



LA TERAPIA DELLA GLOMERULONEFRITE A DEPOSITI MESANGIALI DI IgA (IgAN)

Luigi Amoroso, Luisa De Sanctis, Paolo Cappelli, Roberto Di Vito, Vittorio Sirolli, Mario Bonomini

Istituto di Clinica Nefrologica, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara

Management of IgA nephropathy

The best treatment of IgA nephropathy (Berger's disease) is not well defined and at present no causal therapy is available. Although initially considered benign, we now recognize it as a common cause of end-stage renal disease and the natural history of IgA nephropathy is quite variable. Standard care includes angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) and corticosteroids, in some cases combined with immunosuppressive drugs. The antiproteinuric and renoprotective effects of ACEIs and ARBs in IgA nephropathy have been firmly established. Treatment with corticosteroids is effective in reducing proteinuria and renal injury. The addition of cytotoxic immunosuppressive agents (cyclophosphamide and azathioprine) can be of benefit in patients with a rapidly progressive disease course. Little information is available about the clinical efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy; at present it cannot be recommended. The treatment of the disease is a work in progress; only better knowledge of its pathogenesis will eventually offer novel therapeutic approaches.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the study or the preparation of the manuscript

KEY WORDS:

ACE inhibitors,
Corticosteroids,
IgA Nephropathy,
Immunosuppressors,
Angiotensin II receptor blockers,
Proteinuria

PAROLE CHIAVE:

ACE inibitori,
Corticosteroidi,
IgA nefropatia,
Immunosoppressori,
Inibitori recettoriali dell'angiotensina II,
Proteinuria

Indirizzo degli Autori:

Dr. Luigi Amoroso
Istituto di Clinica Nefrologica
Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata"
Via dei Vestini
66013 Chieti
e-mail: lamoroso@unich.it

INTRODUZIONE

Nonostante siano trascorsi più di 40 anni dalla sua prima descrizione in una coorte di 55 pazienti da parte di Berger e Hinglais (1), la glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (IgAN) presenta ancora oggi alcuni aspetti non definitivamente delucidati.

Riguardo al trattamento farmacologico, al momento non si dispone di dati conclusivi circa la migliore strategia terapeutica da effettuare nei pazienti affetti da IgAN. Probabilmente nessuna nefropatia glomerulare ha registrato un maggior numero di tentativi terapeutici, purtroppo risultati spesso discordanti e contrastanti e che, al momento attuale, rendono il trattamento incerto, come confermato anche dagli estensori delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (2). A ciò consegue sovente una differenza di comportamenti terapeutici tra i nefrologi.

La mancanza di un "consensus" sulla terapia medi-

ca della IgAN può essere ricondotta, principalmente, alle seguenti ragioni:

- *mancata conoscenza dei meccanismi patogenetici della malattia:*

sicuramente, negli ultimi anni, notevoli sono stati i progressi effettuati nell'ambito della conoscenza dei meccanismi molecolari della IgAN (3-5). Un fattore che ha contribuito nel procedere a rilento nell'identificare i principali protagonisti di questa nefropatia riguarda la mancanza di modelli animali. È, infatti, ben nota la profonda differenza della struttura delle IgA tra l'uomo e il topo (6). Sicuramente la presenza di IgA1 che presentano una aberrante glicosilazione rappresenta la caratteristica peculiare della IgAN e ha un ruolo centrale nella sua patogenesi (7). Tuttavia, se questa anomalia di glicosilazione nasca da difetti della linea germinale dei linfociti B o possa essere indotta da un anormale "milieu" per la maturazione dei linfociti B rimane un problema irrisolto.

L'anormalità delle IgA1 indurrebbe una produzione di autoanticorpi. Tuttavia, rimane ancora non chiarito se il danno glomerulare sia indotto dalla deposizione di immunocomplessi circolanti (Ab-IgA1) o se vi sia una reazione anticorpale a livello renale nei confronti delle IgA1 aberranti depositate a livello mesangiale;

- *eterogeneità di presentazione e variabilità nel decorso della malattia:*

in quasi la metà dei pazienti, la presentazione clinica della IgAN è caratterizzata da episodi di macroematuria ricorrenti spesso concomitanti a episodi flogistici delle prime vie aeree e, meno frequentemente, a gastroenteriti (o a disordini alimentari). La restante metà dei pazienti presenta solamente dei reperti urinari isolati caratterizzati da microematuria variabile generalmente associata a proteinuria inferiore a 1 g/die o completamente assente. In pochi casi la IgAN può manifestarsi con un quadro nefrosico o con un andamento clinico che ricorda le forme a rapida evoluzione. Nonostante la paucità di rilevanti segni clinici, il decorso della malattia risulta estremamente variabile e difficile da prevedere. Alcuni pazienti, anche a fronte di episodi ripetuti di macroematuria, dopo 20-30 anni conservano ancora una funzione renale normale. Altri pazienti spesso giungono alla prima osservazione dello specialista nefrologo per la comparsa di ipertensione arteriosa e insufficienza renale e al momento della biopsia renale già presentano segni di cronicità quali sclerosi glomerulare diffusa con fibrosi interstiziale. Tra questi due estremi vi sono casi che hanno un decorso lento, senza alcun sintomo, caratterizzati dalla persistenza di una modesta microematuria e di lieve proteinuria (8). Questa estrema variabilità nel decorso della malattia anche quando non è effettuato nessun trattamento medico rende ragione dei risultati controversi ottenuti negli studi pubblicati negli ultimi 20 anni;

- *qualità degli studi effettuati:*

nonostante siano molteplici gli studi pubblicati in merito alla terapia della IgAN, non tutti sono stati correttamente disegnati. Pochi sono stati i *trial* randomizzati e controllati, il numero dei pazienti adeguati spesso è stato esiguo, gli schemi terapeutici utilizzati sono stati frequentemente diversi e insufficienti per effettuare una "*intention-to-treat analysis*", con dei periodi di osservazione brevi (9, 10).

Quindi, al momento, possiamo definire la terapia della IgAN come una condizione di "lavori in corso" in attesa dell'uscita delle prossime Linee Guida KIDGO attese per quest'anno.

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA IgAN

Prima di prendere in esame le strategie terapeutiche da utilizzare nel trattamento della IgAN, una domanda

TABELLA I - IMPATTO CLINICO DELLA IgAN

- Remissione spontanea nel 25% dei casi
- IRCT nel 40% dei casi dopo 20 anni dalla biopsia renale
- 1.5% delle cause di IRCT in Europa
- Causa di inizio dialisi regolare in 90-100 pz/anno in Italia

che dobbiamo porci è perché vi sia la necessità di trattare questa nefropatia, considerando che è una malattia a lenta evoluzione e che il 3-25% dei casi va incontro a una remissione spontanea della microematuria (11).

