di trapianto. Studi sperimentali su animale hanno suggerito un effetto inibente la glomerulosclerosi e la fibrosi interstiziale. Questo farmaco rappresenta una potenziale attraente opzione terapeutica per il trattamento della FSGS. Esistono in letteratura pochi dati preliminari, condotti su un numero esiguo di pazienti seguiti per un periodo troppo breve per potere trarre considerazioni conclusive. Lo studio maggiore (52), che ha testato MMF (con o senza steroide) in 18 pazienti (9 con proteinuria nefrosica e 12 con insufficienza renale) con FSGS resistenti a steroide ed inibitori delle calcineurine, pur non avendo ottenuto risultati entusiasmanti, ha osservato una certa riduzione della proteinuria con remissione completa della sindrome nefrosica in 1 caso e parziale in 4.

Vi è quindi necessità di futuri studi che arruolino un numero maggiore di pazienti con adeguato *follow-up* e che confrontino MMF con le altre terapie, al fine di meglio definire il reale impatto di questo farmaco sulla proteinuria e sulla funzione renale.

INIBITORI DI MTOR

Esistono diverse segnalazioni che l'utilizzo del Sirolimus nel trattamento di FSGS ed altre glomerulopatie si associ a importante nefrotossicità (53, 54) e a comparsa di proteinuria e sclerosi focale nel rene trapiantato, come ad insufficienza renale acuta quando utilizzato in combinazione con inibitori delle calcineurine. A fronte di queste osservazioni, risultati favorevoli sono riportati da un *trial* prospettico aperto condotto su 21 pazienti con FSGS idiopatica steroide-resistente (54), in cui l'utilizzo di sirolimus ha determinato remissione completa e parziale della proteinuria rispettiva-

mente nel 19 e nel 38% dei casi. La maggior parte degli Autori ritiene che prevalgano gli effetti sfavorevoli, per cui l'uso di sirolimus non è indicato per il trattamento di questa nefropatia.

RITUXIMAB

Diverse segnalazioni in letteratura suggeriscono la potenziale efficacia di Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20 (glicoproteina di superficie regolatrice del ciclo cellulare espressa dai linfociti B), nel trattamento della FSGS corticoidipendente o resistente a steroide e inibitori delle calcineurine, oltre che nella forma recidivante nel rene trapiantato (55-57). Sono attualmente in corso studi al fine di validarne l'impiego.

PLASMAFERESI ED IMMUNOASSORBIMENTO

L'uso di plasmateresi ed immunoassorbimento ha dato discreti risultati nel trattamento delle recidive di FSGS su rene trapiantato (58, 59). Circa l'efficacia di questo approccio terapeutico nella FSGS primitiva esistono dati contrastanti e comunque non supportati da trial randomizzati e controllati (58, 59).

IL TRATTAMENTO DELLA FSGS CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: QUALE APPROCCIO?

Raramente pazienti Europei con FSGS si presentano alla prima osservazione con severa insufficienza renale. Contrariamente alla *minimal change disease*, infatti, l'esordio della sindrome nefrosica in corso di FSGS è raramente esplosivo (eccetto che nella variante "*tip lesion*", che molti Autori considerano a tutti gli effetti una variante della *minimal change disease*). Nella maggior parte dei casi di FSGS, all'atto della comparsa della sindrome edemigena (che motiva la valutazione nefrologica), la funzione renale è normale o modestamente compromessa. Inoltre, quando il paziente è severamente ipoalbuminemico, è spesso presente una contemporanea insufficienza renale funzionale sovrapposta. Più frequente il riscontro di severa insufficienza renale in pazienti emigrati nei paesi Europei, specie di origine Africana, che possono presentarsi con severa insufficienza renale, evoluta dopo mesi di sindrome nefrosica sintomatica trascurata (Meyrier, comunicazione personale).

Come già accennato, la presenza di insufficienza renale cronica all'esordio sembra associarsi ad *outcome* sfavorevole. Ancora oggi non vi è accordo su quali possano essere le scelte terapeutiche più oculate da attuare in questi casi. Abbiamo visto come la maggior

parte degli Autori suggerisca che una terapia immunosoppressiva sia utile in tutti i pazienti con FSGS e sindrome nefrosica. Nei casi in cui sia presente insufficienza renale, la decisione di non iniziare o sospendere la terapia deve tenere in considerazione l'eventuale presenza di deterioramento acuto della funzione renale; il quadro istologico, cioè la presenza di significativa fibrosi interstiziale e la severità della sclerosi glomerulare; i precedenti trattamenti eseguiti con i relativi benefici ed effetti collaterali; eventuali comorbidità del paziente che aumentano il rischio individuale a sviluppare effetti collaterali, aggravati dalla coesistenza di insufficienza renale (25, 33, 40, 41, 60).

