

Sindrome nefrosica a lesioni minime

E. Imbasciati, M. Farina

Servizio di Nefrologia, Ospedale di Lodi, Lodi

Minimal changes nephrotic syndrome

Minimal changes glomerulopathy (MCG) is the most common cause of nephrotic syndrome in children, accounting for 80-90 percent of pediatric series and for 20-25 percent of adult patients. The likelihood of MCG is even higher in children under the age of 6. More than 90 percent of children with MCG are responsive to steroid treatment, therefore it is common practice to treat all children with nephrotic syndrome with steroids, presuming the diagnosis of MCG in all responders and performing renal biopsy only in steroid-resistant patients. In adults the diagnosis of MCG is generally made by renal biopsy. Immunofluorescence and ultrastructural investigations are critical to identify MCG. Mild mesangial proliferation and IgM deposits can be seen as markers of more severe disease, but do not justify a separate clinicopathologic entity. Large glomeruli and detachment of podocytes from basement membrane may be a harbinger of later development of focal and segmental glomerulosclerosis. Corticosteroids are the treatment of choice MCG both in children and adults. While most children are responsive within 4 weeks and almost all within 8 weeks, 30-35 percent of adult patients require up to 16 weeks of full doses of steroids to achieve remission. Therefore steroid treatment in adults should be prolonged beyond 8 weeks before considering the patient as steroid resistant. For patients with multiple relapses and for steroid-dependent patients a short course (8 weeks) of cyclophosphamide or chlorambucil can be useful to prolong remission and avoid severe side effects of steroids. Alternatively, and in patients who relapse after cytotoxic treatment, cyclosporin A given for 6 months at the dosage of 5 mg/kg/day and for a further 6 months in slowly tapering doses may prevent relapses, allowing long periods free from the risk of steroid toxicity. A course of cyclosporin can be tried also in steroid-resistant nephrotic patients; however caution should be used to recognize and avoid cyclosporin nephrotoxicity. (Giorn It Nefrol 2000; 17: 69-81)

KEY WORDS: Nephrotic syndrome, Minimal glomerular changes, Cyclosporin A

PAROLE CHIAVE: Sindrome nefrosica, Lesioni glomerulari minime, Ciclosporina A

Presentazione del caso

Uomo di anni 55 inviato per insufficienza renale e proteinuria. Assenza di familiarità per nefropatie, da 10 anni in trattamento con beta-bloccanti e calcio-antagonisti per ipertensione arteriosa. Quattro mesi prima della nostra osservazione ricovero in reparto cardiologico per infarto miocardico non q laterale trattato con rTPA. In questa occasione funzione renale nella norma e assenza di anomalie urinarie. Un successivo test ergometrico dimostra segni di ischemia. Viene eseguita coronarografia che dimostra occlusione del ramo diagonale. Viene eseguita coronaroplastica percutanea e successivamente impianto di stent sullo stesso vaso per recidiva della stenosi. Viene instaurato trattamento con ticlopidina. Dopo 20 giorni

dalla manovra comparsa di edemi e dolori addominali. Pressione arteriosa 140/80 mmHg. Viene riscontrata una sindrome nefrosica conclamata (proteinuria 20 g/24h) e insufficienza renale in aggravamento (creatininemia da 1.9 mg/dl a 3.1 mg/dl). Colesterolemia totale 360 mg/dl, complemento (C3, C4) nella norma. ANA, aDNA, anticardiolipina, fattore reumatoide negativi, crioglobuline assenti. All'esame ecografico epatomegalia steatosica senza lesioni focali, vie biliari non dilatate in colecistectomizzato, milza, pancreas e reni nella norma. Clisma opaco negativo.

Eseguiva una biopsia renale percutanea che dimostrava materiale corticale contenente 19 glomeruli (di cui 2 ialini) senza alterazioni significative del flocculo, lieve fibrosi interstiziale, epitelio tubulare vacuolizzato, lieve ialinosi

intimale in alcune arteriole; in un'arteriola immagine a losanga suggestiva di piccolo cristallo di colesterolo. All'immunofluorescenza tenui depositi di IgM finemente granulari in sede mesangiale, C3 sulle pareti vascolari. In microscopia elettronica debole espansione mesangiale senza ipercellularità. Il reperto più significativo è costituito dalla fusione dei processi pedicillari (Fig. 1). Non depositi osmiofili. Viene posta diagnosi di sindrome nefrosica a lesioni minime. Il paziente ha quindi iniziato uno schema di terapia steroidea con prednisone 1 mg/kg/die (70 mg). Dopo 4 settimane riduzione della proteinuria a 1.5 g/24h, quindi lo steroide viene ridotto a 1 mg/kg a giorni alterni. Dopo 8 settimane il paziente è in remissione completa (proteinuria 0.3 g/24h) con funzione renale normalizzata. Il prednisone viene ridotto gradualmente fino a sospensione in altre 4 settimane.

Dopo 20 giorni dalla sospensione nuova comparsa di edemi e riscontro di proteinuria (28 g/24 h) (1^a recidiva). Vengono quindi ripristinati il trattamento steroideo con lo stesso protocollo (prednisone 1 mg/kg/die) e la terapia diuretica. Dopo 2 settimane viene ricoverato per diabete steroideo che necessita di trattamento insulinico. La proteinuria risultava assente, pertanto il prednisone è stato somministrato a giorni alterni. Obiettivamente non vi erano edemi, l'ipertensione era ben controllata, ma vi era micosi orale (qualche colonia sul palato molle); le glicemie sono state discretamente controllate con insulina (42 UI/die). Dopo 6 settimane di trattamento a giorni alterni lo steroide è stato gradualmente diminuito fino alla sospensione in altre 4 settimane. Dopo sospensione nuova recidiva. Visti gli effetti collaterali degli steroidi (diabete, obesità, facies lunare), veniva intrapreso un trattamento con 3 boli di metilprednisolone da 1 g seguiti da prednisone 0.5 mg/kg (35 mg/die) e ciclofosfamide 2 mg/kg. Dopo 3 settimane il paziente era in remissione completa e lo steroide veniva gradualmente ridotto. La ciclofosfamide veniva sospesa dopo 8 settimane. Il diabete era regredito. Dopo 5 mesi dalla sospensione della ciclofosfamide si osservava una terza recidiva, che veniva nuovamente trattata con boli di metilprednisolone seguiti da prednisone 0.5 mg/kg/die e da ciclosporina (Neoral) alla dose di 4 mg/kg/die. Dopo 2 settimane il paziente era in remissione, mentre si osservava un incremento della creatinemia che suggeriva la riduzione della ciclosporina a 3 mg/kg/die. Lo steroide veniva completamente sospeso dopo 3 mesi e il paziente rimaneva in remissione stabilizzata con ciclosporina alla dose di 2.5 mg/kg/die. Dopo 18 mesi si iniziava una lenta riduzione della ciclosporina che veniva definitivamente sospesa dopo 24 mesi. Il paziente è tuttora in remissione a 6 mesi dalla sospensione della ciclosporina.

La storia clinica del paziente è quella di un soggetto adulto che sviluppa una sindrome nefrosica in concomitanza con eventi relativi ad una malattia coronarica. Il quadro istologico riscontrato alla biopsia renale risponde alle caratteristiche di una glomerulopatia a lesioni minime

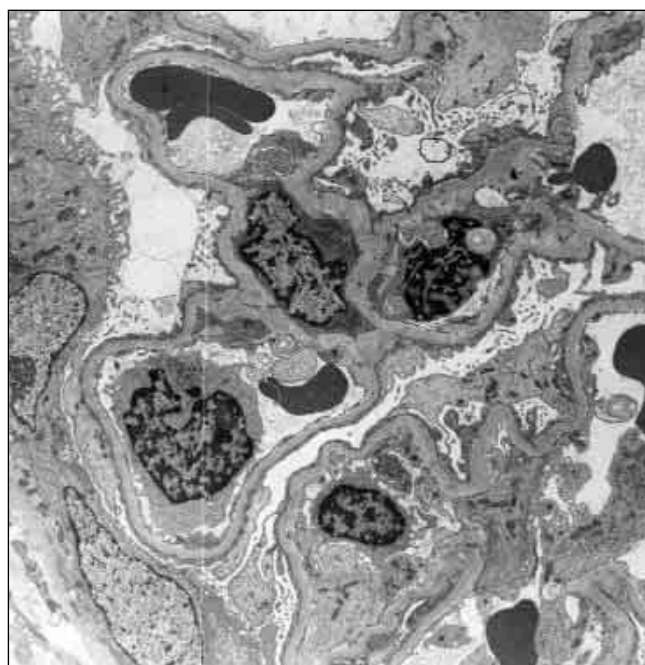


Fig 1 - Immagine al microscopio elettronico di un gruppo di anse glomerulari. Si nota una diffusa fusione dei processi pedicillari e minime alterazioni delle membrane basali e del mesangio (x70.000).