Sicuramente vi è una serie di buoni motivi che ci spingono a mettere in atto una terapia farmacologica finalizzata, al momento, a rallentare il più possibile l'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica terminale (IRCT). È noto come la IgAN rappresenti la forma più frequente di nefropatia glomerulare primitiva, sia negli adulti che nei bambini, anche se molti ritengono che la sua prevalenza sia sottostimata (12). La sua frequenza è più elevata nei Paesi asiatici rispetto ad altre aree geografiche. In Italia rappresenta circa il 20% delle diagnosi istologiche renali nei pazienti adulti e il 19% nei bambini, con un'incidenza complessiva di più di 500 casi/anno (13, 14). La diversità di prevalenza tra le diverse aree geografiche è probabilmente da mettere in relazione con una diversa politica di approccio biotico, anche se non è da escludere la presenza di fattori razziali. È da ricordare, inoltre, come un 5-15% di donatori di organi presenti dei depositi mesangiali di IgA senza alterazioni clinico-laboratoristiche e istologiche renali (15) di cui, attualmente, non ne conosciamo il significato patogenetico e prognostico. In un lavoro di Manno et al., comprendente una vasta casistica, è stato riscontrato che, dopo 20 anni dalla data della biopsia renale, il 40% dei pazienti con IgAN è in trattamento dialitico (16). Questa nefropatia si ritiene renda ragione dell'1.5% di tutti i casi di IRCT in Europa (Tab. I). In Italia si stima che ogni anno circa 90-100 pazienti inizino la dialisi perché affetti da IgAN; molti di questi pazienti sono ancora giovani, nel pieno della loro attività lavorativa e, quindi, con pesanti ricadute da un punto di vista sociale ed economico. Anche le forme che siamo soliti definire benigne, caratterizzate dalla persistenza di una modesta microematuria e proteinuria e con un danno istologico lieve-moderato, hanno intrinsecamente una certa evoluzione verso condizioni più complesse caratterizzate dall'incremento della proteinuria e dalla comparsa di IRC. Infine, nonostante le incertezze terapeutiche, il nefrologo è riuscito a modificare la storia naturale di questa nefropatia e, come recentemente dimostrato da uno studio giapponese (17), anche a rimuovere le IgA dal mesangio,

con aspetti prognostici, peraltro, ancora da valutare.

Una seconda domanda, di non facile risposta, è: quali pazienti trattare? Concettualmente, andrebbero trattati tutti i pazienti che potenzialmente possono trarre beneficio dalla terapia medica; al momento, tuttavia, non disponiamo di marcatori precoci del danno renale e dell'evoluitività della malattia, né, tantomeno, siamo in grado di identificare quali pazienti possano trarre beneficio da un tipo di trattamento farmacologico. Pertanto, nella pratica clinica, la decisione terapeutica va indirizzata ai pazienti che presentano elementi di rischio clinico-laboratoristici e istologici indicativi di una potenziale evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

Da anni siamo a conoscenza del fatto che la presenza di una proteinuria >1 g/die al momento della diagnosi e la persistenza della stessa nel *follow-up* (18), l'ipertensione arteriosa e la presenza di insufficienza renale, congiuntamente al riscontro istologico di adesioni capillaro-capsulari, di semilune e di sclerosi glomerulare e di fibrosi interstiziale, rappresentano dei fattori di progressione del danno renale verso l'IRCT. Tuttavia, la presenza delle suddette alterazioni non è peculiare della IgAN ma è comune a tutte le altre forme di nefropatia glomerulare. Di recente, una nuova classificazione delle lesioni istologiche della IgAN (Oxford-MEST) applicata a 265 pazienti adulti e bambini ha confermato che l'atrofia tubulare o la fibrosi interstiziale, la glomerulosclerosi segmentale e l'ipercellularità mesangiale (score >0.5) rappresentano *markers* indipendenti di prognosi negativa del declino della funzione renale (19).

Quindi, da un punto di vista pratico, la proteinuria, pur rappresentando un importante fattore indicativo e predittivo di danno renale, non va considerata singolarmente ma deve essere correlata all'entità delle lesioni istologiche evidenziate attraverso l'effettuazione della biopsia renale: a fronte di un'importante proteinuria, potremmo, infatti, trovarci davanti a lesioni indicative di un danno cronico per le quali la terapia medica steroidea potrebbe non sortire alcun effetto.

QUALI FARMACI UTILIZZARE NEL TRATTAMENTO DELLA IgAN?

La terapia della IgAN è indirizzata da una parte a contrastare le sequele derivanti dalla reazione infiammatoria glomerulare immuno-mediata e, dall'altra, al controllo della pressione arteriosa e alla riduzione della severità della proteinuria. Alla prima categoria appartengono i corticosteroidi e gli immunosoppressori mentre all'altra gli inibitori del sistema renina-angiotensina. A queste categorie di farmaci, come vedremo in seguito, si stanno affiancando altre molecole farmacologiche che grazie alle loro supposte proprie-

tà pleiotropiche hanno un'azione antiinfiammatoria e antiproteinurica.

Inibitori del sistema renina-angiotensina

La proteinuria >1 g/die rappresenta un fattore di rischio indipendente della progressione della IgAN. Sebbene in altre forme di nefropatia glomerulare livelli di proteinuria >3 g/die siano risultati predittivi di IRCT, studi effettuati nella IgAN hanno confermato come, contrariamente ad altre glomerulonefriti, una proteinuria anche minima (<1 g/die) rappresenta un marker predittivo di evoluitività (20). Il ruolo dell'entità della proteinuria nel decorso della IgAN è stato valutato in uno studio osservazionale condotto su 542 pazienti adulti. L'entità della riduzione della funzione renale era 25 volte più veloce nel gruppo di pazienti con proteinuria >3 g/die che nei pazienti con proteinuria <1 g/die. Inoltre, anche i pazienti che presentavano nei controlli al *follow-up* la persistenza di valori medi di proteinuria compresi tra 1 e 2 g/die avevano una progressione verso l'insufficienza renale 10 volte più veloce rispetto a pazienti con proteinuria media tra 0-1 g/die (21). Pertanto, la riduzione della proteinuria nella IgAN rappresenta un obiettivo primario. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina negli ultimi 10 anni hanno guadagnato robuste evidenze scientifiche riguardo alla loro azione, sia nel ridurre la proteinuria che nel rallentare l'evoluzione del danno renale nella IgAN e nelle altre forme di nefropatie proteinuriche (22, 23).

