Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali
Revisione 2003 Coordinatore: L. Cagnoli
Estensori: L. Cagnoli, G. Fuiano, E. Imbasciati, S. Pasquali, R.A. Sinico, P. Stratta

Instructions and implementations for percutaneous renal biopsy. Guidelines for the therapy of glomerular nephropathies

This series of articles on the management of glomerulonephritis (GN) has been prepared by a team of experts in the evidence-based format consistent with peer review of published data. Each author was asked to review the literature for his assigned histological type, with emphasis on therapy and limited to adult studies. The age limit was not considered for minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis, because of the high prevalence of these glomerulopathies in children. The particular treatment recommendations for each type of glomerular disease were graded by each author according to the amount of evidence provided in these reviewed studies. The first two articles concentrate on indications and techniques for kidney biopsy. Each subsequent article focuses on and describes the highest level of evidence supporting the recommendation for therapy in IgA nephropathy (Ig-GN), minimal change nephropathy (MCN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), membranous glomerulonephritis (MGN), lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis, HCV-associated cryoglobulinaemia and renal involvement in paraproteinemic disorders.

The article on IgA nephropathy emphasises the importance of carefully evaluating both clinical and histologic findings before settling on the treatment. The recent, renewed interest in steroids and many immunosuppressive agents is discussed in detail. Recommendations related to the patient’s age are also provided.

MCN and FSGS are treated together because these forms share similar evidence-based recommendations. For both of these diseases, in fact, the initial treatment approach in children should be prednisone or prednisolone for four to six weeks. The therapeutic response in adults is slower than in children, but adults experience fewer relapses and a more prolonged remission. There is also a discussion on treatment of relapse, frequent relapsing disease and true steroid-resistant disease as well as the role of new immunosuppressive agents.

Membranous nephropathy is a frequent cause of nephrotic syndrome in adults and, in one third of these patients, leads to end-stage renal disease. However, the treatment of this form is as yet a matter of discussion. Based on extensive critical review of the literature, the following recommendations are put forward: (a) no treatment in the absence of nephrotic syndrome; (b) patients with heavy proteinuria should receive a 6-month treatment with i.v. methylprednisolone (MP) pulse therapy for three consecutive days followed by oral MP (0.4 mg/kg/day) (months 1, 3, 5) and chlorambucil or cyclophosphamide (months 2, 4, 6); (c) the dosage of chlorambucil or cyclophosphamide should be lowered in older patients; (d) cyclosporine is a second-choice treatment.

The treatment of lupus nephritis depends on the histologic class. No specific treatment is usually necessary for class I and IIA. Oral steroids are indicated in patients with class IIB, proteinuria and active systemic disease. Steroids and azathioprine are the treatment of choice for patients with class III and IV, but cyclosporine can be an effective alternative therapy. Cyclophosphamide is more effective than azathioprine when severe acute renal involvement is present.

The treatment of ANCA-associated vasculitis depends mainly on clinical presentation, oral prednisone + oral i.v. cyclophosphamide are generally effective. In the most severe cases, the association of MP pulse therapy with cyclopho-
sphamide is probably more effective. Plasma exchange is probably justified in unresponsive patients. Azathioprine should replace cyclophosphamide during the maintenance therapy. In HCV-associated mixed cryoglobulinemia the treatment also depends on the severity of renal involvement. The treatment for chronic HCV infection involves alpha interferon alone or preferably in combination with ribavirin. Aggressive therapy, including i.v. MP, plasmapheresis and cyclophosphamide is primarily reserved for patients with acute severe disease, as manifested by progressive renal failure, distal necroses requiring amputation, or advanced neuropathy. Uncontrolled studies suggest that this regimen can improve renal function. Renal involvement is a common problem in paraproteinemic disorders that include multiple myeloma, Waldentrom’s macroglobulinaemia and monoclonal gammopathy. The most common renal diseases in this setting are cast nephropathy, primary amyloidosis cast nephropathy, primary amyloidosis, and light chain deposition disease that are related to the overproduction of monoclonal immunoglobulin light chains. The approach to therapy varies with the cause of the renal dysfunction. Patients with amyloidosis or light-chain deposition disease are generally treated with chemotherapy, but the most effective therapy for myeloma kidney is prevention by minimising the risk factors that promote light chain filtration and subsequent obstruction by cast formation within the tubules. Chemotherapy or stem cell or bone marrow transplantation to decrease filtered light chain load, prevent volume depletion and maintain high fluid intake to reduce light chain concentration within the tubular lumen are indicated in almost all the patients. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S3-47)
1.2 Indicazioni

1.2.1 Indicazioni maggiori

**Sindrome nefrosica idiopatica.** È comunemente acquisito che l’indicazione della biopsia renale nella sindrome nefrosica va limitata alle forme dell’adulto. Nel bambino infatti la grande prevalenza delle forme steroidosensibili suggerisce un approccio terapeutico senza la guida del riscontro istologico. La risposta alla terapia stereidea si correla con il quadro istologico ed è più importante rispetto al dato istologico nel prevedere l’outcome (5). Nel bambino la biopsia è utile solo nelle forme steroido-resistenti. Un simile approccio basato su un ciclo di 8 settimane di steroidi (6) eventualmente integrato da un trattamento antiaggregante piastrinico a lungo termine (7) in alternativa alla biopsia renale è stato proposto anche per l’adulto. Tuttavia, la maggiore variabilità di quadri istologici riscontrabili nella sindrome nefrosica dell’adulto e la possibilità di adottare strategie terapeutiche differenziate in base al dato della biopsia rende improponibile il modello operativo del bambino. Nell’adulto un trattamento di 8 settimane di steroidi non è in grado di discriminare una quota consistente di pazienti con sindrome nefrosica a lesioni minime che rispondano a cicli di steroidi più prolungati (8, 9). Un trattamento prolungato di steroidi o immunosoppressori risulta essere utile anche nella glomerulosclerosi focale (10-12). Inoltre la biopsia renale offre un importante contributo nella strategia terapeutica della nefropatia membranosa con sindrome nefrosica conclamata (13).

**Insufficienza renale a rapida progressione.** Malattie diverse possono determinare un rapido deterioramento della funzione renale. La sintomatologia talora può essere così sfumata che il malato giunge alla osservazione con una insufficienza renale non spiegabile. In questi casi è importante verificare che i reni abbiano dimensioni normali (14). Oltre alla ricerca di markers di malattie sistemiche come il LES, le vasculiti e il mieloma, che talora si rivelano con questa sindrome, il dato istologico è spesso determinante per una corretta gestione del paziente. Da segnalare che, in questa condizione, è aumentato il rischio di complicazioni della procedura, a causa dell’uremia o dell’ipertensione arteriosa; tuttavia, poiché per molte di queste forme la diagnosi istologica può suggerire un trattamento specifico che spesso è in grado di recuperare la funzione renale o di arrestare l’evoluzione della malattia, i vantaggi derivanti dalla biopsia superano i possibili rischi.

**Nefrite lupica.** L’utilità della biopsia renale nell’impostazione terapeutica della nefrite lupica è largamente riconosciuta. La biopsia è in grado di fornire due tipi di informazioni: la categoria istologica (classificazione) e la valutazione del grado di attività e di cronicità delle lesioni. La classificazione istologica generalmente utilizzata è quella della WHO che riconosce 5 classi con eventuali sottoclassi distinte non solo in base ai reperti di microscopia ottica, ma anche di immunofluorescenza e microscopia elettronica (15). La categoria istologica secondo molti autori (16-21) è un indice dell’evolutività delle lesioni e pertanto permette di orientare il trattamento. Altri autori danno maggiore importanza agli indici di attività e cronicità rispetto alla categoria istologica (22), oppure attribuiscono particolare valore a singoli parametri istologici come la sclero-si glomerulare (23) o il danno interstiziale (24). L’integrazione di parametri clinici e istologici consente di formulare modelli di alto valore predittivo (25, 26). Al di là del dibattito sull’importanza degli indici, di cui è stata messa in dubbio la riproducibilità (27), non vi è dubbio che il dato istologico è utile per l’impostazione terapeutica. La biopsia potrebbe rivelare forme severe anche in assenza di anomalie urinarie (28), ma non tutti condividono l’utilità della biopsia in tali pazienti (17). In alcune situazioni può essere indicato ripetere la biopsia per scoprire trasformazioni istologiche (29) o, in caso di peggioramento della funzione renale, distinguere una riacutizzazione da una evoluzione sclerosante. Infine negli ultimi anni una particolare attenzione è stata rivolta alle lesioni vascolari riconducibili a deposizione arteriolar di immunocomplessi o a una microangiopatia trombótica (30, 31).

**Altre malattie sistemliche.** L’utilità della biopsia è riconosciuta in molte nefropatie associate a malattie sistemiche, come le vasculiti, la crioglobulinemia mista, la sclerosi sistemica, la sindrome di Goodpasture, la sindrome emolitica-uremica.

**Trapianto renale.** Le indicazioni maggiori nel trapianto renale sono le seguenti (13):

- **Insufficienza renale acuta prolungata post-trapianto.** Onde discriminare una necrosi tubulare da ischemia da un rigetto iperacuto o da un rigetto acuto precoce. La biopsia dovrà essere considerata dopo aver eseguito indagini rivolte ad escludere una ostruzione della via escretrice o dei vasi principali (ecografia, ecodoppler, scintigrafia). Nei soggetti trattati con ciclosporina la necrosi tubulare si presenta con caratteristiche istologiche peculiari il cui riconoscimento può essere utile nella strategia terapeutica (32).

- **Rigetto acuto non sensibile alla terapia standard.** In genere si considera la biopsia dopo 1-2 settimane di trattamento. I quadri istologici dovuti al rigetto sono stati ben definiti e catalogati a seconda della gravità da un comitato internazionale (33).

- **Insufficienza funzionale non spiegabile.** Negli organi trattati con ciclosporina o con altri immunosuppressori nefrotossici (tacrolimus) è necessario riconoscere una possibile tossicità da questi farmaci rispetto a un rigetto latente. In uno studio di 240 biopsie in 124 pazienti trattati con ciclosporina la biopsia portava ad una modificazione terapeutica nell’83% dei casi (34). Anche le lesioni legate alla ciclosporina sono state standardizzate a livello internazionale (35). Nei pazienti con disfunzione cronica del rene trapiantato la biopsia può essere necessaria per riconoscere...
re un danno renale irreversibile che suggerisce l’abbandono di trattamenti aggressivi.

- **Proteinuria persistente.** In questi casi deve essere riconosciuta una recidiva di glomerulopatia, una glomerulonefrite ex-novo o una glomerulopatia da trapianto. Nella glomerulopatia da trapianto vanno inoltre riconosciute specifiche lesioni dei capillari peritubulari (36).

Oltre alla biopsia renale con prelievo di tessuto (core biopsy) nel paziente trapiantato viene spesso utilizzata la biopsia per citosapirito o fine needle aspiration biopsy (FNAB) (37), che consente di riconoscere gli elementi infiltranti e le cellule tubulari. La FNAB è meno invasiva e può essere ripetuta diverse volte nello stesso paziente. Nella valutazione del rigetto e nel monitoraggio della tosse di ciclosporina può essere alternativa alla biopsia standard, tuttavia studi comparativi hanno dimostrato una superiorità della biopsia convenzionale rispetto alla FNAB in termini di sensibilità e specificità (38,39). La FNAB ha scarsi valore nei casi di patologia cronica in cui è necessario studiare le strutture glomerulari e vascolari e la fibrosi interstiziale.

**1.2.2 Indicazioni opzionali**

In alcune condizioni cliniche la biopsia renale, pur essendo utile per la diagnosi, può avere scarsa rilevanza nella gestione del paziente. In questi casi l’indicazione alla biopsia deve essere discussa con il paziente che desideri maggiori informazioni sulla diagnosi e sulla prognosi della propria malattia. Inoltre l’utilità delle informazioni potenziali deve essere rapportata con le opzioni terapeutiche che in questi casi possono essere controverse, come nel caso del trattamento della nefropatia a depositi di IgA.

**Sindrome nefritica.** La glomerulonefrite acuta post-infettiva spesso è riconoscibile e trattabile sulla base dei soli elementi clinici e sierologici. La biopsia renale può essere presa in considerazione nei casi che dimostrano una persistenza di attività del danno glomerulare e ipocomplementemia dopo diverse settimane dall’episodio acuto. Negli ultimi anni si segnala un cambiamento epidemiologico della glomerulonefrite acuta post-infettiva dell’adulto (40), essendo più frequenti forme ad eziologia non streptococcica, in soggetti immunocompromessi o alcoolisti. Nei pazienti che sviluppano una ematuria macroscopica durante un episodio di infezione delle vie aeree l’ipotesi più probabile è la glomerulonefrite a depositi di IgA.

**Anomalie urinarie asintomatiche.** Il riscontro occasionale di proteinuria isolata, esclusa la forma ortostatica, è generalmente indicativo di malattia glomerulare. Nei pazienti con microematuria isolata prima di considerare la biopsia si raccomanda l’esecuzione di indagini rivolte ad escludere cause di microematuria legate a problemi urologici o ad una ipercalciuria (41). L’esame del sedimento urinario in contrasto di fase con la valutazione della quota di emazie dismorfiche è una indagine utile per orientarsi sull’origine dell’ematuria (glomerulare o non glomerulare)(42). Parimenti è utile indagare sui familiari per l’identificazione di forme ereditarie (sindrome di Alport ed ematuria familiare benigna). La biopsia renale in soggetti con ematuria idiopatica dimostra una glomerulonefrite a depositi di IgA in una quota variabile dall’11 al 40% a seconda dell’età (è più frequente negli adulti) e dei criteri di selezione usati negli studi (43-46). La glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA è più frequente in soggetti che hanno avuto macroematuria o hanno anche una proteinuria non nefrosica. Una quota consistente di pazienti con microematuria presenta alla biopsia renale lesioni aspecifiche o alterazioni di incerto significato patologico come i depositi di C3 sulle arteriole (43, 47) o nel mesangio (48) e i depositi di IgM mesangiali (49). Gli studi che hanno analizzato al microscopio elettronico lo spessore delle membrane basali hanno riscontrato un assottigliamento delle stesse nel 20-50% dei casi anche in assenza di storia familiare di ematuria (43-46, 50, 51). Il significato di questo reperto è ancora incerto. Questi dati dimostrano che la biopsia renale offre un contributo scarso alla gestione del paziente. In particolare nei bambini è consigliabile astenersi o rinviare la biopsia renale in quanto spesso la macroematuria scompare al follow-up e comunque raramente la microematuria isolata è indice di patologia evolutiva. Nel caso in cui si decide per l’esecuzione della biopsia è essenziale che il campione venga accuratamente esaminato con metodiche immunostochimiche e ultrastrutturali con un’analisi accurata delle membrane basali. Quando coesistono microematuria e proteinuria superiore a 1 g/24h l’utilità della biopsia è maggiore rispetto ai casi con microematuria isolata in quanto l’esito istologico può suggerire interventi terapeutici più specifici come nel caso della nefropatia a depositi di IgA mesangiali ove può essere suggerito un trattamento con steroidi o ACE-inibitori (52).

**Nefropatia diabetica.** Il riscontro di proteinuria in un diabetico, non sempre è espressione di nefropatia diabetica, specie nel diabete di tipo II. La biopsia può essere presa in considerazione in diabetici che hanno una proteinuria in assenza di retinopatia, in presenza di macroematuria o di ciliardi ematici, in soggetti con recente insorgenza di diabete o in pazienti con markers di malattie sistemiche autoimmuni (53).

**1.3 Controindicazioni**

Controindicazioni assolute unanimemente riconosciute sono la presenza di anomalie coagulatorie non correggibili, di reni policistic, di ostruzione della via escretrice, idronefrosi, di condizioni che rendono particolarmente difficile l’accesso transcutaneo, di ipertensione severa, di infezioni delle alte vie urinarie. Le dimensioni ridotte delle masse renali e in particolare la riduzione di spessore delle stesse nel 20-50% dei casi anche in assenza di storia familiare di ematuria (43-46, 50, 51). Il significato di questo reperto è ancora incerto. Questi dati dimostrano che la biopsia renale offre un contributo scarso alla gestione del paziente. In particolare nei bambini è consigliabile astenersi o rinviare la biopsia renale in quanto spesso la macroematuria scompare al follow-up e comunque raramente la microematuria isolata è indice di patologia evolutiva. Nel caso in cui si decide per l’esecuzione della biopsia è essenziale che il campione venga accuratamente esaminato con metodiche immunostochimiche e ultrastrutturali con un’analisi accurata delle membrane basali. Quando coesistono microematuria e proteinuria superiore a 1 g/24h l’utilità della biopsia è maggiore rispetto ai casi con microematuria isolata in quanto l’esito istologico può suggerire interventi terapeutici più specifici come nel caso della nefropatia a depositi di IgA mesangiali ove può essere suggerito un trattamento con steroidi o ACE-inibitori (52).

**Nefropatia diabetica.** Il riscontro di proteinuria in un diabetico, non sempre è espressione di nefropatia diabetica, specie nel diabete di tipo II. La biopsia può essere presa in considerazione in diabetici che hanno una proteinuria in assenza di retinopatia, in presenza di macroematuria o di ciliardi ematici, in soggetti con recente insorgenza di diabete o in pazienti con markers di malattie sistemiche autoimmuni (53).
della corticale possono costituire una controindicazione non solo per il rischio aumentato, ma anche perché si associano ad una sclerosi glomerulare e interstiziale avanzata che ostacola il riconoscimento della malattia originale e generalmente non da contributi per le decisioni terapeutiche. Il rine unico non è più considerato una controindicazione assoluta perché si adottano misure che riducono al minimo i rischi della procedura (procedure ecoguide). Le anomalie coagulatorie legate all’uremia (allungamento del tempo di Ivy) possono essere corrette con somministrazione preventiva di desmopressina (infusione di DDAVP, 0.3 ug/kg in 30 min) (13).

**Raccomandazioni (B, C)**

- Le indicazioni maggiori della biopsia renale sono la sindrome nefrosica dell’adulto, l’insufficienza renale a rapida progressione, alcune nefropatie associate a malattie sistemiche (nefrite lupica, vasculiti, criglobulinemie sclerosica, amiloidosi, sindrome di Goodpasture, sindrome emolitico-uremica) (B).
- Nel trapianto renale la biopsia è indicata nei casi con insufficienza renale prolungata post-trapianto, nella dia-

**Bibliografia**

12. Rydel JH, Korbet SM, Borok RZ, et al. Focal segmental glome-

...

