

LA TERAPIA DELLA NEFROPATIA LUPICA CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

G. Banfi, A. Leoni, G. Moroni

U.O. Nefrologia e Dialisi, Padiglione "Croff", Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, IRCCS, Milano

Treatment of lupus nephritis associated with end-stage renal disease

Approximately 10% of patients with lupus nephritis develop end-stage renal disease (ESRD). In some cases with a rapidly progressive course, treatment may result in partial recovery of renal function. The choice of aggressive treatment should be balanced against the risk of enhanced morbidity due to side effects in patients with renal insufficiency; one should therefore desist from preventing ESRD at any cost. Renal replacement therapy (both hemodialysis and peritoneal dialysis) may offer lupus patients with ESRD good chances of survival. The indications for renal replacement therapy are similar to those in other uremic patients. Systemic lupus erythematosus activity may be quenched by renal replacement therapy but it may also persist, especially during the first year. Immunosuppression and corticosteroids should be stopped when possible, as lupus patients on dialysis are liable to increased morbidity consisting of infections and cardiovascular events due to side effects of therapy. The presence of antiphospholipid antibodies may favor thrombotic events. Renal transplant offers the best rehabilitation for most lupus patients with ESRD. Many studies have reported similar patient and graft survival rates in lupus and nonlupus transplant recipients. The results are better for living-donor transplants. Patients with antiphospholipid antibodies have a higher graft failure risk. Active lupus and iatrogenic side effects are risk factors for enhanced morbidity after transplant; a 6-12 washout period before transplant is advisable for these candidates. Recurrence of lupus nephritis is a rare event which usually does not compromise the outcome of the graft. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S68-75)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Dialysis,
Renal insufficiency,
Lupus nephritis,
Transplantation

PAROLE CHIAVE:

Dialisi,
Insufficienza
renale,
Nefropatia
lupica,
Trapianto

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Banfi
U.O. Nefrologia e Dialisi,
Padiglione "CROFF"
Fondazione Ospedale Maggiore
Policlinico Mangiagalli e Regina
Elena, IRCCS
Via della Commenda, 15
20122 Milano
e-mail: patocroff@policlinico.mi.it

INTRODUZIONE

La cura del paziente con nefropatia lupica (NL) richiede, più che in altri nefropatici, particolare scrupolosità, disponibilità ed esperienza clinica poiché la nefropatia ha un decorso estremamente individuale, è caratterizzato da manifestazioni cliniche molteplici il cui andamento è spesso ondivago, con fasi di quiescenza alternate a recrudescenze. Inoltre, la nefropatia può spesso avere un decorso indipendente da quello della malattia sistemica e dal comportamento degli indici bioumorali. Infine, e non ultimo, è ben noto che la nefropatia condiziona pesantemente la morbilità e la mortalità del paziente.

I notevoli progressi ottenuti in questi ultimi anni nel trattamento della NL ha permesso di migliorare signifi-

cativamente sia la sopravvivenza renale che quella del paziente (1), tuttavia anche oggi circa il 10-20% dei pazienti affetti da NL sviluppano nell'arco della loro vita una insufficienza renale (IR) con andamento progressivo sino a giungere alla necessità di un trattamento sostitutivo (2).

Nei pazienti con LES una IR può svilupparsi con diverse modalità. Può presentarsi in modo acuto o rapidamente progressivo, in associazione ad una sindrome nefritica e/o nefrosica, generalmente in concomitanza di segni di attività sistemica della malattia. Il quadro può svilupparsi all'esordio della malattia o durante un decorso della nefropatia sino allora con scarsi segni clinici, come pure può ricorrere nel tempo. In taluni casi l'Isi sviluppa in maniera lentamente progressiva, associata o meno a variazioni della protei-

nuria, spesso in assenza di segni clinici di attività sistemica della malattia. Infine, essa può instaurarsi acutamente, con le caratteristiche ricordate più sopra, ma in corso di una insufficienza renale cronica a lenta evoluzione.

TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA LUPICA CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

In presenza di insufficienza renale cronica, l'interpretazione diagnostica dell'improvviso deterioramento della funzione renale è spesso problematica, tanto più quanto è avanzato il grado di disfunzione renale sul quale essa si instaura.