Praga et al. (24) hanno studiato 44 pazienti adulti proteinurici, con IgAN e creatinina sierica <1.5 mg%, assegnati in maniera randomizzata a ricevere enalapril al dosaggio massimale di 40 mg/die, al fine di mantenere una pressione arteriosa $<140/90$ mmHg, o a un gruppo di controllo che non prevedeva l'assunzione di ace-inibitori o sartani. Dopo 8 anni, il gruppo trattato con ACE-I raggiungeva l'*end-point* primario identificato come un incremento della creatinina sierica del 50% rispetto ai valori basali nel 13% dei casi *versus* il 57% dei casi del gruppo di controllo. Anche la sopravvivenza renale era significativamente migliore nel gruppo trattato con enalapril (92%) rispetto al gruppo di controllo (55%). Alle stesse conclusioni sono arrivati anche gli Autori di uno studio cinese (25) che ha incluso più di 100 pazienti adulti ai quali è stato somministrato un sartano, il valsartan, a dosi fino a 160 mg/die. Di recente, un *trial* multicentrico europeo (26) ha arruolato 66 pazienti con età compresa tra i 3 e i 35 anni e con proteinuria fino a 3.5 g/die, 32 trattati con benazepril e i rimanenti con *placebo*. Anche in questo studio, gli Autori hanno concluso che il trattamento con ACE-I aveva un impatto favorevole sia riguardo alla progressione del danno renale (peggioramento della CICr $>30\%$:

TABELLA II - GLI INIBITORI DEL SRA NELLA TERAPIA DELLA IgAN

In genere ben tollerati, con minimi effetti collaterali
 Impiegabili nelle fasi iniziali e avanzate della malattia
 Buon controllo della pressione arteriosa
 Riducono la proteinuria e la progressione verso l'IRCT
 (tuttavia effetto antiproteinurico delle dosi *standard* inefficace nel 30-40% dei pazienti)

TABELLA III - IMPIEGO DEI CORTICOSTEROIDI NELLA TERAPIA DELLA IgAN

-
- Indicati in pazienti con proteinuria >1 g/die e lesioni istologiche attive
 - Efficaci nel ridurre la proteinuria e la progressione del danno renale
 - Durata della terapia di almeno 4-6 mesi
 - Dose complessiva da somministrare non <7-8 g
 - La percentuale di glomeruli obsolescenti e l'entità della fibrosi interstiziale sono i principali fattori predittivi di mancata risposta terapeutica
-

3.1% vs 14.7%, rispettivamente) che al raggiungimento di una remissione parziale, intesa come proteinuria <0.50 g/die per 1.73 m², ottenuta nel 40.6% dei pazienti nel gruppo benazepril *versus* l'8.8% del gruppo di controllo. Inoltre, l'analisi multivariata ha evidenziato come la terapia con ACE-I fosse l'unico fattore indipendente di prognosi migliore. Di recente, una metanalisi di Cheng (27), che ha incluso 232 pazienti, ha confermato l'efficacia sia degli ACE-I che dei sartani nel ridurre la proteinuria e nel rallentare la progressione del danno renale.

Pertanto, rispetto alle indicazioni *evidence-based* di più di 10 anni fa (28), in cui gli ACE-I venivano consigliati come farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e con un'evidenza di grado B nei pazienti con IgAN, attualmente gli inibitori del sistema renina-angiotensina sono farmaci di prima scelta nel trattamento di questa nefropatia glomerulare. Essi hanno un alto razionale di uso, visto il ruolo determinante dell'angiotensina II nella genesi del danno glomerulare. Possono essere impiegati durante tutto il decorso della malattia (con attenzione nei casi di IRC avanzata). Sono farmaci efficaci nel controllo della pressione arteriosa, in genere ben tollerati e con minimi effetti collaterali (Tab. II). Tuttavia, nonostante l'attuale largo utilizzo di questi farmaci, vi sono degli aspetti non ancora ben chiariti; in particolare, non abbiamo ancora certezze riguardo al modo di ottenere una completa inibizione del SRA. Inoltre, sia gli ACE-I che i sartani, quando vengono utilizzati alle comuni

dosi di agenti antiipertensivi, sono in grado di ridurre la proteinuria in una percentuale di pazienti stimata intorno al 60-70%. Infine, non vi sono elementi che possano identificare con certezza i pazienti potenzialmente responsivi a tale trattamento. In uno studio di Bazzi et al. (29), condotto in 140 pazienti affetti da IgAN, il singolo fattore di rischio che possedeva il più alto valore predittivo di renoprotezione indotta dal trattamento con ACE-I era l'escrezione frazionata urinaria di IgG.

Corticosteroidi

Se il trattamento con gli inibitori del sistema renina-angiotensina nella pratica clinica non pone dei grossi problemi di scelta, in considerazione dell'assenza di tossicità, se si escludono l'iperkaliemia e il peggioramento della funzione renale in alcune condizioni cliniche, e della limitatezza delle controindicazioni, diverso è invece l'utilizzo dei corticosteroidi. Infatti, questi farmaci costituiscono una scelta terapeutica più impegnativa per il paziente, poiché gravata da una serie di effetti collaterali non trascurabili. Da quando, nel 1986, Kobayashi et al. (30) riportarono l'efficacia della terapia steroidea in pazienti con IgAN, i corticosteroidi rappresentano farmaci largamente utilizzati nel trattamento della malattia, anche se con risultati non sempre univoci (Tab. III).

Sicuramente lo studio di Pozzi et al. (31) ha rappresentato un punto importante nell'impiego dei corticosteroidi. In questo *trial* randomizzato, controllato con un *follow-up* di 10 anni che ha incluso pazienti adulti con creatinina <1.5 mg% e una proteinuria di 1-3.5 g/die, l'utilizzo di una terapia steroidea con uno schema terapeutico che prevedeva la somministrazione di metilprednisolone 1 g ev per tre giorni consecutivi al mese 1-3-5 e una terapia per os al dosaggio di 0.5 mg/kg/die per sei mesi consentiva una migliore sopravvivenza della funzione renale rispetto a un gruppo di controllo trattato solo con terapia di supporto (97% vs 53%). Anche la proteinuria si riduceva al di sotto di 1 g/die in 2/3 dei pazienti trattati con corticosteroidi. La riduzione, documentabile già a 6 mesi di *follow-up*, è diventata più evidente dopo 1 anno ed è durata nel tempo.