(GLM) confermata dallo studio ultrastrutturale e dalla immunofluorescenza sostanzialmente negativa, considerando compatibile con la diagnosi di GLM la presenza di scarsi depositi di IgM nei glomeruli. La malattia è da ritenersi primitiva, non essendovi elementi suggestivi di un linfoma o di altre condizioni patologiche o di farmaci conosciuti per una possibile associazione con una GLM (1). La procedura di correzione della stenosi coronarica con angioplastica non sembra avere alcun rapporto con l'insorgenza della sindrome nefrosica, tuttavia può aver influito sul deficit di funzione renale riscontrato all'esordio, attraverso un processo di microembolia colesterolica, come dimostra il reperto di una occlusione di una arteriola renale da parte di un cristallo di colesterina. È tuttavia probabile che il fenomeno microembolico sia stato molto limitato, vista l'assenza di manifestazioni cliniche e visto il rapido miglioramento della funzione renale.

Il decorso di questo caso è stato caratterizzato da una remissione parziale dopo 4 settimane e completa dopo 8 settimane di trattamento steroideo con un protocollo standard (1 mg/kg/die per 4 settimane, quindi 1 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane). Questo comportamento rientra nello standard di risposta dell'adulto. È noto che negli adulti con GLM la risposta agli steroidi è più rapida rispetto ai bambini. I dati dell'International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) (2) dimostrano che il 93.1 % dei bambini con GLM è in remissione dopo 8 settimane di trattamento standard (v oltre) e di questi defi-

niti responders il 93.8% ha risposto dopo 4 settimane. I bambini sotto i 6 anni hanno quote di responders superiori ai bambini oltre i 6 anni (2). Gli studi nell'adulto dimostrano che meno della metà dei pazienti risponde dopo 4 settimane e solo il 60-70 % dei casi risponde dopo 8 settimane di trattamento (3-6).

Nel successivo follow-up il paziente ha sviluppato due recidive in 8 mesi, insorgenti alla sospensione del trattamento e responsive a nuovi cicli di corticosteroidi, manifestando tuttavia un diabete steroideo che ha richiesto l'uso di insulina. Considerando il rischio coronarico del paziente si è ritenuto opportuno, da un lato, usare schemi di trattamento steroideo che possono ridurre l'incidenza di effetti collaterali, come l'uso di boli di metilprednisolone e.v. seguiti da prednisone orale a dosi medio-basse (7), dall'altro ricorrendo a farmaci alternativi agli steroidi. Un ciclo di 7 settimane con ciclofosfamide aveva consentito di prolungare di poco tempo la durata della remissione (5 mesi), quindi all'insorgere di una nuova recidiva il paziente veniva nuovamente trattato con boli di metilprednisolone, seguiti da prednisone a basso dosaggio e ciclosporina alla dose di 4 mg/kg. Gli steroidi sono stati totalmente sospesi dopo 3 mesi e il paziente si è mantenuto in remissione con sola ciclosporina che è stata ben tollerata per 24 mesi, quindi sospesa gradualmente senza recidiva.

Approccio diagnostico della GLM

La glomerulopatia a lesioni minime (GLM) è la causa più frequente di sindrome nefrosica nel bambino, rappresentando il 90% dei soggetti con età inferiore a 7 anni e il 50% dei bambini più grandi sottoposti a biopsia renale (8). Nell'adulto rende conto del 20-30% dei casi di sindrome nefrosica (9). Per questo motivo mentre nell'adulto l'iter diagnostico della sindrome nefrosica prevede generalmente l'accertamento bioptico, nel bambino è prassi consolidata procedere al trattamento steroideo senza una diagnosi morfologica tenendo conto che oltre il 90% dei bambini con GLM risponde agli steroidi. La diagnosi presuntiva di GLM può essere rafforzata da alcuni dati clinici come l'assenza di microematuria e di ipertensione e la selettività della proteinuria, tuttavia l'aspetto più rilevante per la prognosi è la risposta allo steroide, e pertanto l'indagine bioptica non è necessaria per le decisioni terapeutiche, ma va riservata ai casi steroide-resistenti. Anche per il trattamento delle ricadute non è necessaria una diagnosi istologica, non essendovi correlazione tra quadro istologico e risposta alla ciclofosfamide (10).

Nell'adulto gli elementi clinici e laboratoristici sono poco affidabili per ottenere una buona probabilità di previsione del quadro istologico e possono essere presenti forme come l'amiloidosi che non avrebbero alcun giovamento da un tentativo di trattamento steroideo. Inoltre è difficile proporre come nel bambino una limitazione del-

l'indagine bioptica ai casi steroide resistenti essendo improponibile nell'adulto il termine di 8 settimane e potrebbe essere rischioso prolungare il trattamento oltre questo termine senza avere indicatori di una risposta tardiva. Pertanto la biopsia renale è indispensabile per la gestione del paziente con sindrome nefrosica.

Definizione di GLM e varianti morfologiche

Il termine deriva dall'aspetto dei glomeruli in microscopia ottica, tuttavia può essere compatibile con tale diagnosi il riscontro di un lieve aumento della matrice e delle cellule mesangiali e la presenza di lievi depositi di IgM nel mesangio o sulle anse. Per la diagnosi di GLM è importante l'indagine in microscopia elettronica che dimostra la fusione dei processi pedicellari e la microvillosità delle superfici esterne dei podociti. Queste alterazioni pur essendo aspecifiche sono suggestive di GLM in assenza di altri reperti maggiori. Le membrane basali sono normali o presentano lievi alterazioni sul versante interno. In alcuni casi le alterazioni mesangiali sono più consistenti e alcuni autori ritengono che queste caratteristiche siano indicative di entità clinico patologiche differenti rispetto alla GLM (11). Una proliferazione mesangiale diffusa secondo alcuni autori si associa ad una maggiore incidenza di resistenza agli steroidi e di progressione verso l'uremia (12). Altri studi non hanno confermato questo dato (8,13). In alcuni casi è stata documentata in biopsie ripetute un'evoluzione della proliferazione mesangiale verso la glomerulosclerosi focale (12). Anche la presenza di importanti depositi di IgM associati a depositi elettrondensi nel mesangio, viene considerata come il marker di una glomerulopatia distinta e denominata "IgM nephropathy" (14). La prognosi di questi pazienti in alcune casistiche sembra essere più severa (15), ma altri autori non hanno riscontrato un diverso comportamento di questi casi rispetto alla GLM senza immunodepositi (16,17). Queste forme potrebbero essere le varianti di un'unica malattia nella quale alcuni soggetti sviluppano una maggiore alterazione della funzione mesangiale con tendenza a intrappolare macromolecole (16).