È noto che circa il 10-30% dei pazienti con IR rapidamente progressiva che richieda un trattamento dialitico può recuperare la funzione renale se adeguatamente trattati (3). In questi casi la decisione di intraprendere un trattamento immunosoppressivo, come pure la scelta del tipo e della entità del trattamento, si basano su una complessa serie di valutazioni sia diagnostiche, riguardanti la riattivazione della malattia, sia concernenti le condizioni cliniche del paziente, come la presenza di segni e sintomi di danni iatrogeni da precedenti terapie e di quelli legati alla malattia sistemica. In presenza di una insufficienza renale cronica è necessaria una particolare prudenza nell'impiego dei farmaci immunosoppressori per l'aumentato rischio di grave mielotossicità e il conseguente sviluppo di eventi infettivi spesso fatali. In questo tipo di pazienti i criteri obbiettivi, sia clinici che biomorali, sui quali il clinico deve fondarsi nella valutazione della "attività" della nefropatia lupica, sono spesso aleatori. In diversi casi, quando praticabile senza eccessivi rischi, una nuova biopsia renale rappresenta un valido aiuto diagnostico e prognostico. Un nuovo riscontro morfologico ci permette di valutare l'entità delle lesioni ancora "attive" rispetto a quelle espressioni di "cronicizzazione" e quindi irreversibili, o talora di constatare un viraggio nel "pattern" istologico, da forme con lesioni in precedenza focali (III WHO) o membranose (V WHO) in forme proliferative diffuse (IV WHO) o miste (4). La valutazione degli indici istologici di "attività" e di "cronicità" mantiene un discreto valore prognostico solo nei casi di nefropatia lupica di classe III o IV (5, 6). Lesioni attive sono ancora passibili di reversibilità con la terapia, specie se accompagnate da segni di cronicizzazione non severi. Non esiste comunque un "cut off" assoluto per tali indici predittivo dell'evoluzione e della possibile risposta ad un trattamento; ciononostante, essi devono essere presi in considerazione nel guidare la condotta terapeutica. Nonostante esista la possibilità di un miglioramento della funzione renale dopo un rinforzo del trattamento,

TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO PER ESRF NELLA NL

Generici	Specifici
• Ipertensione	• Non raggiungimento di remissione completa con Rx
• Anemia	• Alterata funzione renale all'esordio
• WHO class III or IV	• IC > 5
• AI \geq 12 and/or CI \geq 3	• Presenza di aPL -ab
• Eta < 18 aa	• Riacutizzazioni "nefritiche"
• Genere maschile	
• Afro-americani Ispanici (?)	

la presenza di una insufficienza renale cronica pre-riacutizzazione costituisce, insieme ad altri fattori generici e specifici (Tab. I), un importante fattore di rischio per una evoluzione verso l'uremia terminale.

Anche in tempi recenti la sopravvivenza del paziente affetto da NL è strettamente legata agli effetti della terapia farmacologica della malattia, soprattutto in considerazione degli effetti collaterali che una terapia immunosoppressiva a lungo protratta produce in termini di morbidità e mortalità. Pertanto, giunge il momento in cui di fronte ad un paziente che mostra un andamento evolutivo della malattia renale nonostante reiterati tentativi terapeutici, ci si debba domandare se non sia meglio desistere da ulteriori tentativi farmacologici ed affrontare un programma di terapia sostitutiva. A questa domanda dava risposta il Dr. J.H. Berden in un interessante "Nephrology Forum" di diversi anni fa, in cui, dopo aver osservato che la sopravvivenza dei pazienti con LES in terapia sostitutiva era simile a quella di chi non era in uremia (circa 85% a 10 anni), concludeva: "Dal momento che la prognosi dei pazienti con LES in trattamento dialitico è relativamente così buona, non è giustificato prevenire l'uremia ad ogni costo nei pazienti che hanno già una alterata funzione renale" (7).

TRATTAMENTO SOSTITUTIVO NEI PAZIENTI CON LES ED INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

In era pre-ciclofosamide circa il 50% dei pazienti con NL raggiungevano l'uremia terminale, mentre dopo l'introduzione del farmaco nell'armamentario terapeutico, questa percentuale è scesa intorno al 5-10%. Prolungandosi la sopravvivenza dei pazienti con LES è logico attendersi un progressivo aumento di coloro che giungono all'uremia e alla conseguente necessità di un trattamento sostitutivo. In una recente revisione danese il Faurschun (8) segnalava che la percentuale di pazienti che giungevano alla dialisi era il 3.5% ad un anno dall'esordio, il 15% a 5 anni ed il

17% a 10 anni. Uno studio coordinato dalla USRDS segnalava che nel 1982 i pazienti Americani che giungevano alla dialisi erano 1.16/milione/anno, mentre nel 1995 l'incidenza saliva a 3.08/milione/anno (2).