Il trattamento con boli di steroide sembra avere una maggiore efficacia rispetto al trattamento convenzionale per os, anche se mancano al riguardo studi controllati. Uno studio retrospettivo di Katafuchi et al. (32) ha valutato i benefici della terapia con corticosteroidi sulla sopravvivenza della funzione renale in 702 pazienti con IgAN. Nell'analisi multivariata, usando il modello di Cox, l'HR per lo sviluppo di IRCT nei pazienti in trattamento con boli di steroide e con il

grado di lesioni istologiche più elevato si riduceva in maniera significativa rispetto al gruppo trattato con steroide per os. L'incremento dell'adiponectina ad alto peso molecolare (33), ormone derivante dalle cellule adipose con proprietà antiinfiammatorie e antiaterogenetiche, indotto dalla somministrazione ev di corticosteroidi, potrebbe rappresentare un momento patogenetico importante nell'apparente migliore efficacia della somministrazione ev di corticosteroidi. La terapia corticosteroidica, oltre a essere efficace nel ridurre l'entità della proteinuria, è in grado di ridurre la proliferazione della matrice mesangiale anche nelle fasi avanzate della IgAN (34). Sebbene i meccanismi d'azione dei corticosteroidi sul metabolismo della matrice mesangiale non siano ancora chiariti, una possibile spiegazione potrebbe coinvolgere la soppressione della stessa attraverso un effetto regolatore negativo sui geni pro infiammatori, includente il NF- κ B indotto dai corticosteroidi (35). Una recente metanalisi (36), che ha incluso 7 trials per un totale di 386 pazienti e che ha comparato vari regimi di terapia steroidea con un gruppo di controllo, ha confermato l'efficacia di questi farmaci nella protezione della funzione renale e nella riduzione della proteinuria in pazienti con IgAN. Gli Autori hanno altresì confermato che i corticosteroidi sono associati a un significativo rischio di complicanze gastrointestinali (RR 2.91). In numerosi studi finalizzati a valutare l'efficacia della terapia steroidea, soltanto una percentuale stimabile attorno al 50-75% va incontro a una riduzione significativa della proteinuria. Sfortunatamente, non vi sono dei sicuri markers predittivi di risposta alla terapia con corticosteroidi. Un elevato numero di cellule *fibroblast-specific protein 1* (FSP-1) positive a livello interstiziale (>33 FSP-1+ per campo), l'estensione del danno interstiziale e il riscontro di una sclerosi globale glomerulare >50% (37) sembrerebbero rappresentare, congiuntamente alla riduzione del filtrato glomerulare (38), fattori predittivi di mancata risposta alla terapia steroidea.

Nella scelta di una terapia a base di corticosteroidi non può essere presa in considerazione soltanto la proteinuria. Si rischierebbe, infatti, da una parte di non trattare casi con lesioni istologiche attive e potenzialmente progressive con proteinuria <1 g/die ma con microematuria importante, ovvero di trattare pazienti con una proteinuria >1 g/die ma con lesioni istologiche caratterizzate da marcata sclerosi globale e, quindi, già croniche. Pertanto, va sempre effettuata una valutazione combinata clinico-istologica. Pazienti con proteinuria dosabile associata a lesioni istologiche attive quali proliferazione endocapillare e sinechie flocculo-capsulari contemporanee a piccole semilune in fase diversa di maturazione rappresentano, in linea generale, i pazienti candidati al trattamento

con corticosteroidi. Non sappiamo con certezza se una terapia corticosteroidica precoce possa migliorare l'outcome dei pazienti con IgAN. Secondo Shoji et al. (39), una terapia di prednisolone condotta per 1 anno inizialmente al dosaggio di 0.8 mg/kg/die, gradualmente ridotta a 0.4 mg/kg/die durante il primo mese di terapia e ulteriormente scalata a 10 mg/die in pazienti con proteinuria <1.5 g/die, creatinina sierica <1.5 mg% e proliferazione cellulare o della matrice mesangiale interessante più del 50% dei glomeruli era in grado di migliorare quantitativamente l'entità delle suddette lesioni e di ridurre la proteinuria. Due aspetti risultano ancora non definitivamente chiariti: il primo riguarda la quantità totale di steroide da somministrare e il secondo la durata della terapia. In letteratura, gli schemi della terapia steroidea sono stati svariati, da basse dosi quali 4.7 g di prednisolone per os (40) ai 12.4 g degli schemi di associazione di Pozzi (9 g di metilprednisolone ev e 3.4 g di prednisone per os). Quando venivano utilizzate dosi ridotte di corticosteroidi impiegando il prednisone per os al dosaggio di 0.3 mg/Kg/die, iniziando a ridurre il dosaggio a partire dal secondo mese e protraendo il trattamento per 24 mesi dopo una riduzione significativa della proteinuria a 12 mesi, essa tornava a salire dopo il 24o mese nel 36% dei pazienti con progressione verso l'IRCT in 3 soggetti. Pertanto, al momento si ritiene opportuno non scendere al di sotto di 8 g di prednisone per os come dose complessiva. Anche riguardo alla durata della terapia non vi sono comportamenti univoci. In letteratura, la durata della terapia steroidea risulta variare da 2 mesi a tre anni. Non sembrerebbe che, a parità di dosaggio, la durata della terapia abbia qualche importanza. Tuttavia, un ciclo di almeno sei mesi rappresenterebbe un periodo ragionevole per un'efficacia terapeutica (41).

In una recente metanalisi di Zhou et al. (42), si conferma che il trattamento con corticosteroidi è associato a una riduzione della proteinuria con una riduzione statisticamente significativa del rischio di IRCT. Inoltre, la terapia corticosteroidica protratta per lungo tempo ha un'efficacia maggiore rispetto alla terapia *standard* o effettuata per un breve periodo.

Corticosteroidi + Inibitori del Sistema Renina-Angiotensina

Di recente, due trial randomizzati controllati hanno valutato l'efficacia dell'associazione corticosteroidi e inibitori del sistema renina-angiotensina nel trattamento della IgAN. Nello studio cinese, 63 pazienti adulti affetti da nefropatia a depositi mesangiali di IgA con proteinuria compresa tra 1 e 5 g/die e GFR >30 mL/min/1.73 m² sono stati assegnati in maniera randomizzata a due gruppi di trattamento: uno che

effettuava terapia con cilazapril fino alla dose di 5 mg/die e l'altro in terapia con cilazapril e prednisone per os per 6-8 mesi (gruppo di associazione). Dopo un *follow-up* di 48 mesi, 7 pazienti (24.1%) del gruppo ACE-I hanno sviluppato un incremento >50% della creatinina sierica versus 1 solo paziente (3%) del gruppo di associazione steroide + ACE-I. La proteinuria si riduceva in maniera significativa ($p=0.01$) nel gruppo di associazione rispetto al gruppo con solo cilazapril (43). Anche Manno et al. (44) hanno condotto un RCT su 97 pazienti con un *follow-up* molto più lungo rispetto al precedente studio (96 mesi), confrontando un gruppo in terapia con ramipril iniziato alla dose di 2.5 mg/die e, successivamente, aumentato di 1.25 mg/die ogni mese, al fine di ottenere una pressione arteriosa <120/80 mmHg e una riduzione della proteinuria <1 g/die e un gruppo trattato con ramipril e prednisone per sei mesi. Anche in questo studio la terapia di associazione si è dimostrata maggiormente efficace nella riduzione della proteinuria, almeno fino al 24o mese di *follow-up* e nel rallentare l'evoluzione dell'insufficienza renale. Nel 2007, Horita et al. (45) pubblicavano un RCT in cui 18 pazienti avevano ricevuto 24 mesi di terapia con solo prednisolone e 22 pazienti prednisolone + 50 mg/die di losartan. La terapia di combinazione era in grado di prevenire il peggioramento della funzione renale mentre, in entrambi i gruppi, si documentava una sovrapponibile e marcata riduzione della proteinuria.