Sezione 2. Approccio all’esecuzione della biopsia renale percutanea

2.1. Introduzione

L’introduzione della biopsia renale nella pratica clinica ha rappresentato uno dei momenti più significativi per la nascita prima e per lo sviluppo poi della Nefrologia. Se l’importanza della biopsia renale è oggi unanimemente riconosciuta, non si può prescindere dal considerare quelli che sono gli obiettivi che si devono obbligatoriamen-
che prevedano la collaborazione di altri colleghi), per l’esecuzione di esami di laboratorio e/o radiologici preliminari e successivi alla biopsia stessa, per la preparazione e l’osservazione dei preparati istologici da parte di patologi o nefrologi appositamente addestrati ed infine per l’ospedalizzazione dei pazienti biopsiati, devono essere presi in considerazione quando si valuti un programma di effettuazione di biopsie renali.

Prenderemo qui in considerazione i dati che emergono dalla letteratura e che riguardano gli aspetti tecnici relativi all’esecuzione della biopsia renale e le precauzioni da prendersi nei confronti del paziente da sottoporre all’indagine.

2.2 La biopsia renale: il paziente da biopsiare e gli aspetti tecnici del prelievo

2.2.1 Il paziente prima della biopsia

Una volta che ci sia l’indicazione clinica a sottoporre il paziente a una biopsia renale occorre escludere tutte le controindicazioni assolute all’indagine (di esse si tratta in altro capitolo di queste linee-guida) e comunque cercare di minimizzare i rischi ad essa connessi.

Per prevenire il più possibile le complicanze si dovrà instaurare nel paziente iperto una terapia atta a riportare i valori pressori il più vicino possibile a quelli considerati instaurare nel paziente iperteso una terapia atta a riportare i rischi ad essa connessi.

Prima della biopsia devono essere esclusi tutti i pazienti con condizioni che prevedano la collaborazione di altri colleghi, per l’esecuzione di esami di laboratorio e/o radiologici preliminari e successivi alla biopsia stessa, per la preparazione e l’osservazione dei preparati istologici da parte di patologi o nefrologi appositamente addestrati ed infine per l’ospedalizzazione dei pazienti biopsiati, devono essere presi in considerazione quando si valuti un programma di effettuazione di biopsie renali.

2.2.2 Tecniche di localizzazione del rene

La biopsia renale percutanea costituisce l’approccio standard per la biopsia renale. Il paziente, in caso di biopsia renale percutanea, dovrà essere messo in condizione di poter collaborare attivamente, simulando eventualmente in precedenza le fasi più salienti di essa (ad esempio il controllo degli atti inspiratori ed un breve momento di apnea, mantenendosi immobile in decubito prono), con l’addome superiore appoggiato su un cuscino o rotolo rigido, in modo da fissare il rene. Nel giorno dell’esame il paziente dovrà essere in ginocchio: nel caso in cui si mostrasse particolarmente agitato, è opportuna una blanda sedazione, che non comprometta comunque la sua capacità di collaborazione durante l’esame. Al paziente deve essere incannulata una via venosa di buon calibro, possibilmente utilizzando un catetere morbido, che consenta eventuali movimenti delle braccia, collegato ad un set da infusione con un flacone di soluzione fisiologica, utili in caso di necessità di terapia e.v. in emergenza.

La sede di elezione per il prelievo bioptico è il polo inferiore del rene sinistro perché a questo livello si è abbastanza lontano dalla pelvi renale e dai vasi di grosso calibro.

Il prelievo bioptico viene effettuato in genere in anestesia locale, anche se, in bambini di età inferiore ai 10 anni, può essere necessaria un’anestesia generale.

L’ecografia costituisce al giorno d’oggi il metodo di elezione per la localizzazione del rene e il monitoraggio più o meno continuo del prelievo. La biopsia renale con ausilio ecografico prevede diverse possibilità procedurali in base alle modalità con cui viene utilizzato l’ecografo nelle varie fasi della biopsia. A seconda di come viene utilizzato l’ecografo in occasione di una biopsia renale si parla di: a) biopsia con localizzazione ecografica del rene (la successiva procedura del prelievo avviene alla cieca); b) biopsia eco-assistita (a mano libera); c) biopsia eco-guidata (real time).

I dati risultanti dall’esame del questionario sulla biopsia renale realizzato dal Gruppo Italiano di Immunopatologia Renale che ha visto la partecipazione di 66 Centri nefrologici italiani (1), e del questionario sulla biopsia renale proposto dal comitato di ricerca della Renal Pathology Society
americana (2) che raccoglie i dati di 77 Centri nefrologici statunitensi mostrano una maggiore utilizzazione delle tecniche di localizzazione ecoguidata real-time nella esecuzione della biopsia renale. Il Consensus Report on Kidney Biopsy Handling and Processing realizzato nell’ambito di una “Concerted Action Europea on chronic inflammation leading to scarring” raccomanda l’uso di questa tecnica di localizzazione del rene per l’approccio biopitico (3).  

2.2.3 Gli aghi per biopsia renale

Essi differiscono tra di loro anche notevolmente per diversi aspetti che riguardano sostanzialmente il meccanismo di campionamento e l’eventuale parziale o totale automatizzazione della manovra, ma anche per il calibro stesso dell’ago, l’ecogenicità della punta, la centimetrazione, l’estensione del frammento campionabile, il peso dell’impugnatura, ecc.

Gli aghi utilizzati fino ad oggi sono riconducibili sostanzialmente a tre modelli base, che si differenziano per la modalità con cui viene ottenuto il frustolo di parenchima. In sintesi sono disponibili: a) aghi per pinzettamento; b) aghi per aspirazione; c) aghi trancianti; quelli per aspirazione tranciante possono essere, a loro volta, manuali, semiautomatici o automatici.

I modelli semiautomatici e automatici, rispetto a quelli manuali, offrono alcuni vantaggi: innanzitutto è possibile utilizzarli con una sola mano, consentendo eventualmente all’operatore stesso di manovrare con l’altra la sonda ecografica; inoltre, la velocità con cui avviene la fase di campionamento, che è considerata la più delicata per quanto riguarda in particolare le complicanze emorragiche, riducendo la permanenza dell’ago nel rene, dovrebbe ridurre, almeno teoricamente, la possibilità di complicanze legate a movimenti indesiderati dell’organo o dell’ago.

Per eseguire una biopsia renale possono essere utilizzati aghi di vario calibro, a seconda della tecnica usata, delle abitudini consolidate nelle varie équipes, del tipo di prelievo da eseguire (rene nativo, rene trapiantato, rene del bambino). Sono disponibili vari diametri, composti dagli aghi di grosso calibro (diametro esterno > 1 mm) dagli aghi di sottile calibro (diametro esterno < 1 mm), che si differenziano per la loro capacità di aspirare materiali biologicamente ottimamente trapiantato, quando si vogliano ottenere dei frustoli da 0.12% e della necessità di interventi chirurgici volti a correggere le complicanze indotte dalla biopsia nello 0.3% dei pazienti: a tal proposito sono significativi i dati riportati in letteratura (5-15). È utile segnalare che un’osservazione “a fresco” del frustolo biopitico al microscopio ottico può permettere una prima valutazione dell’adeguatezza del prelievo (presenza di tessuto corticale e glomeruli nel frustolo). Anche le complicanze maggiori della biopsia renale, eseguita utilizzando un ago automatico ed un controllo ecografico real-time, sono abbastanza modeste e certo inferiori a quelle descritte in passato quando si parla di una mortalità che poteva raggiungere lo 0.12% e della necessità di interventi chirurgici volti a correggere le complicanze indotte dalla biopsia nello 0.3% dei pazienti: a tal proposito sono significativi i dati riportati in letteratura (5-15). Per quanto riguarda la diversa incidenza di complicanze maggiori a seconda che si usino aghi di 14 e 18 Gauge non è certo che aghi di più piccolo calibro inducano un minore numero di complicanze, forse perché, in questo caso, è necessario un maggior numero di passaggi per ottenere materiale adeguato per la diagnosi (5-15).

Comunque, al momento attuale, è evidente che ciascun operatore che già da tempo esegue biopsie renali potrà valutare in base alla sua esperienza personale quale metodica gli è più congeniale ed applicarla. Essendo molto evidente che i rischi della biopsia sono legati essenzialmente alle condizioni del paziente quali ipertensione arteriosa, difetti coagulativi, ecc., soprattutto in caso di biopsia renale in pazienti a rischio, dovremo essere attentamente valutate tutte le possibili complicanze di questa metodica che, se eseguita in elezione, è gravata da un numero accettabile di complicanze maggiori. Certamente i possibili rischi non dovranno comunque indurre il nefrologo a desistere dalla esecuzione di una biopsia renale. Nel paziente a maggiore rischio, se essa è indicata, egli dovrà valutare, caso per caso, se procedere con la biopsia renale percutanea o con tecniche alternative.

2.2.4 L’osservazione del paziente dopo la biopsia renale

Dopo la biopsia renale è stato consigliato da tempo, dalla grande maggioranza degli autori, un riposo a letto per almeno 24 ore. Secondo alcuni è preferibile che il paziente, durante le prime ore seguenti la biopsia, venga mantenuto
in posizione prona con un cuscino o un rotolo sotto l’addome (ciò potrebbe essere utile per favorire l’emostasi attraverso un meccanismo di compressione).

Se la procedura biotıpca debba obbligatoriamente comportare un periodo di osservazione in ospedale di almeno 24 ore o possa invece essere eseguita in regime ambulatoriale o di day hospital è diventato ultimamente oggetto di discussione. Anche se cominciano ad essere riportate in letteratura alcune esperienze (16, 17) che sembrano suggerire la possibilità di eseguire la biopsia renale in regime di day hospital, si deve sottolineare che in quegli studi si erano sottoposti a biopsia renale pazienti in condizioni cliniche ottimali. D’altra parte, che la biopsia renale in regime di day hospital non esponga il paziente a rischi aggiuntivi, è ancora da dimostrare. Infatti, Marwha e Korbett nel 1996 (18) hanno evidenziato, attraverso lo studio di un grande numero di biopsie renali, che il periodo di osservazione minimo post-biopítica utile ad evitare una mancata rilevazione di complicanze post-biopítiche è di 12 ore e che il periodo di osservazione ottimale è di 24 ore. Un controllo di ematocrito ed emoglobina dopo 4 e 6 ore dalla biopsia può, oltre che una frequente osservazione del paziente e dei suoi parametri vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca), effettuarsi almeno ogni ora nelle prima 4 ore, può permettere una precoce rilevazione di complicanze post-biopítiche ed efficaci e tempestivi interventi correttivi. Un controllo ecografico è utile in caso di complicanze e può trovare indicazione anche nel paziente senza apparenti segni clinici di complicanze avviato a dimissione precoce.

Dopo la dimissione è comunque opportuno che anche il paziente non complicato eviti sforzi fisici e l’uso di farmaci con attività sui processi coagulativi (aspirina, FANS, anticoagulanti, ecc) nei 7-14 giorni successivi all’indagine.

### Raccomandazioni (A, B, C)

- L’esecuzione della biopsia renale percutanea non può prescindere da una attenta valutazione pre-biopítica del paziente da sottoporre all’indagine: particolare attenzione andrà posta alla rilevazione dei valori pressori, alla ricerca di fattori favorenti il sanguinamento (anomalie coagulatorie e acquisite del reni (A).
- In presenza di anomalie coagulatorie legate alla uremia provare a ridurre il tempo di IV con infusione di DEEAVP (C).
- La tecnica biopítica migliore per l’operatore che ha già dimestichessa con il prelievo è quella con la quale ha maggiore consuetudine. L’impiego di una biopsia eco-guidata real-time con aghi semiautomatici o automatici è da preferirsi soprattutto per chi non ha particolare esperienza (B).
- L’esecuzione del prelievo biopítico in regime di day hospital può, almeno per il momento, essere attentamente valutata ma comunque riservata a casi estremamente selezionati (B).

---

**Bibliografia**

Sezione 3. La terapia della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA

3.1 Introduzione

Identificata da Berger nel 1968 in base al rilievo in immunofluorescenza di depositi prevalenti diffusi di IgA a livello mesangiale, la Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (GN-IgA) è stata definita con le caratteristiche morfologiche di proliferazione o di espansione del mesangio e col quadro clinico di macroematurie recidivanti o di anomalie urinarie isolate (1, 2).

Tuttavia è sempre più evidente come, pur in presenza dell’elemento diagnostico fondamentale dei depositi mesangiali prevalenti di IgA accompagnati quasi sempre da C3 e meno spesso da IgG, questa glomerulonefrite accomuna aspetti istopatologici differenti tanto da essere definita “microcosmo di lesioni glomerulari” e non rappresenti, forse, un’unica entità patologica (3). È verosimilmente la più frequente glomerulonefrite primitiva sia pure nell’ambito di un’ampia variabilità di rilevibili epidemiologici correlata all’influenza razziale, alla diversa soglia di rilievo dei sintomi e alle differenti propensioni alla biopsia di fronte a reperti urinari modesti: da 0,1 a 10 nuovi casi anno/100.000 abitanti e dal 2% al 50% all’interno delle diverse casistiche bioptiche (4-6).

La GN-IgA può avere diverse modalità di presentazione clinica: microematuria persistente con o senza proteinuria nella maggior parte dei pazienti, macroematuria recidivante in associazione (entro 24-72 ore) ad episodi infettivi specie delle alte vie aeree, (circa il 40% dei casi); meno frequenti la sindrome nefrosica (8-10%) e l’insufficienza renale a terminale del 50% per periodi di osservazione superiori ai 25 anni e di essi tratteremo nel prosieguo del capitolo.

La prognoesi è meno favorevole di quanto si ritenesse in passato. Si valuta che la GN-IgA renda ragione del 10% delle nefropatie croniche e metastatrici; circa l’1%-2% dei pazienti con GN-IgA arruolati nei grandi trials (32-34) non hanno dimostrato un effetto antiprogressivo, mentre l’analisi dei sottogruppi dei pazienti con GN-IgA (anche normotesi) ha mostrato un effetto renoprotettivo negli scomparire di fibrinogenemia (35) e di creatininemia >2mg% (Creatininemia >2mg%) Immuni alla parete dei capillari, l’abolizione del fumo, la correzione dell’ipertensione arteriosa e dietetico, il mantenimento di un adeguato peso corporeo, l’assunzione di farmaci protettivi degli stessi farmaci non era stato però fino ad ora chiaramente dimostrato. Infatti l’analisi dei sottogruppi dei pazienti con GN-IgA arruolati nei grandi trials (32-34) non evidenziava una loro statisticamente significativa efficacia nel rallentare la progressione della malattia. Va pertanto segnalato che i pazienti arruolati in questi studi avevano tutti insufficienza renale.

Alcuni autori ritengono indicata la biopsia non solo nei casi clinicamente più severi ma anche più estensivamente per la possibilità offerta da tale indagine di riconoscere precocemente elementi utili ai fini prognostici e terapeutici (4, 20).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Raccomandazioni (B)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Considerare, come fattori prognostici negativi:</td>
</tr>
<tr>
<td>Fattori clinici</td>
</tr>
<tr>
<td>– Età avanzata, sesso maschile</td>
</tr>
<tr>
<td>– Proteinuria &gt; 2 g/ 24 ore</td>
</tr>
<tr>
<td>– Insufficienza renale ab initio (Creatininemia &gt;2mg%)</td>
</tr>
<tr>
<td>– Ipertensione arteriosa</td>
</tr>
<tr>
<td>Fattori istopatologici</td>
</tr>
<tr>
<td>– Proliferazione mesangiale ed extracapillare</td>
</tr>
<tr>
<td>– Sclerosi glomerulare</td>
</tr>
<tr>
<td>– Fibrosi interstiziale</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Al momento della diagnosi, complessivamente elementi utili ai fini prognostici e terapeutici (4, 20).

3.2 Modalità terapeutiche

Le indicazioni al trattamento nella GN-IgA rimangono controversie, perché non ci sono evidenze sicure di efficacia nel rallentare significativamente la progressione di una nefropatia a lenta evoluzione, tanto che, in assenza di fattori di rischio e di proteinuria > 1 g, molti Autori sono concordi nel limitarsi a seguire l’andamento e ad adottare solo misure generiche utili a minimizzare i fattori di progressione comuni a tutte le nefropatie croniche quali il controllo pressorio e dietetico, il mantenimento di un adeguato peso corporeo, l’abolizione del fumo, la correzione dell’iperlipidemia (21-23). In effetti oltre il 23% dei pazienti in questa situazione può presentare una remissione completa spontanea (24). Negli ultimi anni, comunque, differenti approcci terapeutici hanno consentito di ottenere buoni risultati nel rallentare la progressione della malattia dei capillari (25) e di essi tratteremo nel prosieguo del capitolo.

3.2.1 ACE-Inibitori (ACE-I)

Diversi studi, sia controllati che non controllati (26-31), hanno dimostrato un effetto antiproteinurico degli ACE-I nei pazienti con GN-IgA (anche normotesi). L’effetto renoprotettivo degli stessi farmaci non era stato però fino ad ora chiaramente dimostrato. Infatti l’analisi dei sottogruppi dei pazienti con GN-IgA arruolati nei grandi trials (32-34) non evidenziava una loro statisticamente significativa efficacia nel rallentare la progressione della malattia. Va pertanto segnalato che i pazienti arruolati in questi studi avevano tutti insufficienza renale.
Recentemente (35) sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico controllato in cui 44 pazienti con proteinuria > 1 g/die e creatininemia < 1.5 mg/dL (sin nomotesi che ipertesi) venivano randomizzati ad assumere enalapril ad un dosaggio medio di 20 mg/die (range 5 - 40) o placebo (naturalmente con gli stessi target pressori). Dopo un follow-up di 78 mesi, nel gruppo di pazienti trattati con ACE-I si documentava una significativa riduzione della proteinuria e una significativa migliore sopravvivenza renale (il peggioramento della funzione renale veniva valutato in base ad un aumento del 50% dei valori della creatininemia rispetto ai valori basali). Questo studio metà, per la prima volta, l’effetto renoprotettivo degli ACE-I nei pazienti con GN-IgA con proteinuria e normale (o moderatamente ridotta) funzione renale.

Sono disponibili solo dati limitati sull’effetto antiproteinurico della terapia combinata con ACE-I ed antagonisti recettoriali dell’angiotensina Il. In due piccoli studi la combinazione di ACE-I con losartan sembra avere un effetto additivo sulla riduzione della proteinuria rispetto alla dose classica e alla dose raddoppiata dell’ACE-I in monoterapia (36, 37).

