

TERAPIA DELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA ALL'ESORDIO: ANALISI DEI DATI DEL REGISTRO ITALIANO DELLE BIOPSIE RENALI

Maurizio Garozzo, Daniela Puliatti, Giovanni Giorgio Battaglia

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Marta e S. Venera di Acireale, Azienda Sanitaria Provinciale Catania 1, Catania

Treatment of membranous glomerulonephritis: analysis of data from the Italian Renal Biopsy Registry

To evaluate the actual use of different treatments for idiopathic membranous glomerulonephritis in Italy, we selected all patients who were registered with a diagnosis of this disease at the Italian Renal Biopsy Registry between 2001 and 2005. It was surprising that single-steroid treatment without immunosuppressive drugs was preferred in 34.4% of patients to steroids associated with immunosuppressive drugs (the Ponticelli regimen), used only in 26.6%. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers were given as the therapy of choice in 23.4% of cases, as an adjunct to steroids in 41%, and to steroids/immunosuppressants in 52%. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers were thus used most in the treatment of idiopathic membranous nephropathy and it would therefore be interesting to assess the role of antiproteinuric agents in greater depth in future studies.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors declare they have not received any financial support to conduct the study or prepare this article. Since this is a study on registry data without any pharmacological intervention by the authors, approval of the ethics committee was not required.

KEY WORDS:

ACE inhibitors, Angiotensin II receptor blockers, Risk Factors, Idiopathic Membranous Nephropathy, Immunosuppressive drugs, Proteinuria

PAROLE CHIAVE:

ACE-inibitori, Bloccanti il recettore dell'angiotensina, Fattori di rischio, Glomerulonefrite membranosa idiopatica, Immunosoppressori, Proteinuria

Indirizzo degli Autori:

Dr. Maurizio Garozzo
Unità Operativa Complessa di Nefrologia
Ospedale Santa Marta e Santa Venera
Via Caronia
95024 Acireale (CT)
e-mail: maurizio_garozzo@virgilio.it

INTRODUZIONE

La glomerulonefrite membranosa primitiva (GNM) è una delle cause più comuni di sindrome nefrosica nell'adulto (1-3).

Scopo del presente lavoro è quello di identificare i casi di glomerulonefrite membranosa primitiva occorsi dal 2001 al 2005 nei Centri di Nefrologia che fanno riferimento al Registro Italiano delle Biopsie Renali (IRRB) e di analizzare quali terapie vengono somministrate nei centri nefrologici italiani, all'esordio della malattia.

PAZIENTI E METODI

Nel Registro Italiano delle Biopsie Renali (IRRB), istituito nel 1996, sono archiviati i dati dei pazienti sottoposti a biopsia in 128 centri nefrologici italiani (4).

La nostra *survey* ha preso in considerazione solo il periodo 2001-2005. La scelta dell'intervallo temporale è stata determinata dal fatto che in esso si è registrato il massimo di copertura del registro. I centri per accedere al registro si avvalgono della connessione Internet (URL <http://www.irrb.net>). L'IRRB raccoglie, oltre ai dati anagrafici, le informazioni cliniche essenziali dei pazienti sottoposti a biopsia, che riguardano la modalità di esordio della nefropatia, alcuni esami biochimici, alcune caratteristiche istologiche e la terapia eseguita prima e quella scelta subito dopo il prelievo bioptico (Fig. 1). Sebbene sia previsto un *follow-up* di 6 anni, questo non è stato mai compilato per la maggioranza dei pazienti e, pertanto, è possibile solo un'analisi *cross-sectional* relativa al momento della diagnosi bioptica.

Il rapporto tra fattori di rischio e prescrizione di uno specifico trattamento è stato analizzato mediante la regressione logistica. L'interazione tra proteinuria ed età

Fig. 1 - (a) La scheda raccolta dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali.