EMODIALISI

La sopravvivenza in dialisi dei pazienti con LES è condizionata da diversi fattori di rischio, tra questi i più noti sono: le condizioni socio-economiche, la razza (negra), l'attività della malattia sistemica, la presenza ed il tipo di complicanze iatrogene da immunosoppressione prolungata e di quelle legate alla malattia. Una revisione dei dati Statunitensi dimostrava una sopravvivenza dei pazienti con LES a 5 anni più bassa di quella dei pazienti affetti da nefropatia a depositi di IgA (9).

L'andamento della malattia sistemica anche in dialisi può mantenere la caratteristica di estrema variabilità; una persistente attività ha un peso rilevante sulla morbilità e mortalità del paziente. In molti pazienti, tuttavia, essa tende a ridursi nel tempo durante il trattamento dialitico. Le cause di questa attenuazione non sono chiare; è stato ipotizzato che questa sia favorita da diversi fattori quali: un indebolimento della immunocompetenza dovuta alla uremia (10), la rimozione di immunocomplessi attuata dal sistema fagocitario del dializzato (11) o lo sviluppo di una spontanea remissione della malattia (12). Una riacutizzazione della malattia non è evento raro; essa più comunemente si verifica nei pazienti che giungono alla dialisi con una forma ancora attiva ed in genere nel primo anno di trattamento.

Il paziente con LES in trattamento dialitico può presentare alcuni specifici problemi clinici particolarmente delicati legati, come sopra ricordato, sia alla malattia sistemica che al prolungato trattamento farmacologico. Una patologia arteriosclerotica polidistrettuale è responsabile d'importanti eventi vascolari sia cerebrali che cardiaci; questi possono essere facilitati anche

dalla presenza in alcuni pazienti di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL). La presenza di aPL, specie se ad alto titolo, è anche responsabile della trombosi degli accessi venosi per dialisi, evento frequente in questi pazienti e che obbliga ad instaurare una terapia anticoagulante orale. Non è rara nei pazienti con LES una anemia marcata e che richiede un particolare apporto di eritropoietina. Problemi clinici importanti possono essere costituiti anche da una miopatia da steroidi o autoimmune che va ad aggiungersi ai problemi motori legati alla polineuropatia del dializzato (e, pur raramente, anche del LES). Non ultima, una patologia ossea preesistente può aggravarsi, associandosi a quella legata all'uremia cronica ed al trattamento emodialitico. Va ricordato che diversi fattori sono responsabili della perdita di massa ossea nei pazienti con LES (Tab. II). In uno studio recente riguardante 107 pazienti con LES, il 40% presentava una osteopenia ed il 27% circa della fratture vertebrali, spesso multiple (13). Pertanto è particolarmente importante instaurare in questi pazienti provvedimenti atti a prevenire e trattare l'osteoporosi; tra questi: 1) cercare di mantenere, se necessaria, la dose più bassa di corticosteroidi; 2) incoraggiare il mantenimento del peso e di una attività fisica; 3) mantenere un adeguato apporto calcico e di Vitamina D; 4) nelle donne, considerare l'opportunità di una terapia ormonale in presenza di deficit, se non è controindicata; 5) considerare la necessità dell'impiego di bifosfonati nelle donne in menopausa e nei pazienti che proseguono una terapia steroidea; questi farmaci vanno comunque usati con cautela nei pazienti di giovane età data la lunga emivita e la mancanza di dati sugli effetti a lungo termine.