### 3.2.2 Corticosteroidi

I corticosteroidi da soli sono impiegati per il trattamento della GN-IgA da oltre 20 anni. Il loro impiego di solito è limitato a pazienti con fattori di rischio (riduzione della funzione renale e proteinuria elevata). Sono stati realizzati numerosi trials controllati e non; il numero dei pazienti arruolati è stato comunque limitato ed il follow-up non è stato superiore ai 5 anni. Una metaanalisi all’inizio degli anni 90 confermava l’efficacia dello steroide sulla proteinuria severa, senza effetti certi sull’evoluzione della nefropatia (38). Successivamente, uno studio controllato in pazienti con proteinuria di 1-2 g/24h dimostrava una migliore sopravvivenza renale a 10 anni nei casi trattati con steroidi a dosi medio-alte per 18 mesi, purche con funzione renale conservata all’inizio della malattia e lesioni istologiche non evolute (39). Più di recente è stato realizzato un trial controllato in pazienti con GN-IgA, proteinuria di 1-3.5 g/die e creatininemia sierica inferiore a 1.5 mg/dL. Il protocollo prevedeva la somministrazione di 1g/die e.v. di metilpredisolone per tre giorni all’inizio dei mesi 1, 3 e 5 seguita dalla somministrazione orale di prednisone al dosaggio di 0.5 mg/kg/die a giorni alterni per sei mesi. Tale studio ha dimostrato un effetto antiproteinurico (proteinuria ridotta del 50% entro i 30 primi giorni e una significativa riduzione della proteinuria del 36% dei pazienti con raddoppio della creatininemia) (40).

Evidenze di efficacia della terapia steroidea sono anche state fornite in forme del bambino con depositi di IgA nel contesto di un quadro istologico di minimal-changes (41, 42).

Tuttora è in corso in Italia un trial in cui è comparata l’efficacia dell’associazione tra corticosteroidi ed azatioprina rispetto alla sola terapia steroidea (43).

### 3.2.3 Immunosoppressori

Recenti studi hanno segnalato che l’associazione dello steroide con immunosoppressori, per lo più azatioprina e ciclofosfamide, possono dare risultati favorevoli in GN-IgA moderate-severe con proliferazione mesangiale e infiltrazione interstiziale (44, 45).

Un recente trial randomizzato controllato, che prendeva in considerazione pazienti con insufficientezza renale a rapida progressione, ha verificato l’efficacia di un’associazione tra steroidi ed immunosoppressori nel trattamento della GN-IgA (46). Il protocollo prevedeva la randomizzazione di 38 pazienti in un gruppo di controllo (nessuna terapia immunosoppressiva) ed un gruppo trattato con prednisone (40 mg/die, ridotti a 10 mg/die in 2 anni) e ciclofosfamide (1.5 mg/kg/die) per gli iniziali tre mesi seguita da azatioprina allo stesso dosaggio per almeno 2 anni. La durata del follow-up è stata tra 2 e 6 anni. Il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre la microematuria entro il 6° mese di trattamento e la proteinuria dal 12° mese per tutto il periodo del follow-up, rispetto al controllo. Anche gli effetti a lungo termine sulla funzione renale si sono dimostrati più efficaci nel gruppo trattato rispetto al controllo (72% vs 5% di pazienti in normofunzione renale). La scelta della ciclofosfamide per la terapia iniziale deriva in parte dalla sua maggiore efficacia nel preservare la funzionalità renale (come dimostrato nella nefropatia lupica), ma anche dalla sua efficacia intrinseca nel ridurre o abolire la risposta delle cellule B in modelli sperimentali (47).

Un recente studio retrospettivo ha invece valutato l’associazione prednisolone (60 mg/die) ed azatioprina (2 mg/kg/die) in pazienti con proteinuria > 3 g/24 h o con funzione renale ridotta traendone risultati incoraggianti (48).

In segnalazioni aneddotiche, la ciclosporina A ha dimostrato un effetto antiproteinurico valido solo durante il periodo di assunzione del farmaco senza evidenze favorevoli sull’andamento della nefropatia (49).

### 3.2.4 Altri trattamenti

Risultati preliminari favorevoli sono stati riportati in casi medio-severi (proteinuria < 2 g 24 h e funzione renale in declino) con immunoglobuline a basse dosi (2 g/kg/mese e.v. per tre mesi seguita da 0.35 mL/Kg al 16.5% i.m. per 6 mesi); in studi non controllati è stato evidenziato un rallentamento della progressione della nefropatia e talora una remissione istologica dei segni di attività (50, 52).

Per altre terapie, intraprese sulla base di presupposti patogenetici (dieta priva di glutine, fentoina che riduce le IgA sieriche, antiaggreganti piastrinici), non ci sono evidenze di efficacia (53-56).

Sebbene numerose osservazioni ne abbiano suggerito
l’efficacia (57, 58), l’utilità degli acidi grassi omega 3 polinsaturi rimane dibattuta. Recentemente sono stati valutati gli effetti del trattamento con acidi grassi omega-3 polinsaturi ad alto dosaggio (3.76 g di acido eicosapentanoico più 2.94 g di acido docosaexanoico) rispetto al trattamento standard (1.88 g di acido eicosapentanoico più 1.47 g di acido docosaexanoico). Entrambi i dosaggi hanno dimostrato efficacia nel rallentare la perdita di funzionalità renale, particolarmente in pazienti con malattia renale avanzata (creatininemia > 3.0 mg/dL e proteinuria > 0.5 mg/24h) (59, 60).

Considerata, comunque, la discrepanza dei dati è in corso negli USA un trial randomizzato, placebo-controllato in bambini e giovani adulti affetti da GN-IgA (25, 61).

In pazienti con funzione renale moderatamente compromessa e proteinuria > 2.0 g/24 h si è rivelato, in alcuni pazienti, di una certa efficacia l’utilizzo del micofenolato mofetile. Questo farmaco veniva somministrato al dosaggio di 1 g/die (per peso corporeo inferiore a 50 kg) o di 1.5g/die (per peso corporeo superiore a 50 kg) nei primi sei mesi di trattamento; successivamente la posologia veniva ridotta a 0.75g/die ed 1g/die, rispettivamente, per altri 6 mesi. Il gruppo di controllo ricevette prednisone per os al dosaggio di 0.8 mg/kg/die. Il micofenolato mofetile si è rivelato più efficace nel ridurre sia la proteinuria che l’iperlipidemia rispetto al controllo, presentando una minore incidenza di effetti collaterali (62).

3.2.5 Tonsillectomia

L’utilità della tonsillectomia è controversa: alcuni Autori ne propongono l’indizione in presenza di infezioni recidivanti nell’ipotesi di ridurre un persistente stimolo antignico (63).

In effetti, numerosi studi, per lo più di Autori orientali, hanno sottolineato il ruolo della tonsillectomia sul miglioramento di markers surrogati di esito, quali ematuria e proteinuria, ma i livelli di evidenza sono stati modesti, tanto da non permettere raccomandazioni sicure. Molto recentemente le indicazioni alla tonsillectomia sono state rafforzate da uno studio che ha indicato un significativo effetto favorevole sulla sopravvivenza renale in tempi di osservazione lunghi e su un’ampia casistica (118 pazienti). Non è emersa tuttavia, per il momento, un’indizione alla selezione dei casi, poiché la tonsillectomia è applicata in Oriente piuttostu indiscriminatamente (64).

### Raccomandazioni (A, B, C)

- Adottare misure di contenimento di progressione comuni a tutte le nefropatie croniche (B).
- Nei pazienti con proteinuria > a 1 g/die e VFG normale o modicamente ridotto si possono utilizzare ACE-Inibitori e/o steroidi secondo lo schema proposto da Pozzi (A).
- Nei pazienti non responder ai precedenti schemi o con andamento progressivo dell’insufficienza renale si possono utilizzare ciclofosfamide e, in modo sequenziale, azatioprina (A).
- Terapia con olio di pesce può essere utilizzata nei pazienti non responsivi o con controindicazioni ad altri tipi di terapia (C).

#### 3.2.6 Terapie delle forme rapidamente progressive

Il trattamento con metilprednisolone a boli seguiti da prednisone per os (1 mg/kg per 4 settimane e poi a scalare e ciclofosfamide (2 mg/kg) associati a plasmaferesi è stato utilizzato nella GN-IgA con proliferazione extracapillare e rapido peggioramento funzionale: i risultati sembrano favorevoli a breve termine, ma meno consistenti a medio e lungo termine e nel complesso la risposta è inferiore a quella ottenuta con analogo schema terapeutico in altre glomerulonefriti rapidamente progressive non IgA (65-67). Una terapia con metilprednisolone e ciclofosfamide è stata utilizzata con buoni risultati anche sul recupero funzionale in pazienti con GN-IgA con semilune floride ed anticorpi antimieloperossidasi ad elevato titolo, entità clinico patologica di recente segnalazione dai contorni sfumati e ai limiti della micropoliarterite (68, 69).

Comunque, anche secondo recenti pubblicazioni, sembra prudente limitare la terapia immunosoppressiva a quei pazienti che mantengono una proteinuria superiore al grammo o nei quali si osserva una perdita di funzione renale (70).

### Raccomandazione (C)

Utilizzare i boli di metil prednisolone, prednisone, immunodepressori ed eventualmente la plasmaferesi nella GN-IgA con rapida progressione dell’insufficienza renale funzionale e quadro istopatologico di semilune floride.

---

**Bibliografia**

4. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of
47. Karacic JJ, Cowdery JS. The effect of single dose, intravenous cyclophosphamide on the mouse intestinal IgA response to cho-
Sezione 4. Glomerulopatia a lesioni minime e glomerulosclerosi focale e segmentaria

4.1 Approccio generale

La glomerulopatia a lesioni istologiche minime (GLM) nella maggior parte dei casi risponde alla terapia steroidea e tende a lungo termine ad entrare in una fase di remissione stabile. Al contrario la glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS) in molti casi è resistente agli steroidi e tende ad avere un evolversi progressivo. Tuttavia negli ultimi anni diversi autori hanno riportato risultati favorevoli in adulti con GSFS con trattamenti steroideo o immunosoppressore prolungati (1, 2). Anche nel bambino il riscontro di una GSFS non esclude la possibilità di trattamento. L’aspetto discriminante sul piano prognostico sia nell’adulto che nel bambino, è rappresentato dalla risposta agli steroidi indipendentemente dal quadro istologico. Per tale motivo queste due forme possono essere considerate unitamente tenendo anche presente l’attitudine a trattare la sindrome nefrosica del bambino senza il supporto della biopsia renale. Nel bambino infatti è dimostrato che il quadro istologico non è necessario per impostare il trattamento iniziale e delle ricadute (3) mentre nell’adulto la biopsia è necessaria per individuare il trattamento più idoneo di ogni forma istologica.

4.2 Trattamento iniziale

La terapia steroidea è lo standard del trattamento iniziale. I regimi di trattamento del bambino sono maggiormente standardizzati rispetto all’adulto a seguito di studi multicentrici controllati di grandi dimensioni come l’International Study of Kidney Disease in Children (ISKDCC) (Nota 1) (4-8) e l’Arbeitsgemeinschaft fur Pediatrie Nephrologie (APN) (9, 10).
4.2.1 Bambini

Il regime iniziale utilizzato in molti studi controllati prevede l’uso di prednisona per os 60 mg/m²/die (massimo 80 mg) in dose unica mattutina per 4 settimane, quindi riduzione graduale fino a 6 mesi di trattamento. Trattamenti più brevi (60 mg/m²/die fino a scomparsa della proteinuria, seguiti da 40 mg/m²/48 h fino a normalizzazione dell’albuminemia) si accompagnano ad una minore durata della remissione (11, 12), mentre regimen più lunghi (12 settimane in totale) sono associati ad una minore incidenza di recidive nei 12 mesi successivi rispetto al trattamento standard (13, 14).

4.2.2 Adulti

Gli schemi di trattamento steroidei utilizzati nell’adulto sono disomogeni e spesso mal definiti (15-18); inoltre gli adulti tendono ad avere una risposta più tardiva e pertanto si tende a prostrare il trattamento iniziale. Il regime più frequentemente utilizzato comprende prednisona 1 mg/kg/die, in dose singola fino a una settimana dopo la remissione nei soggetti responsivi, quindi 1 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane, quindi riduzione graduale fino a 3-6 mesi di trattamento complessivo. Il range del dosaggio iniziale di prednisona è comunque variabile tra 0.5 e 2 mg/kg/die. Nell’anziano (età > 60 anni) è opportuno usare regimi meno prolungati e dosaggi minori in ragione della minore incidenza di recidive e della maggiore tossicità. In questi pazienti sarebbe opportuno non superare i 100 mg (1-1.6 mg/kg a giorni alterni) per una durata del trattamento di 3-5 mesi (19).

4.2.3 Regimi steroidei alternativi

a) Boli e.v. seguiti da steroidi orali. Alcuni Autori (20) hanno riportato una minore incidenza di effetti collaterali a parità di efficacia rispetto al trattamento standard con un regime che comprendeva 3 boli di metilprednisolone (20 mg/kg) seguiti da prednisona orale 20 mg/m² nel bambino e 0.5 mg/kg nell’adulto per 4 settimane quindi riduzione graduale fino a 6 mesi di trattamento.

b) Steroidi orali a giorni alterni. Questo approccio è risultato efficace nell’indurre una remissione nella GLM dell’adulto (2 mg/kg a gg alterni fino a remissione quindici in dosi scalari) (21).

4.2.4 Verifica della sensibilità allo steroide

La maggior parte dei bambini con GLM risponde dopo 2-4 settimane di trattamento e oltre il 90% è in remissione dopo 8 settimane di regime standard. Negli adulti con GLM solo una minoranza risponde dopo 4 settimane, mentre il 50-60% risponde dopo 8 settimane e l’80-85% è in remissione dopo 16 settimane di terapia steroidea (20, 21). Il 40-60% degli adulti con FSGS sono sensibili agli steroidi. La ridotta funzione renale e la scarsa seleattività della proteinuria alla presentazione possono essere indici preddittivi sulla lenta responsività agli steroidi (22). La risposta al trattamento iniziale viene valutata generalmente all’termine del periodo di dosaggio steroideo pieno (60 mg/m²/die nel bambino e 1 mg/kg/die nell’adulto per 4 settimane). Se vi è una remissione o almeno una consistente riduzione della proteinuria si inizia il regime a giorni alterni. Se non vi è remissione occorre protrarre il dosaggio pieno per altre 2-4 settimane nel bambino e per altre 4-12 settimane nell’adulto prima di considerare il paziente steroide-resistente. In questi casi occorrerà valutare attentamente in ogni singolo caso il rapporto rischio/beneficio di una terapia protratta con steroidi ad alte dosi (Nota 2).

Nota 1. Regime steroideo ISKDC
Il trattamento standard originariamente utilizzato negli studi ISKDC (60 mg/m²/die per 4 settimane) comprendeva l’uso dello steroide in dosi giornaliere rese sole (11, 12). Successivamente si è convenuto per una maggiore tollerabilità ed efficacia della dose unica (72). Nelle successive 4 settimane veniva utilizzato uno schema di trattamento intermittente (40 mg/m² per tre giorni alla settimana). La somministrazione di 40 mg/m² a giorni alterni è divenuta la modalità standard di terapia steroidea di mantenimento a seguito di uno studio controllato (16) in cui veniva dimostrato che il trattamento intermittente era meno efficace del trattamento a giorni alterni a parità di dose totale di steroide.

Nota 2. Effetti collaterali degli steroidi
- Ritardo di crescita nei bambini
- Effetti endocrino-metabolici (diabete, obesità, dislipidemia, ritenzione idro-salina, inibizione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene)
- Infeczioni
- Alterazioni muscolo-scheletriche (miopatia prossimale, osteoporosi e necrosi asettica della testa del femore)
- Complicazioni oculari (cataratta aumento della pressione intraoculare)
- Complicazioni gastrointestinali (ulcera peptica)
- Complicazioni cardiovascolari (ipertensione, arteriosclerosi accelerata, scompenso da ritenzione idro-salina)
- Complicazioni neuro-psichiatriche

S17
4.3 Trattamento delle recidive

Gran parte dei soggetti che rispondono inizialmente agli steroidi vanno incontro a recidive. La durata della remissione iniziale è più lunga nell’adulto che nel bambino in cui peraltro la frequenza di recidive è maggiore (19). La gran parte dei soggetti recidivanti mantengono la sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23). Il regime terapeutico per le recidive dipende innanzitutto dal periodo di remissione iniziale e quindi dalla sensibilità agli steroidi (23).

4.3.1 Recidiva isolata

Se la recidiva si presenta dopo un periodo superiore ai 6 mesi dalla sospensione dello steroide, può essere sufficiente un secondo ciclo di corticosteroidi come segue:

Bambini. Prednisone 60 mg/m²/die fino a risposta e per 3 giorni dopo la remissione, quindi 40 mg/m²/48 h per 4 settimane. Regimi più lunghi si associano ad una maggiore durata della remissione.

Adulti. Prednisone 1 mg/kg/die fino a una settimana dopo la remissione e quindi una terapia a giorni alterni per un periodo che non è codificato, ma dovrebbe essere simile a quello dei bambini.

4.3.2 Recidive frequenti

Circa il 50% dei bambini steroido sensibili e una quota minore di adulti tende ad avere frequenti recidive (3 o più recidive in soggetti in regime standard). Alcuni sviluppano steroido-dipendenza (recidivano durante la fase di riduzione dello steroide). Questi pazienti sono ad alto rischio di effetti collaterali da steroidi. (Nota 2) Una limitazione degli effetti tossici può essere ottenuta con un trattamento prolungato (6-12 mesi) di steroidi a giorni alterni cercando di individuare il dosaggio minimo per mantenere la remissione (23).

L’efficacia degli alchilanti (ciclofosfamid e clorambucil) nell’ottenere una remissione prolungata in soggetti con frequenti recidive e steroido dipendenti è stata dimostrata in diversi studi controllati (24-27) e non controllati (28-31). I regimi ritenuti ottimali prevedono ciclofosfamid 2 mg/kg/die o clorambucil 0.1-0.2 mg/kg/die per 2-3 mesi spesso in combinazione con prednisone. Tali regimi portano alla remissione nel 70% dei pazienti. Ai dosaggi sopramenzionati i rischi di effetti tossici maggiori sono trascurabili. In particolare la tossicità gonadica della ciclofosfamid compare superando la dose totale di 200-500 mg/kg (32-36). Dosaggi di clorambucil superiori a 0.3 mg/kg o dosaggi cumulativi superiori a 14 mg/kg sono sconsigliati (35). Con gli alchilanti occorre sorvegliare l’effetto mielodepressivo e modulare le dosi per evitare gravi citopenie. È consigliabile ripetere il ciclo di alchilanti se non dopo diversi anni dal primo.

La ciclosporina A può essere utilizzata con successo nei pazienti con recidive che hanno già risposto alla terapia steroidea. Alla dose di 5 mg/kg nell’adulto e 100-150 mg/m² nel bambino consente di mantenere in remissione la quasi totalità dei pazienti. Tuttavia circa il 75% dei pazienti presenta recidiva entro 2 mesi dalla sospensione del farmaco. Si deve comunque tenere in considerazione la nefrotossicità intrinseca della ciclosporina (37).

