

LE GLOMERULONEFRITI PARAINFETTIVE

Leonardo Cagnoli, Angelo Rigotti, Daniela Grimaldi

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini

Parainfectious glomerulonephritis

Acute postinfectious glomerulonephritis is uncommon in adults especially in developed countries. Streptococcus is the most frequently identified infectious agent in younger patients and staphylococcus in older patients. The most common sites of infection are the upper respiratory tract and skin in younger patients and skin followed by respiratory and urinary tract in older patients. The prognosis is often poor in older patients and in those with an immunocompromised background including diabetes, malignancy, alcoholism, AIDS, or intravenous drug use. Outcome does not seem to correlate with steroid treatment.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Parainfectious glomerulonephritis, Postinfectious glomerulonephritis, Epidemiology, Renal prognosis, Type 2 diabetes, Superimposed glomerulonephritis

PAROLE CHIAVE:

Glomerulonefriti parainfettive, Glomerulonefriti postinfettive, Epidemiologia, Prognosi renale, Diabete tipo II, Glomerulopatie sovrapposte

Indirizzo degli autori:

Prof. Leonardo Cagnoli
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Infermi
Via Settembrini 2
47921 Rimini
e-mail: leonardocagnoli@libero.it

INTRODUZIONE

Durante le prime decadi del 1900, quando si parlava di nefrite si pensava ad un legame inscindibile tra la presenza di un processo infettivo e la comparsa della malattia renale; un'infezione tonsillare era ritenuta causa della nefropatia. La terapia consisteva nell'adozione di una dieta a base di latte e nel riposo pressoché assoluto e prolungato a letto e al caldo. La prognosi era considerata invariabilmente buona. Con il passare degli anni e l'approfondirsi delle conoscenze si è reso evidente che non tutte le glomerulonefriti conseguono alla presenza di un processo infettivo, sono inoltre aumentate le conoscenze sui meccanismi patogenetici che intervengono nelle loro diverse forme e le terapie oggi in uso sono molto più complesse di quelle di allora. Indubbiamente, comunque, malattie glomerulari che si manifestano in conseguenza di un processo infettivo durante il suo decorso (glomerulonefriti infettive) o dopo un periodo di latenza durante il quale non sono presenti segni di nefropatia (glomerulonefriti postinfettive) sono esistenti ed esistono ancora. Nel loro insieme esse sono

indicate come glomerulonefriti parainfettive. Nel prosieguo del testo useremo indifferentemente i termini di glomerulonefriti parainfettive o postinfettive.

GENERALITÀ

Epidemiologia

L'incidenza delle glomerulonefriti postinfettive negli ultimi 50 anni è andata progressivamente riducendosi nei paesi più sviluppati per il miglioramento delle condizioni di vita e per il precoce utilizzo di efficaci terapie antibiotiche per combattere le infezioni. Nei paesi in via di sviluppo l'incidenza annuale di questa glomerulonefrite è invece ancora elevata e varia a seconda delle casistiche da 9.5 a 28.5 casi ogni 100,000 individui. Per quanto riguarda l'Italia, dai dati del Registro Italiano delle Biopsie renali emerge che l'incidenza annuale della malattia in età pediatrica era intorno allo 0.3 per 100,000 abitanti tra il 1992 e il 1994 (1). Nell'adulto, sempre dall'analisi dei dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali riferiti a pazienti biopsiati nel 1996 con glomerulonefriti primitive, risulta che

l'incidenza di questo tipo di glomerulonefriti nella popolazione generale era pari a 0.5/pmp con valori più alti negli anziani rispetto agli adulti (rispettivamente 0.9 e 0.4) (2). Altri autori hanno riportato percentuali superiori e Moroni et al (3) hanno evidenziato che l'incidenza di nuovi casi per anno si attestava intorno all'1.7% delle biopsie praticate senza significative differenze d'incidenza nel medio periodo. Peraltro bisogna tener conto del fatto che questi dati sottostimano la reale incidenza delle glomerulonefriti postinfettive perché tengono conto di una popolazione selezionata che è stata sottoposta a biopsia, escludendo così i casi in cui la diagnosi viene posta solo in base a dati clinici e laboratoristici.

