

# IL TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA MEMBRANOSA CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

**P. Passerini, A. Leoni**

U.O. di Nefrologia, Fondazione Ospedale Maggiore, Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, IRCCS, Milano

## Treatment of membranous nephropathy with chronic renal insufficiency

*Several studies have suggested that, in patients with membranous nephropathy, immunosuppressive therapy is effective even when started in the presence of already established renal insufficiency. Most of the favorable results reported have been obtained with the use of cytotoxic agents given together with glucocorticoids, which produce a 70-80% reduction of proteinuria and can preserve renal function. However, patients with renal insufficiency are more exposed to the risk of side effects caused by these drugs. Since the published results have shown that the actual target of immunosuppressive agents is the nephrotic syndrome and the favorable response of renal function is always subordinate to its remission, the selection of patients who are likely to benefit from treatment should take this aspect into account. In addition, patient selection should avoid excessive costs associated with negligible benefits when biopsy-proven advanced chronic renal damage or serum creatinine above 3-4 mg/dL are present. Finally, drug dosage should be adjusted in cases of chronic renal insufficiency. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S76-82)*

Conflict of interest: None

## KEY WORDS:

Renal insufficiency, Membranous nephropathy, Nephrotic syndrome, Immunosuppressive therapy

## PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale, Nefropatia membranosa, Sindrome nefrosica, Terapia immunosoppressiva

## ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Patrizia Passerini  
U.O. Nefrologia Padiglione Croff  
Fondazione Ospedale Maggiore,  
Policlinico  
Mangiagalli e Regina Elena, IRCCS  
Via Commenda, 15  
20122 Milano  
e-mail: passerini@policlinico.mi.it

## INTRODUZIONE

La terapia della nefropatia membranosa (NM) è oggetto di dibattito fra i nefrologi di tutto il mondo da numerosi anni. Le opinioni della letteratura sono tanto discordanti quanto lo sono i risultati pubblicati sulla sua storia naturale: alcuni Autori considerano la NM una malattia benigna e sono contrari alla somministrazione di immunosoppressori, altri sottolineano l'elevato rischio di insufficienza renale e ne raccomandano l'uso. Tale dibattito si è intensificato ulteriormente a partire dagli anni '80, quando alcuni studi hanno messo in evidenza che nella NM la terapia immunosoppressiva può ottenere risultati favorevoli anche in presenza di insufficienza renale. Da allora alcuni Autori hanno suggerito di riservare il trattamento ai pazienti che sviluppano un danno funzionale e di risparmiare la potenziale tossicità degli immunosoppressori a quelli con eventuale outcome naturale favorevole.

Lo scopo di questo articolo è quello di verificare se la terapia immunosoppressiva è in grado di migliorare

la prognosi dei pazienti con NM e insufficienza renale, e di individuare quali sono le sue effettive indicazioni e quali i rischi rispetto ai benefici.

## RISULTATI

### Caratteristiche degli studi

Gli studi sul trattamento dei pazienti con NM e insufficienza renale condividono l'obiettivo di dimostrare che la terapia immunosoppressiva è in grado di arrestare o rallentare la progressione del danno funzionale. Inoltre questi studi hanno in comune il disegno dello studio, che comprende una prima fase di osservazione dell'outcome naturale della malattia e una seconda fase di intervento terapeutico, e i criteri di inclusione, che prevedono l'arruolamento di pazienti che sviluppano un danno progressivo della funzione renale durante una recidiva o riacutizzazione della sindrome nefrosica (SN).

## TERAPIA

La letteratura riporta i risultati di 14 studi che hanno utilizzato corticosteroidi, azatioprina, clorambucil e ciclofosfamide da soli o variamente associati fra loro (Tab. I).

## CORTICOSTEROIDI

Short et al. (1) hanno dimostrato che il trattamento con 5 boli endovenosi da 1 g di metilprednisolone (MP), seguiti da 100 mg/48 ore di prednisone per 6 mesi, non otteneva una riduzione significativa della proteinuria né un miglioramento stabile della funzione renale. Dopo un *follow-up* medio di 32 mesi, 7/15 pazienti erano deceduti o erano in trattamento dialitico.