Anche a bassi dosaggi, in associazione alla terapia steroidea, la ciclosporina si è rivelata efficace in pazienti con frequenti recidive. La dose da impiegare è di 1-3 mg/kg/die (da 50 a 150 mg/die) e comunque ad un dosaggio tale da mantenere una concentrazione plasmatica del farmaco tra i 50 ed i 100 ng/mL, in combinazione con prednisolone (20 - 45 mg/die) per un periodo sufficientemente lungo (compreso tra 20 e 40 mesi) (38).

Nei pazienti pediatrici steroido-sensibili, con frequenti recidive e particolarmente soggetti agli effetti collaterali dei corticosteroidi è utile l’impiego del levamisolo al dosaggio di 2.5 mg/kg di peso corporeo a giorni alterni per un periodo di sei mesi (39).

### Raccomandazioni (A, B, C)

- Le recidive debbono essere trattate con steroidi alle dosi del regime iniziale fino a 3-6 gg dopo la remissione, quindi a giorni alterni per 4-8 settimane (A).
- Nei soggetti con frequenti recidive o steroido-dipendenti somministrare steroidi a giorni alterni alla dose minima efficace (C).
- Se compaiono segni di tossicità steroidea considerare un trattamento con alchilanti per 8-12 settimane (A).
- Qualora vi siano riserve per gli alchilanti o in caso di recidiva dopo alchilanti, indurre la remissione con lo steroide e considerare la ciclosporina per 6 mesi, quindi dosaggio scalare lento per altri 6 mesi (B).
4.4 Trattamento dei pazienti steroido-resistenti

Il prolungamento del *trattamento steroideo* privilegiando un regime a *giovani* fino a 6 mesi. Se componiamo segni importanti di tossicità da steroidi occorre valutare altre opzioni.

4.4.1 Ciclosporina

La ciclosporina consente di ottenere risultati favorevoli in una percentuale consistente (30-60%) di soggetti steroido-resistenti sia bambini (40-42) che adulti (43). La quota di pazienti responsivi è maggiore nei pazienti con GLM rispetto alla GSFS (44). I dosaggi utilizzati sono 5-6 mg/kg/die, salvo uno studio (42) in cui la ciclosporina veniva somministrata a dosi crescenti in base alla ciclosporinemia da 6 fino a 20 mg/kg. È possibile utilizzare una combinazione tra ciclosporina e prednisone a basso dosaggio per indurre la remissione. Tuttavia, se la risposta non si osserva entro 4-6 mesi, il paziente è da ritenersi resistenti alla ciclosporina e dunque è opportuno cambiare l'approccio (Nota 3). L'utilità della ciclosporina è confermata in studi randomizzati ciclosporina versus placebo, sia in bambini che in adulti (43-45). Nella glomerulosclerosi focale steroido resistente la ciclosporina si è rivelata efficace nel raggiungimento della remissione completa rispetto al controllo (46). L'uso della ciclosporina nei soggetti steroido-resistenti richiede una particolare cautela nel riconoscere la tossicità renale del farmaco che può essere mascherata dalla evoluzione naturale della malattia. Per verificare l'ipotesi è utile una biopsia di controllo.

4.4.2 Alchilanti

L'indicazione degli alchilanti nei pazienti steroido-resistenti è controversa. In uno studio controllato in bambini con GSFS steroido resistenti (ISKDC) l’uso di ciclofosfamide associata a prednisona non ottenne sostanziali vantaggi rispetto a un trattamento di 6 mesi con solo prednisona (47). Scarsa è l’esperienza con ciclofosfamide (2-2.5 mg/kg/die) o clorambucil (0.15-0.2 mg/kg/die) per 8-12 settimane. Con il micofenolato sono stati riportati risultati contrastanti. Alcuni autori hanno osservato una risposta favorevole (54-56), mentre in altre esperienze in pazienti con GSFS non è stato dimostrato un effetto significativo sulla proteinuria (57, 58). Alla dose orale di 2 g/die in due somministrazioni, associato al prednisonone (30-60 mg/die), il micofenolato si è dimostrato efficace sia nella GSFS che nella GLM steroido-resistente dopo fallimento degli agenti alchilanti e della ciclosporina (59). Non è chiara tuttavia la frequenza di recidive alla sospensione del farmaco. Inoltre, conside-rato il gruppo esiguo di pazienti studiati, necessitano evidenze basate su trials randomizzati e controllati.

4.4.3 Azatioprina

In uno studio controllato in bambini con una situazione clinica eterogenea (steroido sensibili e steroido resistenti) (51) l’azatioprina (2-2.5 mg/kg/die) somministrata per 3-6 mesi non otteneva alcun beneficio rispetto al placebo. Segnalazioni di effetti favorevoli sono riportate in studi non controllati (52).

4.4.4 Boli di metilprednisolone e alchilanti

Sono stati sperimentati in modo non controllato due tipi di regime, di cui vengono riportati risultati favorevoli nel 50-60% dei casi. Mendoza et al. (53) in bambini steroido resistenti con GSFS hanno usato un regime complesso e prolungato che comprende 3 boli di metilprednisolone (30 mg/kg/settimana) nelle prime 2 settimane, quindi 1 bolo alla settimana associato a prednisona (2 mg/kg/48 h) fino alla 10ª settimana, quindi 1 bolo ogni 2 settimane associato a prednisona fino alla 18ª, poi 1 bolo ogni 4 settimane fino alla 50ª settimana e 1 bolo ogni 8 settimane fino alla 82ª settimana, continuando il “tapering” lento del prednisono. Alla 10ª settimana se non c’era risposta veniva associata ciclofosfamide (2-2.5 mg/kg/die) o clorambucil (0.15-0.2 mg/kg/die) per 8-12 settimane.

4.4.5 Micofenolato mofetile

Con il micofenolato sono stati riportati risultati contrastanti. Alcuni autori hanno osservato una risposta favorevole (54-56), mentre in altre esperienze in pazienti con GSFS non è stato dimostrato un effetto significativo sulla proteinuria (57, 58). Alla dose orale di 2 g/die in due somministrazioni, associato al prednisonone (30-60 mg/die), il micofenolato si è dimostrato efficace sia nella GSFS che nella GLM steroido-resistente dopo fallimento degli agenti alchilanti e della ciclosporina (59). Non è chiara tuttavia la frequenza di recidive alla sospensione del farmaco. Inoltre, considerato il gruppo esiguo di pazienti studiati, necessitano evidenze basate su trials randomizzati e controllati.

Nota 3. Linee guida per l’uso della ciclosporina

- Escludere pazienti con insufficienza renale (GFR < 40 mL/min) grave
- Inibire lo stress, gravi lesioni tubulo-interstiziali
- Iniziare il trattamento con 5 mg/kg/die (4 mg/kg con Neoral) nell’adulto
- Escludere pazienti con insufficienza renale (GFR < 40 mL/min) grave
- Nei soggetti responsivi la sospensione deve essere progressiva (6 settimane) e successivamente ogni 2-4 settimane. Se la creatininemia aumenta del 30% ridurre la dose di ciclosporina fino al ritorno ai valori basali. Mantenere i trough levels tra 80 e 150 ng/mL (test con monoclonali)
- Evitare farmaci nefrotossici
- Considerare le interazioni tra farmaci (Eritromicina, Cheloconazolo, Fluconazolo, Diltiazem, Verapamil, Nicardipina, Warfarin aumentano i livelli di ciclosporina. Barbitaluri, Carbamazepina, Fentoma, Isoniazide e Rifampicina diminuiscono i livelli di ciclosporina)
- Se non si osserva risposta dopo 3-4 mesi sospendere il trattamento.
- Nei soggetti responsivi la sospensione deve essere molto graduale (6 mesi)
4.4.6 Altri farmaci immunosoppressori

Trompeter (60) ha trattato 21 bambini steroido resistenti con vincristina (1.5 mg/m² /sett. per 8 settimane associata a prednisone (2 mg/kg/die per 2 settimane, quindi a dosaggi scalari) e ciclofosfamide (3 mg/kg/die per 8 settimane). Una remissione prolungata è stata osservata in 7 bambini. Il tacrolimus (FK 506) è stato utilizzato in pochi casi con risultati favorevoli che dovranno essere confermati (61).

4.4.7 Levamisolo

In uno studio inglese in bambini steroido-dipendenti il levamisolo alla dose di 2.5 mg/kg a giorni alterni per 4 mesi era più efficace rispetto al placebo nel mantenere la remissione (62). Un recente studio su popolazione pediatrica ha confermato l’efficacia del farmaco al dosaggio di 3 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi, ma non era presente un gruppo di controllo ed il numero di pazienti trattati era comunque esiguo (63). Altri studi controllati (64, 65) non hanno confermato questo dato, ma i dosaggi impiegati erano minori rispetto allo studio inglese. Recentemente sono stati segnalati casi di vasculite ANCA positivi correlati con l’assunzione di levamisolo.

4.4.8 Immunoglobuline G per via endovenosa

Questo approccio è stato impiegato non solo nella GSFS e nella GLM ma anche nella sindrome nefrosica secondaria a LES. Le IgG venivano somministrate per via endovenosa alla dose di 85 mg/kg/die per 3 volte a giorni alterni, sia come unico trattamento, sia in associazione alla terapia steroidea o alla terapia con altri farmaci immunosoppressori. In dipendenza dall’evoluzione clinica il ciclo poteva essere ripetuto dopo 1-3 mesi. La remissione completa si otteneva in circa la metà dei pazienti, mentre circa un quarto presentava remissione parziale. Gli effetti collaterali osservati erano tutti a breve termine e venivano prevenuti se la somministrazione endovenosa veniva praticata in un tempo sufficientemente lungo (circa 5 ore). Allo stesso modo rispondevano sia pazienti trattati in precedenza con altri approcci sia quelli trattati con IVIG in prima istanza. Pur basandosi su una casistica non trascurabile, questi dati richiedono una conferma da trial controllati (66).

4.4.9 Plasmaferesi ed immunoadsorbimento

L’uso della plasmaferesi e dell’immunoadsorbimento ha dato notevoli risultati nella recidiva di GSFS in pazienti trapiantati. Sfortunatamente la limitata esperienza di queste metodiche nella GSFS primitiva non con-sente le stesse conclusioni. Maggiori dati sono necessari per impiegarle con sicurezza ed in maniera routinaria questi approcci terapeutici (67).

4.4.10 Nessuna terapia specifica

Questa opzione può essere valida in soggetti che abbiano un quadro istologico avanzato di sclerosi glomerulare o interstiziale o in soggetti che abbiano contrindicazioni a regimi immunosoppressivi (malnutrizione, infezioni latenti, età avanzata).

4.4.11 Protocolli sperimentali

Uno studio condotto su 10 pazienti con sindrome nefrosica da GSFS ed alterata funzione renale ha impiegato un estratto di un fungo con proprietà immunosoppressiv (Ganoderma lucidum). I pazienti sono stati divisi in due gruppi (uno trattato ed uno di controllo). Il trattamento si basava sull’impiego di enalapril (0.5-1 mg/kg/die), isradipina (5-10 mg/die) e dipiridamolo (75-225 mg/die) per un periodo di un anno per entrambi i gruppi; nel gruppo trattato vi era inoltre l’associazione con ganoderma lucidum (750-1100 mg/die). Nel gruppo trattato si osservava una remissione pressoché completa della proteinuria con un aumento non significativo della clearance della creatinina. Nel gruppo di controllo, invece, la proteinuria veniva ridotta solo in minima misura. Le conclusioni, sebbene derivanti da uno studio di proporzioni limitate, indicano una componente legata non solo a fattori immunitari ma anche ad alterazioni del microcircolo nell’insorgenza della proteinuria in questi pazienti (68).

4.5 Trattamento sintomatico

4.5.1 I diuretici

Debbono essere utilizzati con cautela per il rischio di squilibri elettrolitici e di un eccessivo contrazione del volume ematico. L’emoconcentrazione può favorire fenomeni tromboembolici per i quali esiste una predisposizione legata alla ipercoagulabilità della sindrome nefrosica.

4.5.2 Gli anticoagulanti e gli antiaggreganti piastrinici

Possono essere utilizzati nei soggetti con precedenti tromboembolici o nei pazienti con alterazioni importanti di marker laboratoristici di ipercoagulabilità.

4.5.3 Agenti ipolipemizzanti

Come le statine sono indicati nei casi in cui lo stato nefrosico si protrae nel tempo.
4.5.4 Supplementi di calcio e vitamina D

Possono essere utili per prevenire una osteopatia da steroidi nei trattamenti prolungati.

4.6 Ruolo dei farmaci antiproteinurici

La proteinuria di per sé è un fattore prognostico sfavorevole nell’evoluzione delle nefropatie croniche ed è un fattore di morbilità per le conseguenze della sindrome nefroatica. L’effetto antiproteinurico degli ACE-inibitori è largamente dimostrato. Inoltre questi farmaci sono efficaci nel rallentare la progressione del danno renale (69, 70). Gli ACE-inibitori hanno un ruolo importante laddove si rinuncia a trattamenti specifici a favore dei farmaci “alla prova del mercato”. Questi farmaci espongono i pazienti al rischio di aggravamento dell’ipertensione e di grave deficit di funzione renale (B). Possiamo quindi iniziare il trattamento di prima scelta delle FSGS con proteinuria non nefrosica.

Di recente è stato valutato inoltre il ruolo degli inibitori recettoriali dell’angiotensina II nel trattamento della FSGS resistente alla terapia immunosoppressiva. Si è evidenziato che il losartan al dosaggio di 50 mg/die per 12 mesi sia in grado di ridurre la proteinuria già dopo un mese e di dimezzarla entro un anno di trattamento. Nel gruppo di pazienti trattati con losartan vi era inoltre un livello più basso di colesterolemia e più alto di albuminemia rispetto ai controlli (71). Gli antinfiammatori non steroidei come l’indometacina (72) o il meclofenamate (73) hanno un effetto antiproteinurico e sono stati in passato utilizzati in varie forme di sindrome nefrosica comprese le FSGS. Questi farmaci espongono i pazienti al rischio di aggravamento dell’ipertensione e di riduzione del GFR talora irreversibile.

Raccomandazioni (B, C)

• Nei soggetti steroido resistenti la ciclosporina, 5 mg/kg/die (4 mg/kg se si usa Neoral) è il trattamento d’elezione (Nota 3), eccetto che per i pazienti con grave deficit di funzione renale (B).
• Le dosi di ciclosporina vanno ridotte in caso di aumenti della creatininemia > 30%. Il trattamento va sospeso dopo 4 mesi in caso di mancata risposta o di raddoppiata della creatininemia (C).
• Usare gli ACE-Inibitori nei casi di FSGS in cui si rinunca a trattamenti specifici e comunque nei soggetti ipertesi (C).

Bibliografia

23. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal change and


Sezione 5. La terapia della glomerulonefrite membranosa idiopatica

5.1 Introduzione

La glomerulonefrite membranosa è la causa più frequente di sindrome nefrosica nell’adulto. Può essere secondaria a neoplasia, a farmaci, a diverse malattie autoimmmuni, ma in circa i 2/3 dei casi non è possibile identificare alcun agente eziologico per cui la malattia è considerata idiopatica. Il decorso naturale della glomerulonefriti è variabile. Gli studi con follow-up a lungo termine di pazienti non trattati mostrano che circa il 20% dei casi va incontro a remissione spontanea che si mantiene nel tempo, mentre circa il 50% è esposto al rischio di evoluzione progressiva (1). L’atteggiamento terapeutico dei diversi Autori varia a seconda delle possibili complicanze che vengono attribuite al trattamento di pazienti che potrebbero avere un decorso spontaneamente favorevole rispetto ai benefici di arrestare la progressione della malattia in circa la metà dei pazienti. Secondo alcuni Autori (2), la glomerulonefrite membranosa non richiede un trattamento aggressivo per cui viene consigliata solo una terapia sintomatica. Per altri Autori (3-5), la glomerulonefrite è una malattia curabile che deve essere trattata. Ai fini di una scelta terapeutica razionale è importante tener conto dei fattori prognostici. In letteratura sono considerati fattori predittivi di una evoluzione sfavorevole: l’età avanzata, il sesso maschile, l’insufficienza renale, l’ipertensione, la sevità della sindrome nefrosica, il gruppo HLA (DR3 e B8; DR3, DR5 e B37), il livello di escrezione urinaria di C5b-9, lo stato delle lesioni glomerulari (III e IV), la presenza di sclerosi focale e l’entità del danno tubulo-interstiziale. Al contrario sono considerati segni prognostici positivi: la remissione completa o parziale sia spontanea che indotta dalla terapia (1). Alcuni Autori (6) hanno valutato il rischio di progressione a 5-6 anni in base alla osservazione iniziale di 184 pazienti afferenti al Registro Canadese delle glomerulonefriti: una proteinuria >8 g/24 h per più di 6 mesi comporta un rischio del 66%, mentre una proteinuria >6 g/24 h per più di 9 mesi comporta un rischio del 55%. Il coinvolgimento in questo modello di altre casistiche, italiane e finlandesi, ha portato ad un algoritmo semiquantitativo in cui sono considerati fattori predittivi: la clearance della creatinina iniziale, la proteinuria elevata per oltre 6 mesi e le variazioni di creatininemia nello stesso periodo (7). Di conseguenza sembra opportuno astenersi dal trattamento nei pazienti senza sindrome nefrosica, per i quali la progressione verso l’insufficienza renale è assai poco probabile e che non sono comunque esposti alle complicanze secondarie alla sindrome nefrosica. Nei pazienti con proteinuria nefrosica la decisione terapeutica può essere supportata dal riscontro di insufficienza renale e/o dalla osservazione di una proteinuria elevata persistente per oltre 6 mesi (8).

5.2 Terapia steroidea e immunosoppressiva

5.2.1 Trattamento dei pazienti adulti

Nel trattamento della glomerulonefrite membranosa idiopatica sono stati utilizzati cortisonici ed immunosoppressori, da soli o in associazione. Gli studi non-controllati non consentono di giungere a conclusioni significative poiché diversi sono gli schemi utilizzati, come pure il periodo di follow-up e gli end-points. Per quanto riguarda gli studi controllati, che valutano l’efficacia del trattamento con cortisonici da soli (9-11) o con immunosoppressori, sempre da soli (12-15), i risultati sono contrastanti.

Recenti meta-analisi hanno concluso che la terapia con soli steroidi non è efficace, mentre la terapia con citostatici da soli o con citostatici associati ad antiaggreganti o anticoagulanti incrementa la possibilità di indurre la remissione, completa o parziale (16, 17).