Più complessa è la relazione fra la GLM e la glomerulosclerosi focale (GSF). Quest'ultima forma si associa ad un'evoluzione più sfavorevole essendo caratterizzata da una frequente steroide-resistenza ed evoluzione verso l'uremia. Tuttavia diversi elementi fanno ritenere che esista una connessione tra la GLM e la GSF che sarebbero gli estremi dello spettro di un'unica malattia:

a) La possibilità di ricondurre entrambe le forme ad un disturbo del sistema immunitario tale da produrre uno o più fattori circolanti che inducono un'aumentata permeabilità glomerulare alle proteine (18). A questi fattori viene ricondotta la recidiva di sindrome nefrosica nei soggetti

affetti da glomerulosclerosi focale sottoposti a trapianto renale (19, 20). La controparte di questo fenomeno è data dal caso fortuito di un trapianto di un rene tratto da un paziente affetto da GLM in soggetto uremico per malattia non glomerulare che ha avuto un decorso favorevole senza proteinuria (21). La correlazione tra la produzione di tali fattori e il sistema linfocitario è data dall'identificazione di una sostanza permeabilizzante glomerulare prodotta da un T cell ibridoma ottenuto da cellule T isolate in un paziente affetto da GLM in fase di acuzie (22). Non è ancora stabilito se i pazienti con lesioni minime sviluppino gli stessi fattori circolanti osservati nei pazienti con GSF. Grande interesse rivestono le ricerche che mirano a identificare il fattore responsabile della recidiva nel trapianto anche per le implicazioni terapeutiche (23, 24).

b) La possibilità di ottenere una remissione completa o parziale in una consistente quota di soggetti con GSF trattati con cicli prolungati di steroidi o con citostatici. La risposta alla terapia costituisce quindi l'elemento discriminante per la prognosi del paziente essendo eccezionali sia nel bambino che nell'adulto i casi di evoluzione verso l'uremia sensibili agli steroidi.

c) Le osservazioni di transizione da una GLM a una GSF (12). In questi casi tuttavia è sempre possibile che la lesione sclerosante non sia stata riconosciuta nel frammento biotico a causa del campionamento dei glomeruli. In tal senso può essere utile ricercare caratteristiche morfologiche predittive di un'evoluitività verso la sclerosi focale come le dimensioni dei glomeruli (25) o le alterazioni ultrastrutturali dei podociti, quali il distacco dalla membrana basale e la vacuolizzazione del citoplasma (26). L'impostazione unitaria di queste forme istologiche rende ragione del termine di "Sindrome nefrosica idiopatica" utilizzato per ricomprendere in un unico complesso diverse entità (1). Tuttavia sul piano clinico rimane utile almeno nell'adulto differenziare queste forme in vista di una migliore impostazione della terapia del paziente.

Approccio terapeutico generale

La terapia steroidea è la base del trattamento iniziale, tuttavia occorre ricordare che sono possibili remissioni spontanee (27), pertanto è opportuno iniziare il trattamento steroideo dopo un periodo di osservazione di 1-2 settimane. Periodi più lunghi potrebbero essere rischiosi, soprattutto nei casi con grave sindrome nefrosica che di per sé è causa di complicazioni che possono essere anche gravi come gli eventi trombo-embolici. I diuretici debbono essere utilizzati con cautela per il rischio di squilibri elettrolitici e di un'eccessiva contrazione del volume ematico. L'emoconcentrazione può favorire fenomeni tromboembolici per i quali esiste una predisposizione legata alla ipercoagulabilità della sindrome nefrosica. Gli anticoagulanti e gli antiaggreganti piastrinici possono essere utilizzati nei soggetti con precedenti tromboembolici o nei

pazienti con alterazioni importanti di markers laboratoristici di ipercoagulabilità (antitrombina III, iperfibrinogenemia). Agenti ipolipemizzanti come le statine sono indicati nei casi in cui lo stato nefrosico si protrae nel tempo. Calcio e vitamina D sono utili per prevenire una osteopatia da steroidi.

Trattamento steroideo iniziale

Gli schemi di trattamento del primo episodio sono ben codificati tuttavia sono possibili alcune opzioni differenti. 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 (ISKDC) (2,8,28-30) e l'Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) (31, 32). Il trattamento standard originariamente utilizzato negli studi ISKDC comprendeva prednisone 60 mg/m²/die per 4 settimane in dosi giornaliere refratte (28, 29). Successivamente si è convenuto per una maggiore tollerabilità ed efficacia della dose unica (33). 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 (31) in cui veniva dimostrato che il trattamento intermittente era meno efficace del trattamento a giorni alterni a parità di dose totale di steroide. Pertanto il regime steroideo di riferimento per il bambino prevede l'uso di prednisone *per os* 60 mg/m²/die (massimo 80 mg) in dose unica mattutina per 4 settimane quindi (in presenza di risposta) 40 mg/m² (massimo 60 mg) ogni 48 h per 4 settimane. Trattamenti più brevi (60 mg/m²/die fino a scomparsa della proteinuria, seguiti da 40 mg/m²/48h fino a normalizzazione dell'albuminemia) si accompagnano ad una minore durata della remissione (32, 34), mentre regimi più lunghi (da 3 a 6 mesi) sono associati ad una minore incidenza di recidive nei 12 mesi successivi rispetto al trattamento standard (35, 36).

Gli schemi di trattamento steroideo utilizzati nell'adulto sono disomogenei e spesso mal definiti (3-6). Il regime più frequentemente riportato comprende prednisone 1 mg/kg/die, dose singola fino a una settimana dopo la remissione nei soggetti responsivi (per i non responders v. oltre), quindi 1 mg/kg a giorni alterni per 4 settimane quindi riduzione graduale fino a 3-6 mesi di trattamento complessivo. Nell'anziano è opportuno usare regimi meno prolungati e dosaggi minori in ragione della minore incidenza di recidive e della maggiore tossicità (37).

Regimi steroidei alternativi. a) Boli e.v. seguiti da steroidi orali. Alcuni autori (7) 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 prednisone

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 (6) (2 mg/kg a giorni alterni fino a remissione quindi in dosi scalari), e nella GSF dell'anziano (38) (1-1.6 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi). È probabile che con questo regime si possano ottenere minori effetti collaterali, ma mancano studi controllati.

Quando definire steroido-resistente un paziente affetto da GLM?

È una questione non indifferente in quanto in presenza di una steroido-resistenza si tende ad abbandonare ogni tentativo terapeutico e a considerare il paziente destinato ad un'evoluzione progressiva. Questa concezione va rivista in modo critico sia perché la definizione di steroido-resistenza è arbitraria, sia perché una quota consistente di soggetti definiti steroido-resistenti può avere un decorso favorevole a lungo termine. 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 (2). Pertanto appare giustificato nei bambini considerare valido il termine di 8 settimane per giudicare la risposta allo steroide, tuttavia se si usa il trattamento standard ISKDC e non si ha risposta alla 4^a settimana occorre protrarre il regime a dosaggio quotidiano. Negli adulti con GLM una soglia di steroido-resistenza di 8 settimane escluderebbe il 30-40% dei pazienti sensibili a trattamenti più prolungati (3-6) e pertanto si suggerisce di considerare steroido resistenti i soggetti che non rispondono ad un trattamento con dosaggio steroideo pieno (prednisone 1 mg/kg/die) dopo 12-16 settimane (1, 37). Questa attitudine espone i pazienti al rischio di gravi effetti tossici da steroidi (Tab. I). Occorrerà quindi valutare attentamente in ogni singolo caso il rapporto rischio/beneficio di una terapia protratta con steroidi ad alte dosi ed eventualmente iniziare la riduzione del dosaggio in presenza di una risposta parziale. Per quanto concerne la prognosi a lungo termine dei soggetti con GLM steroido-resistenti si segnala l'esperienza dell'ISKDC in cui solo il 21% dei soggetti giudicati resistenti alla 8^a settimana ha sviluppato insufficienza renale terminale nel follow-up a lungo termine (39). Nelle casistiche degli adulti sono rari i casi di GLM che vanno incontro all'uremia (1).

Trattamento delle recidive

Gran parte dei soggetti che rispondono inizialmente agli steroidi vanno incontro a recidive. L'incidenza di recidive è maggiore nel bambino che nell'adulto e la gran parte dei soggetti recidivanti mantengono la sensibilità agli steroidi (1). Pertanto la terapia steroidea rimane il trattamento d'elezione delle recidive. Il regime standard previsto

dall'ISKDC per le recidive comprende prednisone 60 mg/m²/die fino a risposta e per 3 giorni dopo la remissione, quindi 40 mg/m²/48h per 4 settimane. Regimi più lunghi si associano ad una maggior durata della remissione (29). Nell'adulto, per quanto non vi sia un regime codificato è proponibile un trattamento con prednisone 1 mg/kg/die fino a una settimana dopo la remissione e quindi una terapia a giorni alterni per un periodo analogo a quello dei bambini.