Gli eventi infettivi costituiscono una delle cause più importanti di mortalità (30-50%) del paziente con LES in trattamento dialitico; con simile frequenza (15-50%) anche gli eventi vascolari acuti, sia cardiaci che cerebrali, incidono sulla mortalità del paziente in maniera molto più consistente rispetto a quanto osservato nel periodo pre-dialitico (5-20%) (14). Certamente il peso clinico di ambedue questi fattori di morbilità, la sepsi

TABELLA II - FATTORI RESPONSABILI DELLA PERDITA DI MASSA OSSEA NEL LES

Malattia - dipendenti	Terapia - dipendenti
- Ridotta motilità	Corticosteroidi prolungati
- Insufficienza renale	Immunosoppressione
- Fattori endocrini	- Methotrexate
- Amenorrea	- Azathyoprine
- Menopausa prematura	- Cyclophosphamide
- Basso livello androgeni	- Cyclosporin A
- Iperprolattinemia	Anticoagulanti
- Induzione cronica dei mediatori del riassorbimento osseo	Agonisti GnRH
	Protezione solare

e gli eventi vascolari, sono strettamente associati alla prolungata terapia corticosteroidea ed immunosoppressiva cui sono sottoposti i pazienti. È noto che anche a basse dosi la terapia immunosoppressiva aumenta la morbidità e la mortalità, pertanto in questi pazienti si deve sempre tentare di giungere ad una definitiva sospensione della terapia. Tale manovra non solo riduce la mortalità, ma sembra non impedire l'instaurarsi di una spontanea remissione della malattia nel paziente in dialisi (15). Infine, rispetto a chi ha sospeso la terapia, il paziente che assume corticosteroidi presenta uno stato nutrizionale peggiore (16).

DIALISI PERITONEALE

Le informazioni riportate in letteratura riguardanti l'andamento dei pazienti con LES in dialisi peritoneale sono scarse ed inoltre i dati di sopravvivenza sono fortemente influenzati dai criteri di selezione dei pazienti. Come già osservato per pazienti trattati con emodialisi, in un recente studio veniva riscontrata una maggior suscettibilità alle infezioni ed un'augmentata mortalità per sepsi nei pazienti in CAPD che ricevevano una importante immunosoppressione rispetto a pazienti di simile età e genere non affetti da LES (17). È stato suggerito che la malattia sistemica potendo favorire l'insorgenza di una sierosite autoimmune, rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di una peritonite sclerosante (18), temibile complicanza gravata da una alta mortalità. In alcuni casi una complicanza peritonitica può favorire la recrudescenza della malattia (19); in questi casi il trattamento del LES è reso difficile dalla possibilità di aggravare l'infezione. È pertanto consigliabile avviare al trattamento con CAPD pazienti nei quali la malattia sia da tempo quiescente e che abbiano sospeso la terapia corticosteroidea.

Sulla base dei dati della letteratura disponibili, si può concludere che sia l'emodialisi che la dialisi peritoneale sembrano garantire una parimenti buona sopravvivenza che si aggira intorno al 70-80%, a 5 anni (20-28) (Tab. III). Fanno eccezione pochi pazienti sfavoriti da uno stato generale compromesso o con una malattia sistemica "attiva". Allo scopo di ridurre la mortalità, in tutti i pazienti deve essere tentata la sospensione della terapia immunosoppressiva. I pazienti con anticorpi aPL circolanti devono assumere basse dosi di aspirina, mentre coloro che hanno anche sviluppato episodi trombotici devono essere mantenuti in terapia con anticoagulanti orali.

TRAPIANTO RENALE

In diversi studi le percentuali di sopravvivenza a

TABELLA III - SOPRAVVIVENZA IN DIALISI DEI PAZIENTI CON ESRD DA LES

Autore (anno)	% Sopravv. a 5 anni	Tempo medio in Dialisi (mesi)
Fries (20)	77	18 m
Brown (21)	83	23 m
Ziff (22)	67	34 m
Jarret (23)	88	36 m
Pahl (24)	83	31 m
Correira (25)	50	23 m
Rodby (26)	87	21 m
Cheigh (3)	81	78 m
Nossent (27)	89	60 m
Po-Tsang Lee (28)	73	57 m

breve termine del rene trapiantato e del paziente nei soggetti con LES, sembrano essere paragonabili a quanto osservato in pazienti non affetti da questa malattia, sia nel bambino che nell'adulto (29-31). Per altri Autori la prognosi sembra meno favorevole nei pazienti con LES (32, 33). Diverse variabili sono alla base della difformità dei risultati.

Vi è ampio consenso riguardo all'osservazione che un trapianto da donatore vivente apparentato garantisce, rispetto a quello da donatore cadavere, una migliore sopravvivenza. In uno studio non recente di un'ampia casistica monocentrica la sopravvivenza renale a 5 anni dei pazienti con LES e trapianto da donatore vivente, trattati con ciclosporina, era del 89% rispetto al 41% dei soggetti con trapianto da cadavere (34). Una differenza meno marcata, ma sempre a favore del trapianto da vivente è stata confermata in analisi più recenti dei registri Statunitensi dalla USRDS e della UNOS (35, 36). Nella Tabella IV sono confrontati i risultati delle principali casistiche (15, 34-40).