Per quanto riguarda il trattamento combinato, cortisonici+immunosoppressori, esistono due trials italiani (18, 19), che studiano gli effetti di una terapia cicloca basata su trattamenti mensili con boli di metilprednisolone (1 g e.v.) per 3 giorni consecutivi seguiti da metilprednisolo-
ne per os (0.4 mg/kg/die) alternati a clorambucil (0.2 mg/kg/die) per os, per una durata complessiva di 6 mesi (3 di steroidi e 3 di citostatici). Questo regime viene confrontato dapprima contro un trattamento sintomatico e successivamente contro un trattamento solo cortisonico. I due studi dimostrano che un maggior numero di pazienti raggiunge la remissione completa (50%) ed un minor numero di pazienti sviluppa insufficienza renale (11%) nel gruppo trattato con schema ciclico semestrale, sia rispetto alla terapia sintomatica (18 e 49% rispettivamente) che alla terapia cortisonica (36 e 21%). In entrambi gli studi meno del 10% dei pazienti è costretto ad interrompere la terapia per effetti collaterali. Nel lungo termine non è stata segnalata alcuna complicanza severa, in particolare non emerge un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie nei pazienti trattati con clorambucil, mentre la probabilità di sopravvivenza senza necessità di dialisi a 10 anni dei pazienti trattati con il trattamento combinato risulta del 92% rispetto al 60% dei controlli non trattati (20). Recentemente ai 2 trials prima citati si sono aggiunti i dati di un terzo trial in cui il regime combinato di 6 mesi con steroidi e clorambucil viene confrontato con un regime identico per quanto riguarda gli steroidi, mentre il clorambucil viene sostituito con ciclofosfamide (2 mg/kg/die) per la stessa durata (21). L’incidenza di remissioni complete o parziali nel 2 gruppi è sovrapponibile (82% nel gruppo con clorambucil versus 93% nel gruppo con ciclofosfamide). Pertanto si può ritenere che i due regimi siano ugualmente efficaci nell’indurre la remissione della sindrome nefrosica.

5.2.2 Trattamento dei pazienti con insufficienza renale

Vanno segnalati alcuni studi di pazienti con insufficienza renale ingrascente, che riportano l’efficacia di vari schemi, cortisonici ad alte dosi (boli e.v. seguiti da steroidi per os) da soli (15), o associati ad azatioprina (22), cortisonici alternati a clorambucil (23), ciclofosfamide (24, 25), nell’arrestare la progressione verso l’uremia. Alcuni studi controllati hanno cercato di valutare quale sia il trattamento migliore per questo tipo di pazienti. Uno studio mette a confronto cortisonici a giorni alterni contro cortisonici associati a boli mensili di ciclofosfamide (26), senza trovare differenze significative. Un secondo studio mostra che un trattamento a mesi alterni con metilprednisolone (boli seguiti da steroidi per os) e basse dosi di clorambucil è più efficace rispetto ai boli mensili di ciclofosfamide (27). In un terzo studio la ciclofosfamide orale (2 mg/kg/die) associata a prednisona per un anno offre risultati migliori rispetto ad un regime a mesi alterni di prednisona e clorambucil per quanto riguarda il recupero della funzione renale e la riduzione della proteinuria (28). Gli effetti collaterali sembrano comunque essere più frequenti ed importanti in questi pazienti e, probabilmente, l’efficacia delle terapie dimine con l’aumentare del deficit funzionale renale presente all’inizio del trattamento e con la severità delle lesioni istologiche in termini di alterazioni tubulo interstiziali croniche e di sclerosi glomerulare (29).

5.2.3 Trattamento dei pazienti anziani

La nefropatia membranosa nell’anziano (> 65 anni) è una evenienza frequente (30). Pochi sono comunque gli studi che affrontano il trattamento in questa condizione. Studi retroprospettivi dimostrano che gli anziani affetti da nefropatia membranosa presentano spesso insufficiente renale all’esordio (il dato potrebbe essere dovuto al sovrapporsi della lesione glomerulare su un danno vascolare compatibile con l’età), anche se il ritmo di progressione della malattia sembra essere simile a quello che si osserva in soggetti più giovani (31). Secondo alcuni Autori il trattamento steroidico o immunosoppressivo non sembra avere alcun effetto (30). Al contrario, in uno studio non randomizzato, l’impiego di ciclofosfamide orale nei pazienti anziani non sembra avere alcun effetto (30). Al contrario, in uno studio non randomizzato, l’impiego di ciclofosfamide o metilprednisolone in pazienti anziani sembra avere un effetto ief. Pertanto occorre cautela nei dosaggi e nel monitoraggio dei pazienti.

5.3 Altri approcci terapeutici

5.3.1 La ciclosporina

La ciclosporina è stata utilizzata in alcuni studi non controllati in associazione con prednisona (32, 34). I risultati, per quanto limitati come numero di pazienti e con brevi follow-up, dimostrano una riduzione della proteinuria, anche se alla sospensione della terapia. In molti casi si assiste ad una ripresa della sindrome nefrosica. In uno studio controllato (35) sono selezionati 17 pazienti che dimostrano una tendenza alla progressione della malattia (proteinuria nefrosica persistente e declino della funzione renale >8 mL/min/anno). Nove pazienti sono trattati con ciclosporina (dose iniziale 3.5 mg/kg/die successivamente modulata in base ai livelli plasmatici) e 8 con placebo. Dopo un anno di terapia i pazienti trattati con ciclosporina mostrano un significativo miglioramento dello slope della clearance della creatinina e una riduzione della proteinuria che resta stabile anche dopo la sospensione del farmaco. Attualmente la ciclosporina viene considerata un trattamento di seconda linea da instaurare nei pazienti con sindrome nefrosica severa.
dopo un intervallo di circa 12 mesi dalla sospensione della terapia cortisonica ed immunosoppressiva (36).

5.3.2 Immunoglobuline endovenose

Un recente lavoro sottolinea gli effetti benefici della somministrazione sistemica di immunoglobuline nella glomerulonefrite membranosa sperimentale (37). L’esperienza clinica, tuttavia, è limitata a pochi casi, seguiti solo nel breve-termine (38). Vanno inoltre segnalati alcuni casi, riportati in letteratura, di difficoltà respiratoria e deficit funzionale renale dopo infusioni di immunoglobuline (39).

5.3.3 Micofenolato mofetile

Le segnalazioni della letteratura circa l’utilizzo di questo farmaco in pazienti con glomerulonefrite membranosa sono molto scarse. Briggs et al (40) hanno evidenziato una riduzione della proteinuria media da 10.8 a 1.1 g/die in tre pazienti trattati con 1.5-2 g/die di farmaco e Miller et al (41) hanno osservato, nei sei pazienti da loro trattati, una diminuzione della proteinuria e la comparsa di una remissione parziale in due casi.

5.3.4 Rituximab

Recentemente, Remuzzi et al (42) hanno pubblicato uno studio riguardante gli effetti del rituximab, somministrato alla dose di 375 mg/m² alla settimana per quattro settimane in otto pazienti con glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrosica persistente. Gli autori hanno riportato che i valori medi di proteinuria si riducevano da 8.6 g/die (valore basale) a 3.8 e 3.7 g/die dopo rispettivamente 4 e 20 settimane di osservazione (p < 0.0001).

5.3.5 Ormone adrenocorticotropo (ACTH)

L’ACTH è stato utilizzato da Berg et al in quattordici pazienti con glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrosica (43). Nell’esperienza degli autori il trattamento portava ad un significativo miglioramento del profilo lipoproietico, della proteinuria e della funzione renale nei cinque pazienti trattati per un anno. Tali risposte positive si mantenevano dopo il completamento dello schema terapeutico.

Raccomandazioni (A, B, C)

Prima di ogni decisione terapeutica identificare le forme secondarie e valutare i fattori prognostici. Nella scelta di ogni schema terapeutico deve essere considerato attentamente il rapporto rischio/beneficio, specie se si tratta di pazienti anziani (> 65 anni) e/o con insufficienza renale.

- Pazienti con normofunzione renale ed età inferiore ai 65 anni

Senza sindrome nefrosica
Non vi è indicazione a terapia aggressiva con cortisonici e/o immunosoppressori (B). Monitoraggio comunque attento.

Con sindrome nefrosica “grave” (proteinuria persistente > 8 g/24 ore)
Schema terapeutico del Gruppo di Studio Italiano per il trattamento della nefropatia membranosa che prevede al mese 1-3-5, un bolo di metilprednisolone da 1 g e.v. al giorno per 3 giorni consecutivi seguiti da metilprednisolone per os (0.4 mg/kg/die) per 27 giorni; nei mesi 2-4-6, il metilprednisolone si sospende e si sostituisce con il clorambucil (0.2 mg/kg/die) o con la ciclofosfamide (2-2.5 mg/kg/die per os (A).
Si associa il trattamento sintomatico della sindrome nefrosica.

Con sindrome nefrosica “non grave” (proteinuria tra 3.5 e 8 g/24 ore)
La scelta tra terapia sintomatica e terapia del Gruppo di Studio Italiano per il trattamento della nefropatia membranosa (all’esordio della proteinuria o dopo monitoraggio di 6 mesi) viene lasciata facoltativa.

- Pazienti con insufficienza renale ingravescente di età inferiore ai 65 anni

Si suggerisce la terapia del Gruppo di Studio Italiano oppure ciclofosfamide orale e prednisone per 1 anno (B). Vanno valutati comunque l’entità del deficit funzionale renale e le caratteristiche delle lesioni istologiche renali (cronicità).

- Pazienti di età superiore ai 65 anni

Andranno valutati singolarmente tenendo conto del quadro extrarenale. In assenza di complicanze possono valere gli stessi orientamenti terapeutici del paziente di età inferiore ai 65 anni, riducendo il dosaggio del clorambucil o della ciclofosfamide (C).

- Pazienti con sindrome nefrosica resistente alla terapia del Gruppo di Studio Italiano per il trattamento della nefropatia membranosa

Utilizzare provvedimenti sintomatici (ACE inibitori ed ipolipemizzanti)
Attendere 12 mesi per valutare una eventuale remissione tardiva, quindi considerare un trattamento con ciclosporina a basse dosi con attento monitoraggio dei possibili effetti tossici (ipertensione, peggioramento della funzione renale) (C).
Sezione 6. La terapia della nefrite lupica

6.1 Introduzione

Il Lupus Erithematodes Sistemicus (LES) è una malattia sistemica autoimmune in cui il rene è coinvolto attraverso almeno tre meccanismi patogenetici di danno: deposito tissutale di immunocomplessi (ICX) costituiti da autoanticorpi contro antigeni endogeni (specie anti-DNA), formazione di IC in situ o deposito di autoanticorpi rivolti verso specifici costituenti cellulari (1-3).

La manifattura renale, presente nel 30-50% dei casi all’inizio della malattia, interviene in oltre il 70% dei pazienti per lo più entro 10 aa; con la biopsia il coinvolgimento del rene è evidente in quasi tutti i pazienti, anche senza anomalie urinarie. La comparsa di GN peggiora la prognosi del LES (2-4).

L’interessamento renale si manifesta con tutte le modalità di presentazione delle GN: anomalie urinarie isolate, sindrome nefrosica, sindrome nefritica o insufficienza renale cronica (IRC) già definita. Rara l’insufficienza renale acuta (IRA) anurizzante o il danno tubulo-interstiziale dominante (5).

Il quadro istopatologico comprende, secondo la World Health Organization (WHO): Classe I (renee normale); Classe II (depositi mesangiali senza (II-A) o con (II-B) proliferazione mesangiale); classe III e IV (proliferative focali e diffuse); Classe V (membranosa); Classe VI (glomerulosclerosi cronica) (6). Il National Institute of Health (NIH) ha sviluppato criteri di attività e cronicità predittivi (NIH) ha sviluppato criteri di attività e cronicità predittivi (6).

La manifestazione renale, presente nel 30-50% dei casi all’inizio della malattia, interviene in oltre il 70% dei pazienti per lo più entro 10 aa; con la biopsia il coinvolgimento del rene è evidente in quasi tutti i pazienti, anche senza anomalie urinarie. La comparsa di GN peggiora la prognosi del LES (2-4).

Lo steroide a boli ev (0,5-1 g per 3 giorni consecutivi) è risultato in grado di controllare quadri severi di GN lupica e di sintomi extrarenali in trials non controllati (nCT) (16-18) e in almeno uno controllato (19). Non ci sono evidenze certe di una maggiore efficacia rispetto ad alte dosi di steroide per os, ma c’è un forte razionale a favore di una più efficace azione immunodepressiva e di una minore tossicità, ed esiste un largo consenso sull’osservazione di un effetto più rapido (20, 21). Solo raramente sono stati riportati effetti collaterali severi del bolo ev, che possono essere minimizzati dall’infusione lenta e per via periferica (22).

6.2 Modalità terapeutiche

6.2.1 Steroidi

L’affinamento diagnostico e l’adozione della terapia steroidea a forti dosi hanno capovolto la prognosi del LES (da una mortalità di circa il 90% a 12 mesi dalla diagnosi (anni 50) ad una attuale sopravvivenza di almeno il 90% a 10 anni) (12).

I glicocorticoidi (prednisone o metilprednisolone) per os sono risultati in grado di controllare quadri medio-gravi di GN proliferativa lupica a dosi di 1-2 mg/kg per 4-8 settimane, mentre dosi inferiori sono inefficaci (13). Tuttavia, queste dosi per periodi prolungati espongono al rischio di complicanze e non evitano il peggioramento della funzione renale nel 20-30% dei pazienti (14, 15).

Lo steroide a boli ev (0,5-1 g per 3 giorni consecutivi) è risultato in grado di controllare quadri severi di GN lupica e di sintomi extrarenali in trials non controllati (nCT) (16-18) e in almeno uno controllato (19). Non ci sono evidenze certe di una maggiore efficacia rispetto ad alte dosi di steroide per os, ma c’è un forte razionale a favore di una più efficace azione immunodepressiva e di una minore tossicità, ed esiste un largo consenso sull’osservazione di un effetto più rapido (20, 21). Solo raramente sono stati riportati effetti collaterali severi del bolo ev, che possono essere minimizzati dall’infusione lenta e per via periferica (22).

6.2.2 Ciclofosfamide (CYCLO) e azatioprina(AZA)

La superiorità dell’associazione con immunodepressori (CYCLO e AZA) nei confronti dello steroide da solo nel migliorare la prognosi renale, con buon controllo della malattia e risparmio del cortisone, è risultata controversa nei trials controllati e randomizzati (RCT) precedenti gli anni ‘80 (23-25), ma è stata dimostrata in seguito in SC del NIH (26-29) e riconfermata da due meta-analisi (30, 31). Tuttavia, l’evoluzione in IRC terminali, per quanto contenuta è ancora presente (dal 48% degli anni ‘50-60 al 20% circa dei decenni ’70-’80 e ‘80-’90 (3, 33-35) anche nei pazienti trattati con questa associazione di farmaci.

Nonostante la CYCLO sia stata introdotta in alternativa all’AZA fin dalla metà degli anni ‘80, il confronto tra l’efficacia dei due farmaci, a parità di steroide associato, rimane controverso anche a causa della variabilità di protocolli impiegati. La CYCLO è un immunodepressore più potente dell’AZA e con maggiori effetti collaterali (36-38). Tuttavia se in termini di infezioni, di oncogenesi e di sterilità, la maggior tossicità della CYCLO è stata confermata, la sua efficacia sull’evoluzione della GN lupica soprattutto in quadri severi, dimostrata da molti nCT (22, 32, 39-43), non è risultata superiore a quella dell’AZA in RCT (27-29) né nelle due metaanalisi (30,31). Dalla prima di queste si ricava, anzi, l’impressione di un minor risultato della CYCLO per os alle dosi di 2 mg/kg senza superare i 150 mg/die. I risultati più favorevoli con
la CYCLO sono stati ottenuti con la terapia a boli ev di 0.7-1 g/m², che dall’NIH vengono suggeriti con cadenza mensile per 3-6 mesi e poi trimestrale fino a 1-5 anni. La CYCLO ev è risultata superiore allo steroide ev e agli altri schemi terapeutici nell’andamento funzionale delle forme proliferative e l’associazione delle due terapie a boli la più efficace, ma gravata da maggiori effetti collaterali (46).

L’indicazione ad una immunodepressione precoce e in grado di ottenere una remissione entro i primi 24 mesi di trattamento (proteinuria < 1 g/24 h e Cr < 1.4 mg/dL) deriva dalla dimostrazione che un quadro istopatologico evoluto in senso sclerotico e la persistenza di proteinuria in range nefrosico e di valori di creatininina >1.4 mg/dl sono fattori di rischio per la progressione (3, 47, 48) in associazione ad altri fattori noti quali la classe istologica, il sesso, la razza, l’età, l’ipertensione (3, 49, 50).

Una terapia sequenziale viene oggi proposta da molti autori (20, 51, 52) con l’obiettivo di “migliorare l’indice terapeutico del trattamento di induzione e ridurre al minimo la terapia di mantenimento” (53). Particolare attenzione richiede la fase di passaggio di riduzione dello steroide che deve essere rapida ma prudente per evitare remissioni incomplete o precoci ricadute (20, 54).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial multicentrico prospettico: Euro Lupus Nephritis Trial (ELNT). Si tratta di uno studio randomizzato disegnato per comparare due regimi di CYCLO ev (alto e basso dosaggio) nell’induzione della remissione e nell’autoimmunopatologia del rene. Il primo regime (alto dosaggio) prevedeva l’impiego di 6 boli mensili più 2 boli trimestrali a dosi incrementate, in accordo con la conta leucocitaria. Il secondo regime (basso dosaggio) prevedeva 6 boli bisettimanali di 500 mg (una dose cumulativa di 3 g). Per entrambi la terapia di mantenimento veniva effettuata con AZA. I risultati del trial hanno indicato: 1) non c’è sostanziale differenza tra i due regimi con CYCLO; 2) la cinetica della risposta iniziale non differisce tra i due gruppi; 3) la probabilità cumulativa di raggiungere la remissione è simile. Questi dati suggeriscono che una dose cumulativa bassa (3 g in totale) di CYCLO ev consentirebbe di raggiungere buoni risultati (55). Riguardo alla modalità di somministrazione della CYCLO, il bolo e.v. di 500 mg può essere somministrato con eccellente tolleranza immediata se l’infusione viene praticata lentamente (30 minuti) senza necessità di antiemetici o di istradazione forzata con considerevole riduzione dei costi e della tossicità dose-dipendente a lungo termine (56).