Questi studi potrebbero supportare il concetto che l'associazione corticosteroidi + inibitori del SRA possa essere più efficace del trattamento con le singole categorie di farmaci, anche se, a tal riguardo, sono necessarie ulteriori evidenze.

Corticosteroidi + Immunosoppressori

L'utilizzo di farmaci citotossici immunosoppressori (ciclofosfamide e azatioprina) è risultato efficace nel trattamento delle forme di IgAN ad andamento rapidamente evolutivo con riscontro istologico di semilune coinvolgenti la maggior parte dei glomeruli. Lo studio a cui si fa sovente riferimento per validare l'utilizzo dell'associazione corticosteroidi + immunosoppressori è quello di Ballardie (46). Questo studio ha incluso 38 pazienti con progressiva perdita della funzione renale, randomizzati a ricevere una terapia con prednisolone 40 mg/die (dose progressivamente ridotta a 10 mg/die per due anni) e ciclofosfamide 1.5 mg/kg/die per tre mesi (poi sostituita da azatioprina allo stesso dosaggio) oppure solo una terapia di supporto. La sopravvivenza della funzione renale nei pazienti con terapia combinata (corticosteroidi + immunosoppressori) era a 5 anni significativamente migliore (72% rispetto al gruppo di controllo 5%). L'efficacia

del trattamento immunosoppressivo è stata documentata anche nella popolazione pediatrica. Yoshikawa et al. (47) hanno studiato, in un RCT, 80 pazienti proteinurici di età <15 anni con IgAN caratterizzata da diffusa proliferazione mesangiale e funzione renale normale, suddivisi in due gruppi: un gruppo riceveva terapia con prednisolone alla dose di 2 mg/kg/die per 4 settimane gradualmente scalato fino a 1 mg/kg ogni 2 giorni per 21 mesi in associazione con azatioprina 2 mg/kg/die, warfarin e dipiridamolo per 24 mesi, mentre l'altro gruppo riceveva solamente la terapia steroidea. Dopo 24 mesi di *follow-up*, il 93% dei pazienti in trattamento con la terapia combinata e il 74% dei pazienti in terapia solo con lo steroide raggiungevano l'*end-point* primario, identificato come riduzione della proteinuria <0.1 g/m²/die. Altresì, la terapia di combinazione era anche in grado di ridurre la severità delle lesioni istologiche. Conclusioni diverse, tuttavia, sono emerse da un recente lavoro di Pozzi et al. (48) in cui 207 pazienti con IgAN, creatinina <2 mg% e proteinuria >1g/die sono stati randomizzati in due gruppi, uno in terapia con steroide (schema Pozzi descritto in precedenza) + azatioprina 1.5 mg/kg/die per sei mesi e l'altro trattato con il solo steroide. Non sono stati evidenziati effetti migliorativi dalla terapia di associazione: infatti, in entrambi i gruppi, a 5 anni, sovrapponibili risultavano la sopravvivenza renale e l'entità della riduzione della proteinuria, a fronte di una maggiore incidenza di effetti collaterali nel gruppo trattato con corticosteroidi + immunosoppressori. Sempre riguardo all'associazione steroide + azatioprina, Stangou et al. (49) suggeriscono come questa associazione possa essere efficace nei pazienti non responsivi al solo trattamento corticosteroidico.

Partendo da esperienze positive in altre forme di nefropatia glomerulare, anche il micofenolato è entrato nell'armamentario terapeutico della terapia della IgAN, con risultati non sempre univoci. Una recente metanalisi che ha analizzato 4 RCT per un totale di 168 pazienti ha concluso che, al momento, non vi sono evidenze certe che supportino un utilizzo routinario del micofenolato (50). A risultati completamente opposti sono giunti Tang et al.; questi Autori avevano dimostrato (51) che un trattamento con MMF (1.5-2 g/die) condotto per 4 settimane in un gruppo di 20 pazienti affetti da IgAN, con persistente proteinuria nonostante il trattamento con inibitori del SRA, era in grado di determinare, dopo sei mesi, una diminuzione di circa il 30% della proteinuria, rispetto a un gruppo di controllo di pazienti con IgAN trattati solo con terapia a base di inibitori del SRA. In questo studio, non si erano evidenziate differenze significative tra i due gruppi riguardo ai valori di creatinina sierica. Di recente, gli stessi Autori, in un altro studio (52), han-

no rivalutato, in un *follow-up* di 6 anni, l'effetto della somministrazione di MMF per 6 mesi. La sopravvivenza renale nel gruppo trattato con MMF era del 90% e del 55% nel gruppo che riceveva solo la terapia convenzionale con inibitori del SRA ($p=.015$). Nessuna variazione della proteinuria era documentata tra i due gruppi. Questi studi dimostrano che, nei pazienti con IgAN con lesioni istologiche di media entità e proteinuria persistente nonostante un trattamento a dosi massime di inibitori del SRA, il micofenolato è in grado di ridurre a breve termine la proteinuria e di conferire a lungo termine un effetto renoprotettivo, come se un trattamento effettuato negli stadi precoci della malattia avesse un effetto positivo sulla prognosi a distanza (effetto *legacy*).

Pertanto, il trattamento con corticosteroidi in associazione con gli immunosoppressori, pur in presenza di evidenze contrastanti, rappresenta un approccio terapeutico di fondata utilità in pazienti selezionati con quadri clinico-laboratoristici e istologici significativamente evolutivi, tenendo sempre presente che questi farmaci possono essere gravati da una serie di effetti collaterali, alcuni dei quali severi.

Uno studio tedesco randomizzato, prospettico (53) e della durata di sei anni, iniziato nel 2008, probabilmente porterà un importante contributo sulle incertezze che ancora abbiamo riguardo alla terapia della glomerulonefrite IgAN. Questo *trial* dovrà rispondere al quesito se un trattamento immunosoppressivo che prevede l'associazione di steroide, ciclofosfamida e azatioprina sia più efficace nei confronti di un ottimale trattamento di supporto che prevede il controllo della pressione arteriosa $<125/75$ mmHg con gli inibitori del SRA e altri farmaci antiipertensivi, l'utilizzo delle statine al fine di ottenere livelli di colesterolo totale <200 mg% e una dieta iposodica e ipoproteica (quest'ultima se il VFG risulta <60 mL/min).