Falk et al. (2) hanno trattato 13 pazienti con 2 mg/kg/48 ore di prednisone per 2 mesi. Nessun paziente otteneva una riduzione significativa della proteinuria e 4 sviluppavano uremia terminale entro 26 mesi di *follow-up*.

Nello studio di Jindal et al. (3), 6/13 pazienti tratta-

ti in media per 20 mesi con dosi non superiori a 60 mg/die di prednisone sviluppavano insufficienza renale terminale.

## CORTICOSTEROIDI PIÙ AZATIOPRINA

Williams e Bone (4) hanno considerato 10 pazienti che, dopo un aumento della proteinuria del 45% e una caduta della *clearance* della creatinina di 42 mL/min, ricevevano 1 g di MP dato per 3 giorni consecutivi, seguito da 30 mg/die di prednisone e 50 mg/die di azatioprina per 1 anno. Alla fine del trattamento vi era riduzione della proteinuria del 75% e un recupero di 9 mL/min di *clearance* della creatinina, che tuttavia non ripristinava i valori riportati all'inizio del periodo di osservazione.

Nello studio di Baker et al. (5) i 6 pazienti trattati con 100 mg/die di azatioprina associata a 20-30 mg/die di prednisone per 1 anno ottenevano una riduzione della proteinuria da 11.8 a 4.4 g/24 ore, ed un miglioramento della creatinina plasmatica da 4 a 2.9 mg/dL. Ancora una volta, tuttavia, i valori di creatini-

TABELLA I - GLOMERULONEFRITI RICORRENTI

AUTORE	N° paz	TERAPIA	PROTEINURIA g/24 ore	Creat.pl.mg /dLo FG mL/min		
			Inizioterapia - ultimo FU	inizio terapia	fine terapia	ultimo FU
SHORT (1)	15	MP+P	//	//	//	7 ESRD o †
FALK* (2)	13	P	11 → 7 g/24 ore	Creat. 2.2	2.8	4.5
JINDAL (3)	13	P	//	Creat. 2	//	7; 46% ESRD
WILLIAMS (4)	10	MP+Aza	12.8 → 3.1 g/24ore	FG 31	47	
BAKER (5)	6	P+Aza	11.8 → 4.4 g/24 ore	Creat. 4	2.9	
BROWN (6)	13	P+Aza	11.8 → 2.3 g/24 ore	Creat. 2.3	1.8	2.1
MATHIESON (7)	8	MP+Ch	15.3 → 2.1 g/24 ore	FG 50	68	81
ARAQUE (8)	4	P+Ch	14 → 2.1 g/24ore	Creat. 2.2	1.3	1.3
WARWICK (9)	21	MP/P+Ch	15 → 2.4 g/24ore	//	//	33% ESRD o †
BRUNKHORST (10)	17	MP+Ch	16.9 → 5.5 g/24 ore	Creat. 2.5	2	1.7
TORRES (11)	19	P+ch	11.2 → 52 g/24 ore	Creat. 2.3	1.2	2
BRUNS (12)	11	P+Cy	11.9 → 2.3 g/24 ore	Creat. 2.2	1.5	1.8
BRANTEN (13)	15	MP+Ch	9.1 → 7.6 g/24 ore	Creat. 2.4	1.9	5
JINDAL (3)	9	P+Cy/Cy	11.1 → 1.9 g/24ore	Creat. 2.5	2.2	3
BRANTEN (13)	17	MP+Cy	11 → 1.4 g/24ore	Creat.3	1.9	2.3
FALK* (2)	13	MP+e.v.Cy	12.5 → 9 g/24 ore	Creat. 2.5	3	5
REICHERT* (14)	9	MP+e.v.Cy	//	Creat. 2.5	3.5	8

Abbreviazioni: MP= metilprednisolone; P= prednisone; Aza= azatioprina; Ch=clorambucil; Cy= ciclofosfamide; \* = studi controllati

na all'ultima osservazione erano superiori a quelli presenti all'inizio del periodo di osservazione.