Raccomandazioni generali (B)

- Inquadrare correttamente la GN lupica per non ipertrattare le forme lievi con buona risposta a basse dosi di farmaci e i quadri ad elevata sclerosi con scarse probabilità di risposta favorevole.
- Trattare precocemente e con protocolli aggressivi le forme severe quali le GN proliferative con deficit funzionale e quadro istologico ad elevato indice di attività, per ottenere una remissione rapida, ridurre i rischi di progressione e diminuire le dosi di farmaci in modo tempestivo.
- Utilizzare protocolli leggeri nelle GN stabilì o con progressione lenta, sedimento urinario inattivo, elevato indice di cronicità in modo di risparmiare lo steroide.
- Trattare gli altri fattori di rischio quali l’ipertensione arteriosa e la dislipemia.

### Raccomandazioni specifiche per le diverse classi (A, B, C)

#### Classe I e II

- La Classe I e la II-A mesangiale non richiedono terapia per il rene, ma solo per il quadro sistemico (B).
- La Classe II-B se accompagnata da proteinuria >1g, sedimento urinario attivo e segni di attività umorale e sistemica, viene in genere trattata con steroide a dosi medie (B).

#### Classe III e IV (forme proliferative)

- Steroide per os a breve durata come il prednisone non >1mg/Kg/die per 4-8 settimane (A) (dose unica al mattino per favorire il ritmo circadiano del cortisolo endogeno).
- Steroide ev, 0.5 - 1 g die per 3 giorni consecutivi con infusione della durata non < 30 min in una via periferica, seguito da dosi orali variabili da 0.5-1 mg/kg/die (B).
- Immunodepressori associati precoce (A).
- CYCLO nei casi di particolare gravità clinica e istologica, per os 2 mg/kg/die (non oltre 3-6 mesi), o ev 0.7-1 g ogni 21-30 giorni (B) per 6 mesi monitorizzando la conta leucocitaria.
- AZA (1-2 mg/kg) nei casi meno severi per il consolidamento del mantenimento della remissione.
- Steroide ridotto di 5-10 mg/kg/ogni 2 settimane fino a 0.2-0.4 mg/kg/die entro 6 mesi dalla fase di attacco, passando progressivamente alla somministrazione a giorni alterni (C).
- AZA per 6-12 mesi nei pazienti con tossicità da CYCLO o, secondo alcuni autori, in tutti gli schemi prolungati, eventualmente dopo un trattamento iniziale con CYCLO per os o ev a boli trimestrali per uno - due anni (C).

#### Classe V (glomerulonefrite membranosa)

- In assenza di sindrome nefrosica dosi basse di steroide per controllare il quadro sistemico.
- In presenza di sindrome nefrosica steroide 0.5-1 mg/kg per 2 mesi e poi a scalare.
- In assenza di risposta associazione con immunodepressori.
- In presenza di quadro istologico di proliferazione o di compromissione della funzione protocolli più aggressivi tipo quelli delle forme proliferative.
6.2.3 Ciclosporina

La ciclosporina (Cya) alle dosi di 4-5 mg/kg/die in associazione allo steroide, si è dimostrata efficace nel controllare la sindrome nefrosica, con risparmio di steroide, nei pazienti steroido-resistenti o con tossicità da steroide in SnC (57-59) e SC in confronto con lo steroide solo (60), con i limiti di una risposta limitata al periodo di terapia e degli effetti collaterali noti, compreso il danno renale dose-dipendente. Più recentemente, anche sulla base di evidenze sperimentali (61) è stata impiegata nelle forme prolife-rative, dimostrando un buon controllo dell’attività della malattia e delle lesioni istopatologiche in un nCT (62, 63) e in un RCT nel LES pediatrico, in cui è risultata una efficacia equivalente alla CYCLO, ma con migliorabilità di anticorpi monoclonali umanizzati (tra cui anti-CD40L) e dalla tecnologia del DNA ricombinante miglio-rabilità di anticorpi monoclonali umanizzati (tra cui anti-CD40L) e dalla tecnologia del DNA ricombinante miglio-

6.2.4 Altre terapie

Altri immunodepressori (clorambucile, metotrexate) sono risultati efficaci in associazione allo steroide in SnC nella membranosa (69).

Gli antimalarici idrossiclorochina e clorochina: utilizzati prevalentemente nelle fasi quiescenti del LES non renale (70, 71) non sono stati oggetto di studi rilevanti nel LES renale.

L’indicazione all’uso di immunoglobuline ev ad alte dosi è controversa. Segnalazioni aneddotiche hanno dimo-strato una utilità in LES con severa piastrinopenia (72, 73). Altri schemi terapeutici stanno valutando il potenziale di anticorpi monoclonali, associata allo steroide nella GN membranosa pura con sindrome nefrosica. Il deficit funzionale del rene, l’ipertensione arteriosa ed il danno interstiziale limitano l’uso della Cya a dosi non maggiori di 4-5 mg/kg/die, monitorando i dosaggi ematici (65-68).

6.2.5 Terapia aggiuntiva nei casi particolarmente severi

6.2.5.1 Plasmaferesi

La plasmaferesi (PE) è stata utilizzata con successo nel LES con severa aggressione renale e sistemica (77-79), ma la sua efficacia non è risultata superiore ai protocolli aggressivi di associazioni di steroide con CYCLO in SC condotti in LES di media gravi-tà (80) e in pazienti con GN proliferativa diffusa (81-83). Anche l’uso sincroniz-zato con immunodepressori in base alla teoria stimola-zione-deplezione (84) è risultato di efficacia non superio-re ma di maggiore tossicità (80). Il rischio infettivo, non superiore in studi controllati che valutavano l’associa-zione con CYCLO per os (85), risulta invece maggiore in SC che confrontano trattamenti con CYCLO ev (86). Tuttavia, secondo alcuni autori (C), la PE rimane una possibilità da considerare nel LES con severa aggressio-ne sistemica, specie se neurologica, e nelle forme con anemia emolitica microangiopatica e microangiopatia trombotica, associate ad anticorpi antifosfolipidi o PTT (87, 88). È suggerito lo schema con ritmo trisettimanale di scambi di 2.5-3 litri per applicazione a seconda del peso corporeo sostituendo con salina + albumina (89). Non esistono ancora elementi sufficienti di valutazione per fotoferesi e immunoassorbimento (90, 91).

6.2.5.2 Micofenolato mofetile (MMF)

Immunodepressore ad azione selettiva sulla proliferazione linfocitaria, dopo l’esperienza positiva nei trapianti e sulla base dei risultati sperimentali, è stato utilizzato per controllare la nefrite lupica in forme resistenti alla ciclofosfamide ed alla ciclosporina (92-94). Un recente studio controllato sulla GN proliferativa diffusa ha dimo-strato, usando 2 g/die per 12 mesi in associazione allo steroide, risultati favorevoli a breve termine sovrappo-nibili ad uno schema sequenziale di prednisone + CYCLO seguito da AZA (95). Altre osservazioni, pur conferman-do l’efficacia del farmaco, in forme di nefrite lupica di media gravità, criticano lo studio precedente per la scarsa durata del follow-up e l’esclusione dei casi a quadro clinico severo. Inoltre, dopo un periodo di osservazione più protratto, circa la metà dei pazienti presentava una recidiva (96, 97). In conclusione il MMF può rappresentare un’alternativa agli schemi convenzionali o nell’impossibilità di attuarli, anche in associazione alla ciclosporina, negli schemi di induzione della remissione, o all’azatioprina nelle fasi di mantenimento (98, 99).

6.2.6 Trattamento delle riacutizzazioni

Per superare i limiti di definizioni che potrebbero includere fluttuazioni transitorie o di scarso significato, è
stato proposto di definire per la **ricutizzazione** i seguenti criteri (100):

1) Aumento della creatinina di oltre il 30% dei valori precedenti in 2 successivi controlli;
2) Raddoppio della proteinuria in un paziente nefrosico;
3) Aumento della proteinuria di almeno 2 g in un paziente non nefrosico.

È controverso il significato predittivo di acuzie di un aumento degli indici sierologici, quali anti-DNA(>25%), che in alcuni studi precede di qualche settimana riacutizzazioni renali o extra (101). Le riacutizzazioni sono il principale fattore di rischio per la progressione del danno renale e l’incremento dello steroide a 30 mg/die è in grado di prevenire solo le acuzie minori extrarenali. Di fronte ad una riacutizzazione, adottare brevi cicli di steroidi e. v. piuttosto che un prolungato incremento della terapia steroidea per os e rivalutare lo schema terapeutico di base, eventualmente riprendendo un ciclo di immunodepressori (102).

6.3 Sospensione della terapia

È possibile sospendere con cautela il trattamento anche nei pazienti con GN proliferativa. Considerare con cautela la sospensione completa dello steroide dopo terapia protratta, se in remissione clinico-laboratoristica da almeno 2-3 anni, con attenta monitorizzazione (103).

### Raccomandazioni (B, C)
- Riservare la plasmaferesi a casi selezionati di particolare gravità specie in presenza di microangiopatia trombotica e di compromissione neurologica (C).
- Di fronte ad una riacutizzazione, adottare breve ciclo di steroidi e. v. piuttosto che un prolungato incremento della terapia steroidea per os (B) e rivalutare lo schema terapeutico di base, eventualmente riassociando un ciclo di immunodepressori (C).
- Considerare la sospensione dello steroide dopo mantenimento protetto, in presenza di remissione clinico-laboratoristica da almeno 2-3 anni, con attenta monitorizzazione (B).

6.4 Trattamento degli anticorpi antifosfolipidi (APA)

Sono presenti nel 5-20% dei LES (104-106); se persistenti, si possono associare a trombosi/piastrinopenia come nei casi idiopatici (107). Non si negativizzano in risposta alla terapia immunosoppressiva e richiedono terapia con antiaggreganti o anticoagulanti in presenza di episodi tromboembolici recidivanti (108). È utile mantenere l’INR intorno a 2-2.5. In genere nel LES le forme più severe della sindrome idiopatica (tali da configurare la cosiddetta “sindrome catastrofica”) sono rare (109-112).

### Raccomandazioni (A, B, C)
- Non trattare gli APA transitori (C).
- Usare gli antiaggreganti piastrinici in presenza di APA persistenti (C) e non intensificare la terapia immunodepressiva per negativizzarli (B).
- Trattare con dicumarolici i pazienti con APA e complesanze tromboemboliche pregresse (A).

6.5 Terapia d’appoggio

La terapia ormonale sostitutiva, potenzialmente a rischio di riacuzie ma efficace per l’osteopenia, può essere presa in cauta considerazione in menopausa in forme del tutto quiescenti (113, 114). L’osteopenia è una grave complicanza da steroidi, accentuata, nel LES, dalla frequente menopausa precoce (tratture nel 30-50% dei casi trattati con alte dosi e densità ossea ridotta che si associa a un targetType=“container”>dosi terapeutiche anche di soli 5-7.5 mg/die per oltre 6 mesi; il depauperamento osseo – soprattutto alla collonna vertebrale – è del 10-20% all’inizio del trattamento e dell’ordine del 2% annuo). Valutare, oltre alle norme generali, apporto di calcio e vitamina D (115).

Trattare aggressivamente l’iperensione arteriosa e l’iperlipidemia per minimizzare il danno aterosclerotico ed utilizzare basse dosi di aspirina per la prevenzione primaria. La preservazione della funzione gonadica con manipolazione ormonale durante la terapia citotossica è in corso di valutazione (116).

### Bibliografia

8. Wernick RM, Smith DL, Houghton DC, et al. Reliability of
54. Ponticelli C. Treatment of Lupus nephritis: the advantages of a


7.2 Terapia

Pur non essendo disponibili dati ricavabili da trial controllati e randomizzati (RCTs), esiste una buona evidenza scientifica che supporta l’uso dei corticosteroidi, in associazione generalmente con immunosoppressori, nella terapia delle vasculiti ANCA-associate (4-6). Più controversa rimangono le problematiche relative agli schemi terapeutici e, in particolare, alla durata, posologia, modalità e vie di somministrazione dei farmaci (7).

Nella terapia delle vasculiti ANCA-associate si possono distinguere sostanzialmente tre fasi:

1. Fase di terapia d’induzione della remissione clinica;
2. Fase di terapia di mantenimento della remissione stessa.
3. Terapia dell’eventuale recidiva.

Altri parametri da considerare sono la severità e l’estensione della patologia. Ad esempio, la presenza di Granulomatosi di Wegener, di coinvolgimento renale o di emorragia polmonari richiede approcci differenti (8).

Andrà poi considerata nei casi più severi (con glomerulonefrite rapidamente progressiva e/o con altre manifestazioni d’organo gravi) l’opportunità di una terapia aggiuntiva. Sono infine in corso studi che dovranno valutare l’efficacia di approcci terapeutici diversi da quelli finora in uso.

7.2.1 Terapia d’induzione della remissione

L’associazione prednisone (o equivalenti) e ciclofosfamide orale è in grado d’indurre una remissione clinica in circa l’80% (70-90%) dei casi (4-7).
I pochi studi disponibili (generalmente non RCTs) hanno evidenziato una superiorità dell’associazione corticosteroidi e ciclofosfamide rispetto ai soli corticosteroidi, anche se sono ben documentati casi di una buona risposta terapeutica ai soli steroidi (soprattutto nei casi meno severi) (5, 6).

Il dettaglio sul dosaggio, i cicli e la durata della terapia è variabile. Un approccio usato comunemente prevede l’impiego di prednisoloide al dosaggio di 1 mg/kg/die (fino ad un massimo di 80 mg/die ridotto a 10 mg/die entro tre mesi) (9).

I boli endovenosi sensibili (oppure ogni tre settimane) di ciclofosfamide (il cui razionale è quello di ridurre la dose cumulativa del farmaco e quindi dei suoi effetti collaterali, in particolare la cistite emorragica grazie all’idratazione e.v. e all’uso del MESNA, a parità di efficacia terapeutica) si sono rivelati, nella maggior parte degli studi eseguiti (in parte RCTs), equivalenti alla ciclofosfamide giornaliera orale nell’indurre la remissione clinica con meno effetti collaterali. La maggior parte degli studi concorda però anche su una minor efficacia della ciclofosfamide a boli nel mantenere la remissione (maggior incidenza di ricadute per riattivazioni a medio-lungo termine) (10-25).

Il dosaggio indicato dalla maggior parte degli autori è di 2 mg/kg/die (aggiustato per età e funzione renale) per tre mesi, mantenendo la conta leucocitaria al di sopra di 4000/mm³ (26).

Nei casi di compromissione renale alla presentazione della patologia (createminemia > 5.6 mg/dL) sarebbe opportuno aggiungere boli e.v. di metilprednisoloide al dosaggio di 15 mg/kg (fino ad un massimo di 1 g) per tre giorni o, in alternativa, iniziare un ciclo di 7 sedute di plasma-exchange (tre litri a seduta). L’uso di immunoglobuline e.v. in questa fase non ha supporti concreti in letteratura (8).

Allo scopo di ricercare alternative meno tossiche alla ciclofosfamide, sono stati condotti alcuni studi “aperti” non controllati sull’efficacia del metotrexate nell’indurre la remissione clinica in casi generalmente non severi di granulomatosi di Wegener (per lo più senza nefropatia). In questi studi il metotrexate si è rivelato efficace nell’indurre la remissione clinica in circa il 60-70% dei casi. Considerando però il suo aumentato rischio di tossicità in presenza d’insufficienza renale, è poco probabile ipotizzarne un suo utilizzo routinario nei casi di vasculite con interessamento renale. (27-29).

Non esistono sufficienti dati in letteratura per stabilire l’eventuale ruolo di altri farmaci quali la ciclosporina, altri immunosoppressori (es. mofetilono mofetile, l’eto- poside, leflunomide, deossispergualina), le immunoglobuline endovenose ad alte dosi, gli anticorpi monoclonali anti-linfociti, nell’induzione della remissione nelle vasculiti ANCA-associate (30-33).

Il cotrimossazolo non sembra avere un ruolo nella terapia delle forme generalizzate di granulomatosi di Wegener, se non come adiuvante della terapia tradizionale, e andrebbe riservato alle forme loco-regionali (34, 35).

### Raccomandazioni (A, B, C)

- La terapia iniziale comprende l’associazione prednisona per os (1 mg/kg/die) e ciclofosfamide orale (2 mg/kg/die) o per boli endovenosi (mensili o ogni tre settimane) (15 mg/kg). Nei casi con grave insufficienza renale e/o nei pazienti più anziani è opportuno ridurre il dosaggio della ciclofosfamide per evitare leucopenie marcate (vedi appendice a pag. S39) (A).
- Pazienti selezionati (con quadri clinici meno severi e/o con controindicazioni all’uso dei farmaci immunosoppressori) possono trarre giovamento da una terapia a base di soli steroidi (C).
- Lo steroide va mantenuto a questo dosaggio nelle prime 3-4 settimane e successivamente gradualmente ridotto fino ad una dose di mantenimento (circa 0.25 mg/kg) nel giro di due-tre mesi (B).
- La ciclofosfamide orale va mantenuta allo stesso dosaggio o eventualmente ridotta o temporaneamente sospesa se i globuli bianchi scendono rispettivamente al di sotto dei 4.000/mm³. Le stesse linee guida vanno osservate per la ciclofosfamide a boli endovenosi (B).
- Nei casi di compromissione severa della funzione renale già all’esordio è utile aggiungere un ciclo di tre boli di metilprednisoloone o un ciclo di sedute di plasma-exchange (C).
- Non è possibile fare raccomandazioni per quel che riguarda l’ottimale durata della terapia. Generalmente, con l’approccio terapeutico sopra descritto, una remissione clinica è raggiunta in circa 3-6 mesi nella stragrande maggioranza dei casi.

### 7.2.2 Terapia di mantenimento della remissione

La scelta della terapia di mantenimento deve bilanciare il rischio di ricorrenza della patologia (che oscilla tra il 25 ed il 50% dopo i primi 3-5 anni) e la tossicità della terapia (8).

Schemi terapeutici, a base di steroidi e ciclofosfamide, della durata di un anno almeno dalla raggiunta remissione clinica, hanno dimostrato un’elevata efficacia, ma sono gravati da numerosi e importanti effetti collaterali, in particolare infezioni e neoplasie (soprattutto vescicali) (6, 13).

Schemi di durata inferiore o utilizzando farmaci alternativi e potenzialmente meno tossici (azatioprina), introdotti al posto della ciclofosfamide dopo 3-6 mesi, sono stati paragonati allo schema classico (4, 5, 7, 11-13).

Un possibile approccio è quello di sostituire la ciclofosfamide con azatioprina dopo i primi 3-6 mesi di trattamento e di ridurre il dosaggio del prednisoloene a livelli molto bassi fino sospenderlo completamente (9). Al momento non è chiaro se sia utile mantenere la terapia
con azatioprina oltre i 18-24 mesi nel ridurre il rischio di recidive. Un’alternativa all’azatioprina prevede l’utilizzo del metotrexate (36), sebbene questo farmaco sia controindicato se la creatininemia è superiore a 2 mg/dL o micofenolato mofetile (MMF) considerando la sua bassa tossicità, sebbene i dati su questo farmaco siano forniti da uno studio pilota che richiede conferme da trial randomizzati e controllati (37).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial controllo (Cyczaarem), in cui l’azatioprina si è rivelata altrettanto efficace della ciclofosfamide nel mantenere la remissione clinica nelle vasculiti ANCA-associate. Considerato il miglior profilo di tollerabilità della azatioprina nei confronti della ciclofosfamide, la prima dovrebbe essere preferita come terapia di mantenimento della remissione (26).