Fig. 1 - (b) La scheda raccolta dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali.

per spiegare la propensione alla prescrizione dei trattamenti è stata testata inserendo in un modello logistico i singoli fattori di rischio (l'età e la proteinuria) e il loro corrispondente termine moltiplicativo. La dipendenza dall'età dell'*odds ratio* per uno specifico trattamento associato a un aumento di 1 g/24h di proteinuria è stata analizzata tramite il metodo della combinazione lineare. I dati sono espressi come *odds ratio*, intervallo di confidenza al 95% e significatività statistica.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma SPSS.

RISULTATI

Nel periodo in esame sono state registrate 3.023 biopsie renali. La diagnosi di GNM idiopatica è stata posta in 448 pazienti; pertanto, la prevalenza della GNM in questa serie biopistica è del 14.8%.

La glomerulonefrite membranosa idiopatica è risultata più frequente negli uomini (uomini: n=276; donne: n=172; rapporto uomo/donna=1.6). L'età media degli uomini era 56.77 ± 16.43 anni (range 11-87), mentre quella delle donne era 58.37 ± 20.26 anni (range 5-93). La GNM si osserva più frequentemente nella settima e nell'ottava decade di età (Fig. 2).

Analizzando il rapporto uomo/donna in relazione alle fasce d'età non c'è differenza tra i due sessi nelle prime tre decadi; dalla terza fino all'ottava decade la prevalenza è più alta nei maschi. Nelle fasce di età più avanzate il rapporto maschi/femmine si inverte (Fig. 2).

La proteinuria delle 24 ore è molto variabile con un range che oscilla da valori inferiori al grammo fino a 57 grammi. Il valore mediano è 5 g/24 ore, range interquartile (3-8 g/24 ore).

La pressione arteriosa media tende a essere più elevata quanto più avanzato è lo stadio istologico della nefropatia (Fig. 3), mentre si riduce la clearance secon-

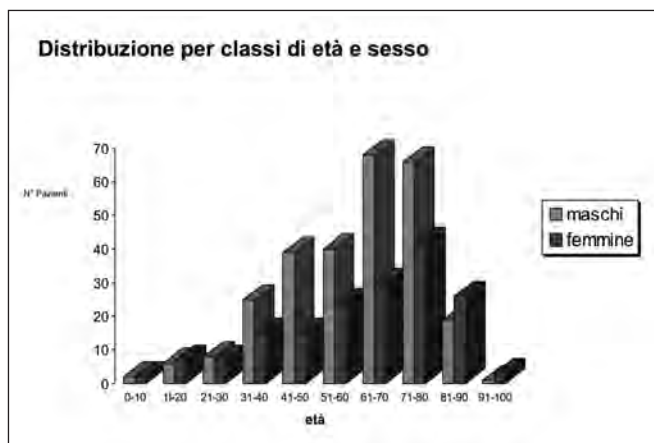


Fig. 2 - Distribuzione della glomerulonefrite membranosa per sesso e decade di età.

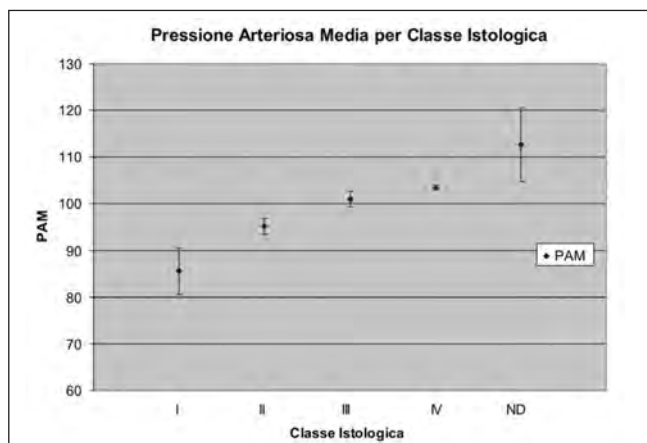


Fig. 3 - La pressione arteriosa media è più elevata quanto più avanzata è la classe istologica. ND = Dato non disponibile.