Brown et al. (6) hanno trattato 13 pazienti con 20-30 mg/die di prednisone associati a 1.3-2.7 mg/kg/die di azatioprina, per un periodo stabilito in base alla risposta clinica. Dopo 12 mesi di trattamento 5 pazienti avevano una proteinuria inferiore a 1 g/24 ore, 4 avevano una proteinuria compresa fra 1 e 3 g e 4 una proteinuria superiore a 3.5 g/24 ore. I valori medi di creatinina plasmatica, dopo un iniziale miglioramento da 229 a 163  $\mu\text{mol/L}$ , risalivano a 190  $\mu\text{mol/L}$  all'ultimo controllo.

### CORTICOSTEROIDI PIÙ CLORAMBUCIL

Mathieson et al. (7) hanno considerato 8 pazienti trattati con un ciclo di 6 mesi con 3 boli venosi consecutivi da 1 g di MP seguiti da 0.5 mg/kg/die di prednisone, dati a mesi alterni con 0.15 mg/kg/die di clorambucil. Dopo un *follow-up* medio di 11 mesi vi era una riduzione della proteinuria dell'86% (da 15.3 a 2.1 g/24 ore), e un recupero di *clearance* della creatinina del 57%.

Araque et al. (8) hanno trattato 4 pazienti per 6 mesi con 0.15 mg/kg/die di clorambucil più una dose iniziale di 1 mg/kg/die di prednisone. Il trattamento otteneva remissione della SN in 3 pazienti e riduzione della proteinuria  $\geq 50\%$  nel quarto. La funzione renale si normalizzava in 3 casi e migliorava in 1.

Nello studio di Warwick et al. (9), 21 pazienti ricevevano 125 mg/48 ore di prednisone durante il 1°, 3° e 5° mese, e 10 mg/die di clorambucil durante il 2°, 4° e 6° mese. Sette pazienti ricevevano anche boli venosi di MP. Durante lo studio 3 pazienti andavano incontro a decesso per malattia coronarica in 1 caso e malattia neoplastica disseminata in 2. Sette pazienti presentavano una progressione verso l'insufficienza renale avanzata. Fra gli 11 pazienti che avevano un miglioramento o stabilizzazione della funzione renale, 5 avevano persistenza di SN, e 6 sviluppavano remissione.

Brunkhorst et al. (10) hanno considerato 17 pazienti che presentavano un aumento della proteinuria da 6.2 a 16.9 g/24 ore, e un peggioramento della creatinina plasmatica da 194 a 227  $\mu\text{mol/L}$ . I pazienti ricevevano 3 boli venosi di da 500 mg di MP, seguiti da 0.5 mg/kg/die di prednisone dato a mesi alterni con 0.12 mg/kg/die di clorambucil. Al termine del ciclo terapeutico e all'ultimo controllo i valori medi di proteinuria erano rispettivamente di 8 e 5.6 g/24 ore, e quelli di creatinina plasmatica 189 e 152  $\mu\text{mol/L}$ .

Nello studio di Torres et al. (11), 19 con NM e progressivo declino funzionale venivano trattati per 6 mesi con 1 mg/kg/die di prednisone, più 0.15 mg/kg/die di clorambucil per 14 settimane. All'inizio del tratta-

mento la creatinina plasmatica media e la proteinuria media avevano valori rispettivamente di 2.3 mg/dL e 11.2 g/24 ore. Al termine del ciclo terapeutico e all'ultimo controllo ( $51.8 \pm 36.5$  mesi) la creatinina era rispettivamente 1.2 e 2 mg/dL, e la proteinuria 5.6 e 5.2 g/24 ore. Cinque pazienti sviluppavano remissione completa della SN, 2 remissione parziale e 5 avevano una proteinuria  $\geq 2.5$  g/24 ore con normale funzione renale.