Pazienti di razza negra con LES in genere presentano una sopravvivenza del rene trapiantato peggiore di quella dei pazienti di razza caucasica (30). La presenza di anticorpi aPL circolanti espone il ricevente ad un'alta incidenza di eventi trombotici e di fallimento del trapianto (41). Di notevole importanza è anche lo stato del paziente al momento del trapianto, come pure l'attività della malattia sistemica. Molti pazienti giungono al trapianto con una storia di lunga e pesante immunosoppressione che li espone ad un elevato rischio di infezioni. La presenza di fattori di rischio pre-trapianto, come ipertensione, ipoalbuminemia, iperlipemia, iperomocisteinemia costituiscono elementi favorevoli lo sviluppo o l'aggravamento di patologie vascolari e cardiache che rappresentano la più importante causa di mortalità dopo trapianto. Pazienti che hanno

TABELLA IV - SOPRAVVIVENZA DELL'ORGANO E DEL PAZIENTE IN RICEVENTI CON LES CON TX RENALE DA DONATORE VIVENTE O DA CADAVERE

Autore	Follow-up (m)	% sopravv Tx		% sopravv pz.	
		LR	CAD	LR	CAD
Mejia (37)	32	82	33	100	100
Coplon (15)	6 - 120	80	44	100	86
Zara (38)	4 - 14	86	41	100	84
Goss (39)	44	75	50	-	-
Sumrani (40)	58	100	75	100	100
Lochhead (34)	60	89	41	-	-
Ward (USROS) (35)	60	77	58	94	83
Bunnapradist (UNOS) (36)	60	77	68	92	85

ricevuto un prolungato trattamento corticosteroideo possono presentare un aggravamento di una osteoporosi o di una miopatia già presenti, o lo sviluppo di diabete. Infine una terapia con immunosoppressori per lungo periodo espone anche ad un aumentato rischio d'insorgenza di neoplasia dopo trapianto.

Per tali motivi prima di essere sottoposti a trapianto è consigliabile attendere un periodo di 6-12 mesi di trattamento dialitico per permettere un "wash out" di agenti citostatici e corticosteroidi. Tale periodo è anche necessario per poter osservare se la malattia sistemica si mantiene in uno stato di duratura quiescenza; la presenza di recenti esacerbazioni rappresenta un importante rischio di morbilità e di fallimento del trapianto.

Particolari problemi clinici, come accennato in precedenza, possono presentarsi nei pazienti con trapianto renale ed anticorpi aPL circolanti. In un gruppo di 23 pazienti con LES e sindrome da aPL, 11 ricevevano un trapianto renale, 7 in terapia anticoagulante e 4 senza. Cinque pazienti (4 senza ed uno sotto anti-coagulanti) perdevano il rene per trombosi entro una settimana dall'innesto. Nello stesso studio, altri 37 pazienti venivano trapiantati con aPL circolanti ma senza eventi trombotici pre-trapianto, ma nessuno perdeva il rene per trombosi (42). In un altro studio (43) che paragonava l'andamento del trapianto in pazienti con e senza aPL, non si riscontravano differenze nell'incidenza di rigetti o nella sopravvivenza dell'organo, ma il 50% dei soggetti aPL positivi, rispetto a nessuno dei negativi, sviluppava eventi trombotici dopo trapianto. Nei pazienti con aPL sembra anche più frequente una mancata ripresa funzionale post-trapianto (44).