Opzioni per i soggetti con frequenti recidive

Uno degli aspetti più problematici nel trattamento dei pazienti con GLM è la gestione dei soggetti che hanno recidive multiple. Nella esperienza pediatrica si è cercato di categorizzare questi pazienti. Sono stati definiti "frequent relapser" i soggetti che sviluppano 2 o più recidive in 6 mesi o 4 recidive in un anno con il regime previsto nel protocollo ISKDC (28). Tra questi soggetti vengono definiti "steroid-dependent" coloro che sviluppano recidiva durante la fase di riduzione dello steroide o entro le due settimane dopo la sospensione (40). Queste definizioni sono riproducibili solo se si adottano gli schemi terapeutici dell'ISKDC (8 settimane per il primo episodio e cicli più brevi per le recidive). Per questo motivo è difficile valutare la reale incidenza di questo fenomeno. Nella serie ISKDC 1/3 dei pazienti rispondeva a queste caratteristiche (30, 39). In altre serie pediatriche (41) circa la metà dei bambini steroido-sensibili sono "frequent relapser". Nelle casistiche dell'adulto l'incidenza di questi soggetti è minore, anche in relazione a schemi diversi di terapia (3-6). I pazienti con frequenti recidive hanno una prognosi a lungo termine relativamente favorevole. La frequenza delle recidive tende a ridursi e solo una piccola quota di bambini ha recidive in età adulta (39, 42, 43). In alcune casistiche è riportata una mortalità del 6-7% (43, 44), legata a complicazioni evitabili con una gestione attenta del trattamento (infezioni, peritoniti). L'evoluzione verso l'insufficienza renale è un'evenienza non riportata nella maggior parte degli studi e da considerarsi eccezionale.

TABELLA I - EFFETTI COLLATERALI DEGLI STEROIDI

- Ritardo di crescita nei bambini
- Effetti endocrino-metabolici (diabete, obesità, dislipidemia, ritenzione idro-salina, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene)
- Infezioni
- 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 idrosalina)
- Complicazioni neuro-psichiatriche

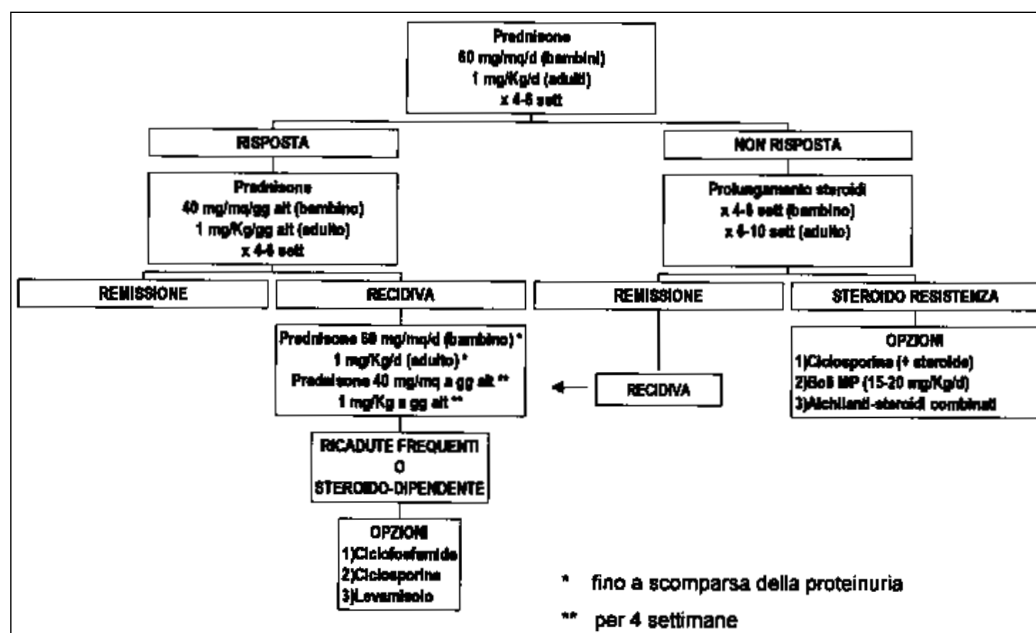


Fig 2 - Algoritmo di trattamento della sindrome nefrosica a lesioni minime. Nel bambino la diagnosi istologica viene data per presunta e la biopsia viene effettuata generalmente solo nei soggetti cortico-resistenti.

Pertanto il problema principale di questi soggetti è l'alto rischio di effetti collaterali da steroidi (Tab. I). Una limitazione degli effetti tossici può essere ottenuta utilizzando uno schema che comprenda boli endovena di steroidi (20 mg/kg per tre giorni consecutivi) nella fase d'induzione della remissione, seguiti da regimi steroidei orali a basse dosi per 6 mesi (7), oppure un trattamento prolungato (6-12 mesi) di steroidi a giorni alterni cercando di individuare il dosaggio minimo per mantenere la remissione(1). Tuttavia anche con questi protocolli il rischio della tossicità da steroidi rimane elevato, soprattutto in età pediatrica e pertanto occorre perseguire strategie che consentano una sospensione prolungata degli steroidi. Diverse sono le opzioni disponibili in base alla letteratura.

a) *Alchilanti*. L'efficacia degli alchilanti (ciclofosfamide e clorambucil) nell'ottenere una remissione prolungata in soggetti con frequenti recidive e steroide-dipendenti è stata dimostrata in diversi studi controllati (28, 40, 45-47) e non controllati (48-51). I regimi ritenuti ottimali prevedono ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die o clorambucil 0.15-0.2 mg/kg/die per 8-12 settimane. La quota dei pazienti che rimangono in remissione e la durata della remissione sono correlati con la durata del trattamento (49, 52-54). I pazienti steroide-dipendenti trattati con ciclofosfamide in alcuni studi (40, 51) ma non in altri (54) dimostrano una maggiore probabilità di recidive rispetto a pazienti "frequent relapsers". Ai dosaggi sopramenzionati i rischi di effetti tossici maggiori sono trascurabili. In particolare la tossicità gonadica della ciclofosfamide compare superando la dose totale di 200-500 mg/kg (55-58). Dosaggi di clorambucil superiori a 0.3 mg/kg o dosaggi cumulativi superiori a 14 mg/kg sono sconsigliati (50). Con gli alchilanti occorre sorvegliare l'effetto mielodepressivo e modu-

lare le dosi per evitare gravi citopenie. È sconsigliabile ripetere il ciclo di alchilanti se non dopo diversi anni dal primo.

b) *Levamisolo*. In uno studio inglese in bambini steroide-dipendenti il levamisolo alla dose di 2.5 mg/kg a giorni alterni per 112 giorni era più efficace rispetto al placebo nel mantenere la remissione (59). Altri studi controllati (60, 61) non hanno confermato questo dato, ma i dosaggi impiegati erano minori rispetto allo studio inglese. Non vi sono esperienze significative nell'adulto. Recentemente sono stati segnalati casi di vasculite ANCA positivi correlati con l'assunzione di Levamisolo (62).

c) *Ciclosporina*. La ciclosporina A alla dose di 5 mg/kg (4 mg/kg se si usa Neoral) nell'adulto e 100-150 mg/m² nel bambino consente di mantenere in remissione la quasi totalità dei pazienti. La microemulsione orale garantisce una migliore biodisponibilità, una minore interferenza con la secrezione biliare e con l'assunzione di cibi e una farmacocinetica più prevedibile. Alla sospensione del farmaco molti pazienti recidivano (37). L'aggiunta di steroidi a basse dosi favorisce il mantenimento della remissione (63), tuttavia è in contrasto con l'obiettivo di liberare il paziente dall'esposizione agli steroidi. La probabilità di rimanere in remissione dopo la sospensione della ciclosporina è maggiore negli studi che hanno utilizzato schemi di trattamento prolungati (64). Sono disponibili dati di due studi controllati in soggetti con frequenti recidive o steroide-dipendenti che hanno confrontato la ciclosporina con il clorambucil (65) o con la ciclofosfamide (66). In entrambi gli studi la ciclosporina era efficace nell'ottenere la remissione, tuttavia gli agenti alchilanti si associavano a remissioni più prolungate dopo la sospensione del farmaco.