### CORTICOSTEROIDI PIÙ CICLOFOSFAMIDE

Bruns et al. (12) hanno trattato 11 pazienti con progressivo peggioramento della SN e della funzione renale, con 100 mg/die di ciclofosfamide per 1 anno, associata in 10 casi a 60-100 mg/48 ore di prednisone. Durante i primi 6 mesi di terapia i valori medi di creatinina si riducevano in maniera significativa (da 198 a 133  $\mu\text{mol/L}$ ), e rimanevano stabili negli 8 pazienti seguiti per 12-42 mesi dopo conclusione del ciclo terapeutico. I valori medi di proteinuria si riducevano da 11.9 a 4.8 g/24 ore dopo i 6 mesi di terapia e a 2.3 g/24 ore al 12° mese di *follow-up* ( $p=0.002$ ). Al 12° mese 9/10 pazienti avevano una proteinuria inferiore ai 3 g/24 ore, e un paziente aveva una remissione completa.

Jindal et al. (3) hanno trattato 9 pazienti con NM, SN e deterioramento funzionale renale con 1-2 mg/kg/die di ciclofosfamide per un periodo medio di 23 mesi, associata in 6 casi a prednisone ad una dose massima di 60 mg/die, per un periodo compreso fra i 2 e i 16 mesi. I valori medi di proteinuria si riducevano da 11.1 a 1.5 g/24 ore al termine del trattamento e a 1.9 g/24 ore all'ultimo controllo, e la creatinina plasmatica da 2.5 a 2.2 mg/dL a fine terapia, con un incremento a 2.9 mg/dL all'ultimo controllo. Un solo paziente sviluppava insufficienza renale terminale.

Uno studio di Branten et al. (13) ha confrontato 6 mesi di steroidi associati a clorambucil con 1 anno di steroidi associati a ciclofosfamide. I 15 pazienti assegnati al clorambucil ricevevano per 6 mesi 3 boli venosi di 1 g di MP seguiti da 0.5 mg/kg/die di prednisone per via orale, dati a mesi alterni con 0.15 mg/kg/die di clorambucil. I 17 assegnati alla ciclofosfamide ricevevano la stessa dose cumulative di corticosteroidi associati a 1.5-2 mg/kg/die di ciclofosfamide per 1 anno.

Tutti i pazienti avevano un progressivo deterioramento funzionale renale, con un aumento della creatinina media da 148 a 219  $\mu\text{mol/L}$  nel gruppo assegnato al clorambucil e da 164 a 274  $\mu\text{mol/L}$  in quello assegnato alla ciclofosfamide. Al termine del trattamento, 5 pazienti (33%) assegnati al clorambucil e 15 assegnati alla ciclofosfamide (88%) avevano remissio-

**TABELLA II - EFFETTI COLLATERALI NEI PAZIENTI TRATTATI CON GLI SCHEMI DI ASSOCIAZIONE STEROIDI PIÙ CLORAMBUCIL E STEROIDI PIÙ CICLOFOSFAMIDE**

CICLOFOSFAMIDE + STEROIDI: COMPLICANZE	N° EVENTI	CLORAMBUCIL+STEROIDI : COMPLICANZE	N° EVENTI
Tumore esofageo	1	Tumore metastatico	2
Tumore polmonare	1	Polmonite da mycoplasma/polmonite da pneumocystis C	1/2
Broncopolmonite	8	Broncopolmonite	7
Varicella	2	Infezione VZV	10
Depressione midollare	8	Depressione midollare/ pancitopenia severa	17/2
Intolleranza gastrica	4	Azoospermia	1
Alopecia	1	Diabete/intolleranza glucidica	2/1
Amenorrea	2	Osteonecrosi/neuropatia periferica	2/1
<b>TOTALE</b> N° EVENTI /N° PAZIENTI	<b>27/37: 73%</b>	<b>TOTALE</b> N° EVENTI /N° PAZIENTI	<b>48/69: 70%</b>

ne della SN, che si confermava, al *follow-up*, in 2 pazienti nel gruppo clorambucil e 11 nel gruppo ciclofosfamide. Nei pazienti trattati con clorambucil, al termine del ciclo terapeutico, vi era un miglioramento dei valori medi di creatinina plasmatica del 24%, seguito da un peggioramento nei 6 mesi successivi. Nel gruppo ciclofosfamide il miglioramento era del 39.7% al 6° mese e del 36% al termine del ciclo terapeutico; 1 solo paziente trattato con ciclofosfamide contro 4 trattati con clorambucil sviluppava insufficienza renale terminale. In questo studio, la diversa durata del trattamento (6 mesi vs 12) potrebbe aver condizionato i risultati.