Esistono divergenze anche per quanto riguarda i dati riguardanti la sopravvivenza a lungo termine del trapianto da cadavere nei pazienti con LES. Alcuni studi riportano una sopravvivenza intorno ai 5-10 anni simili (31, 34-36, 45-48), altri inferiore rispetto a quella

TABELLA V - SOPRAVVIVENZA DEL TX NEI PAZIENTI CON LES VS CONTROLLO

Autori	SLE	Controlli
Bumgardner (46)	62%: 10 y	73%: 10 y
Nyberg (47)	43%: 3 y	68%: 3 y
Lochhead (34)	64%: 5 y	68%: 5 y
Stone (32)	18.5%: 10 y	34.5%: 10 y
Grimbert (45)	69%: 5 y	70%: 5 y
Azevedo (48)	81%: 5y	70%: 5 y
Ward (USRDS) (35)	viv 77%: 5 y	77%: 5 y
	cad 58%: 5 y	62%: 5 y
Deegens (31)	38%: 5 y	46%: 5 y
Moroni (49)	76%: 10 y	72%: 10 y
Bunnapradist (UNOS) (36)	viv 77%: 5 y	79%: 5 y
	cad 68%: 5 y	67%: 5 y

dei pazienti con altre nefropatie (32) (Tab. V). In una nostra recente revisione riguardante 35 pazienti con LES sottoposti a trapianto renale, la sopravvivenza a 10 anni dell'organo e del paziente erano 76% e 97% rispettivamente, sovrapponibili a quelle di 70 controlli trapiantati nello stesso periodo (72% e 91%) (49).

La causa di fallimento più comune rimane anche per i pazienti con LES il rigetto cronico. Si è ipotizzato che i pazienti con LES siano più esposti alla reazione di rigetto per una aumentata reattività del sistema immune, caratteristica della malattia. È anche possibile che la necessità di ridurre l'immunosoppressione in pazienti che già presentano al trapianto una morbilità legata alla pregressa terapia, favorisca l'insorgere di un rigetto.

Un evento che nei pazienti con LES può partecipare a determinare nel lungo termine una perdita di funzio-

TABELLA VI - RISCHIO DI RICORRENZA DI NEFRITE LUPICA NEL TRAPIANTO

Autore	Pazienti	Ricorrenza	Percentuale
Grimbert (45)	23	1	4.3%
Azevedo (48)	48	5	10.4%
Stone (50)	97	9	9.3%
Goral (51)	54	15	32%
Deegens (31)	23	1	4.3%
Moroni (49)	33	3	8.6%

ne del trapianto è costituito dalla ricorrenza della glomerulopatia lupica nel trapianto. Tale evento sembra verificarsi solo nel 2-4% dei casi (11, 31, 45), ma alcuni studi più recenti riportano una frequenza tra il 9% (49, 50) ed il 30% (51) (Tab. VI). La ricorrenza può manifestarsi in un periodo estremamente variabile: da una settimana a 10 anni dopo il trapianto; in media intorno ai 3 anni (50). Istologicamente sono state segnalate in genere forme poco gravi, di tipo proliferativo mesangiale o focale; solo eccezionalmente forme diffuse o membranose, che tuttavia possono condizionare una sindrome nefrosica. In quale misura la ricorrenza della nefropatia comprometta la funzione renale rimane un problema poco conosciuto per scarsità d'informazioni. Sembra comunque che la perdita del trapianto a causa della gravità della nefropatia sia un evento raro. Nella nostra casistica nessuno dei 3 pazienti (su 33 trapiantati con LES) che avevano mostrato segni clinico-istologici di ricorrenza della nefropatia lupica ha perso il rene per questa. Non si può comunque escludere che, come altre nefropatie ricorrenti, la glomerulopatia possa nel lungo termine concorrere alla perdita funzionale del trapianto.

CONCLUSIONI

Nei pazienti con LES che giungono all'uremia la scelta del trattamento sostitutivo non pone problemi dissimili da quelli posti dagli altri pazienti nefropatici. Vanno comunque tenute presenti alcune considerazioni. Innanzitutto, di fronte a pazienti con un rapido sviluppo di uremia è bene tenere strettamente controllata nei primi mesi di trattamento dialitico la funzione renale per la possibilità, non così remota, di una ripresa funzionale.

La tolleranza al trattamento sia con dialisi peritoneale che con emodialisi è in genere buona. In alcuni pazienti, tuttavia, la malattia sistemica può continuare a mostrare un andamento fluttuante ed imprevedibile e quindi porre delicati problemi di trattamento. Coloro

che presentano persistente positività per aPL devono essere sottoposti ad una terapia con basse dosi di aspirina o, se hanno già presentato eventi trombotici, con anticoagulanti orali. I pazienti che per le caratteristiche della malattia debbono mantenere una terapia corticosteroidica o immunosoppressiva debbono essere preferibilmente avviati al trattamento emodialitico, data la loro propensione a sviluppare in dialisi peritoneale episodi di peritonite con possibili sequele sclerosanti ed ostruttive. Per questo motivo i pazienti candidati alla dialisi peritoneale dovrebbero essere costituiti da quei soggetti nei quali è possibile sospendere del tutto la terapia con corticosteroidi o citostatici.