Altri farmaci di supporto

Antiaggreganti piastrinici: questi farmaci, pur essendo largamente utilizzati nella terapia della IgAN nei Paesi asiatici, in particolar modo in Giappone (54), non hanno ricevuto un significativo consenso di uso in altre Nazioni (55). Sebbene gli effetti favorevoli della terapia antiaggregante nella IgAN non siano ancora completamente conosciuti, questi farmaci inibirebbero il rilascio dalle piastrine di alcuni mediatori chimici quali serotonina e PDGF (56) e la proliferazione delle cellule mesangiali. Una metanalisi effettuata qualche anno fa (57) che ha incluso sette studi prospettici in cui sono stati utilizzati diversi farmaci antiaggreganti ha concluso che questi farmaci sono efficaci nel ridurre la proteinuria e nel rallentare la progressione dell'insufficienza renale. Tuttavia, vista la mancanza

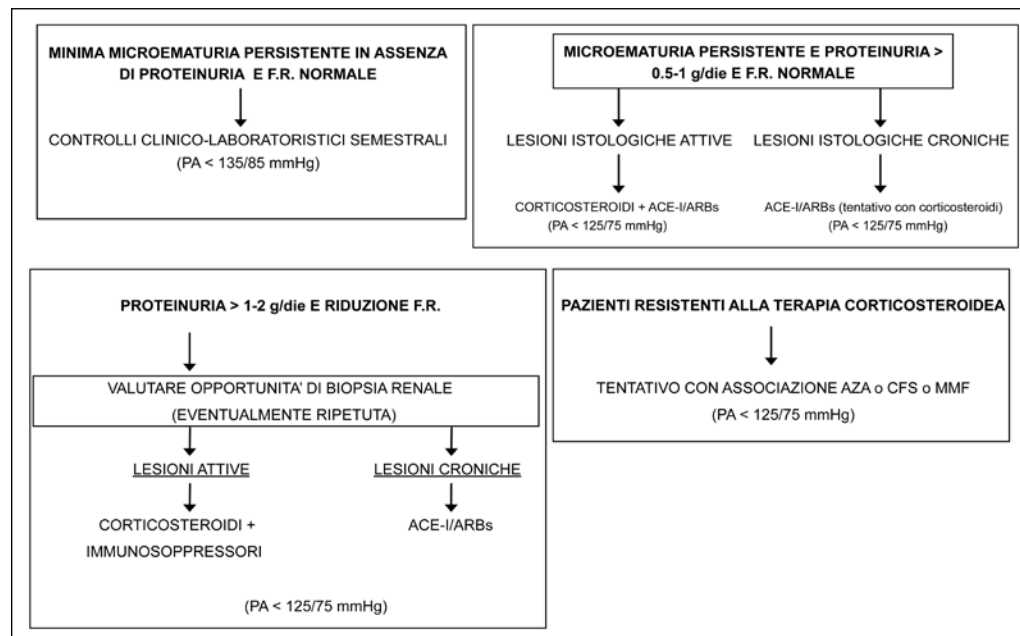
di *trials* di qualità elevata, al momento non vi sono evidenze per un utilizzo generalizzato degli antiaggreganti piastrinici nel trattamento della IgAN.

Omega 3: numerosi *trial* randomizzati controllati, condotti prevalentemente negli anni '90, sono stati disegnati per valutare il ruolo del fish oil nella IgAN, con risultati discordanti. Dillon et al. (58) hanno analizzato 5 studi con 212 pazienti, concludendo che non vi è una provata efficacia di questi farmaci nel trattamento della IgAN. Di recente, una metanalisi (59) che ha incluso 626 pazienti, affetti, tuttavia, anche da altre forme di nefropatia glomerulare, ha evidenziato una riduzione della proteinuria ($p=0.01$) senza alcun effetto sulla riduzione del VFG ($p=0.24$). Il rationale dell'impiego degli acidi grassi polinsaturi nella terapia della IgAN si fonda sui provati effetti benefici di questi farmaci nelle patologie cardiovascolari e autoimmuni, grazie alle loro comprovate azioni antiinfiammatorie. Ferraro et al. (60) hanno testato gli effetti della terapia con PUFA (3 g/die) somministrata per sei mesi in associazione con inibitori del sistema renina-angiotensina a 30 pazienti affetti da IgAN, osservando una riduzione della proteinuria $>50\%$ rispetto al gruppo di controllo trattato solo con inibitori del sistema renina-angiotensina (80% vs 20%; $p<0.002$). Nessuna variazione riguardo alla funzione renale è stata documentata nei due gruppi, tenendo, peraltro, conto del breve periodo di osservazione. Vista la mancanza di effetti collaterali, eccetto lo sgradevole sapore di pesce e il costo elevato, questo può rappresentare, in associazione con ACE-I e/o sartani, un presidio terapeutico in grado di ridurre più efficacemente l'entità della proteinuria.

Vitamina D: anche la vitamina D è stata impiegata nel trattamento della IgAN. Szeto et al. (61) hanno riportato che l'assunzione di calcitriolo al dosaggio di 0.5 μ g due volte alla settimana per 12 settimane in 10 pazienti proteinurici nonostante il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina era in grado di esercitare un modesto effetto antiproteinurico associato a una significativa riduzione del *transforming growth factor* β (TGF- β), che era correlato alla riduzione della proteinuria ($p=0.02$), ipotizzando che il calcitriolo possa avere effetti di nefroprotezione. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per validare l'utilizzo della vitamina D nel trattamento di questa glomerulonefrite.

Tonsillectomia: l'efficacia di tale pratica, molto utilizzata nei Paesi asiatici in associazione con la terapia steroidea, non è stata ancora definitivamente delucidata. Studi osservazionali hanno evidenziato un miglioramento della proteinuria e della microematuria sia in pazienti in età pediatrica che in pazienti adulti (62). Risultati simili sono stati ottenuti da Komatsu et al. (63), che hanno documentato come la tonsillecto-

Fig. 1 - Proponibile approccio terapeutico pragmatico alla glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. Abbreviazioni: F.R.: funzione renale; PA: pressione arteriosa; ACE-I: ACE-inibitori; ARBs: sartani; AZA: azatioprina; CFS: ciclofosfamide; MMF: micofenolato.



mia associata al trattamento con boli di cortisone era in grado di determinare una remissione clinica della malattia rispetto al gruppo trattato solo con corticosteroidi. Al momento, la tonsillectomia non è raccomandata nel trattamento della IgAN. Può risultare indicata in casi selezionati ove sia realmente documentabile la presenza di tonsilliti recidivanti associate alla riacutizzazione della nefropatia glomerulare.