Quadro clinico-laboratoristico

I quadri clinici di presentazione possono essere vari e vanno da quello classico della sindrome nefritica acuta (macroematuria, edemi, ipertensione, insufficienza renale) completa o incompleta, alla sindrome nefritico-nefrosica, alle anomalie urinarie isolate.

Da un punto di vista laboratoristico è frequentemente presente, specie in fase precoce, un'ipocomplementemia. Il CH50 e il C3 sono fortemente depressi nelle prime 2 settimane di malattia e tornano normali dopo 4-8 settimane dall'esordio. Il C4 e il C2 sono perlopiù normali o modicamente ridotti. Da un punto di vista sierologico, lo *streptozyme test*, che misura 5 differenti anticorpi verso lo *Streptococco* (anti-streptolisina, anti-ialuronidasi, anti-streptochinasi, anti-nicotinamide-adenina dinucleotidasi, anti-DNAse B) può essere utile a corroborare una diagnosi di glomerulonefrite poststreptococcica. Dopo un'infezione faringea da *Streptococco* si elevano i livelli di anticorpi anti-streptolisina anti-DNAse B e anti-nicotinamide-adenina dinucleotidasi. Nelle infezioni cutanee sono elevati solo gli anti-DNAse B e gli anti-ialuronidasi; i livelli del titolo anti-streptolisina in questi casi possono essere bassi o normali. Gli esami colturali sono ovviamente molto importanti nella ricerca di agenti patogeni in presenza di glomerulonefriti parainfettive sospette o accertate.

Quadro istologico

Il quadro istologico tipico al microscopio ottico è quello di una glomerulonefrite proliferativa intracapillare diffusa con presenza di numerosi leucociti polimorfonucleati nel lume dei capillari glomerulari (glomerulonefrite proliferativa essudativa). Possono essere presenti *crescents* che solo raramente interessano più del 20% dei glomeruli. Nella casistica di Nasr et al (4) un danno tubulare acuto era frequente e associato a flogosi interstiziale più tipicamente focale.

All'immunofluorescenza, specie in fase acuta, si os-

servano depositi granulari generalizzati e diffusi prevalenti di C3 (e spesso anche di IgG con la stessa distribuzione): l'aspetto complessivo è quello di un cielo stellato o, meno frequentemente, di una ghirlanda.

Il reperto patognomonico è costituito dalla presenza, al microscopio elettronico, di depositi sottoepiteliali a forma di gobba (*humps*) in corrispondenza dei quali si possono osservare granulociti neutrofili sul versante endoteliale del capillare glomerulare. Depositati sottoendoteliali, piccoli e meno frequenti, attraverso l'attivazione del complemento, sono i promotori dell'influsso di cellule infiammatorie a livello glomerulare e del quadro istologico che ne consegue. Essi sono più facilmente rimossi per via della loro localizzazione e sono meglio visibili se la biopsia renale è eseguita molto precocemente o in casi particolari di glomerulonefrite postinfettiva. Ad esempio Nasr et al (5) hanno descritto abbondanti e grossolani depositi densi a livello sottoendoteliale e mesangiale in pazienti con glomerulonefrite poststafilococcica sovrapposta a glomerulosclerosi diabetica.

Se i quadri sopra descritti sono quelli classici della glomerulonefrite postinfettiva acuta, dobbiamo però tenere presente che in corso di nefriti da *shunt* infetto sono di frequente osservazione aspetti tipici delle glomerulonefriti membranoproliferative di tipo 1 e che, specie in corso di endocardite, possono osservarsi quadri di glomerulonefrite extracapillare e necrotizzante (4).