Nei pazienti che hanno sviluppato gli effetti collaterali di una prolungata terapia corticosteroidica è consigliabile attendere un periodo di 6-12 mesi di "smaltimento" farmacologico prima di poter essere trapiantati, per evitare una eccessiva morbilità iatrogena dopo trapianto.

Il trapianto renale offre ai pazienti con LES una riabilitazione ed una sopravvivenza paragonabili a quelle degli altri pazienti. La possibilità di un trapianto da donatore vivente apparentato, "preemptive" deve essere sempre valutata essendo tale scelta spesso coronata da migliori risultati per la sopravvivenza del rene e del paziente.

Il rischio di una recidiva della malattia renale è molto bassa e spesso di scarso rilievo per la sopravvivenza del trapianto. Infine, onde prevenire eventi trombotici, nei pazienti con aPL circolanti è consigliabile associare una terapia anticoagulante orale; questa è da considerarsi indispensabile in coloro che hanno già presentato manifestazioni trombotiche.

RIASSUNTO

Circa il 10% dei pazienti con nefropatia lupica (NL) sviluppa una insufficienza renale (IR) cronica. La terapia della NL in fase cronica è gravata dal rischio di peggioramento delle complicanze della terapia immunosoppressiva (IS), anche se un 30% dei casi con IR a rapida evoluzione può recuperare funzione con una terapia corticosteroidica (CS) e/o IS. Una nuova biopsia renale può guidare in casi selezionati il comportamento terapeutico. Talora è meglio rinunciare a trattamenti rischiosi ed offrire al paziente un trattamento sostitutivo. La sopravvivenza in emodialisi è condizionata dalla attività del LES, dalla presenza di patologie iatrogene tipo vasculopatia polidistrettuale, osteoporosi, miopatia, o legate al LES come anemia, e sindrome trombofilica da anticorpi anti-fosfolipidi (aPL), il cui trattamento deve essere scrupoloso. Gli eventi infettivi e cardiovascolari tendono ad essere più frequenti in dialisi e costituiscono le cause più frequenti di mortalità. La dialisi peritoneale dovrebbe essere riservata a pazienti con scarse complicanze iatrogene, malattia

spenta che non necessita di terapia, data l'elevata mortalità osservata in chi è costretto a proseguitarla. La sopravvivenza in dialisi è comunque buona e simile per le due metodiche (70-80% a 5 anni). Nei pazienti con LES il trapianto renale (Tx) offre una ottima sopravvivenza dell'organo (70-80%) e del paziente (90%) anche nel lungo termine. Come per la dialisi, la patologia iatrogena o da LES pre-Tx condiziona la sopravvivenza del paziente, come pure la presenza di aPL. La possibilità di una recidiva della malattia è invece rara e spesso ininfluenza sul destino del Tx.