In uno studio controllato e randomizzato il cotrimossazol si è dimostrato efficace nel ridurre le recidive (soprattutto a carico delle vie respiratorie) (35).

**Raccomandazioni (B, C)**

- Una terapia di almeno un anno con steroidi e immuno-soppressori sembra appropriata nella maggior parte dei casi ma i pro e contro di una prolungata immunosoppressione va valutata caso per caso (B).
- Per la riduzione degli effetti collaterali può essere utile sostituire la ciclofosfamide con azatioprina o, dove la funzione renale lo consente, metotrexate (B).
- Utile l’aggiunta di MMF anche se tuttora i dati a disposizione richiedono ulteriori conferme (C).

### 7.2.3 Gestione delle recidive

Il paziente con vasculite richiede, nel follow-up a lungo termine, controlli a cadenza trimestrale nella ricerca di segni precoci di recidiva. Numerose evidenze indicano che il paziente è suscettibile alla recidiva se gli ANCA ricompaiono dopo la remissione o se il titolo permane elevato (38, 39).

Il trattamento della recidiva dipende dalla gravità e dal tempo intercorso dalla remissione. La scelta del trattamento, quindi, potrà variare da un semplice incremento del dosaggio di corticosteroidi, fino alla ripresa di un secondo ciclo completo di terapia con corticosteroidi e ciclofosfamide.

È di fondamentale importanza distinguere il danno tissutale dovuto alla riattivazione della vasculite da quelli dovuti alla tossicità del trattamento o ad altre noxae. Un utile strumento di valutazione clinica del danno acuto è fornito dal Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) basato su un punteggio in grado di stabilire l’attività della patologia dovuta esclusivamente alla vasculite (40). Questo score può essere utilizzato per monitorare il paziente, valutare la risposta alla terapia e valutare la presenza di recidive.

### 7.2.4 Terapia adiuvante nei casi più severi

Sostanzialmente due forme di terapia adiuvante sono state diffusamente utilizzate nelle glomerulonefriti rapidamente progressive “pauci-immuni” (associate o meno a vasculiti sistemiche): la plasmaferesi e i boli di metilprednisolone (7).

Diversi studi retrospettivi non controllati hanno suggerito un’efficacia della plasmaferesi come terapia adiuvante nelle glomerulonefriti necrotizzanti “pauci-immuni”.

Tali risultati non sono stati confermati in quattro su cinque dei RCTs finora pubblicati (in media da un minimo di sei ad oltre 19 sedute in 4-8 settimane) e l’unico trial che ha dimostrato una superiorità della plasmaferesi sulla terapia tradizionale constava di soli 14 pazienti. Anche una metaanalisi di due studi controllati randomizzati per un totale di 140 pazienti affetti da MPA o CS, di cui 32 con glomerulonefrite, non ha dimostrato una maggior efficacia dell’associazione plasmaferesi più terapia classica rispetto alla sola terapia classica (14, 15, 41-43). In due dei trial sopra menzionati un beneficio è stato dimostrato solo per le forme più severe (dialisi-dipendenti o con creatininemia > 800 µmol/L). Da sottolineare che in nessuno di questi due trial sono stati utilizzati boli endovenosi di metilprednisolone.

In diversi studi, in genere retrospettivi e non controllati, l’aggiunta dei boli di metilprednisolone all’associazione plasmaferesi e i boli cortisonici e gravata di effetti collaterali maggiori (44-52).

In studi non controllati la plasmaferesi e i boli cortisonici si sono dimostrati di pari efficacia. Numerosi gruppi hanno associato entrambe le modalità terapeutiche per cui è impossibile se una delle due sia più efficace.

La plasmaferesi è decisamente più costosa dei boli cortisonici e gravata di effetti collaterali maggiori (44-52).

### 7.2.5 Approcci terapeutici ancora in fase di sperimentazione

Recentemente risultati preliminari promettenti sono stati ottenuti con agenti anti-TNFα, con la deplezione linfocitaria o con farmaci immuno-soppressori alternativi (53-56) che però richiedono ulteriori valutazioni.

**Raccomandazioni (B, C)**

- Nelle forme più severe di glomerulonefrite necrotizzante “pauci-immune” boli e.v. di metilprednisolone (1 bolo da 0.5-1 g per tre giorni consecutivi o a giorni alterni per un totale di tre boli) andrebbero associati all’associazione plasmaferesi e i boli cortisonici (B).
- In caso di mancata risposta può essere giustificato associare un ciclo di plasmaferesi (8-10 sedute in 4-8 settimane basandosi sul titolo degli ANCA e sulla risposta clinica) (C).
Bibliografia

8.1 Introduzione

La crioglobulinemia mista essenziale (CME) è una sindrome caratterizzata clinicamente da vasculite sistemica con porpora, astenia, artralgie e, dal punto di vista laboratoristico, dalla presenza di crioglobuline circolanti, in assenza di malattie sottostanti.

L’analisi immunochimica delle crioglobuline (proteine che precipitano reversibilmente con il freddo) rivela la presenza di almeno due immunoglobuline, un’immunoglobulina in genere monoclonale (IgMk) con attività reumatoide e delle IgG policlonali (crioglobuline di tipo II).

Negli ultimi anni, con l’identificazione del virus C dell’epatite, si è chiarita l’eziologia della stragrande maggioranza (circa il 90% nelle casistiche italiane) dei casi di CME; presenti di essenziali e che ora sono definiti più correttamente HCV-associati.

L’interessamento renale, presente in circa la metà dei casi, è costituito da una glomerulonefrite membranoproliferativa con alcune caratteristiche peculiari quali la presenza di “trombi” endoluminali, una massiva infiltrazione di monociti-macrofagi e depositi glomerulari di crioglobulina in genere monoclonale (IgMk) con attività reumatoide e delle IgG policlonali (crioglobuline di tipo II).

Sezione 8. La terapia della crioglobulinemia mista HCV-associata

8.2 Terapia

8.2.1

Prima della recente scoperta del virus C quale agente eziologico della maggior parte dei casi di CME, i cortisone, spesso in associazione con immunosoppressori (soprattutto ciclofosfamide), erano utilizzati come terapia (di scelta) della glomerulonefrite crioglobulinemica, benché i dati relativi ad una loro efficacia provenissero solo da studi retrospettivi non controllati (1-5).
8.2.2

Nei casi più severi, con sindrome nefritica e/o insufficienza renale acuta o sindrome nefrosica resistente alla terapia, la plasmaferesi (cicli variabili con 3-238 sedute) e/o i boli cortisonici, a volte associati alla ciclofosfamide, si sono dimostrati in studi non controllati efficaci nel migliorare la funzione renale nel 55-87% dei casi (1, 2, 4, 6-10).

8.2.3

La scoperta del virus C quale agente eziologico della CME ha sollevato preoccupazioni sulla possibilità di un aumento della replicazione virale, con conseguente peggioramento dell’epatopatia, indotta dalla terapia cortisone- e immunosoppressiva, rivoluzionando l’approccio terapeutico della CME con l’introduzione dei farmaci antivirali e in particolare dell’interferone alfa. Va comunque sottolineato che non sono disponibili in Letteratura dati sull’argomento.

8.2.4

Sia studi non controllati sia trials controllati randomizzati (RCTs) hanno dimostrato un’efficacia dell’interferone alfa (in genere tre milioni di U x tre volte/settimana per sei mesi), a volte associato a corticosteroidi, nell’indurre un miglioramento delle manifestazioni cliniche (porpora e artralgie) e immunologiche (criocrito) in circa il 60-70% dei pazienti con CM (11-26). In un RCT si è dimostrata anche una significativa riduzione della creatininemia non però della proteinuria (20); in un altro studio non controllato si è invece dimostrata una riduzione della proteinuria senza però un significativo miglioramento della funzione renale (16). In studi non controllati, l’interferone è risultato efficace nell’indurre una remissione clinica, sia in termini di funzione renale sia in termini di riduzione della proteinuria (15, 17, 19, 21, 22, 24).

8.2.5

L’efficacia della terapia con interferone sembra legata alla sua attività antivirale, in quanto il miglioramento clinico si correla alla clearance del virus (20).

8.2.6

La stragrande maggioranza dei pazienti recidiva nel giro di pochi mesi dopo la sospensione del trattamento (20).

8.2.7

Non esistono sufficienti dati in Letteratura sull’utilizzo di altri farmaci antivirali (per es. ribavirina) da soli o in associazione per il trattamento della glomerulonefrite crioglobulinemica (27, 28). È probabile che, in analogia a quanto dimostrato per i pazienti con epatite C senza malattia crioglobulinemica, l’associazione di interferone e ribavirina possa aumentare la percentuale di pazienti “responders”. Similariamente, non esistono dati relativi all’efficacia nei pazienti crioglobulinemicci dei nuovi preparati “pegilati” di interferone.

8.2.8

Casi di glomerulonefrite crioglobulinemica non responsivi alla terapia con interferone hanno apparentemente risposto alla terapia immunosoppressiva senza peggioramento (a breve termine) dell’epatopatia (19, 25).

Raccomandazioni (C)

- Tutti i pazienti con epatite cronica C sono potenziali candidati al trattamento antivirale indipendentemente dalla presenza o meno di crioglobulinemia. Per la terapia dell’epatopatia si rimanda alle linee guida delle Società Scientifiche Epatologiche.
- Nelle forme di glomerulonefrite crioglobulinemica con moderate anomalie urinarie (proteinuria < 1 g/die) senza tendenza evolutiva (funzione renale normale), può essere sufficiente la sola osservazione clinica e/o la terapia necessaria per il controllo delle manifestazioni extra-renali. In particolare va raccomandata una terapia antipertensiva precoce ed intensiva.
- Nelle forme non rapidamente evolutive di glomerulonefrite crioglobulinemica (proteinuria 1-3 g/die) può essere indicato un ciclo di terapia con interferone alfa (3 MU x tre volte a settimana s.c.) di 6-12 mesi, eventualmente associato a ribavirina. Il dosaggio ottimale e la durata della terapia con interferone rimangono comunque ancora da stabilire.
- In alcuni pazienti piccole dosi orali di prednisone o equivalenti (< 15 mg/die) sono necessarie per il controllo delle manifestazioni extra-renali della malattia.
- Nelle forme acute/rapidamente evolutive di glomerulonefrite crioglobulinemica (proteinuria > 1 g/die) può essere indicato un ciclo di terapia con interferone alfa (3 MU x tre volte a settimana s.c.) di 6-12 mesi, eventualmente associato a ribavirina. Il dosaggio ottimale e la durata della terapia con interferone rimangono comunque ancora da stabilire.
- Non esistono dati in Letteratura sull’efficacia di un ciclo con interferone (e/o ribavirina) nel mantenere una remissione clinica così indotta o sulla sua capacità di
evitare eventuali peggioramenti dell’epatopatia.
• In caso di mancata risposta alle terapie sopra riportate, o nella necessità di dover ridurre le dosi di steroidi, può essere indicato un ciclo con ciclofosfamide (C) (1,5–2 mg/kg/die per os per 6-8 settimane oppure 0,5-1 g/m² e.v. ogni 2-4 settimane).

Bibliografia

Sezione 9. La terapia delle nefropatie secondarie a discrasia plasmacellulare

9.1 Definizioni e inquadramento

9.1.1 Discrasia plasmacellulare

Il termine discrasia plasmacellulare comprende un numero di malattie caratterizzate dall’espansione di un singolo clone di plasmacellule e dei loro immediati precursori, le cellule B attivate. Il risultato di questa proliferazione è un’alterazione qualitativa e quantitativa nella sintesi delle immunoglobuline, con produzione di un singolo tipo di immunoglobulina intera e/o frammenti di immunoglobulina, tutti antigenicamente simili (proteina M) (1).

Sono discrasie plasmacellulari: il mieloma multiplo, la gammopatia monoclonale di significato indeterminato, la macroglobulinemia di Waldenstrom, quest’ultima di più raro riscontro nella pratica clinica nefrologica.

9.1.2 Nefropatie secondarie a discrasia plasmacellulare

Le malattie renali osservate in corso di discrasia plasmacellulare possono essere:

a) Direttamente correlate alla discrasia plasmacellulare

- Da infiltrazione linfoplasmacellulare del parenchima renale.

b) Correlate ad alterazioni metaboliche e/o fattori precipitanti

- disidratazione
- ipercalcemia
- uso/abus di FANS
- nefrocalcosi

Raramente si assiste ad una infiltrazione diretta del tessuto renale da parte delle plasmacellule monoclonali mentre le lesioni da escrezione o deposizione di catene leggere sono le nefropatie che più frequentemente complicano il decorso delle discrasie plasmacellulari. Le catene leggere libere monoclonali, in particolare la regione variabile, giocano infatti un ruolo fondamentale nella patogenesi del danno renale (2).

9.2 Amiloidosi AL

Il termine di amiloidosi comprende un gruppo eterogeneo di processi patologici caratterizzati dalla deposizione
extracellulari di materiale proteinaceo fibrillare in vari tessuti ed organi (3). Quando la proteina fibrillare deriva dalla regione variabile della catena leggera, di solito di tipo lambda si parla di amiloidosi AL (4). Le indagini immunoistocheimiche ultrastrutturali rappresentano un elemento chiave nella tipizzazione dei depositi amiloidei.

L’amiloidosi AL può complicare il decorso delle discrasie plasmacellulari, in particolare del mieloma multiplo. Circa il 10-15% dei pazienti affetti da mieloma multiplo presenta amiloidosi AL mentre nel 20% circa dei pazienti con amiloidosi AL si associa il mieloma multiplo. Resta pertanto un 80% di pazienti in cui la malattia viene definita primaria. In realtà la presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, anche se a bassi livelli, è identificabile in oltre il 90% di questi pazienti (5-7). Il quadro renale di presentazione è più spesso quello della sindrome nefrosica presente in oltre il 50% dei casi.

9.2.1 Terapia patogenetica

L’obiettivo terapeutico principale è l’eliminazione del clone plasmacellulare produttore la proteina patogena.

9.2.1.1 Trapianto di cellule staminali

Il tentativo di eradicare il clone mediante chemioterapia ad alte dosi ed autotrasferimento di cellule staminali periferiche si va delineando come la terapia d’elezione nei pazienti con amiloidosi AL candidabili. Nel lavoro di *Comenzo* et al (8) su 25 pazienti trattati, 17 sono sopravvissuti per più di 12 mesi e 11 di questi hanno dimostrato un miglioramento del coinvolgimento di organi legato alla deposizione di amiloide. La soppressione del clone era ottenuta nel 62% dei pazienti. Questa terapia si dimostra quindi efficace, anche se va sottolineata la percentuale di mortalità nei primi 3 mesi post-trapianto dovuta alla tossicità della chemioterapia stessa. Lo studio prima citato riporta una mortalità precoce del 15%, mentre quella descritta da *altri autori raggiiunte* il 43%. Sono considerati fattori prognostici negativi la contemporanea compromissione di più di 2 organi, la presenza di tampone cardiaci, valori elevati di fosfatasi alcalina e un GFR <30 mL/min. È chiaro quindi che questa terapia va riservata a pazienti selezionati (9).

9.2.1.2 Chemioterapia

Meglio documentata è l’esperienza relativa all’impiego di melphalan e prednisona rispetto alla colchicina, farmaco utilizzato nella prevenzione dell’amiloidosi AA da febbre mediterranea (16-19). Il trattamento con melphalan e prednisona consiste di ottenere una risposta terapeutica, in termini di riduzione della proteinuria di almeno il 50%, in circa il 40% dei pazienti con indici funzionali renali normali. Il coinvolgimento cardiaco, poco sensibile al trattamento farmacologico, condiziona pesantemente la prognosi. La sopravvivenza media dei pazienti rispondenti è 89.4 mesi mentre quella dei pazienti non-rispondenti è 14.7 mesi.

9.2.1.3 Altri schemi

Altri schemi di trattamento alchilante non hanno dimostrato sostanziali vantaggi rispetto al trattamento con melphalan e prednisona. In uno studio randomizzato comprendente 101 pazienti, non vi è alcuna differenza in termini di sopravvivenza e di percentuale di risposta tra la terapia standard melphalan e prednisona rispetto a un trattamento combinato con vincristina, carmustina, melphalan e ciclofosamide. Il tempo medio di sopravvivenza è infatti 29 mesi per entrambi i gruppi (20). Una terapia con VAD (vincristina, adriamicina e desametazona) è stata utilizzata in un trial tedesco con risultati promettenti (21) (per dettagli su questo schema terapeutico vedi capitolo della terapia della *Myeloma cast nephropathy*). Nuovi approcci terapeutici prevedono l’uso di desametazona ad alte dosi (40 mg) nei giorni 1-4 ogni 21 giorni per un massimo di otto cicli. Nel lavoro di *Palladini* et al (22) su 35 pazienti trattati, 23 (35%) hanno risposto alla cura in un tempo medio di 4 mesi (2-6) senza significativa tossicità. Questo schema potrebbe essere particolarmente utile quando fosse richiesta una particolare rapidità di risposta. Recentemente la desametazona ad alte dosi è stato combinato con il melphalan con risultati promettenti (miglioramento della funzione degli organi interessati nel 40% dei casi). Sono in fase di studio presso diversi Centri schemi terapeutici che prevedono l’uso di talidomide e chemioterapia tradizionale, immuno terapia e vaccinazioni idiotipiche (per quanto riguarda l’uso della talidomide vedi capitolo della terapia della *Myeloma cast nephropathy*).

Vanno anche segnalati altri trattamenti innovativi che in futuro potrebbero avere un ruolo nella terapia dell’amiloidosi AL. In uno studio pilotata 8 pazienti sono stati trattati con una nuova antraciclinica, la 4'-iodo-4'-deoxidoxorubicina, che sembra interagire con le fibrille di amiloide promuovendone il riassorbimento (23). Cinque di questi pazienti dimostrarono un significativo miglioramento clinico. Il trattamento di altri 14 pazienti ha confermato l’effetto solubilizzante delle fibrille amiloidee esercitato da questo farmaco, ma ne ha anche rivelato i limiti dovuti alla breve durata della risposta (24).
9.2.2 Terapia sintomatica

In una patologia a prognosi così severa, in cui i risultati della chemioterapia vanno ancora ben definiti, è chiaro che la terapia sintomatica assume un ruolo importante. Questa comprende, specie nei pazienti con sindrome nefrosica, una dieta con restrizione sodica e apporto idrico limitato, un attento uso dei diuretici così da evitare una eccessiva contrazione volumetrica ed ipotensione, il trattamento con fattori a tipo vitamina kappa in caso di sindrome emorragica, l’uso di octeotride in caso di diarrea.