Eziopatogenesi

Le glomerulonefriti postinfettive trovano la loro causa in un'ampia serie di agenti patogeni, batteri, virus o parassiti che siano. Ricordiamo tra gli agenti batterici, oltre allo *Streptococco* beta-emolitico di gruppo A, lo *Stafilococco aureo* ed *albus*, l'*Escherichia coli*, lo *Pseudomonas*, il *Proteus mirabilis*, il *Diplococcus pneumoniae*, il *Mycoplasma*, la *Salmonella typhi*; tra gli agenti virali il virus di Epstein-Barr, il parvovirus B19, il virus della varicella, del morbillo e della rosolia, il citomegalovirus, il coxsackie, il virus dell'epatite B; tra le parassitosi, lo *Schistosoma mansoni*, il *Plasmodium falciparum*, il *Toxoplasma gondii*, la filaria.

Per quanto riguarda la glomerulonefrite poststreptococcica, che rappresenta il prototipo di tutte le altre glomerulonefriti postinfettive, l'innescò dei meccanismi immunologici che portano alla sua comparsa va ricercato in particolari antigeni batterici la cui presenza rende lo *Streptococco* nefritogeno. Tra questi sono stati descritti il recettore plasminico associato alla nefrite (NAP1r), un enzima glicolitico con un'attività gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasica e l'esotossina B piogenica streptococcica (SpeB), una proteinasi cisteinica cationica (6). Forse entrambi giocano un

ruolo importante intervenendo in momenti diversi e agendo su meccanismi diversi (7) ma è anche possibile che possano esserci altri antigeni streptococcici responsabili della comparsa della glomerulonefrite e che differenti frazioni antigeniche possano essere nefritogene o meno a seconda del *background* genetico dell'ospite. Certo il ruolo delle molecole sopracitate può essere importante e questa ipotesi trova giustificazione nel fatto che esse agiscono sia su processi di attivazione del complemento che sulla produzione di citochine chemotattiche e di espressione di molecole di adesione.

L'infezione da *Streptococco* nefritogeno può indurre la glomerulonefrite con vari meccanismi: (i) attraverso la deposizione d'immunocomplessi circolanti di cui fa parte una componente antigenica streptococcica; (ii) a seguito di una formazione di immunocomplessi *in situ* conseguente ad una primitiva deposizione di antigene streptococcico sulla membrana basale glomerulare e un successivo legame con anticorpi specifici; (iii) in conseguenza della formazione di immunocomplessi *in situ* dovuta ad una reazione crociata tra antigeni streptococcici e componenti della membrana basale glomerulare; (iv) per una reazione autoimmune secondaria ad un'alterazione di un qualche antigene renale indotta dallo *Streptococco*. Oggi si ritiene che l'ipotesi più probabile sia la seconda.

Diagnosi

La diagnosi di glomerulonefrite parainfettiva secondo Nasr et al (4) richiede che siano soddisfatti almeno 3 dei seguenti criteri: evidenza clinica e laboratoristica d'infezione; riduzione del complemento sierico; quadro istologico renale di glomerulonefrite proliferativa endocapillare diffusa con presenza di polimorfonucleati; osservazione di depositi generalizzati e diffusi di C3 dominante o codominante all'immunofluorescenza; presenza di depositi a tipo *humps* al microscopio elettronico. Poiché, come vedremo anche in seguito, non sempre è possibile identificare la sede d'infezione e il patogeno responsabile e dato che le modalità di presentazione delle glomerulonefriti postinfettive sono, come già detto, eterogenee, il ruolo della biopsia renale nel diagnosticare correttamente il quadro è estremamente importante.

Terapia

Al di là della terapia sintomatica (compresa la dialisi, se necessario) non ci sono evidenze certe che dimostrino che una terapia con steroidi o immunosoppressori modifichino il decorso della malattia (3, 4). La terapia antibiotica è certamente utile per eliminare il *focus* infettivo ma non è dimostrata essere utile nel

modificare il decorso della malattia renale una volta che essa si sia instaurata.