La letteratura non ci aiuta molto nel definire un approccio *evidence-based*. Gli studi randomizzati disponibili, pochi e con molti limiti metodologici, hanno arruolato prevalentemente pazienti con funzione renale normale. Anche gli studi retrospettivi, che sono la maggior parte, includono prevalentemente pazienti con funzione renale conservata.

Sul piano generale, una iniziale terapia steroidea, anche nel caso in cui sia presente insufficienza renale cronica, non pare controindicata in maniera assoluta, anche se la presenza di riduzione della funzione renale è predittiva di bassa probabilità di risposta. In questi pazienti, l'utilizzo dei farmaci citotossici non è raccomandato; infine, l'utilizzo di inibitori delle calcineurine è sconsigliato se il GFR è inferiore a 40 mL/min, se concomita un significativo danno vascolare e se la biopsia renale evidenzia significative lesioni tubulo-interstiziali.

In assenza di elementi conoscitivi derivanti da studi adeguati, abbiamo deciso di sentire il parere di alcuni esperti di livello internazionale che nell'ultimo decennio si sono occupati di FSGS. Abbiamo pertanto formulato agli esperti 7 domande relative all'impiego di farmaci steroidei, citotossici ed anti calcineurina nei pazienti con sindrome nefrosica secondaria a FSGS primaria associata a insufficienza renale cronica.

Le domande e le risposte degli esperti consultati (Prof. Claudio Ponticelli, Milano; Prof Alain Meyrier, Parigi; Prof Richard Glasscock, Los Angeles) sono di seguito riportate integralmente.

L'OPINIONE DEGLI ESPERTI: INTERVISTA A CLAUDIO PONTICELLI, ALAIN MEYRIER E RICHARD GLOSSOCK

Domanda 1: vi è indicazione a trattare con steroidi il paziente con FSGS primaria che presenta all'esordio sindrome nefrosica ed insufficienza renale cronica?

Ponticelli: sì, in accordo con le condizioni cliniche, il GFR e la biopsia renale.

Meyrier: sì; la mancata risposta dopo 4 mesi di terapia deve essere considerata come fallimento, non deve rappresentare una sorpresa ed impone la sospensione del trattamento.

Glassock: in linea generale sì; il trattamento è tuttavia controindicato in caso di IRC avanzata (creatininemia >3.5 mg/dL) e di severo danno tubulo-interstiziale alla biopsia renale. I pazienti con forma collassante di FSGS e severo danno tubulo-interstiziale raramente rispondono allo steroide da solo. Inoltre, se siamo di fronte ad una variante ilare (rara) bisogna escludere con maggior dettaglio una forma secondaria o geneticamente determinata.

Domanda 2: esiste un livello di insufficienza renale che controindica in modo assoluto un trattamento iniziale con steroide?

Ponticelli: sì, direi una creatininemia sierica >2.5 mg/dL o un GFR <40 mL/min.

Meyrier: direi GFR <30 mL/min. Non è una controindicazione assoluta, ma riflette un'alta probabilità di fallimento.

Glassock: probabilmente no e comunque dipende dal grado di cronicità alla biopsia (un peggioramento acuto della funzione renale può presentarsi anche in corso di FSGS responsiva allo steroide).

Domanda 3: quali parametri (clinici, GFR, istologici) vanno tenuti in considerazione per decidere se trattare o meno un paziente con steroide?

Ponticelli: tutti e tre.

Meyrier: non quelli istologici, perché le lesioni sono focali e la biopsia può non identificarle.

Glassock: credo si debbano prendere in considerazione tutti e tre i parametri.

Domanda 4: il paziente con FSGS ed insufficienza renale, rispetto a quello con funzione conservata, va trattato con lo stesso dosaggio di steroide e per lo stesso tempo?

Ponticelli: riduco la dose standard a 1/2-1/3 a seconda delle condizioni cliniche e del grado di funzione renale.

Meyrier: sì.

Glassock: sì, a meno che il rischio delle usuali complicanze da steroide non sia aumentato (ad esempio nei pazienti diabetici o con severa osteoporosi).