### BOLI DI CICLOFOSFAMIDE

Falk et al. (2) hanno trattato 13 pazienti con SN e progressivo peggioramento funzionale con 6 boli mensili da 0.5 g/m<sup>2</sup> di ciclofosfamide associata a 3 boli venosi di MP (7 mg/kg) seguiti da 1 mg/kg a giorni alterni di prednisone per 2 mesi. Dopo la terapia, la riduzione della proteinuria era irrilevante e 4 pazienti sviluppavano insufficienza renale terminale entro 23 mesi di *follow-up*.

Reichert et al. (14) hanno trattato 9 pazienti con NM e declino della funzione renale, con 6 boli venosi mensili di ciclofosfamide (750 mg/m<sup>2</sup>) associati a boli venosi di MP da 1 g, dati per 3 giorni consecutivi all'inizio del 1°, 3° e 5° mese. Alla fine del ciclo terapeutico, i valori medi di creatinina plasmatica erano aumentati da 218 a 297 µmol/L e dopo un *follow-up* medio 15 mesi, 4 pazienti avevano insufficienza rena-

le terminale e un paziente era deceduto.

Complessivamente questi studi mostrano che nei pazienti con NM e insufficienza renale progressiva gli steroidi da soli e i boli di ciclofosfamide non ottengono risultati favorevoli, e per l'azatioprina non è possibile trarre conclusioni per mancanza di informazioni sull'*outcome* della malattia dopo sospensione del trattamento. Ma per quanto riguarda i risultati ottenuti con gli schemi di associazione steroidi più citotossici, l'obiettivo degli studi può ritenersi soddisfatto, in quanto il trattamento otteneva una riduzione della proteinuria del 70-80% e un rallentamento della progressione o recupero del danno funzionale. Tuttavia, il costo da pagare per bilanciare questi benefici è risultato piuttosto elevato, sia in termini di incidenza che di severità degli effetti collaterali (Tab. II).

Per limitare l'elevato rischio di tossicità degli immunosoppressori convenzionali, alcuni Autori hanno utilizzato terapie alternative: in uno studio controllato condotto da Cattran (15), 9 pazienti con SN persistente associata a riduzione del filtrato glomerulare, venivano trattati con 3.5 mg/kg/*die* di ciclosporina per 1 anno. Il trattamento otteneva una riduzione del 60% della proteinuria e un recupero di funzione renale di 1.7 mL/min/mese, sia durante terapia che nei 24 mesi che seguivano la sua sospensione.

Branten et al. (16) hanno invece utilizzato, in 32 pazienti con SN e disfunzione renale, 2 g/*die* di micofenolato per 1 anno, associato a 3 boli venosi da 1 g di MP dati a mesi alterni e seguiti da prednisone orale per 6 mesi. Il trattamento otteneva una riduzione della proteinuria del 77% e un recupero di funzione renale

del 22%. Nonostante questi risultati favorevoli, sia il trattamento con ciclosporina quello con micofenolato presentano dei limiti: l'efficacia dei 2 agenti è infatti condizionata dall'elevata incidenza di recidive della SN dopo la loro sospensione. Inoltre la ciclosporina aumenta la sua nefrotossicità in presenza di peggioramento funzionale (17), ed è quindi scarsamente maneggevole in questi pazienti. Lo studio di Cattran (15), infatti, segnalava un aumento della creatinina plasmatica in 6/9 pazienti trattati, reversibile in 5 di essi dopo sospensione della terapia. E per quanto riguarda il micofenolato, lo studio di Branten et al. (16) dimostrava che, nei pazienti con NM, questo agente non possiede né pari efficacia né minore tossicità della ciclofosfamide.

## DISCUSSIONE

Nella NM la deposizione glomerulare di immunocomplessi comporta attivazione del complemento e formazione del complesso  $C_{5b-9}$ , che è provvisto di attività membranolitica ed è responsabile della insorgenza della proteinuria. Questi eventi immunologici hanno ripercussioni a valle del glomerulo, dove la proteinuria provoca l'attivazione delle cellule tubulari, con conseguente liberazione di citochine e fattori di crescita che evocano una risposta infiammatoria e immunologica responsabili della progressione del danno istologico ed dell'evoluzione successiva della malattia.