ACQUISIZIONI PIÙ RECENTI

Negli ultimi anni i pochi lavori sull'argomento che sono stati pubblicati hanno messo in evidenza alcuni dati interessanti circa l'eterogeneità degli agenti infettivi che possono causare questo tipo di glomerulonefrite, la diversa evolutività della malattia renale in età pediatrica o adulta o nell'anziano e a seconda che si tratti di forme epidemiche o sporadiche, l'importanza delle caratteristiche dell'ospite, oltre all'età, sulla comparsa della glomerulonefrite secondaria all'infezione e nel determinarne l'evoluzione (presenza di fattori comorbidi quali in particolare il diabete ma anche le neoplasie, l'alcoolismo, e qualunque situazione che provochi un'immunodepressione). Sono stati anche descritti, come vedremo, casi particolari di glomerulonefriti postinfettive con depositi dominanti o codominanti di IgA all'immunofluorescenza a livello glomerulare.

Agenti infettivi e sedi d'infezione

I dati accorpati che emergono dallo studio di Nasr et al (4) e da altri 3 importanti studi europei (3, 8, 9) riguardo sede di infezione e agente patogeno in causa nel determinismo delle glomerulonefriti postinfettive evidenziano che c'è un'importante percentuale di pazienti in cui la sede dell'infezione, oltre che a livello delle vie respiratorie (24% dei casi), interessa cute (16%), polmone (14%) e cuore. Le infezioni da *Streptococco* sono le più frequenti (28%) ma anche quelle stafilococciche hanno una frequenza importante (17%) e quelle da Gram-negativi una frequenza non trascurabile (10%). Un dato interessante è che nel 7%-16% dei casi non c'è evidenza clinica d'infezione prima dell'insorgenza della glomerulonefrite e che nel 24%-59% dei casi l'agente patogeno non è stato identificato. Da queste ultime osservazioni emerge che, anche in considerazione del fatto che il quadro clinico di presentazione, come prima riportato, può essere multiforme, la biopsia renale ha un peso molto importante nell'identificare questo tipo di nefropatia. Una diagnosi corretta può portare fra l'altro ad una più accurata ricerca di eventuali siti infettivi occulti e permettere una cura efficace del paziente. Da sottolineare anche che nei pazienti anziani il sito d'infezione più frequente è la pelle (28% dei casi) seguito dal polmone (16%) e dalle vie urinarie (13%) e che lo *Stafilococco* è il germe più comunemente coinvolto (46% dei casi) seguito a distanza dalla *Streptococco* (16%) e da non usuali batteri Gram-negativi (10).

Età ed evoluzione della nefropatia

Se il fatto che la glomerulonefrite postinfettiva si sviluppi in forma epidemica o sporadica abbia influenza sulla successiva evoluzione della glomerulonefrite, anche in relazione all'età dei pazienti affetti, emerge da quanto evidenziato da alcuni importanti studi.

Per quanto riguarda casistiche pediatriche, Drachman et al (11) hanno descritto una normalizzazione del quadro urinario in un periodo di 6 mesi-2 anni in 155 bambini con infezione epidemica da *Streptococco* M55 e piodermite nei due terzi dei casi. Sempre nei bambini con forme non epidemiche di glomerulonefrite acuta postinfettiva da *Streptococco* beta-emolitico di gruppo A (138 casi) Kasahara et al (12) hanno osservato la normalizzazione del C3 sierico entro 12 settimane, la scomparsa dell'ematuria entro 4 anni e della proteinuria entro 3 anni.

Nell'adulto l'evoluzione non sembra altrettanto favorevole. Da uno studio prospettico pubblicato nel 2005 e condotto su 56 pazienti (52 adulti) affetti da glomerulonefrite postinfettiva insorta in corso di un'epidemia di *Streptococco zooepidermico* di gruppo C è emerso che, dopo un *follow-up* medio di 5.4 anni, il 30% dei pazienti erano ipertesi, il 49% presentavano una riduzione della *clearance* della creatinina e il 22% avevano microalbuminuria (13). Anche nelle forme sporadiche la prognosi nell'adulto non è sempre favorevole. Considerando 4 studi piuttosto recenti (3, 4, 8, 9) la percentuale di pazienti che sono andati incontro a remissione completa varia tra il 28% e il 64%, tra il 27% e il 53% dei pazienti ha un'insufficienza renale di grado variabile al termine del *follow-up*, tra il 4% e il 17% dei pazienti presenta un'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale e il 4%-11% dei pazienti decede. Dunque la prognosi a lungo termine sembra decisamente buona nei bambini e non altrettanto favorevole negli adulti. Dallo studio di Nasr et al (4) e da quello di Moroni et al (3) condotti su pazienti adulti si evince che fattori prognostici favorevoli circa l'evoluzione sono un'età giovane, una creatininemia più bassa al momento della biopsia, l'assenza di nefropatie concomitanti e, forse, l'assenza d'infiammazione interstiziale.