In sintesi, per i pazienti con frequenti recidive si deve considerare in prima istanza un ciclo di 8-12 settimane di alchilanti da somministrare dopo avere ottenuto la remissione con lo steroide. In seconda linea va considerato un ciclo di 6-12 mesi con ciclosporina. Il levamisolo può essere considerato come alternativa nei bambini. Infine, laddove non siano particolarmente evidenti i rischi di tossicità da steroidi si può considerare una prosecuzione a lungo termine degli steroidi a giorni alterni cercando la dose minima sufficiente per mantenere la remissione (Fig. 2). Per i soggetti che recidivano anche dopo trattamenti con citostatici va prospettata una strategia di alternanze di cicli di farmaci, steroidi e non steroidi, tenendo conto che occorre evitare la ripetizione del ciclo di alchilante.

Opzioni per i soggetti steroide-resistenti

I bambini che rientrano in questa categoria secondo i criteri precedentemente esposti, (8 settimane di steroidi orali a dosaggio pieno) dovranno essere sottoposti ad una biopsia di controllo, in quanto è presumibile l'esistenza di una GSF. Per gli adulti che hanno già eseguito una biopsia renale può essere opportuno rivedere il materiale istologico per ricercare lesioni segmentarie che potrebbero essere passate inosservate al primo esame ed eventualmente, in caso di prelievo biotico contenente un basso numero di glomeruli, potrebbe essere considerata la ripetizione della biopsia renale, nell'ipotesi di una GSF. Tuttavia, sia nell'adulto che nel bambino il riscontro di una GSF non cambia l'approccio terapeutico anche se introduce un giudizio prognostico più severo. Il criterio della resistenza agli steroidi, anche in presenza di lesioni sclerosanti focali, purché non avanzate, non esclude una possibilità di trattamento finalizzato ad ottenere una remissione, anche parziale e comunque un tentativo di arrestare la progressione della nefropatia verso la fase dell'uremia. Alcuni studi, per quanto non controllati, hanno infatti dimostrato che una remissione può essere ottenuta in pazienti adulti con sindrome nefrosica e GSF primitiva dopo trattamento steroideo prolungato fino a oltre 6 mesi (67, 68) o con regimi che includono steroidi e citostatici (69). Indubbiamente il prolungamento di una terapia steroidea a dosaggio pieno per 8 settimane nel bambino e per 12-16 settimane nell'adulto (v. definizione di steroide-resistenza), si associa ad effetti collaterali importanti e pertanto deve essere fatta un'attenta valutazione del bilancio rischio-beneficio di ogni intervento terapeutico (Tab. I). Oltre agli steroidi debbono essere considerate altre opzioni.

a) *Ciclosporina*. La ciclosporina consente di ottenere risultati favorevoli in una porzione consistente (30-60%) di soggetti steroide-resistenti sia bambini (70-73) che adulti (64,74). La quota di pazienti responsivi è maggiore nei pazienti con GLM rispetto ai pazienti che hanno alla biopsia una GSF (72). I dosaggi utilizzati sono 5-6 mg/kg/die, salvo uno studio (73) in cui la ciclosporina

TABELLA II - LINEE-GUIDA PER L'USO DELLA CICLOSPORINA

- Escludere pazienti con GFR <40 ml/m, grave ipertensione, gravi lesioni tubulo-interstiziali
- Iniziare con 5 mg/kg/die (4 mg/kg con Neoral) nell'adulto e 150 (120 con Neoral) mg/m²/die nel bambino in due somministrazioni
- Monitorare creatininemia e ciclosporinemia ogni 7-10 giorni nel primo mese 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, Chetoconazolo, Fluconazolo, Diltiazem, Verapamil, Nicardipina, Warfarin aumentano i livelli di ciclosporina). (Barbiturici, Carbamazepina, Fentoina, Isoniazide e Rifampicina diminuiscono i livelli di ciclosporina)
- Se non si osserva risposta sospendere dopo 3-4 mesi il trattamento.
- Nei soggetti responsivi la sospensione deve essere molto graduale (6 mesi)

veniva somministrata a dosi crescenti in base alla colesterolemia da 6 fino a 20 mg/kg. L'utilità della ciclosporina è confermata in studi randomizzati ciclosporina versus placebo (74,75). Alla sospensione del farmaco, molti pazienti responsivi recidivano. Tuttavia alcuni di questi divengono steroide-sensibili (72). L'uso della ciclosporina nei soggetti steroide-resistenti richiede una particolare cautela nel riconoscere la tossicità renale del farmaco che può essere mascherata dall'evoluzione naturale della malattia. Per verificare l'ipotesi è utile una biopsia di controllo (64,76). Se non si osserva alcuna risposta dopo 4 mesi il tentativo dovrebbe essere abbandonato (Tab. II).

b) *Alchilanti*. L'indicazione degli alchilanti nei pazienti steroide-resistenti è controversa. In uno studio controllato in bambini con GSF steroide-resistenti (ISKDC) l'uso di ciclofosfamide associata a prednisone non otteneva sostanziali vantaggi rispetto a un trattamento di 6 mesi con solo prednisone (77). Scarsa è l'esperienza con ciclofosfamide endovena. (500 mg/m²/mese per 6 mesi) (78) e con mostarde azotate (79, 80).

c) *Azatioprina*. In uno studio controllato in bambini con una situazione clinica eterogenea (steroido-sensibili e steroide-resistenti) (81) 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 (82).

d) *Boli di metilprednisolone e alchilanti*. Mendoza et al (83) in bambini steroide-resistenti con GSF 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 prednisone (2 mg/kg/48 h) fino alla 10^a settimana, quindi 1 bolo ogni 2 settimane associato a prednisone in dosi scalari fino alla 18^a settimana, poi 1 bolo ogni 4 settimane fino alla 50^a

settimana e 1 bolo ogni 8 settimane fino alla 82^a settimana, continuando il "tapering" lento del prednisone. Alla 10^a 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. Su 32 pazienti con un follow-up medio di 6.3 anni viene riportata una remissione completa in 21 (66%), un peggioramento funzionale in 5 ed un'evoluzione verso l'uremia in 3 pazienti (9%) (84).

e) *Altri farmaci immunosoppressivi.* Trompeter (85) ha trattato 21 bambini steroide-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.

f) *Nessuna terapia specifica.* Questa opzione può essere valida in soggetti che abbiano controindicazioni a regimi immunosoppressivi (malnutrizione, infezioni latenti, età avanzata). Occorre tener presente che alcuni soggetti steroide-resistenti possono andare incontro a remissioni spontanee tardive. L'uso di farmaci che riducono la proteinuria con meccanismi emodinamici come gli ACE-inibitori, trova un'indicazione particolare in questi casi, considerando la loro efficacia nel ridurre la progressione dell'insufficienza renale in pazienti con nefropatie croniche evolutive, soprattutto in quelle forme caratterizzate da una proteinuria più marcata (86, 87).

In sintesi, occorre in primo luogo valutare il peso degli effetti collaterali indotti dal regime steroideo in atto. Se gli steroidi sono ben tollerati il trattamento steroideo può essere protratto per alcune settimane. Un ciclo di boli di metilprednisolone seguito da basse dosi di steroide orale può rappresentare un'opzione utile per limitare gli effetti tossici. In alternativa, la ciclosporina può essere considerata la scelta più opportuna sia nel bambino che nell'adulto, esercitando un'accurata sorveglianza sui possibili effetti collaterali (Fig. 2).