Domanda 5: quale è il ruolo dei citotossici nel trattamento del paziente adulto con FSGS, sindrome nefrosica e/o insufficienza renale cronica?

Ponticelli: hanno poca efficacia; vanno comunque usati in associazione al fine di ridurre le dosi di steroide.

Meyrier: sono spesso inefficaci nella FSGS con sindrome nefrosica e normofunzione renale, eccetto i rari casi di steroide-dipendenza: io quindi non li uso. La concomitante presenza di IRC rappresenta un ulteriore motivo per non usarli.

Glassock: fino a quando il paziente risponde allo steroide, la ciclofosfamide o l'azatioprina non rappresentano un trattamento efficace. Anche nei casi di steroide-resistenza, solo raramente si osserva risposta a questi farmaci. Non so dare un giudizio sull'efficacia di MMF (per ora sono disponibili troppi pochi studi).

Domanda 6: il dosaggio e la durata del trattamento con ciclofosfamide in questi pazienti vanno ridotti?

Ponticelli: assolutamente sì; il dosaggio va dimezzato e la conta bianchi controllata frequentemente.

Meyrier: io non la uso.

Glassock: nella FSGS responsiva allo steroide, uso il trattamento standard con 2 mg/kg/die per 10-12 settimane.

Domanda 7: esiste un livello di funzione renale che controindica in modo assoluto l'utilizzo di inibitori delle calcineurine? Esistono parametri clinici, di funzione renale e istologici che possono essere d'aiuto nel prendere questa decisione?

Ponticelli: non uso inibitori delle calcineurine se GFR <60 mL/min e/o se viene documentata alla biopsia estesa fibrosi interstiziale.

Meyrier: penso che una creatininemia di 200 µmol/L e la presenza di lesioni tubulo-interstiziali siano una controindicazione per questo tipo di trattamento.

Glassock: userei questi farmaci con grande cautela; a mio avviso sono controindicati in caso di creatininemia >3 mg/dL e di lesioni tubulo-interstiziali moderate-severe alla biopsia.

CONCLUSIONI

Dopo la rassegna della letteratura ed il parere degli esperti, possiamo trarre le seguenti conclusioni in merito alla terapia della sindrome nefrosica secondaria a FSGS primaria con insufficienza renale cronica. Dopo aver valutato la possibile presenza di insufficienza renale acuta su base funzionale, la gravità della insufficienza renale, il quadro istologico, i precedenti trattamenti ed i fattori di rischio individuali che il singolo paziente presenta, possiamo suggerire le seguenti raccomandazioni:

1) Per quanto riguarda la terapia steroidea, non sembrano esistere contro-indicazioni assolute all'impiego di questi farmaci, in dosi adeguate, anche in presenza

di insufficienza renale cronica.

2) Per quanto riguarda i farmaci citotossici, il loro impiego non è raccomandato e sembra da riservare, come agenti *steroid-sparing*, nelle forme steroide-dipendenti. In questi casi, la dose deve essere dimezzata e la durata del trattamento non deve essere superiore alle 8-12 settimane.

3) Gli inibitori della calcineurina sono limitati dalla loro potenziale nefrotossicità. Non bisogna comunque dimenticare che anche la persistenza di severa proteinuria è un potente fattore di "nefrotossicità", in quanto condiziona la progressione verso la fase terminale dell'insufficienza renale. Il problema è stabilire qual è il valore di filtrazione glomerulare al di sotto del quale non è opportuno somministrare ciclosporina o Tacrolimus. Vi è generale accordo che questi farmaci debbano essere evitati con un GFR inferiore a 40 mL/min, specie in presenza di severo danno vascolare e/o tubulo-interstiziale renale.

4) Nel prossimo futuro, particolare attenzione andrà posta alla validazione, con studi appropriati, controllati e randomizzati, del ruolo del Rituximab. Questi studi sono in fase avanzata di progettazione.