L'importanza dell'età sull'evoluzione della malattia è stata ipotizzata da tempo ma solo molto recentemente Nasr et al (10) hanno valutato l'epidemiologia, il quadro clinico, laboratoristico, istologico ed evolutivo di un'importante casistica di glomerulonefrite acuta postinfettiva (109 pazienti di età superiore o uguale a 65 anni diagnosticati anche con biopsia renale) e hanno confrontato i dati di questa popolazione con quelli di una popolazione con lo stesso tipo di glomerulonefrite ma di età compresa tra i 16 e i 64 anni. Un *background* di comorbidità/immunocompromissione

era presente nel 61% dei casi mentre si riscontrava solo nel 32% dei soggetti più giovani. L'agente infettivo più comunemente responsabile dell'insorgenza della glomerulonefrite nei soggetti anziani era uno *Stafilococco* (46% dei casi) seguito dalla *Streptococco* (16%) e da non usuali batteri Gram-negativi. In questo gruppo di pazienti il sito d'infezione più comune era la pelle (28%) seguito da infezioni polmonari (16%), urinarie (13%) e del tratto respiratorio superiore (10%). Un'ipocomplementemia era presente nel 72% dei casi e il 46% dei pazienti necessitava di dialisi nella fase acuta della malattia. Dei 72 pazienti con più di 3 mesi di *follow-up* (media 29 mesi), al termine dello studio solo il 22% era andato incontro a remissione completa, il 44% presentava insufficienza renale e nel 33% dei casi si era osservata una progressione verso un'insufficienza renale terminale. La prognosi renale nel gruppo dei pazienti più anziani era peggiore che nel gruppo dei pazienti di età compresa tra i 16 e i 64 anni; infatti, le remissioni complete erano rispettivamente pari al 22% e al 44%. La percentuale di pazienti con sottostante nefropatia diabetica che andavano in dialisi era maggiore rispetto a quella osservata nei pazienti senza nefropatia diabetica (55% vs 19%). Il fatto che le glomerulonefriti acute postinfettive siano più frequenti nell'anziano e abbiano in questa categoria di pazienti una prognosi peggiore potrebbe derivare, come suggerito da alcuni autori (14), da una maggiore suscettibilità alle infezioni per le alterazioni del sistema immune legate sia a fenomeni di immunosenescenza che ad alterazioni secondarie a condizioni particolari più frequenti nell'anziano quali la malnutrizione e le situazioni comorbide (diabete, neoplasie, ecc.). Queste alterazioni riguardano sia l'immunità innata che quella specifica (14).

Fattori comorbidi, immunocompromissione ed evoluzione della nefropatia

L'importanza della presenza di fattori comorbidi nell'influenzare l'evoluzione delle glomerulonefriti postinfettive è stata oggetto di valutazione in alcuni recenti studi.

Il diabete – Nasr et al (4) hanno valutato l'evoluzione nel tempo di una casistica di 86 pazienti adulti con glomerulonefrite acuta postinfettiva. Trentatré di essi (38.4%) avevano una situazione di immunocompromissione e 25 di essi erano diabetici, 16 con glomerulosclerosi diabetica documentata istologicamente. *Streptococco* e *Stafilococco* erano i più frequenti agenti infettivi in causa (27.9% e 24.4% dei pazienti rispettivamente). Le prime vie aeree erano la più frequente sede d'infezioni streptococciche e la cute d'infezioni stafilococciche (queste ultime presenti nei due terzi dei pazienti diabetici e in una percentuale dell'8% nei non