Riassunto

La glomerulopatia a lesioni minime (GLM) è la causa più comune di sindrome nefrosica in età pediatrica, rappresentando l'80-90% di bambini e il 20-25% degli adulti con sindrome nefrosica sottoposti a biopsia renale. La probabilità di avere una GLM è ancora maggiore nei bambini sotto i 6 anni. Oltre il 90% dei bambini con GLM è sensibile agli steroidi, pertanto è prassi comune eseguire la biopsia renale nei bambini con sindrome nefrosica solo se steroide-resistenti. Negli adulti la biopsia renale è necessaria per porre diagnosi di GLM ed è importante che il frammento bioptico sia studiato con immunofluorescenza e microscopia elettronica. Una modesta proliferazione mesangiale e la presenza di depositi di IgM in alcuni casi di GLM possono essere interpretati come segni di maggiore severità della malattia, ma non giustificano l'identifica-

zione di entità clinico-patologiche separate. Il riscontro di glomeruli aumentati di volume ed il distacco dei podociti dalla membrana basale possono essere segni di sviluppo successivo di una GSF. Gli steroidi sono il trattamento d'elezione della sindrome nefrosica con GLM. Mentre la maggior parte dei bambini risponde entro 4 settimane e quasi tutti vanno in remissione all'8^a settimana di trattamento standard, il 30-35 % degli adulti necessita di trattamenti prolungati (12-16 settimane) prima di sviluppare la remissione. Pertanto gli adulti possono essere considerati steroide-resistenti solo quando non rispondono a trattamenti steroidei a dosaggio pieno protratti fino a 16 settimane. Nei pazienti con frequenti ricadute e negli steroide-dipendenti può essere utile un ciclo di 8 settimane di ciclofosfamide o clorambucil per ottenere remissioni più durature. In alternativa, nei pazienti con recidive dopo cicli di citotossici, può essere considerata la ciclosporina somministrata per 6 mesi alla dose di 5 mg/kg/die e per altri 6 mesi a dosi lentamente decrescenti. Questo schema permette di evitare il ricorso agli steroidi per lunghi periodi. La ciclosporina trova indicazione anche nei soggetti steroide-resistenti, tuttavia in questi casi occorre particolare attenzione nel distinguere i segni di nefrotossicità rispetto ad una possibile evoluzione della nefropatia verso la GSF.

Domande e commenti

Claudio Ponticelli
(IRCCS Ospedale Maggiore, Milano)

La terapia dei pazienti con recidive frequenti o steroide-dipendenti rimane molto difficile, per il basso indice terapeutico dei farmaci disponibili. L'uso prolungato di alte dosi di steroidi espone a numerosi effetti collaterali tra cui un arresto dell'accrescimento nel bambino ed un aumentato rischio di diabete e complicazioni cardiovascolari nell'adulto. Ciononostante, vi sono molte esitazioni ad usare ciclofosfamide o ciclosporina per il timore di gravi effetti collaterali. Sembra utile ricordare che un trattamento con ciclofosfamide alla dose di 2 mg/kg/die per 12 settimane ottiene una remissione completa che dura per almeno 2 anni (e talora indefinitamente) in almeno il 70% dei bambini con ricadute frequenti e nei 2/3 dei bambini steroide-dipendenti (53). La dose cumulativa con questo schema è 180 mg/kg, inferiore a quella di 200 mg/kg che stime prudenti indicano come soglia da non superare per prevenire la tossicità gonadica.

Anche nell'adulto i risultati sono migliori. Nell'esperienza del Guy's Hospital il 60% degli adulti trattati con ciclofosfamide erano in remissione completa dopo 15 anni dal trattamento (3). Il rischio oncogeno è dose dipendente ed è minimo quasi inesistente con il dosaggio prima esposto (37). Nei pazienti che recidivano dopo ciclofosfamide la somministrazione di ciclosporina può ottenere e mantenere il paziente in remissione. Il rischio di nefrotossicità è

correlato alla dose più che alla durata di somministrazione ed è molto basso nei pazienti con nefropatia a lesioni minime (71), se vengono usati dosaggi adeguati e seguite le raccomandazioni da te esposte.

Vorrei conoscere la tua opinione in proposito. Ritieni giustificato un approccio che preveda la ciclofosfamide come primo approccio terapeutico alternativo agli steroidi nei pazienti con ricadute frequenti e steroide-dipendenza ed un eventuale passaggio a ciclosporina nei non responders per consentire un buon accrescimento nel bambino ed evitare i danni cardiovascolari, diabetogeni ecc degli steroidi nell'adulto?

Enrico Imbasciati

Penso che vi sia un buon supporto di letteratura per considerare il trattamento citostatico come prima scelta e la ciclosporina in seconda battuta nei bambini con frequenti recidive o steroide-dipendenti. Le recenti linee guida canadesi sono in questa linea (88). Rimane aperta la questione della durata del trattamento. Nella maggior parte degli studi che hanno confrontato il citostatico versus i soli steroidi veniva somministrato un ciclo di 8 settimane. Nel lavoro da te citato in bambini steroide-dipendenti 12 settimane di trattamento risultavano più efficaci di 8, ma lo studio non era randomizzato e il confronto era con un gruppo storico in cui l'età media era inferiore e quindi la minore incidenza di recidive nel gruppo di 12 settimane potrebbe essere legata all'età. In un altro studio controllato giapponese (54) in bambini steroide-dipendenti non vi erano significative differenze tra 8 e 12 settimane di trattamento.

Alberto Edefonti

(*Nefrologia Pediatrica, Università di Milano, Milano*)

Un breve commento e una domanda, entrambi riguardanti la sindrome nefrosica corticoreistente.

È noto che il raggiungimento della remissione costituisce in questi pazienti la miglior garanzia di sopravvivenza renale ed è questo quindi l'obiettivo del nefrologo pediatrico di fronte ad una patologia spesso devastante nei bambini. Recentemente sono stati riportati su *Pediatric Nephrology* da Vehaskari (89) i risultati di un'inchiesta condotta tra i nefrologi pediatri del Nord America riguardante la scelta del trattamento più opportuno nei bambini con sindrome nefrosica corticoreistente (SNCR) e glomerulosclerosi focale (GSF).

I farmaci più usati sono stati, in percentuale pressoché sovrapponibili, gli steroidi *per os*, per un periodo superiore a tre mesi, nonostante non esistano studi pediatrici che ne dimostrino la validità; la ciclofosfamide *per os*, forse a causa della buona efficacia dimostrata nelle forme cortico-dipendenti o con frequenti recidive (ma non nei casi di corticoreistenza); la ciclosporina A per la relativa maneggevolezza del farmaco a fronte di risultati discreti. Solo una minoranza degli intervistati ha dichiarato di usare lo sche-

ma di Mendoza (83), che prevede boli di metilprednisolone e immunosoppressori per lungo periodo.

Si potrebbe quindi concludere che la SNCR con GSF sia ancora una patologia spesso sottotrattata e che si privilegi il minor rischio di effetti collaterali rispetto alla supposta maggior efficacia di schemi terapeutici impegnativi.

La domanda che possiamo farci è quindi la seguente: data la tossicità rilevante di alcuni dei farmaci sopracitati, potrebbe essere utile usufruire di criteri prognostici che possano indirizzare alla scelta del trattamento più opportuno per il singolo paziente?

Ad esempio, uno studio di Niaudet in bambini con SNCR riporta risultati diversi a seconda della modalità di comparsa della corticoreistenza (72). Infatti, solo un 30% dei pazienti cortico-resistenti sin dal primo episodio della malattia presentava una risposta favorevole alla terapia con Ciclosporina A associata a basse dosi di steroidi, a fronte di una remissione completa o parziale nel 70% dei bambini che avevano presentato corticoreistenza dopo il primo episodio della malattia (72).

È questo un criterio che può essere considerato valido? Esistono altri criteri clinici o istologici significativi in base ai quali il trattamento dei pazienti cortico-resistenti debba essere diversificato?

Enrico Imbasciati

È probabile che la cortico-resistenza sia in molti casi solo relativa. D'altro canto il prolungamento della terapia steroidea a dosaggio pieno oltre le 8-12 settimane specie nel bambino può comportare seri effetti collaterali. Ritengo che tra le alternative da te citate (citostatici, ciclosporina e cicli combinati secondo Mendoza) la ciclosporina sia la scelta più opportuna e maggiormente supportata da studi controllati (74, 75, 89 bis). Sono senz'altro utili i criteri predittivi di risposta e comunque la biopsia renale può essere utile anche per prevedere il rischio di tossicità da ciclosporina, in quanto i pazienti con lesioni tubulointerstiziali severe hanno più probabilità di sviluppare nefrotossicità (64).

Leonardo Cagnoli

(*Divisione di Nefrologia, Rimini*)

Vorrei fare due domande. 1) Broyer et al (90) in uno studio randomizzato in ceco, su 40 bambini cortico-dipendenti, evidenziava una minore riduzione del contenuto minerale osseo, nel gruppo di pazienti trattati con deflazacort rispetto al gruppo trattato con prednisone. Il deflazacort sembrava avere anche una maggiore efficacia rispetto al prednisone, anche se la differenza non era statisticamente significativa, nel ridurre il numero delle recidive. Pensi che esista un razionale nella scelta del tipo di steroidi da utilizzare?