CONCLUSIONI

Da quanto finora illustrato, risulta evidente che siamo ancora ben lontani dal conoscere la "migliore" terapia della IgAN. Tale trattamento, al di là delle evidenze scientifiche, va personalizzato, tenendo sempre presente il rapporto rischio/beneficio delle terapie, poiché molti dei farmaci presi in considerazione possono essere gravati da severi effetti collaterali. Pertanto, si può ipotizzare un trattamento "pragmatico" della nefropatia a depositi mesangiali di IgA secondo il seguente schematismo (Fig. 1):

- *macroematuria recidivante con assenza di proteinuria e funzione renale normale:*

questi pazienti, che, generalmente, tra un episodio di macroematuria e l'altro presentano una microematuria isolata, non necessitano di terapia medica. Devono essere valutati con cadenza annuale facendo estrema attenzione al controllo della pressione arteriosa che dovrebbe essere <130/80 mmHg;

- *microematuria persistente con proteinuria > 1g/die e funzione renale normale:*

sono soggetti che generalmente vanno trattati con un'associazione di corticosteroidi e inibitori del sistema renina-angiotensina. Qualora la biopsia renale dovesse documentare lesioni modeste non attive potrebbe essere opportuno, almeno inizialmente, un solo trattamento con ACE-inibitori o sartani. Di fondamentale importanza risulta il controllo ottimale della pressione arteriosa con valori <130/80 mmHg.

- *proteinuria > 1-2 g/die con funzione renale in peggioramento:*

se la biopsia renale documenta la presenza di lesioni attive, in particolare la presenza di lesioni vasculitiche o di semilune (>40% dei glomeruli con semilune floride) è indicato ricorrere a un'associazione steroide (a boli) più ciclofosfamide. Potrebbe essere sufficiente solo la terapia corticosteroidica. Qualora la biopsia renale dovesse evidenziare un quadro istologico indicativo di cronicità, è indicata, con le dovute cautele, una terapia con ACE-I o sartani. Può essere giustificato un tentativo con corticosteroidi, valutando il rapporto rischio-beneficio di tale trattamento;

- *proteinuria > 1 g/die con insufficienza renale funzionalmente stabile:*

vi sono solo pochi studi retrospettivi che hanno valutato la terapia corticosteroidica nella IgAN con avanzato danno renale. Pur essendo stata evidenziata un'efficacia dei corticosteroidi nel ridurre l'entità della proteinuria e nel rallentare la progressione dell'insufficienza renale, soprattutto nei pazienti con quadri istologici caratterizzati da un basso indice di cronicità, potrebbe essere, tuttavia, sufficiente solo la terapia con inibitori del SRA. Pertanto, in questi casi, soprattutto se siamo in presenza

di valori di creatinina sierica <2.5 mg%, vi è l'indicazione a eseguire la biopsia renale o, eventualmente, a considerare l'effettuazione di un nuovo controllo biotipico. Nelle forme con lesioni istologiche indicative di cronicizzazione, vi è l'indicazione a effettuare una terapia finalizzata al controllo della PA ($<125/75$ mmHg) privilegiando, sempre con le dovute precauzioni, gli inibitori del sistema renina-angiotensina, allo scopo di ottenere anche una riduzione della proteinuria.

TEST DI VERIFICA

1) Qual è l'incidenza complessiva annuale in Italia della glomerulonefrite di Berger?

- a. 100 casi
- b. 200 casi
- c. 500 casi
- d. 700 casi
- e. Nessuna delle precedenti.

2) Quanti pazienti affetti da glomerulonefrite di Berger iniziano ogni anno in Italia la dialisi?

- a. 50
- b. 90-100
- c. 70
- d. 120
- e. Nessuna delle precedenti.

3) Quali farmaci sono raccomandati nel controllo dell'ipertensione arteriosa e della proteinuria legate alla glomerulonefrite di Berger?

- a. ACE-I/sartani
- b. Ca antagonisti
- c. Diuretici
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

4) Cosa si evince dallo studio Ballardie, in merito alla terapia immunosoppressiva della glomerulonefrite di Berger?

- a. Non esistono differenze tra terapia steroidea e associazione steroide/ciclofosfamide
- b. La terapia con ciclofosfamide è risultata più efficace rispetto alla terapia steroidea
- c. L'associazione prednisolone-ciclofosfamide migliora la sopravvivenza renale
- d. Non esistono differenze tra terapia steroidea e terapia con ciclofosfamide
- e. Nessuna delle precedenti.

5) Cosa ha dimostrato lo studio di Manno del 2009?

- a. Non esistono differenze tra la terapia con ACE-I e associazione ACE-I/steroide
- b. La terapia con ACE-I può essere sostituita dalla sola terapia con steroide

c. L'associazione della terapia con ACE-I alla terapia steroidea ha comportato solo la comparsa degli effetti collaterali della terapia con inibitori del SRA

d. L'associazione renidil-prednisolone contribuisce alla riduzione della proteinuria e al rallentamento della progressione dell'insufficienza renale

e. Nessuna delle precedenti.

6) Qual è, secondo lo studio di Pozzi pubblicato su JASN nel 2004, lo schema terapeutico raccomandato per il trattamento della glomerulonefrite di Berger?

a. Metildenisolone 500 mg ev per 3 giorni consecutivi al mese 1-3-5 e terapia per os al dosaggio di 1 mg/kg/die per 6 mesi

b. Metildenisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi al mese 1-3-5

c. Metildenisolone per os al dosaggio di 0.5 mg/kg/die per 6 mesi

d. Metildenisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi al mese 1-3-5 e terapia per os al dosaggio di 0.5 mg/kg/die per 6 mesi

e. Nessuna delle precedenti.

7) Secondo lo studio di Pozzi et al., pubblicato su JASN nel 2010, l'aggiunta di azatioprina agli steroidi nella glomerulonefrite di Berger:

a. Ha documentato una significativa riduzione della proteinuria

b. Ha documentato un significativo miglioramento della sopravvivenza renale

c. Non sono risultati effetti migliorativi della terapia di combinazione

d. Non è stato documentato un incremento dell'insorgenza di effetti collaterali

e. Nessuna delle precedenti.

8) La tonsillectomia nella glomerulonefrite di Berger:

a. È sempre indicata

b. Non è mai indicata

c. Può essere indicata in caso di tonsilliti recidivanti con riacutizzazione della glomerulopatia

d. È indicata nei casi di glomerulonefrite di Berger con insufficienza renale

e. Nessuna delle precedenti.

9) Riguardo all'impiego del micofenolato nel trattamento della glomerulonefrite di Berger:

a. Al momento non vi sono evidenze certe che supportino l'utilizzo routinario del MMF

b. È sempre indicato

c. Non è mai indicato

d. È indicato in caso di glomerulonefrite di Berger con lesioni istologiche attive

e. Nessuna delle precedenti.