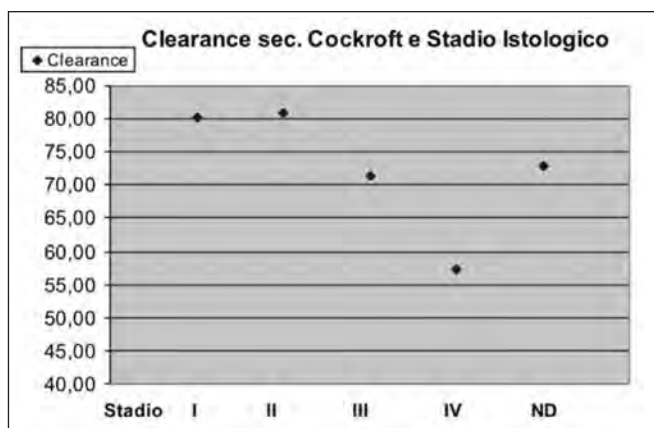


Fig. 4 - La funzionalità renale si riduce all'aumentare della classe istologica. ND = Dato non disponibile.



Fig. 5 - Impiego della terapia citostatica con o senza steroidi.

do Cockcroft (5) (Fig. 4).

Il registro richiede di indicare la terapia instaurata dal nefrologo dopo il risultato dell'indagine biotica. Questa informazione non è stata fornita per 30 pazienti.

Prendendo in considerazione i 418 pazienti per i quali è disponibile l'informazione richiesta è emerso che nel 34.4% (n=144) dei casi sono stati impiegati steroidi in monoterapia e che nel 26.6% (n=111) dei pazienti è stata usata l'associazione di steroidi con farmaci citostatici. Solo un numero esiguo di pazienti (3.8%) è stato trattato con ciclosporina o citostatici in monoterapia (Fig. 5).

Nel 35.2% (n=147) dei casi non è stata prescritta la terapia steroidea e/o con citostatici. In questi pazienti, gli ACE-inibitori da soli sono stati impiegati nel 39.4% dei casi, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina da soli nel 6.8% dei casi e il doppio intervento (ACE-inibitore + antagonista dei recettori dell'angiotensina) nel 20.4% dei casi. Negli altri casi, il trattamento non includeva ACE-inibitori e/o antagonisti dei recettori dell'angioten-

sina.

I farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina vengono utilizzati anche nei pazienti in terapia steroidea e/o con citostatici. Chi usa steroidi associa, nel 41% dei casi, ACE-inibitori (ACEIn) o Antagonista dei recettori dell'angiotensina (ANTI-AT1) e ACEIn + ANTI-AT1 nel 7.5% dei casi. Chi usa una terapia con steroidi + citostatici associa, nel 52% dei casi, ACEIn o ANTI-AT1 e, nel 6.5%, ACEIn + ANTI-AT1.

Abbiamo, infine, valutato le terapie praticate in relazione ai fattori di rischio non modificabili (sesso, età e classe istologica) e a quelli modificabili (pressione arteriosa sistolica, creatininemia e proteinuria). Per questa analisi la terapia è stata categorizzata in 4 classi: terapia steroidea, terapia steroidea con citostatici, terapia con ACEIn e/o ANTI-AT1 e pazienti che non assumevano nessuna delle precedenti terapie (terapia di supporto).

L'analisi dei rapporti tra fattori di rischio e la prescrizione dei trattamenti evidenziava che la proteinuria

