

La terapia della nefrite lupica: stato dell'arte

C. Manno, G. Giannico, F.P. Schena

Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti d'Organo, Università di Bari, Bari

Riassunto

La biopsia renale è l'esame principale per effettuare una corretta diagnosi e un appropriato trattamento della nefrite lupica; essa permette di differenziare le classi istologiche e di distinguere le lesioni attive e le lesioni croniche. Tuttavia le condizioni cliniche e biochimiche del paziente possono sollevare tre problemi clinici: il trattamento di induzione nelle fasi acute e severe della nefrite lupica, il trattamento di mantenimento e quello delle forme resistenti.

Nella terapia di induzione si utilizzano gli steroidi, gli immunosoppressori e la plasmateresi. Allo scopo di evitare gli effetti collaterali a lungo termine degli steroidi, è preferibile ricorrere ai boli endovenosi di metilprednisolone (0.5-1 g/die) per 3 giorni, seguiti da prednisone orale, a dosi di 0.5-1 mg/kg/die per 4-8 settimane e quindi ridotte gradualmente a 10-20 mg/die. Nelle forme più gravi occorre associare gli immunosoppressori, iniziando con ciclofosfamide *per os* (1-2 mg/kg/die) per 3-6 mesi, sostituendola successivamente con azatioprina per evitare gravi effetti collaterali (infezioni e tossicità gonadica); non vi sono prove di maggiore efficacia per i boli endovenosi mensili di ciclofosfamide (0.5-1 g). La plasmateresi è indicata nei casi con severa crioglobulinemia, microangiopatia trombotica, vasculite o come terapia di salvataggio.

La terapia di mantenimento si avvale di steroidi a basso dosaggio e azatioprina; nei casi con proteinuria l'azatioprina può essere sostituita con ciclosporina alla dose di 2.5-5 mg/kg/die. Nelle forme resistenti possono essere impiegati numerosi farmaci usati in immunologia e trapiantologia quali le immunoglobuline per via endovenosa, gli anticorpi monoclonali (anti-C5, anti-CD40), il tacrolimus (inibitore della calcineurina), il micofenolato mofetile (inibitore della sintesi delle purine), cladribina e fludarabina (analoghi dell'adenosina) e il trapianto autologo di cellule staminali.

La terapia delle forme avanzate con insufficienza renale cronica si avvale sia della terapia conservativa (diete ipoproteiche, farmaci anti-ipertensivi ed ACE-inibitori, chelanti del fosforo, analoghi della vitamina D ed eritropoietina) che sostitutiva (emodialisi e dialisi peritoneale). L'attività di malattia lupica tende a ridursi nel paziente in trattamento dialitico; in questo caso il trapianto renale offre buone prospettive di sopravvivenza e la frequenza di recidiva è bassa.

In definitiva, la sopravvivenza del paziente e del rene sono migliorate negli ultimi 40 anni, grazie ad un trattamento individualizzato e in accordo all'esame istologico della biopsia renale e all'attività clinica.

PAROLE CHIAVE: Nefrite lupica, Steroidi, Immunosoppressione

Treatment of lupus nephritis

Renal biopsy allows a correct diagnostic approach and orientates the clinician towards the most appropriate treatment of lupus nephritis. The histologic findings are differentiated into various classes and into active and chronic lesions. However, the clinical conditions of the patient and biochemical findings of the patient may give rise to three clinical problems: a) induction treatment in the acute phase of severe nephritis, b) the maintenance treatment in chronic and long-term phase, c) the treatment of resistant disease.

Induction treatment includes steroids, immunosuppressive agents and plasma exchange. To minimize the side effects of long-term corticosteroids, intravenous pulse of methylprednisolone is administered for three days, followed by oral prednisone at doses ranging from 0.5 to 1 mg/Kg/day for 4-8 weeks and then tapered to 10-20 mg/day. In severe disease immunosuppressive agents are added, starting with oral cyclophosphamide (1-2 mg/Kg/day) for 3-6 months and then switching to azathioprine in order to avoid serious side effects (infections and gonadal toxicity). There is no clear evidence that monthly intravenous pulses of cyclophosphamide (0.5-1 g) offer a better cost-benefit ratio. Plasma exchange is

recommended only in patients with associated severe cryoglobulinemia, thrombotic microangiopathy, vasculitis or as a rescue therapy.

The maintenance treatment includes low doses of prednisone and azathioprine; in proteinuric patients azathioprine may be replaced by ciclosporine (2.5-5 mg/Kg/day). In resistant lupus nephritis newer immunologic interventions are used, such as intravenous immunoglobulins, monoclonal antibodies (anti-C5, anti-CD40 ligand), tacrolimus (inhibitor of calcineurin), mycophenolate mofetil (inhibitor of purine synthesis), cladribine and fludarabine (adenosine analogues) and autologous hematopoietic stem cell transplantation.

In patients with advanced chronic renal failure protein restriction, antihypertensive drugs and ACE-inhibitors, oral phosphate binders, vitamin D analogues and erythropoietin may alleviate the complications of renal insufficiency. Renal replacement therapy (hemodialysis or peritoneal dialysis) may be offered to patients with uremia. The disease activity usually decreases during dialysis and renal transplantation shows a good survival and low risk of recurrence.

In conclusion, both renal and patient survival have improved over the past 40 years thanks to individualized treatment based on the histologic findings of renal biopsy and clinical activity. (Giorn It Nefrol 2001; 18: 149-57)

KEY WORDS: *Lupus nephritis, Steroids, Immunosuppression*