2) Puoi dirci qualcosa sulla efficacia di Tacrolimus e Micofenolato? Nel trattamento delle forme cortico-resistenti o cortico dipendenti?

Enrico Imbasciati

Per quanto concerne il primo punto penso che vi siano pochi dati per suggerire uno steroide diverso dal prednisone che è considerato il farmaco di riferimento, tuttavia va tenuto presente che anche altri autori hanno segnalato un minore effetto inducente l'osteoporosi con il deflazacort (91). Sul secondo punto sono segnalati risultati favorevoli in piccole casistiche non controllate sia con il Tacrolimus (92) che con il Micofenolato (93). È probabile che il Micofenolato possa trovare una indicazione in questo tipo di pazienti considerando anche la discreta tollerabilità del farmaco.

S. Pasquali

(Divisione di Nefrologia, Malpighi, Bologna)

Il paziente descritto presentava all'esordio un'insufficienza renale reversibile. Vorrei chiederti se la ripresa funzionale è avvenuta in concomitanza con la risposta allo steroide. Nella nostra esperienza abbiamo osservato 11 pazienti adulti (età media 45.4 anni), affetti da insufficienza renale acuta e sindrome nefrosica in corso di glomerulopatia a lesioni istologiche minime (94). I valori basali di creatininemia variavano da 2.5 a 11.6 mg/dl; 4 pazienti, di cui 3 anurici, hanno richiesto il trattamento dialitico sostitutivo. La remissione completa della proteinuria (valori basali di 11 g/24 ore) è stata ottenuta in 9 casi sempre in un momento successivo al recupero della funzione renale (periodo medio 3.3 mesi). Il dato è in accordo con l'esperienza di Jennette e Falk (95) che correlano il recupero della funzione renale con lo sblocco della diuresi piuttosto che con la remissione della proteinuria. Un altro aspetto interessante del tuo caso è la presenza di una patologia aterosclerotica e il riscontro di lesioni arteriolari renali. Questa associazione è stata sottolineata da alcuni autori come possibile momento patogenetico (95). Nella nostra esperienza solo un paziente presentava alla biopsia lesioni aterosclerotiche. Vorrei una tua opinione in proposito.

Enrico Imbasciati

L'insufficienza renale acuta in pazienti con sindrome nefrosica da GLM è una evenienza poco frequente, ma curiosamente è più frequente in pazienti con GLM che in altre forme istologiche. Si verifica quasi esclusivamente negli adulti e preferenzialmente in soggetti anziani (96). Spesso compare all'inizio della storia clinica di una sindrome nefrosica, generalmente in assenza di sintomi scatenanti. La durata della fase oligo-anurica può essere lunga e una minoranza di casi è irreversibile. La biopsia renale dimostra in molti casi, un quadro di necrosi tubulare. È frequente il riscontro di cilindri necrotici nel lume dei tubuli (97) e di lesioni arteriolosclerotiche (95). Vi sono alcuni aspetti interessanti in questi casi. Il primo riguarda la patogenesi. L'insufficienza renale non sembra correlabile con un'ipovolemia, sia per la presenza di ipertensione, sia per la mancanza di risposta a tentativi di espansione dei volumi (96).

È probabile un ruolo di meccanismi emodinamici intrarenali legati alla stessa sindrome nefrosica. La presenza di alterazioni di tipo microembolico nel mio caso potrebbe aver giocato un ruolo, ma potrebbe essere anche un reperto del tutto casuale. D'altro canto le alterazioni arteriolari segnalate dalla letteratura potrebbe essere non tanto il corrispettivo di un'ischemia da modificazioni anatomiche, ma l'espressione di un microcircolo renale incapace di adattarsi ad insulti di altra natura. Inoltre nella genesi non si esclude una tossicità esercitata dalle proteine sui tubuli e un'ostruzione intratubulare. Nella vostra casistica l'osservazione di un recupero funzionale che precede la risposta allo steroide, fenomeno che abbiamo osservato nel nostro paziente, non è completamente in contrasto con questa ipotesi. È possibile infatti che l'effetto benefico dello steroide si manifesti inizialmente con una riduzione della permeabilità glomerulare che riduce il traffico transtubulare delle proteine e modifica le alterazioni emodinamiche intrarenali prima di manifestarsi con la riduzione della proteinuria. Comunque sul piano clinico l'aspetto più interessante di questi casi è la reversibilità del danno funzionale e la sensibilità al trattamento steroideo come lo dimostra la vostra esperienza. Pertanto è importante che queste forme vengano riconosciute e trattate. Anche la prognosi a lungo termine è favorevole e raramente recidivano e se recidivano generalmente non hanno insufficienza renale grave.

Piero Stratta

(Divisione di Nefrologia Ospedale Molinette, Torino)

Un problema del trattamento con ciclosporina A è quello delle frequenti recidive alla sospensione del farmaco. Meyrier et al (64) hanno dimostrato che la probabilità di rimanere in remissione è maggiore in presenza di trattamenti più prolungati. Un approccio può anche essere quello di una progressiva e lenta riduzione delle dosi del farmaco che noi abbiamo utilizzato in diversi casi con buoni risultati. Pensi che questa strada, che peraltro tu hai seguito nel tuo paziente possa risultare utile nel migliorare la possibilità di rimanere in remissione al termine del trattamento con ciclosporina nelle forme cortico-dipendenti e cortico-resistenti?

Enrico Imbasciati

Penso sia difficile definire il regime ideale di trattamento con ciclosporina della sindrome nefrosica da GLM. In letteratura sono riportati schemi con durata e dosaggi diversi. Il rischio di indurre lesioni anatomiche da ciclosporina è minimo se si usano bassi dosaggi e si mettono in atto alcune precauzioni, soprattutto nei pazienti steroide-resistenti, ma rimane una ipotesi possibile. La strategia che tu proponi è sicuramente valida. Del resto è lo schema seguito nei due studi controllati coordinati da Ponticelli sia nelle forme steroide-dipendenti (66) sia nelle forme steroide-resistenti (74). In questi studi la ciclosporina veniva somministrata alla dose di 5 mg/kg/die (150 mg/m²/die nel

bambino), con aggiustamenti a seconda della ciclosporinemia o delle modificazioni di funzione renale per 9 mesi negli steroido-dipendenti e per 6 mesi nei cortico-resistenti, quindi veniva programmata una riduzione molto lenta della dose (25 mg al mese) fino alla sospensione. I risultati positivi ottenuti in questi studi in termini di permanenza dei pazienti senza sindrome nefrosica sono in gran parte dovuti a questa strategia.

Francesco Paolo Schena
(*Cattedra di Nefrologia, e UO di Nefrologia, Policlinico, Bari*)

Il nostro schema terapeutico prevede un trattamento di 8 settimane nel paziente adulto con GLM. Il numero di recidive da noi osservato è stato molto basso (<10%). Nell'algoritmo da te presentato proponi 4-6 settimane. Ritieni che sia sufficiente per avere la completa remissione anche in soggetti che alla 6^a settimana sono ancora regressivi.