diabetici). Dei 41 pazienti senza sottostante nefropatia diabetica studiati dopo un *follow-up* medio di 25 mesi, 23 (56.1%) erano in remissione completa, ma 11 (26.8%) presentavano un'insufficienza renale persistente e 7 (17.1%) avevano progredito verso un'insufficienza renale terminale. All'analisi multivariata l'età e i valori di creatinemia alla biopsia correlavano inversamente, significativamente ed indipendentemente, con la remissione completa e una più elevata creatinemia alla biopsia correlava direttamente con la successiva comparsa d'insufficienza renale terminale. Degli 11 pazienti con glomerulonefrite acuta postinfettiva sovrapposta a nefropatia diabetica, al termine del *follow-up*, 2 (18.2%) presentavano un'insufficienza renale di vario grado e 9 (81.8%) erano progrediti verso insufficienza renale terminale. Dunque la prognosi renale dei pazienti adulti con glomerulonefrite acuta postinfettiva sovrapposta a nefropatia diabetica è peggiore di quella di pazienti con lo stesso tipo di glomerulonefrite ma senza nefropatia diabetica sottostante. Il dato è stato successivamente confermato (10) come abbiamo già riportato.

Già in passato era stato sottolineato come il diabete mellito costituisse un fattore di rischio per lo sviluppo delle glomerulonefriti postinfettive. I soggetti diabetici, oltre a essere immunocompromessi presentano complicanze micro e macroangiopatiche che facilitano l'insorgenza di ulcere cutanee e la loro sovrainfezione. Uno studio di Mazzucco et al (15) eseguito su 393 pazienti con diabete di tipo II sottoposti a biopsia renale aveva constatato che, in questo gruppo di soggetti, accanto alla glomerulosclerosi diabetica potevano essere osservate altre glomerulonefriti, in particolare le glomerulonefriti membranose, le glomerulonefriti postinfettive e le glomerulonefriti da depositi mesangiali IgA. Nei soggetti diabetici il quadro istologico della glomerulonefrite postinfettiva ha alcuni aspetti particolari. Infatti esiste una predominanza dei depositi immuni a livello mesangiale e subendoteliale mentre i depositi subepiteliali sono piccoli e sparsi anche in fase acuta. La deposizione in sede mesangiale è forse favorita da una ridotta rimozione degli immunocomplessi causata dalla sottostante sclerosi mesangiale tipica della glomerulosclerosi diabetica; d'altra parte, l'ispessimento della membrana basale legata al diabete potrebbe interferire con la formazione di *humps* sottoepiteliali di grosse dimensioni (5).

È stato segnalato in letteratura che in alcuni pazienti con glomerulonefrite acuta poststafilococcica sovrapposta a nefropatia diabetica si può osservare una dominante o codominante deposizione di IgA a livello mesangiale (16). Questa deposizione potrebbe essere spiegata con un aumento dei livelli sierici di questa classe di immunoglobuline conseguente ad una sua aumentata produzione (stimolata dalle frequenti

mucositi che possono interessare pazienti diabetici) o ad una ridotta *clearance* epatica, o ad una loro alterata sializzazione (17-20). Peraltro, forme di glomerulonefrite acuta postinfettiva con dominanza o codominanza di depositi di IgA sono state descritte anche in soggetti non diabetici (21) ed esistono segnalazioni della presenza di quadri analoghi anche in pazienti con infezioni non stafilococciche (22). Al microscopio ottico sono caratterizzate da quadri diversi: possono osservarsi glomerulonefriti proliferative diffuse endocapillari con essudazione di neutrofili ma anche forme di glomerulonefrite proliferativa diffusa endocapillare e mesangiale con scarsità di neutrofili; in molti casi si osserva un'iper cellularità glomerulare esclusivamente o prevalentemente mesangiale (22). Queste forme hanno una prognosi peggiore rispetto alle glomerulonefriti postinfettive senza IgA dominanti, anche se possono risolversi qualora l'insufficienza renale all'esordio non sia severa (22). Questi casi vanno distinti dalle glomerulonefriti da depositi di IgA che hanno una prognosi differente e che richiedono trattamenti diversi. La dimostrazione della presenza di un'infezione, specie se stafilococcica, l'osservazione di un'ipocomplementemia, un quadro istologico caratterizzato da una proliferazione endocapillare con infiltrazione di neutrofili e da depositi a tipo *humps* al microscopio elettronico fanno ritenere più probabile una diagnosi di glomerulonefrite postinfettiva con depositi dominanti di IgA piuttosto che una diagnosi di glomerulonefrite primitiva da depositi di IgA.