RIASSUNTO

La glomerulosclerosi focale e segmentale (FSGS) è un'entità clinico-patologica polimorfa da un punto di vista istologico, eziologico, clinico. La risposta terapeutica

mostra ampia variabilità inter-individuale. Si distinguono una forma primaria di FSGS, idiopatica, che usualmente decorre con sindrome nefrosica, che richiede terapia "eziologica", una forma secondaria e una geneticamente determinata. Il trattamento della FSGS associata a sindrome nefrosica rimane ancora oggi controverso. Gli schemi terapeutici prevedono terapia steroidea, agenti alchilanti, inibitori delle calcineurine. In genere, la presenza di insufficienza renale cronica all'esordio sembra associarsi ad outcome sfavorevole. Ancora oggi non vi è accordo su quali possano essere le scelte terapeutiche più oculate in presenza di ridotta funzione renale. La letteratura non ci aiuta molto nel definire un approccio evidence-based. Dopo aver valutato la presenza di insufficienza renale acuta sovrapposta, la gravità della insufficienza renale, il quadro istologico, i precedenti trattamenti ed i fattori di rischio individuali, possiamo suggerire le seguenti raccomandazioni:

1. *non esistono contro-indicazioni assolute all'impiego di dosi adeguate di steroide in presenza di insufficienza renale cronica, anche se la probabilità di risposta è bassa.*

2. *l'impiego di farmaci citotossici non è raccomandato, salvo che nelle forme cortico-dipendenti*

3. *gli inibitori della calcineurina devono essere evitati in presenza di GFR inferiore a 40 mL/min.*

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twnty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 815-25.
2. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 219-28.
3. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783-92. Epub 2006 Oct 4.
4. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 44-54.
5. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999; 58: 113-20.
6. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251-6.
7. Vats A, Nayak A, Ellis D, et al. Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int* 2000; 57: 875-81.
8. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349-54.
9. Vats AN, Ishwad C, Vats KR, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome and congenital anomalies of kidneys: evidence of locus on chromosome 13q. *Kidney Int* 2003; 64: 17-24.
10. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, et al. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3133-8. Epub 2006 Sep 12.
11. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2437-44. Epub 2004 Jul 27.
12. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 443-56.
13. Shankland SJ, Eiter F, Hudkins KL, Goodpaster T, D'Agati V, Alpers CE. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int* 2000; 58: 674-83.

14. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F173-80.
15. Durvasula RV, Petermann AT, Hironaka K, et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65: 30-9.
16. Wu DT, Bitzer M, Ju W, Mundel P, Böttinger EP. TGF-beta concentration specifies differential signaling profiles of growth arrest/differentiation and apoptosis in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3211-21. Epub 2005 Oct 5.
17. Peters I, Tossidou I, Achenbach J. IGF-binding protein-3 modulates TGF-beta/BMP-signaling in glomerular podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1644-56. Epub 2006 May 3.
18. Wesson DE. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 2277-86.
19. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *Am J Soc Nephrol* 2005; 16: 1061-8. Epub 2005 Feb 16.
20. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117-34.
21. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-77.
22. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-6.
23. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-83.
24. Crook ED, Habeeb D, Gowdy O, Nimmagadda S, Salem M. effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population. *Am J Med Sci* 2005; 330: 19-24.
25. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 618-25.
26. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.
27. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1333-40.
28. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ, et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005; 63: 393-8.
29. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690-702.
30. Nephrotic syndrome in children: randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* 1979; 95: 239-43.
31. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie. *Lancet* 1988; 1: 380-3.
32. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
33. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 72-9.
34. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98: 443-9. Epub 2005 May 6.
35. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-9.
36. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 1987; 82: 938-44.
37. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003; 16: 691-6.
38. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-47. Epub 2007 Sep 26.
39. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-6.
40. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-56.
41. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
42. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
43. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-7. Epub 2004 Feb 3.
44. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol* 2006; 26: 544-51. Epub 2006 Dec 7.
45. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3062-7. Epub 2004 Oct 26.
46. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655-62.
47. Ponticelli C, Passerini P. Other immunosuppressive agents for focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 242-8.
48. Mendoza SA, Reznik M, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
49. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-3.
50. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12. Epub 2003 Jun 26.
51. Cade R, Mars D, Privette M, et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corti-

- costeroids. *Arch Intern Med* 1986; 146: 737-41.
52. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
 53. Fervenza FC, Fitzpatrick PM, Mertz J, et al. Mayo Nephrology Collaborative Committee. Acute rapamycin nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1288-92. Epub 2004 Feb 19.
 54. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 109-16. Epub 2005 Nov 30.
 55. Marks SD, McGraw M. Does rituximab treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-renal transplantation? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 158-60. Epub 2006 Aug 26.
 56. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 893-8. Epub 2007 Feb 20.
 57. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 2751-2.
 58. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1524-8.
 59. Feld SM, Figueoa P, Savin V, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 230-7.
 60. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1820-5.