TABELLA I - REGRESSIONE LOGISTICA PER IL TRATTAMENTO SCELTO DOPO LA DIAGNOSI

Variabili	Unità di aumento	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%) e P			
		Steroidi	Steroidi + farmaci citostatici	ACEIn e/o ANTI-AT1	Terapia di supporto
Sesso	(0=F, 1=M)	0.99 (0.66-1.50), P=0.97	1.42 (0.92-2.20), P=0.12	0.91 (0.58-1.45), P=0.70	0.59 (0.33-1.09), P=0.09
Età	1 anno	0.99 (0.98-1.00), P=0.12	1.00 (0.99-1.02), P=0.44	1.01 (0.99-1.03), P=0.08	0.99 (0.98-1.01), P=0.27
Proteinuria	1 g/24 ore	0.98 (0.94-1.03), P=0.38	1.08 (1.03-1.13), P=0.002	0.96 (0.91-1.01), P=0.25	0.94 (0.86-1.02), P=0.12
Creatinina	1 mg/dL	1.02 (0.86-1.19), P=0.85	0.95 (0.79-1.14), P=0.56	0.97 (0.80-1.18), P=0.77	1.10 (0.90-1.34), P=0.35
Classe istologica	1 classe	1.06 (0.81-1.38), P=0.68	1.07 (0.82-1.40), P=0.62	0.97 (0.71-1.33), P=0.87	0.77 (0.50-1.19), P=0.24
Pressione sistolica	1 mmHg	0.99 (0.98-1.00), P=0.11	1.01 (0.99-1.02), P=0.23	1.01 (0.99-1.02), P=0.44	1.00 (0.98-1.01), P=0.59

I dati sono espressi come odds ratio, IC al 95% e significatività statistica (P).

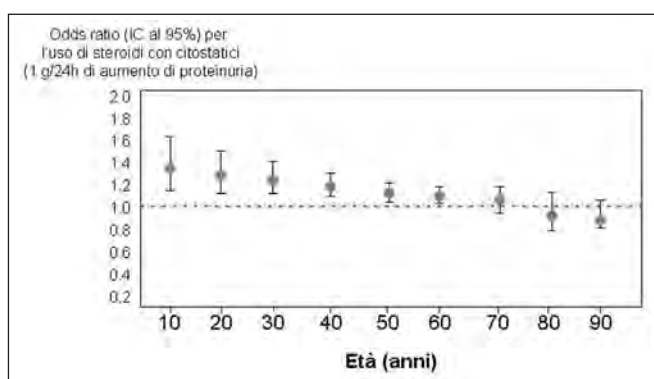


Fig. 6 - L'età modifica la propensione alla prescrizione della terapia steroidea con citostatici in rapporto alla proteinuria. Infatti, l'odds ratio per l'uso di questa terapia, associato alla proteinuria, si riduceva con l'aumentare dell'età.

delle 24 ore era significativamente associata alla prescrizione della terapia steroidea con citostatici (Tab. I). Inoltre, l'età modificava la propensione alla prescrizione della terapia steroidea con citostatici in rapporto alla proteinuria. Infatti, l'odds ratio, per l'uso di questa terapia, associato alla proteinuria si riduceva con l'aumentare dell'età (Fig. 6).

DISCUSSIONE

Nonostante il notevole progresso nel campo dell'immunopatologia e la grande mole di conoscenze che negli ultimi decenni si sono accumulate sulla storia naturale, sulla patogenesi e sul trattamento della glomerulonefrite membranosa primitiva, l'epidemiologia di questa malattia è ancora solo parzialmente nota.

Le informazioni più complete sono state fornite da una recente revisione sistematica dell'argomento (6). Sulla base di questa revisione, si stima che la GNM primitiva abbia, in Europa, un'incidenza di 1.2 casi ogni 100.000 persone per anno. Facendo riferimento alla popolazione Italiana di circa 60 milioni di abitanti,

ci si può, quindi, aspettare che, nel nostro Paese, ogni anno, ci siano circa 720 nuovi casi di GNM primitiva. In 5 anni, quindi, si dovrebbero presentare 3600 casi di GNM. Per il periodo 2001-2005, nel registro sono riportati 448 casi che corrispondono al 12.4% (448/3600) di tutti i casi che si stima si siano verificati in Italia nel quinquennio studiato. Peraltro, non si sono osservate importanti variazioni nell'incidenza della malattia negli ultimi tre decenni (1-4, 6).