9.2.3 Terapia sostitutiva della funzione renale

9.2.3.1 Dialisi

La sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi AL in dialisi è sovrapponibile a quella dei pazienti con la stessa patologia, ma che non richiedono il trattamento dialitico (25-29). Il coinvolgimento cardiaco rappresenta il fattore prognostico che maggiormente influenza la prognosi del paziente amiloidotico in dialisi (28, 29).

Per quanto riguarda la scelta del tipo di trattamento sostitutivo, alcune complicanze come la difficoltà dell'accesso vascolare e l’ipotensione sono verosimilmente più frequenti in emodialisi, mentre l’incidenza delle infezioni batteriche, incluse le peritoniti, non sembra essere aumentata nei pazienti con amiloidosi in CAPD (25, 26). In realtà vi è maggiore esperienza per quanto riguarda i pazienti trattati con emodialisi rispetto a quelli trattati con CAPD e non esistono studi prospettici di confronto.

9.2.3.2 Trapianto

I pazienti con amiloidosi sottoposti a trapianto renale presentano una buona qualità di vita ed una sopravvivenza a 5 anni senza significative differenze per i due tipi di amiloidosi, AA e AL. Va segnalata un’elevata mortalità nei primi 3 mesi post-trapianto per complicanze infettive (31, 32). Dati recenti ottenuti da uno studio condotto su 83 pazienti sottoposti a trapianto renale per amiloidosi hanno comunque mostrato una ridotta sopravvivenza dei pazienti e dell’organo trapiantato a 3 anni rispetto a quello osservato in una popolazione trapiantata di rene per altre cause (33). La recidiva di amiloidosi nell’organo trapiantato si può verificare, ma raramente porta all’insufficienza d’organo, persino dopo 15 anni di follow-up (31).

9.3 Malattia da depositi di catene leggere (light chain deposition disease)

La deposizione tissutale di catene leggere monoclonali, più spesso di tipo kappa (circa nell’80% dei casi), con un aspetto ultrastrutturale puntiforme e granulare, prende il nome di malattia da depositi di catene leggere. Circa nel 60% dei casi la malattia da depositi di catene leggere si associa al mieloma multiplo, talora alla gammapatia monoclonale di significato indeterminato, più raramente alle sindromi linfoproliferative (27).

Nel 15% dei pazienti circa non è identificabile la proteina M (5, 33).

La terapia sembra scarsamente influenzare la malattia per cui la prognosi è solitamente infausta. Questa appare comunque influenzata dal grado di interessamento sistematico della malattia stessa e dalla severità della patologia ematologica di base, qualora sia presente (34-38).

9.3.1 Terapia patogenetica

9.3.1.1 Chemioterapia

Poiché la malattia è comunque causata dalla abnorme produzione di catene leggere da parte di un clone plasmacellulare, la chemioterapia sembra essere il trattamento razionale della malattia da depositi di catene leggere in presenza o meno di discrasia plasmacellulare associata (27).

Lo schema abitualmente impiegato è un trattamento

<table>
<thead>
<tr>
<th>Raccomandazioni (B, C)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Prima di intraprendere qualsiasi tipo di trattamento patogenetico andranno attentamente valutati: età del paziente, performance status, grado di interessamento cardiaco. Pazienti selezionati per età (&lt; 60 anni), funzione cardiaca (frazione di eiezione &gt; 50%), numero di organi coinvolti ((2), funzione renale (GFR &gt; 40 mL/min) possono essere avviati al trapianto di midollo (C).</td>
</tr>
<tr>
<td>• Il trattamento chemioterapico standard prevede melphalan (0.15-0.25 mg/kg/die) e prednisone (0.8-1.5 mg/kg/die) per 4-6 giorni consecutivi da ripetere per almeno 6 cicli con periodi intervallati di 4-6 settimane prima di valutare la risposta terapeutica. Il dosaggio di melphalan va attentamente modulato sulla base del numero di leucociti osservato al nadir del ciclo precedente, tenendo conto del fatto che esistono variazioni nell’assorbimento gastrico di ciascun paziente, anche in considerazione del potenziale interessamento della parete gastrica da parte della sostanza amiloide (B). Nei pazienti con prospettiva di successivo trapianto di cellule staminali periferiche deve comunque essere considerato l’uso del VAD (vedi capitolo della terapia della Myeloma cast nephropathy).</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari
ciclico con melphalan o ciclofosfamide associati a prednisone. Anche schemi che prevedono l’uso di antracicline (VAD, VAMP) possono trovare indicazioni in questa patologia, specie in presenza di insufficienza renale a rapida evoluzione o di pazienti per i quali è prevedibile un successivo trapianto di cellule staminali autologhe (vedi capitolo della terapia della Myeloma cast nephropathy).

Nonostante la chemioterapia possa normalizzare la sintesi di immunoglobuline e migliorare la funzione renale, specie per valori di creatininemia inferiori a 4 mg/dL (39-41), la malattia da catene leggere appare altamente resistente alla terapia (42, 43). Alcune segnalazioni riportano comunque che una chemioterapia protratta, nel topo, possa rimuovere i depositi di immunoglobuline (44, 45) e ciò potrebbe indurre a protrarre la terapia per almeno 12-24 cicli, specie in presenza di importante coinvolgimento extrarenale.

Per quanto riguarda lo schema di chemioterapia da usare, al momento attuale, non ci sono dimostrazioni certe della superiorità di uno rispetto all’altro per cui, nell’ambito di quelli sopra riportati si può usare lo schema con cui si ha più consuetudine.

9.3.1.2 Trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali autologhe o allogene potrebbe forse costituire, attraverso la sostituzione del clone patologico con cloni normali di cellule midollari, il trattamento di elezione di questa malattia. Anche se l’esperienza è ancora molto limitata, recentemente, Royer et al (46) hanno evidenziato in una casistica comprendente 11 pazienti (10 con mieloma multiplo) di cui 9 con malattia da depositi di catene leggere e 2 con malattia da depositi di catene leggere e pesanti (9 con insufficiente renale e 7 anche con interessamento extrarenale), che un trapianto di cellule staminali autologhe effettuato dopo una chemioterapia o una chemio-radioterapia, comportava buoni risultati in termini di riduzione della proteina monoclonale (osservata in tutti i pazienti con remissione completa in 3 casi) e di regressione dei danni renali (la funzione renale migliorava in 4 pazienti e la sindrome nefrosica regrediva nei 3 pazienti in cui era presente all’inizio) e di quelli extrarenali (cardiaci, epatici, neurologici).

9.3.2 Terapia sostitutiva della funzione renale

9.3.2.1 Dialisi

Il trattamento dialitico cronico viene utilizzato nei pazienti con malattia da depositi di catene leggere. Sono descritte sopravvivenze in dialisi anche superiori ai 9 anni (27).

9.3.2.2 Trapianto

Le casistiche di pazienti affetti da malattia da depositi di catene leggere, portatori di trapianto renale si stanno ampliando con buoni risultati. Le sopravvivenze riportate variano da 3 a 114 mesi (33, 34, 47).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Raccomandazioni</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Per i pazienti con mieloma multiplo, vedi il trattamento del mieloma multiplo.</td>
</tr>
<tr>
<td>Per i pazienti senza evidenza di mieloma multiplo, è giustificato un tentativo terapeutico sempre secondo lo schema di trattamento del mieloma multiplo (C).</td>
</tr>
<tr>
<td>La terapia va comunque prolungata nel tempo (C).</td>
</tr>
</tbody>
</table>

9.4 Nefropatia da mieloma (myeloma cast nephropathy)

Rappresenta la forma più tipica e frequente di danno renale da discrasia plasmacellulare e si associa costantemente al mieloma multiplo.

Il ruolo delle catene leggere nella patogenesi della nefropatia da mieloma è fondamentale, come suggerito dalla stretta relazione tra proteinuria di Bence-Jones e interessamento renale. Le catene leggere agirebbero con un meccanismo di tossicità diretta o di precipitazione intratubulare. Alcune ancora non identificate caratteristiche fisico-chimiche (punto isoelettrico, glicosilazione, grado di polimerizzazione ecc.) giustificano verosimilmente la variabilità nel potenziale nefrotossico (27).

Contribuiscono al danno renale anche alcune caratteristiche dell’ospite: uno stato di disidratazione, di ipercalceemia, l’uso di farmaci nefrotossici, complicanze infettive (7, 40, 43, 48-50).

Oltre il 50% dei pazienti con mieloma multiplo presenta segni di coinvolgimento renale durante il decorso della malattia (7). Due sono i principali quadri clinici di presentazione:

- Insufficienza renale lentamente progressiva (30-50% dei casi).
- Insufficienza renale acuta o rapidamente progressiva (8-20% dei casi) che si può sviluppare in un paziente con funzione renale normale oppure può complicare il decorso di una insufficienza renale cronica preesistente (2, 51, 52).

9.4.1 Terapia patogenetica

9.4.1.1 Chemioterapia

L’introduzione degli agenti alchilanti negli anni ‘60, in particolare l’associazione melphalan-prednisone, ha nettamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da mieloma multiplo, che è passata da 7 mesi a più di 2 anni (53). Risultati sovrappponibili sono stati ottenuti con lo schema ciclofosfamide-prednisone (54, 55).

Dal 1970, l’impiego di nuovi farmaci come le antracicline...
ne e le nitrossuree, ha portato alla formulazione di nuovi protocolli polichemioterapici nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con la terapia convenzionale, melphalan-prednisona (53). Numerosi sono i protocolli utilizzati con diversi chemioterapici variamente associati (VAD: Vincristina, Adriamicina Desametazione; ABCM: Adriamicina, Carmustina, Ciclofosfamide; VMCP: Vincristina, Melphalan, Ciclofosfamide, Prednisona). In tutte le più ampie e recenti meta-analisi (56-58), tuttavia, non sono emerse differenze significative in termini di risposta alla terapia (50% circa dei pazienti) e sopravvenienza del paziente stesso (29 mesi), tra polichemioterapia e terapia convenzionale. I cicli polichemioterapici sono quindi da riservare ai pazienti resistenti al melphalan-prednisona. Una terapia con VAD (sia nella modalità standard che in quella di infusione rapida) per la rapidità della sua azione sulla massa tumorale, per il fatto che i farmaci utilizzati non vengono eliminati per via renale e per il fatto che essi non alterano le cellule staminali emopoietiche, può essere considerato una scelta opportuna nei pazienti con insufficienza renale e che possono essere candidati ad un successivo trapianto autologo di cellule staminali. D’altro canto lo schema con melphalan e prednisona è certamente più comodo e meno costoso e può rappresentare il trattamento di scelta nei pazienti con funzione renale normale e non avviabili ad un programma di trapianto di cellule staminali.

9.4.1.2 Trapianto di cellule staminali

I limiti della chemioterapia hanno chiaramente contribuito ad orientare l’attenzione verso nuove strategie terapeutiche come il trapianto di midollo, allogenico o autologo, una volta indotta la remissione. Il numero dei pazienti trattati e la durata del follow-up si va progressivamente estendendo (53, 59). Non c’è dubbio, comunque, che questa ipotesi terapeutica sia molto attirante e la sua applicazione in aumento sostanziale.

9.4.1.3 La talidomide

È opportuno segnalare anche che studi recenti hanno dimostrato che la talidomide è un inibitore dell’angiogenesi e della sintesi del tumor necrosis factor e, nel 1998, al Congresso dell’American Society of Hematology sono stati presentati i risultati di uno studio comprendente 89 pazienti con mieloma avanzato, resistenti a terapie multiple e al trapianto di midollo a cui è stata somministrata una dose quotidiana di 200-800 mg di questo farmaco. Lo studio ha dimostrato una riduzione della immunoglobulina monoclonale superiore al 50% nel 20% dei pazienti trattati ed una risposta inferiore nel 14% dei casi. Altri studi controllati hanno dimostrato l’efficacia della talidomide in circa il 30% dei pazienti affetti da mieloma refrattario (60-63). Usualmente la terapia inizia con 200 mg di farmaco per os alla sera aumentando settimanalmente il dosaggio fino a raggiungere la massima tolleranza. La dose abitualmente tollerata dai pazienti è 150-400 mg/die. Gli effetti collaterali indesiderati, presenti soprattutto ai dosaggi più elevati, sono di tipo generale, neurologico e gastrointestinale. È possibile che l’associazione con cicli con desametazione possa aumentare ulteriormente le risposte favorevoli (64). Ad oggi la talidomide può rappresentare un farmaco utile nel trattamento del mieloma nei casi in cui la malattia sia risultata resistente ad altri tipi di terapia.

9.4.2 Terapia sintomatica

Le manovre sintomatiche comprendono la correzione della disidratazione e dell’acidosi, come pure il trattamento dell’ipercalcemia, delle infezioni e dell’iperuricemia. La disidratazione è costantemente presente in questi pazienti e il ripristino di un corretto bilancio idrico è prioritario: 1-2 litri di soluzione salina nelle prime 2-4 ore e poi una ulteriore infusione di 2-4 litri con le opportune quantità di potassio e di bicarbonato (27). Va ricordato che una rigorosa reidratazione e l’uso di mezzi di contrasto non-ionici, a bassa osmolarità, minimizzano il rischio di insufficienza renale da mezzo di contrasto (27) che, di per sé, è comunque bassa in assenza di stati di disidratazione o di cosomministrazione di farmaci nefrotossici. In genere, gli aminoglicosidi e gli antinfiammatori non-steroidi dovrebbero essere evitati. L’alcalinizzazione delle urine può prevenire o migliorare l’insufficienza renale nel rene con mieloma (65). Nell’uomo non esistono trials adeguati, tuttavia l’alcalinizzazione delle urine viene consigliata (66).

L’iperuricemia deve essere trattata con allopurinolo o, in caso di valori particolarmente elevati (> 12 mg/dL), con ossido di urato endovenoso (27).

L’iperuricemia fino a valori di 12 mg/dL è spesso trattata con successo con la sola chemioterapia oltre alla reidratazione. Valori al di sopra di 12 mg/dL sono da considerarsi emergenze. La furosemide, al dosaggio di 20-80 mg endovenosi ogni 6 ore, associata alla somministrazione di adeguata quantità di liquidi e di elettroliti per evitare la deplezione del volume extracellulare, incrementa l’escrezione di calcio (67), mentre l’uso contemporaneo di difosfonati inibisce l’attività osteoclastica (68). I bifosfonati sembrano essere efficaci nel ridurre l’incidenza di fratture spontanee anche nei pazienti che non hanno localizzazioni ossee (69).

9.4.3 Terapia dell’insufficienza renale

Il coinvolgimento del rene nei pazienti affetti da mieloma multiplo peggiora nettamente la prognosi dimezzandone la sopravvenienza media (da 25-30 mesi per la popolazione con mieloma e normofunzione renale a 6-12 mesi per la popolazione con mieloma ed insufficienza renale).
9.4.3.1 Terapia della fase acuta

In oltre il 50% dei pazienti con insufficienza renale acuta, il recupero della funzione renale può essere ottenuto dalle sole manovre sperimentali, facendo in modo che, per pazienti non responder con insufficienza renale severa, è stato proposto di associare alla chemioterapia o dall'impiego della plasmaferesi. Tale trattamento sembra migliorare l'evoluzione della nefropatia da mieloma e la sopravvivenza del paziente. Simili risultati sono noti per altri studi pubblicati in letteratura, anche se non randomizzati (72).

Le infezioni sono il maggior rischio per i pazienti con mieloma, soprattutto nei primi 2 mesi dall'inizio della chemioterapia (73). Il rischio è aumentato in presenza di insufficienza renale (74). Di conseguenza, nella fase acuta, è preferibile l'emodialisi qualora si veda la necessità del trattamento sostitutivo. Per i pazienti in cui la dialisi peritoneale sembra più appropriata come terapia cronica, è consigliabile l'inizio di tale metodica dopo 2 mesi dall'inizio della chemioterapia o dalla risoluzione della complicanza infettiva.

9.4.3.2 Dialisi

Il 10-15% dei pazienti con mieloma multiplo raggiunge l'insufficienza renale cronica e richiede il trattamento sostitutivo (27). La sopravvivenza in dialisi è correlata alla frequenza e alla severità delle complicanze, in particolare le infezioni e le problematiche cardio-vascolari.

I criteri che guidano la scelta tra dialisi peritoneale ed emodialisi sono gli stessi che vengono applicati abitualmente per pazienti con nefropatia glomerulare. La sopravvivenza media in dialisi peritoneale sembra più appropriata come terapia cronica, è consigliabile l'inizio di tale metodica dopo 2 mesi dall'inizio della chemioterapia o dalla risoluzione della complicanza infettiva.

9.4.3.3 Trapianto


<table>
<thead>
<tr>
<th>Raccomandazioni (A, C)</th>
</tr>
</thead>
</table>
| La terapia convenzionale (melphalan 0.2 mg/kg e predmisona 1.5 mg/kg per 4 giorni ogni mese) induce la remissione del mieloma in circa la metà dei pazienti. Il melphalan resta il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento del mieloma. La sua molecolarizzazione in caso di deficit funzionale renale non è da tutti condivisa; si consiglia comunque la riduzione del dosaggio nel suo sviluppo (A).
| Altri schemi terapeutici, in particolare il VAD, sia nella modalità VAD standard (vincristina 0.4 mg/die e adriamicina 9 mg/mq/die in infusione continua per 4 giorni più desametazione 40 mg/die per os per gli stessi 4 giorni ogni 4 settimane), che nella modalità ad infusione rapida (vincristina 0.4 mg/die e adria- micina 9 mg/mq/die in infusione endovenosa della durata di 30 minuti ogni giorno per 4 giorni più desametazione 40 mg/die per os per gli stessi 4 giorni ogni 4 settimane), possono essere presi in considerazione; in caso di intolleranza o di non-risposta. Al VAD va associata una profilassi fungostatica, antibiotica e anti H2.
| La chemioterapia ad alte dosi e il trapianto autologo di midollo sono indicati in pazienti selezionati per età, condizioni di performance e funzione renale conservata (C). Tutte le misure sintomatiche, per quanto non sempre supportate da studi randomizzati, hanno indubbiamente contribuito a migliorare l'andamento della nefropatia (C).
| L'uso della plasmaferesi sembra giustificato nei pazienti con severa insufficienza renale acuta. Si raccomandano almeno 5 sedute con scambi di circa 4 litri utilizzando albumina come liquido di sostituzione (C). |

Bibliografia