Altre comorbidità – Altri fattori legati all'ospite, oltre all'età e alla presenza di una nefropatia diabetica sottostante possono influenzare la prognosi di pazienti con glomerulonefrite acuta postinfettiva. Tra essi la presenza di un *background* di immunocompromissione (per alcoolismo, neoplasie, ecc.)

Moroni et al (3) hanno valutato retrospettivamente la prognosi a lungo termine di 50 pazienti adulti con questo tipo di glomerulonefrite, 29 dei quali non presentavano significative comorbidità (gruppo 1) e 21 dei quali (gruppo 2) presentavano una severa comorbidità (9 cirrosi epatiche di cui 6 in alcoolisti, 4 neoplasie e 5 diabete mellito). Quarantanove di questi pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 90 mesi. Al termine del *follow-up* complessivamente il 43% dei pazienti era in remissione completa, il 20% in remissione parziale, il 27% aveva un'insufficienza renale cronica e il 10% era in dialisi. Confrontando tra loro i 2 gruppi di pazienti si osservava che il 64% dei pazienti del gruppo 1 e solo il 14% del gruppo 2 andava incontro a remissione completa dopo un periodo mediano di 12 mesi e che l'11% dei pazienti del gruppo 1 e il 43% dei pazienti del gruppo 2 presentavano un'insufficienza renale cronica e una proteinuria al termine del *follow-up*; 5 pazienti (2 del gruppo 1 e

3 del gruppo 2) erano in dialisi da 1 a 6 mesi dopo la diagnosi. Dunque si confermava che la prognosi a lungo termine dell'adulto affetto da glomerulonefrite postinfettiva è spesso sfavorevole e che le situazioni comorbide in grado di determinare un'immunocompromissione peggiorano la prognosi. In particolare per quanto riguarda l'alcoolismo diversi studi hanno dimostrato che gli alcoolisti cronici presentano una disfunzione del sistema immunitario. Non solo l'abuso cronico ma anche l'esposizione acuta all'alcool e un suo consumo moderato possono causare una disfunzione immunitaria che genera immunodeficienza ma anche una reazione autoimmune. L'alcool interferisce con le funzioni di molte cellule e molecole del sistema immunitario, compromette l'immunità innata ed acquisita e determina alterate risposte infiammatorie. Gli effetti dell'alcool sul sistema immunitario possono essere diretti ed indiretti e sono dovuti principalmente ad alterazioni della produzione e dell'attività delle citochine e all'aumentato rilascio di specie reattive dell'ossigeno. Difetti nutrizionali, cirrosi alcoolica, alterazioni dello stato di coscienza, cattivi comportamenti igienico-sanitari e cattivi stili di vita predispongono l'alcoolista a contrarre infezioni e rendono meno efficaci le terapie. In un lavoro di Keller et al pubblicato nel 1994 (8) sono stati rianalizzati i casi di glomerulonefrite acuta postinfettiva diagnosticati tra il 1984 e il 1993 mediante biopsia renale; gli autori hanno osservato che 17 dei 30 pazienti con glomerulonefrite acuta postinfettiva erano alcoolisti; 9 di essi sviluppavano nel *follow-up* un'insufficienza renale cronica mentre nessun caso di progressione del danno renale era osservata tra i non alcoolisti. Dunque sembra che l'alcoolismo favorisca l'insorgenza di una glomerulonefrite acuta postinfettiva e che influenzi negativamente la prognosi renale.