Le caratteristiche della popolazione studiata corrispondono a quelle osservate in altre casistiche. In particolare, la malattia si osserva nelle fasce di età più avanzata e, nell'insieme, è più frequente negli uomini. Anche l'osservazione che, nelle decadi estreme di età (nona e decima), il rapporto uomini/donne si inverte a favore delle donne, conferma altre segnalazioni e rispecchia, verosimilmente, il maggior numero di biopsie nei pazienti di sesso femminile per la maggiore sopravvivenza delle donne rispetto agli uomini (7, 8).

Il trattamento della glomerulonefrite membranosa idiopatica è controverso; alcuni Autori sono concordi nel trattare con il Ciclo Ponticelli tutti i pazienti che esordiscono con sindrome nefrosica. Altri sono contrari dato che, in più del 50% dei pazienti, il decorso è benigno e il trattamento con citostatici ha riconosciuti effetti collaterali (9, 10). Tuttavia, la maggior parte degli Autori concorda sulla necessità di trattare con steroidi e citostatici i pazienti che hanno caratteristiche tali da rendere probabile l'evoluzione della malattia verso l'insufficienza renale e di osservare per almeno sei mesi quelli che hanno un basso rischio di evoluzione (11, 12). Peraltro, il quadro è reso più complesso dall'ampio ricorso a terapie di supporto basate sull'inibizione del sistema renina-angiotensina che, come è noto, possono rallentare l'evoluzione delle nefropatie con proteinuria. Nei vari studi eseguiti fino a oggi, l'impiego di questi farmaci non è stato sistematico, per cui è molto difficile valutare separatamente l'effetto della terapia conservativa antiproteinurica e di quella immunosoppressiva.

Non ci sono studi prospettici che hanno confrontato il Ciclo Ponticelli con ACE-inibitori a dosaggio elevato e in associazione con i sartani e le statine, tutti farmaci per i quali è dimostrato l'effetto antiproteinurico e/o nefroprotettivo. Nella pratica clinica, questi farmaci spesso sono utilizzati insieme agli immunosoppressori ma, mentre questi ultimi sono sospesi dopo sei mesi, i farmaci bloccanti il RAS continuano a essere utilizzati per molti anni esplicando, comunque, il loro effetto nefroprotettivo.

Come già ricordato, i dati del registro forniscono un'istantanea *cross-sectional* al momento della biopsia. Non sono, infatti, disponibili informazioni sulle variazioni di terapie successive. Tuttavia, l'analisi del registro permette alcune considerazioni sull'approccio dei Nefrologi Italiani al trattamento della GNM.

Un dato interessante è che, nel 34.4% dei pazienti, vengono usati gli steroidi in mono-terapia. Sebbene sia possibile che l'informazione risenta delle modalità di raccolta dei dati, l'uso degli steroidi in mono-terapia non è giustificato dalle evidenze dei *trial* controllati.

Come atteso, l'entità della proteinuria si associa alla propensione del nefrologo a prescrivere la terapia steroidea con citostatici. D'altra parte, la pressione sistolica, i livelli di creatinemia, il sesso e lo stadio istologico non influenzano la scelta della terapia. L'analisi statistica ha, inoltre, confermato che, nella scelta del primo trattamento, il nefrologo valuta l'entità della proteinuria in un contesto più generale che include anche l'età del paziente. Infatti, sebbene l'età da sola non si associ alla scelta della terapia steroidea con citostatici, esiste un'interazione statistica età-proteinuria che indica come la scelta di prescrivere citostatici con steroidi in rapporto alla proteinuria è più probabile nelle fasce di età meno avanzate.

Da rilevare, infine, che nei casi in cui il nefrologo non ha prescritto la terapia immunosoppressiva, non si può escludere che lo stesso potrebbe valutare nel tempo l'evoluzione prima di decidere circa la prescrizione del trattamento. Naturalmente, la natura *cross-sectional* della nostra *survey* non permette di verificare le eventuali variazioni di terapie successive alla compilazione della scheda.