RINGRAZIAMENTI

Questo contributo è stato sostenuto dal "progetto glomerulonefriti", in memoria di Pippo Neglia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P and Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2531-9. Epub 2007 May 17.
2. Ward MM. Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis, 1982-1995. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3136-40.
3. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 2-8.
4. Moroni M, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 530-9.
5. Appel GB, Choen DJ, Pirani CL, Meltzer JJ, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83: 877-85.
6. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contribution of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
7. Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.
8. Faurischou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33: 1563-9.
9. USRDS. 2002 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl. 2): S7-256.
10. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 8): S16-24.
11. Bultic CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1997; 102: 425-6.
12. Ponticelli C, Moroni G. Lupus nephritis. *J Nephrol* 2000; 13: 385-99.
13. Bultic IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors from low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 378-9; author reply 379.
14. Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 3: 516-25.
15. Coplon NS, Diskin CJ, Peterson J, Swenson RS. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1983; 308: 1537-9.
16. Altieri P, Sau G, Cao R, et al. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 8): S2-9.
17. Huang JW, Hung KY, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ. Systemic lupus erythematosus and peritoneal dialysis: outcome and infectious complications. *Perit Dial Int* 2001; 21: 143-7.
18. Odama UO, Shih DJ, Korbet SM. Sclerosing peritonitis and systemic lupus erythematosus: a report of two cases. *Perit Dial Int* 1999; 19: 160-4.
19. Lui SL, Lam MF, Tse KC, Lo WK. Reactivation of lupus erythematosus in dialysis patient after tuberculous peritonitis. *Lupus* 2002; 11: 49-51.
20. Fries JF, Powers R, Kempson RL. Late-stage lupus nephropathy. *J Rheumatol* 1974; 1: 166-75.
21. Brown CD, Rao TKS, Maxey RW, et al. Regression of clinical and immunological expression of systemic lupus erythematosus (SLE) consequent to development of uremia. *Kidney Int* 1979; 16: 884.
22. Ziff M, Helderman JH. Dialysis and transplantation in end-stage lupus nephritis. *N Engl J Med* 1983; 308: 218-9.
23. Jarrett MP, Santhanam S, Del Greco F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1353-6.
24. Pahl MV, Vaziri ND, Saiki JK, Upham T, Ness R. Chronic hemodialysis in end-stage lupus nephritis: changes of clinical and serological activities. *Artif Organs* 1984; 8: 423-8.
25. Correia P, Cameron JS, Ogg CS, et al. End-stage renal failure in systemic lupus erythematosus with nephritis. *Clin Nephrol* 1984; 22: 293-302.
26. Rodby RA, Korbet SM, Luis EJ. Persistence of clinical and serological activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *AM J Med* 1987; 83: 613-8.
27. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *Am J Med* 1990; 89: 169-74.
28. Lee PT, Fang HC, Chen CL, Chiou YH, Chou KJ, Chung HM. Poor prognosis of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: a cohort of Chinese patients. *Lupus* 2003; 12: 827-32.
29. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation* 2001; 72: 973-8.
30. Haubitz M, Kliem V, Koch KM, et al. Renal transplantation for patients with autoimmune disease: single-center experience with 42 patients. *Transplantation* 1997; 63: 1251-7.
31. Deegens JK, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JF. Outcome of

- renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transpl Int* 2003; 16: 411-8. Epub 2003 Mar 19.
32. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 17-26.
 33. Gipson DS, Ferris ME, Dooley MA, Huang K, Hogan SL. Renal transplantation in children with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 455-63.
 34. Lochhead KM, Pirsch JD, D'Alessandro AM, et al. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1996; 49: 512-7.
 35. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 2136-43.
 36. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006; 82: 612-8.
 37. Mejia G, Zimmerman SW, Glass NR, Miller DT, Sollinger HW, Belzer FO. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2089-92.
 38. Zara CP, Lipkowitz GS, Perri N, et al. Renal transplantation and end-stage lupus nephropathy in cyclosporine and pre-cyclosporine eras. *Transplant Proc* 1989; 21: 1648-51.
 39. Goss JA, Cole BR, Jendrisak MD, et al. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus and recurrent lupus nephritis. A single-center experience and a review of the literature. *Transplantation* 1991; 52: 805-10.
 40. Sumrani N, Miles AM, Delaney V, et al. Renal transplantation in cyclosporine-treated patient with end-stage lupus nephropathy. *Transplant Proc* 1992; 24: 1785-7.
 41. McIntyre JA, Wagenknecht DR. Antiphospholipid antibodies. Risk assessments for solid organ bone marrow, and tissue transplantation. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 611-31.
 42. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation* 2000; 69: 1348-52.
 43. Radhakrishnan J, Williams GS, Appel GB, Cohen DJ. Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 286-9.
 44. Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor WM, McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation* 1999; 68: 241-6.
 45. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. Long-term outcome in kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. 45. Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. *Transplantation* 1998; 66: 1000-3.
 46. Bumgardner GL, Mauer SM, Payne W, et al. Single-center 1-15 year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 1988; 46: 703-9.
 47. Nyberg G, Karlberg I, Svalander C, Hedman L, Blohmé I. Renal transplantation in patient with systemic lupus erythematosus: increased risk of early graft loss. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 24: 307-13.
 48. Azevedo LS, Romão JE Jr, Malheiros, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2894-98.
 49. Moroni G, Tantarini F, Gallelli B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 903-11.
 50. Stone JH, Millward CL, Olson JL, Amend WJ, Criswell LA. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during cyclosporine era. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 678-86.
 51. Goral S, Ynares C, Shappel SB, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is no rare. *Transplantation* 2003; 75: 651-6.