Enrico Imbasciati

Per la precisione l'algoritmo prevede per il primo episodio un trattamento articolato in due fasi: si inizia con steroidi a dosaggio pieno per 4-6 settimane, quindi in caso di risposta si prosegue con altre 4-6 settimane di dosaggio a giorni alterni e nel caso di non risposta si prosegue per altre 6-10 settimane di dosaggio pieno. Quindi in totale il primo trattamento dell'adulto è costituito da 8-12 settimane per i responder e da 10-16 settimane per i non respon-

der. I range di durata delle due fasi rispondono a due esigenze. Da un lato la tipologia della popolazione: forse bisogna distinguere i giovani adulti (16-30 anni) che spesso si comportano similmente ai bambini con risposte più precoci e con maggiore frequenza di recidive, dagli adulti oltre i 30-40 anni che hanno risposte tardive e meno recidive. Dall'altro è utile lasciare una certa flessibilità ai protocolli in funzione degli effetti collaterali degli steroidi. Comunque è importante distinguere due problemi dei pazienti adulti al primo episodio: il rischio di risposte tardive e quindi la necessità di prolungare il dosaggio pieno degli steroidi, con i problemi connessi e il rischio delle recidive soprattutto per i giovani adulti. Personalmente ritengo che il rischio delle recidive non debba essere temuto eccessivamente almeno al primo episodio e quindi non concordo con quanti propongono già al primo episodio schemi di mantenimento a giorni alterni prolungati, che invece possono essere utili per i pazienti steroido-dipendenti.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Enrico Imbasciati
Servizio di Nefrologia
Ospedale di Lodi
Piazza Ospedale, 10
26900 Lodi

Bibliografia

1. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal change and focal segmental glomerulosclerosis. In: Davison A, Cameron JS, Gruenfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press 1998; 493-536.
2. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J Pediatr 1981; 98: 561-4.
3. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome a long-term follow-up. Kidney Int 1986; 29: 1215-23.
4. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy of adulthood. Am J Nephrol 1988; 8: 291-7.
5. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.
6. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal change nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201.
7. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J 1985; 291: 1305-8.
8. International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. Kidney Int 1981; 20: 765.
9. Glassock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular diseases. In: Brenner BM, Rector FC Jr eds. The kidney, 4th ed. WB Saunders Philadelphia 1991; p.1182.
10. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, et al. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic pattern. J Pediatr 1988; 113: 996-1001.
11. Border WA. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders. Kidney Int 1988; 34: 419.
12. Waldherr R, Gubler MC, Levy M et al. The significance of pure mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1978; 10: 171-9.
13. Southwest Pediatric Nephrology Group. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1985; 27: 442-9.
14. Cohen AH, Border WA, Glassock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. Lab Invest 1978; 38: 610-19.
15. Saha H, Mustonen J, Pasternak A, Halin H. Clinical follow-up of 54 patients with IgM nephropathy. Am J Nephrol 1989; 124.
16. Vilches AR, Turner DR, Cameron JS et al. Significance of mesangial IgM deposition in minimal changes nephrotic syndrome. Lab Invest 1982; 46:10-5.
17. Ji-Yun Y, Melvin T, Sibley R, and Michael AF. No evidence

- for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984; 25: 100-6.
18. Savin VJ. Mechanisms of proteinuria in non inflammatory glomerular diseases *Am J Kidney Dis* 1993; 31: 347-62.
19. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from patient with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984; 22: 32-8.
20. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plasma protein absorption on protein excretion in kidney transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 7-14.
21. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, et al. Minimal changes glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment. *Transplantation* 1994; 58: 849-52.
22. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, et al. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.
23. Dantal J, Godfrin Y, Koll L, et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoabsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1709-15.
24. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, et al. "The GSFS Factor": enrichment and *in vivo* effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 552-61.
25. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, et al. Glomerular hypertrophy in minimal changes disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115-23.
26. Grishman E, Churg J. Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: an electron microscopy study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 1975; 7: 111-22.
27. Wingen AM, Muller Wiefel DE, Scharer K. Spontaneous remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1985; 23: 35-40.
28. International Study of Kidney Disease in Children. Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2: 423-7.
29. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979; 95: 23943.
30. International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 514-8.
31. Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie. Alternate day prednisone versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; i: 401-3.
32. Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; i: 380-3.
33. Warshaw BL, Hymes LC. Daily single dose and daily reduced dose prednisone therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1989; 83: 694-9.
34. Ueda N et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112: 122-6.
35. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35: S8-15.
36. Ehrich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
37. Ponticelli C, Fogazzi GB. Minimal change Nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock RJ, eds. *Treatment of primary glomerulonephritis*. Oxford University Press 1997; 78-107.
38. Nagai R, Cattran DC, Pey Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol* 1994; 42:18-21.
39. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769-76.
40. Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with or without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-4.
41. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Halliman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-8.
42. Lewis MA, Davis N, Baildom E, et al. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1989; i: 255-9.
43. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, et al. Long-term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; i: 368-70.
44. International Study of Kidney Disease in Children. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years observation. *Pediatrics* 1984; 73: 497-501.
45. Barratt TM, Soothil JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2: 479-82.
46. Grupe VYT, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequent relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746-9.
47. Baluarte HJ, Hiner L, Grushkin AB. Chlorambucil dosage in frequently relapsing nephrotic syndrome: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1978; 92: 295-8.
48. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1974; 84: 825-30.
49. Pennisi AJ, Grushkin CM, Lieberman E. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1976; 57: 948-51.
50. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe VYT. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980; 302: 929-33.
51. Shohet I, Meyerovitch J, Aladjem M, Boichis H. Cyclophosphamide in treatment of minimal change nephrotic syndrome. *Eur J Pediatrics* 1988; 47: 239-41.
52. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, Soothil JF. Comparative trial of 2 weeks and 8 weeks cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome in childhood. *Arch Dis Child* 1973; 48: 286-90.
53. Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102-6.
54. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1147-50.
55. Etteldorf JN, West CD, Pitcock JA, Williams DL. Gonadal function, testicular histology and meiosis following cyclophosphamide therapy in patients with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1976; 88: 206-12.
56. Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM. Gonadal function in boys with steroid responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981; i: 1177-80.
57. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long-term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J* 1985; 241: 1457-60.
58. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long term follow-up study. *Fertility and Sterility* 1986; 46: 331-3.
59. British Association for Pediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991; 33: 1555-7.
60. Weiss R. Randomized, double blind, placebo controlled trial of levamisole for children with frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 289 (abstract).
61. Dayal U, Dayal AK, Shastry JCM, Raghupathy P. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994; 66: 408-12.
62. Ginevri F, Barbano GC, Ghio L, et al. Alta incidenza di vasculiti con positività per anticorpi p-ANCA ed anti-fosfolipidi in

- corso di terapia protratta con levamisolo. *Giorn It Nefrol* 1998; 15/S-10:21 (abstract).
63. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 401-3.
 64. Meyrier A, Noel H, Auriche P, Callard P, and the collaborative group of the Société de Néphrologie. Long-term tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-56.
 65. Niaudet P, and the French Society of Pediatric Nephrology. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:1-3.
 66. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-32.
 67. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.
 68. Pei Y, Cattran D, Delmore T et al. Evidence suggesting undertreatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 1987; 82: 938-44.
 69. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-9.
 70. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AS, Fine RN. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 583-8.
 71. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
 72. Niaudet P and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-6.
 73. Ingulli E, Singh A, Bagi N et al. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 1820-6.
 74. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
 75. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
 76. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre-and post-treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 141-6.
 77. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590.
 78. Elhence R, Gulati S, Kher V et al. Intravenous Pulse cyclophosphamide. A new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:1-3.
 79. Fine PB, Munoz R, Uy C, Ty A. Nitrogen mustard therapy in children with nephrotic syndrome unresponsive to corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1976; 89: 1014-16.
 80. Broyer M, Meziane A, Kleinknecht C, Niaudet P. Nitrogen mustard therapy in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 29-34.
 81. Abramovicz M, Bamett HL, Edelman CM et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in children. *Lancet* 1970; i: 95961.
 82. Cade R, Mars D, Privette M et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 146: 737-41.
 83. Mendoza SA, Reznik M, Griswold WR et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
 84. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RF, et al. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone resistant pediatric focal glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43: 84-8.
 85. Trompeter RS. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children. In: Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K, Sakai T, eds. Recent advances in Pediatric Nephrology. Excerpta Medica, Amsterdam 1987; 363-71.
 86. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
 87. GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
 88. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis. Evidence based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (S70): 3-16.
 89. Vehaskari VM. Treatment practices of FSGS among North American pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 301-3.
 - 89 bis. Cattran DC, Appel GB, Hebert LH, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-6.
 90. Broyer M, Terzi F, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A randomized double blind study of deflazacort versus prednisone in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 414.
 91. Olgaard K, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients: a double blind study on the high dose long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcified Tissue International* 1992; 50: 490-7.
 92. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286-90.
 93. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213.
 94. Pasquali S, Casanova S, et al. The long-term prognosis of the patients with acute renal failure and nephrotic syndrome due to minimal change disease. *ERA-EDTA Abstracts* 1999, pag 188.
 95. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 432-7.
 96. Smith JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 201-13.
 97. Imbasciati E, Ponticelli C, Case N, et al. Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 1981; 28:186-91.

Giunta in Redazione il 25.10.1999
Accettata il 23.11.1999