Gli studi della letteratura mostrano che nei pazienti con NM e insufficienza renale, gli steroidi associati ai citotossici ottengono una elevata incidenza di remissioni della SN ed effetti favorevoli sulla disfunzione renale. Ma questi studi mostrano anche che la risposta favorevole del danno funzionale è sempre subordinata alla remissione della SN, o comunque ad un deciso miglioramento della proteinuria. Questa correlazione potrebbe suggerire che il rapido peggioramento della funzione renale è parzialmente o totalmente legato allo squilibrio emodinamico provocato dall'aggravamento della SN, e quindi reversibile con la sua remissione. Di fatto steroidi e citotossici, che sono in grado di interferire con gli eventi immunologici che operano a livello glomerulare e ottenere in tal modo la remissione della SN, non hanno mai dato prova, nel modello sperimentale o nella pratica clinica, di poter interferire con i meccanismi responsabili della progressione della malattia. Questi meccanismi rappresentano invece il bersaglio di interventi diversi, che utilizzano terapie anticitochiniche e farmaci provvisti di attività antiproliferativa, antifibrotica o inibente il complemento, che hanno mostrato di possedere la potenzialità di interferire direttamente con i meccanismi molecolari coinvolti nella progressione del danno verso la fibrosi (18). Al

## TABELLA III - MODIFICHE DELLO SCHEMA TERAPEUTICO STEROIDI PIÙ CITOTOSSICI PER I PAZIENTI CON NM E INSUFFICIENZA RENALE

### MESI 1, 3, 5:

METILPREDNISOLONE 500 mg e.v. per 3 giorni seguiti da PREDNISONE 0.5 g/kg/die per 27 giorni

### MESI 2, 4, 6:

CLORAMBUCIL 0.10-0.15 mg/kg/die per 30 giorni

o  
CICLOFOSFAMIDE 1.2-1.8 mg/kg/die per 30 giorni

contrario, il bersaglio degli immunosoppressori convenzionali resta la remissione della SN, che rappresenta comunque un traguardo fondamentale in quanto ottiene i 2 vantaggi di ridurre morbilità e mortalità legate alla sua persistenza e di limitare il perpetuarsi del danno tubulointerstiziale avviato dalla proteinuria.

## CONCLUSIONI

Gli studi della letteratura mostrano che, nei pazienti con NM, la terapia immunosoppressiva trova indicazione anche in presenza di insufficienza renale progressiva. Tuttavia in questi pazienti gli immunosoppressori comportano un rischio particolarmente elevato di effetti collaterali anche severi. Per tale motivo è necessario stabilire quali sono le effettive indicazioni al trattamento e quali i rischi dell'immunosoppressione rispetto ai suoi benefici.

Nei pazienti con NM, un rapido peggioramento funzionale si può verificare in corso di trombosi venosa renale, nefrite interstiziale acuta, glomerulonefrite proliferativa extracapillare sovrapposta e più raramente necrosi tubulare acuta, patologie che devono essere escluse prima di ogni decisione terapeutica.

Gli studi della letteratura mostrano che il recupero della funzione renale è sempre secondario alla remissione della SN, che costituisce il bersaglio degli immunosoppressori convenzionali, e testimonia la persistenza di una attività immunologica glomerulare che può essere ancora suscettibile di manipolazione farmacologica. Di conseguenza la presenza di insufficienza renale costituisce indicazione al trattamento solo quando è presente anche la SN. Negli studi esaminati i risultati più promettenti sono stati ottenuti con la associazione steroidi più clorambucil o ciclofosfamide, che assicurano una incidenza di remissioni del 70-80%, associata ad un rallentamento della progressione o ad un recupero del danno funzionale. Il trattamento di 6 mesi con steroidi alternati a citotossici rappresenta

quindi la prima scelta terapeutica, ma richiede un adeguamento delle dosi dei farmaci impiegati, che amplificano la loro tossicità iatrogena in presenza di insufficienza renale (Tab. III).