I dati in nostro possesso indicano, infine, un uso estensivo della terapia conservativa con ACE-inibitori e bloccanti il recettore dell'angiotensina II. La terapia conservativa è affiancata alle terapie più specifiche, come il Ciclo Ponticelli, che, attualmente, rappresenta il *gold standard* terapeutico. Tale orientamento è anche supportato dai risultati degli studi più recenti in cui l'uso degli agenti bloccanti il sistema renina-angiotensina è altamente raccomandato (11-15). Per esempio, recentemente, Polanco et al., in uno studio retrospettivo, hanno riportato gli *outcome* di 328 pazienti con glomerulonefrite membranosa, che ricevevano una terapia conservativa (149 ricevevano ACEIn, 53 ANTI-AT1 e solo 17 erano trattati con la combinazione di ACEIn/

ANTI-AT1 inizialmente a basse dosi); di questi il 31.7% dei pazienti ha avuto una remissione spontanea (SR) e l'*outcome* nel lungo periodo è stato eccellente con bassa incidenza di ricadute, sopravvivenza renale del 100% e bassa mortalità rispetto ai pazienti che non hanno avuto remissione. Tra l'altro, la remissione si è verificata anche in molti pazienti che avevano valori basali di proteinuria maggiori di 8 g/24 ore. Questo studio, però, ha importanti limitazioni, in quanto è retrospettivo, i pazienti non sono omogenei per età e centro e possono esserci dei fattori confondenti, quali l'utilizzo di statine e l'ampia variabilità nell'associazione ACEIn/ANTI-AT1 (13). Sarebbe auspicabile uno studio prospettico in cui tali farmaci vengano usati ai dosaggi più elevati e in associazione con le statine, per valutare in maniera più approfondita il loro ruolo nella terapia della glomerulonefrite membranosa.

RIASSUNTO

Sono stati analizzati i dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali per selezionare i pazienti con diagnosi di Glomerulonefrite Membranosa Idiopatica registrati dal 2001 fino al 2005, al fine di valutare le terapie effettivamente utilizzate in Italia per tale patologia. Inaspettatamente, lo steroide in monoterapia è risultato più frequentemente utilizzato rispetto al Ciclo Ponticelli (34.4% contro 26.6%) che, a tutt'oggi, rappresenta il gold standard terapeutico. Inoltre, molti nefrologi hanno prescritto gli ACE-inibitori da soli o in associazione con i sartani, sia come terapia di scelta (23.4%) che come terapia aggiuntiva a steroidi (41%) e/o a immunosoppressori (52%), risultando, così, i farmaci maggiormente utilizzati. Sarebbe, pertanto, interessante proporre uno studio per valutare meglio il ruolo degli agenti antiproteinurici nella glomerulonefrite membranosa idiopatica.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Registro Italiano delle Biopsie Renali per l'autorizzazione concessa per l'utilizzo dei dati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e per lo svolgimento dello studio. Essendo uno studio su dati di registro senza alcun intervento farmacologico da parte degli Autori non è necessaria l'approvazione del Comitato Etico.

BIBLIOGRAFIA

1. Werner T, Brodersen HP, Janssen U. Analysis of the spectrum of nephropathies over 24 years in a West German center based on native kidney biopsies. *Med Klin (Munich)* 2009; 104 (10): 753-9.
2. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (5): 621-31.
3. Panichi V, Pasquariello A, Innocenti M, et al. The Pisa experience of renal biopsies, 1977-2005. *J Nephrol* 2007; 20 (3): 329-35.
4. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Scheina FP. Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 890-4.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41.
6. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414-30.
7. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): 433-47.
8. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal Biopsy in the Very Elderly. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (6): 1073-82.
9. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320 (1): 8-13.
10. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 359 (2): 85-9.
11. Cattran D. Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188-94.
12. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic Membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a Treatment Strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-29.
13. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (4): 697-704.
14. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CMT, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: Its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901-7.
15. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 905-19.