RIASSUNTO

Nonostante siano trascorsi più di 40 anni dalla sua scoperta, al momento non vi sono dati conclusivi riguardanti la migliore strategia terapeutica della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. Sebbene l'evoluzione di questa nefropatia glomerulare sia stata inizialmente considerata benigna, essa attualmente rappresenta una causa comune di insufficienza renale cronica terminale; il rischio di progressione non può essere escluso nemmeno nei pazienti con reperti urinari modesti. I presidi terapeutici più frequentemente utilizzati sono rappresentati dagli inibitori del sistema renina-angiotensina e dai corticosteroidi, questi ultimi utilizzati anche in associazione con i farmaci immunosoppressori. Gli ACE-inibitori e i sartani trovano impiego per il loro provato effetto anti-proteinurico sia nelle fasi iniziali della malattia, frequentemente in associazione con i corticosteroidi, sia nelle fasi avanzate. I corticosteroidi sono risultati efficaci nel ridurre la proteinuria e nel migliorare la severità del quadro clinico e istologico. Essi sono indicati nei pazienti con proteinuria dosabile >1 g/die associata al riscontro di lesioni istologiche attive; vengono associati agli immu-

nosoppressori (ciclofosfamide e azatioprina) nei quadri ad andamento rapidamente progressivo. Controverso è il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica e con riscontro di lesioni renali croniche. Al momento non vi è alcuna indicazione alla tonsillectomia, anche se, negli ultimi anni, si è assistito a un revival di questa terapia. Soltanto una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA potrà essere in grado di fornirci nuovi e validi approcci terapeutici.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e per lo svolgimento dello studio.

BIBLIOGRAFIA

- Berger J, Hinglais N. Inter-capillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694-5.
- Pozzi C, Manno C, Passerini P, et al. Terapia immunosoppressiva della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA: Linea Guida. *G Ital Nefrol* 2007; S-37: S30-49.
- Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: Recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2395-403.
- Smith A, Molyneux K, Feehally J, Baratt J. Is sialylation of IgA the agent provocateur of IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2176-8.
- Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 LN IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009; 119: 1668-77.
- Montinaro V, Gesualdo L, Schena FP. The relevance of experimental models in the pathogenetic investigation of primary IgA nephropathy. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 99-107.
- Suzuki H, Moldovenau Z, Hall S, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008; 118: 629-39.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-96.
- Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1129-39.
- Strippoli GFM, Maione A, Schena FP, Tognoni G, Craig JC. IgA nephropathy: a disease in search of large-scale clinical trial to reliably inform practice. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 5-8.
- Schena FP, Coppo R. IgA nephropathies. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Third Edition, Oxford University Press 2005; Volume 1: 469-501.
- Mc Grogan 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.
- Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Miringhini S. Frequency of renal disease and clinical indication for renal biopsy in children (Report of the Italian National Registry of renal biopsies in children). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 293-7.
- Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GFM, Schena P. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890-4.
- Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003; 63: 2286-94.
- Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 763-75.
- Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, et al. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 163-9.
- Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademacher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1197-203.
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-45.
- Usui J, Yamagata K, Kai H, et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features. *Intern Med* 2001; 40: 697-702.
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3177-83.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective pro-

- perties of ACE-inhibition in non diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
23. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
 24. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA Nephropathy with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-83.
 25. Li PKT, Leung CB, Chow KM, et al. Hong-Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): A double-blind, randomized placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 751-60.
 26. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: A placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880-8.
 27. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, He Q, Tao XJ, Chen JH. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 880-8.
 28. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendation. *Kidney Int* 1990; 55 (Suppl. 70): S56-62.
 29. Bazzi C, Rizza V, Paparella M, et al. Fractional urinary excretion of IgG is the most powerful predictor of renoprotection by ACE inhibitors in IgA nephropathy. *J Nephrol* 2009; 22: 387-96.
 30. Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Tateno S, Kurokawa A, Kamiyama M. Steroid therapy in IgA nephropathy: a prospective pilot study in moderate proteinuric cases. *Q J Med* 1986; 61: 935-43.
 31. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-63.
 32. Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3915-20.
 33. Uchida HA, Nakamura Y, Kaihara M, et al. Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3475-80.
 34. Kuriki M, Asahi K, Asano K, et al. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1311-5.
 35. Wiskink S, van Heerde EC, van der Burg B, van der Saag PT. A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoid. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 355-63.
 36. Cheng J, Zhang X, Zhang W, He Q, Tao X, Chen J. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2009; 30: 315-22.
 37. Harada K, Akai Y, Yamaguchi Y, et al. Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3152-9.
 38. Shimizu A, Takei T, Uchida T, Tsuchiya K, Nitta K. Predictors of a poor outcomes in steroid therapy for immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2009; 14: 521-6.
 39. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 194-201.
 40. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, et al. Controlled prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 972-83.
 41. Coppo R, Pozzi C, Amore A. I corticosteroidi nella terapia della nefropatia a depositi IgA. [The role of steroids in the treatment of IgA nephropathy]. *G Ital Nefrol* 2009; 26 (4): 421-41.
 42. Zhou YH, Tang LG, Guo SL, et al. Steroids in the treatment of IgA nephropathy to the improvement of renal survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6 (4): e18788.
 43. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 35: 26-32.
 44. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3694-701.
 45. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Prednisolone co-administered with losartan confers renoprotection in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2007; 29: 441-6.
 46. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-8.
 47. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 511-7.
 48. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1783-90.
 49. Stagou M, Ekonomidou D, Giamalis P, et al. Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 373-80.
 50. Xu G, Tu W, Jiang D, Xu C. Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 362-7.
 51. Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-12.
 52. Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH, Leung JCK, Ho YW. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010; 77: 543-9.
 53. Eitner F, Ackermann D, Hilgers RD, Floege J. Supportive versus immunosuppressive therapy of progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol* 2008; 21: 284-9.
 54. Tomino Y, Sakai H. Clinical guidelines for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan. 2nd version. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 93-7.
 55. Floege J, Eitner F. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol* 2005; 18: 354-61.
 56. Takehara K, Igarashi A, Ishibashi Y. Dipyridamole specifically decrease platelet-derived growth factor release from platelets. *Pharmacology* 1990; 40: 150-6.
 57. Tajji Y, Kuwahara T, Shikata S, Morimoto T. Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 268-73.
 58. Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739-44.
 59. Miller ER, Juraschek SP, Appel LJ, et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1937-45.
 60. Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G, Fulignati P, Costanzi S. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 156-60.
 61. Szeto CC, Chow KM, Kwan BCH, Chung KY, Leung CB, Li PKT. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 724-31.
 62. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, et al. Low-dose pulse methylprednisolone followed by short-term combination therapy and tonsillectomy for childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009; 25: 563-4.
 63. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1301-7.