La risposta favorevole, tuttavia, è subordinata non solo al tipo di schema terapeutico impiegato, ma anche alla severità del danno istologico presente alla biopsia renale e alla gravità del danno funzionale. Questo aspetto è stato messo in evidenza dallo studio di Brunkhorst et al. (10), che ha dimostrato un recupero della funzione renale del 10% nei pazienti con danno tubulointerstiziale lieve o assente e un ulteriore peggioramento funzionale del 30% nei pazienti con danno moderato o severo. Di conseguenza la selezione dei pazienti che potranno trarre beneficio dal trattamento deve tenere in considerazione di evitare di procurare costi eccessivi a fronte di benefici inconsistenti. Questo rischio diventa consistente in presenza un quadro biotipico con danno cronico avanzato, o di una creatinina plasmatica che ha superato la soglia di 3-4 mg/dL, requisiti che dovranno indirizzare le scelte terapeutiche verso l'ambito del trattamento conservativo, in attesa di ulteriori sviluppi per quegli agenti di nuova generazione che hanno dimostrato di poter interferire con i meccanismi responsabili della progressione del danno cronico.

## RIASSUNTO

*Alcuni studi della letteratura hanno dimostrato che nei pazienti con nefropatia membranosa la terapia immunosoppressiva assicura una risposta favorevole anche quando è presente insufficienza renale.*

*I risultati più promettenti derivano dall'utilizzo dello schema di associazione steroidi più citotossici, che ottiene una riduzione della proteinuria del 70-80% e un rallentamento della progressione o un recupero del danno renale. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale la terapia immunosoppressiva comporta un rischio elevato di effetti collaterali. Per tale motivo è necessario valutare se vi sono indicazioni effettive al trattamento, e quali i suoi rischi rispetto ai benefici. Gli studi della letteratura mostrano che la risposta favorevole della disfunzione renale è sempre subordinata alla remissione della sindrome nefrosica, che rappresenta il principale bersaglio degli immunosoppressori convenzionali. Di conseguenza, in questi pazienti vi è indicazione al trattamento solo quando è presente anche una sindrome nefrosica. Inoltre la selezione dei pazienti deve considerare di evitare costi eccessivi del trattamento a fronte di benefici irrilevanti, quando sono presenti un danno cronico avanzato alla biopsia renale, o una creatinina superiore ai 3-4 mg/dL.*

*Infine, la presenza di insufficienza renale richiede una riduzione delle dosi degli steroidi e dei citotossici per limitare il rischio di tossicità iatrogena.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Short CD, Solomon LR, Gokal R, Mallick NP. Methylprednisolone in patients with membranous nephropathy and declining renal function. *Q J Med* 1984; 65: 929-40.
- Falck RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette JC. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-45.
- Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 61-7.
- Williams PS, Bone JM. Immunosuppression can arrest progressive renal failure due to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 181-6.
- Baker LRI, Tucker B, Macdougall IC, Raine AEG. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 1994; 343: 290-1.
- Brown JH, Douglas AF, Murphy BG, et al. Treatment of renal failure in idiopathic membranous nephropathy with azathioprine and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 443-8.
- Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG, Evans DJ, Rees AJ. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; 2: 869-72.
- Araque A, Mazuecos A, Andrés A, Sánchez R, Ortuño T, Praga M. Tratamiento con esteroides y clorambucil de las glomerulonefritis membranosas idiopáticas con insuficiencia renal progresiva. *Nefrología* 1993; 4: 350-5.
- Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 223-9.
- Brunkhorst R, Wrenger E, Koch KM. Low-dose prednisolone/chlorambucil therapy in patients with severe membranous glomerulonephritis. *Clin Investig* 1994; 72: 277-82.
- Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, et al. Conservative

- versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 219-27.
12. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; 114: 725-30.
  13. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; 91: 359-66.
  14. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-33.
  15. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130-5.
  16. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 248-56.
  17. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-56.
  18. Khwaja A, El Kossi M, Floege J, El Nahas M. The management of CKD: a look into the future. *Kidney Int* 2007; 72: 1316-23. Epub 2007 Aug 15.