In conclusione, le glomerulonefriti parainfettive non sono frequenti al giorno d'oggi specie nei bambini ma la loro incidenza cresce con l'aumentare dell'età e con la presenza di situazioni comorbide. Esse possono essere misconosciute per l'eterogeneità del quadro clinico di presentazione e per il fatto che non sempre sono individuabili, specie precocemente, la sede d'infezione e l'agente patogeno. La biopsia renale ha un ruolo importante per arrivare ad una diagnosi di

certezza e di stimolo per la ricerca d'infezioni occulte. L'aumentare dell'età e la presenza di fattori comorbidi ne peggiora la prognosi che non è costantemente favorevole negli adulti e negli anziani.

RIASSUNTO

Con il passare del tempo le glomerulonefriti acute parainfettive sono diventate rare nei paesi più sviluppati, dove interessano ora soprattutto gli anziani, specie se debilitati, ed alcune popolazioni a rischio. La glomerulonefrite parainfettiva rimane invece frequente nei paesi in via di sviluppo. Lo Streptococco beta-emolitico di gruppo A ma anche altri batteri oltre che virus e parassiti possono causare una glomerulonefrite parainfettiva. Sono a maggior rischio di malattia i soggetti anziani, i diabetici, gli alcoolisti, i pazienti neoplastici e comunque tutti coloro che presentano una compromissione del sistema immune. Nei soggetti adulti o anziani sono spesso responsabili della malattia anche lo Stafilococco ed i batteri Gram-negativi. La diagnosi può essere misconosciuta in assenza di biopsia renale. La prognosi negli adulti e negli anziani non è altrettanto buona che nei bambini e peggiora se sono presenti patologie comorbide. La terapia steroidea e/o con farmaci immunosoppressori non sembra migliorare la prognosi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Il manoscritto non contiene Figure o Tabelle soggette ad autorizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in children). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 293-7.
2. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G. Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001; 14: 340-52.
3. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S, et al. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1204-11.
4. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era. Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 2008; 87: 21-32.

5. Nasr SH, Share DS, Vargas MT, et al. Acute post staphylococcal glomerulonephritis superimposed on diabetic glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2007; 71: 1317-21.
6. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, Schiltz E, Rodriguez-Iturbe B. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int* 2005; 68: 1120-9.
7. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 2007; 71: 1094-104.
8. Keller CK, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Postinfectious glomerulonephritis-is there a link to alcoholism? *Quart J Med* 1994; 87: 97-102.
9. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis: experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine* 1995; 74: 63-73.
10. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 187-95.
11. Drachman R, Aladjem M, Vardy PA. Natural history of an acute glomerulonephritis epidemic in children. *Isr J Med Sci* 1982; 18: 603-7.
12. Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S, et al. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatrics International* 2001; 43: 364-7.
13. Sesso R, Pinto SWL. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to streptococcus zooepidemicus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1808-12.
14. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 659-66.
15. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 713-20.
16. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 2003; 34: 1235-41.
17. Rodríguez-Segade S, Camina A, et al. High serum IgA concentrations in patients with diabetes mellitus: age-wise distribution and relation to chronic complications. *Clin Chem* 1996; 42: 1064-7.
18. Eguchi K, Yagame M, Suzuki D, et al. Significance of high levels of serum IgA and IgA-class circulating immune complexes (IgA CIC) in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet Complicat* 1995; 9: 42-8.
19. Ardawi MS, Nasrat HA, Bahnassy AA. Serum immunoglobulin concentrations in diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11: 384-7.
20. Vasquez-Moreno L, Candia-Plata MC, Robles-Burgueno MR. Hypersialylated macromolecular serum immunoglobulin A1 in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2001; 34: 35-41.
21. Arakawa Y, Shimizu Y, Sakurai H, et al. Polyclonal activation of an IgA subclass against Staphylococcus Aureus cell membrane antigen in post-methicillin-resistant S. aureus infection glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1448-9.
22. Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol* 2008; 39: 1309-16.