

# IL TRATTAMENTO DELLE GLOMERULONEFRITI *DE NOVO* E RECIDIVATE COME CAUSA DI DISFUNZIONE CRONICA DEL RENE TRAPIANTATO

S. Sandrini, F. Valerio

Divisione di Nefrologia, A.O. Spedali Civili, Brescia

## Treatment of post-transplant glomerulonephritis

*The treatment of recurrent glomerulonephritis (GN) is often empirical. Plasmapheresis has received the largest consensus for the treatment of focal glomerular sclerosis (FGS), whether associated with cyclophosphamide and steroids or not. To be effective, such therapy needs to be started as quickly as possible after the onset of proteinuria, and prolonged for months when recovery is delayed. Plasmapheresis and cyclophosphamide have also been used to treat GNs with glomerular crescents. However, there has been no consensus on the efficacy of such therapy. The recently introduced rituximab is the most innovative drug but also the most experimental. So far, it has been used for the treatment of ANCA-associated vasculitis, FGS and membranous GN, with results that are still under debate. Cyclophosphamide has been used in patients with severe recurrent GN, but the anecdotal cases described prevent us from drawing any firm conclusions. Steroids have been used for the treatment of many recurrent GNs, but yet again, without any standard protocol. They have been used both in children with FGS and in adults with aggressive GN or severe proteinuria. Both ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers have been suggested as first-line therapy in recurrent GN with proteinuria. This therapy is safe and can be even more effective than others. Finally, it must be kept in mind that the addition of immunosuppression in transplant patients can dramatically increase the risk of infective complications. Moreover, recurrent GNs are often associated with chronic allograft diseases that can cause graft worsening independently of any therapy. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S99-106)*

Conflict of interest: None

## KEY WORDS:

Recurrent  
glomerulonephritis,  
Rituximab,  
Kidney  
transplantation

## PAROLE CHIAVE:

Glomerulonefrite  
ricorrente,  
Rituximab  
Trapianto di rene

## ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Sandrini  
Divisione di Nefrologia  
A.O. Spedali Civili  
Piazza Spedali Civili, 1  
25123 Brescia  
e-mail: sandrini.silvio@libero.it

## INTRODUZIONE

La comparsa di una glomerulonefrite primitiva o secondaria sul rene trapiantato rappresenta una problematica rilevante nella diagnostica della disfunzione cronica del trapianto, purtroppo spesso trascurata. È stato stimato che il 10-20% dei pazienti con glomerulonefrite sviluppa, dopo trapianto, una recidiva di malattia che, in circa il 50% dei casi, porta alla perdita del trapianto (1-3). Nello studio di Briganti (1), la recidiva di nefropatia rappresenta la terza causa di perdita tardiva del trapianto, preceduta solo dal rigetto cronico e dalla morte del paziente con rene funzionante. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspet-

tare, la percentuale di recidiva di nefropatia risulta molto diversa da casistica a casistica. In uno studio retrospettivo multicentrico che comprendeva 6 centri Statunitensi, la diagnosi di recidiva di glomerulonefrite fu posta nel 3.4% dei 4913 pazienti osservati per almeno un anno. Tuttavia, l'incidenza di malattia tra i centri partecipanti allo studio era molto diversa, compresa tra 6.4% e 0.7% (2). Questo dato esprime chiaramente che esiste un diverso approccio alla diagnosi della disfunzione cronica del trapianto ed all'uso della biopsia renale in questo contesto da parte dei vari centri. Non solo, ma come recentemente ribadito da Golgert, per non misconoscere la presenza di una recidiva di glomerulonefrite è anche necessario escludere

la presenza di alterazioni urinarie significative come proteinuria ed ematuria, spesso trascurate dopo trapianto, ed in caso di biopsia renale, analizzare i campioni oltre che con la microscopia ottica tradizionale, anche con l'immunofluorescenza e con la microscopia elettronica, qualora necessario (4). In presenza di una glomerulonefrite può essere impossibile, in alcuni casi, differenziare una forma recidivante da una "de novo" per mancanza di una diagnosi istologica della malattia renale primitiva. Non solo, ma anche disponendo di diagnosi pre-trapianto, questa può talvolta essere stata effettuata in modo non corretto, su campioni di tessuto non idoneo, ed pertanto essere più confondente che di aiuto (4).

Purtroppo, anche dopo trapianto, le possibilità terapeutiche per una glomerulonefrite sono scarse e spesso deludenti. Questo limite ha sicuramente condizionato in passato lo scarso interesse verso questa problematica da parte di molti Autori.

I protocolli terapeutici suggeriti per il trattamento delle diverse forme di glomerulonefrite post-trapianto sono numerosi, ma spesso ottenuti da esperienze di piccole casistiche. Tutto questo rende difficile omogeneizzare le diverse esperienze e formulare giudizi di efficacia e sicurezza. In questa rassegna mi propongo di riportare gli schemi terapeutici utilizzati per il trattamento delle forme di glomerulonefrite post-trapianto più frequenti, senza differenziare le forme recidivanti dalle "de novo", viste le difficoltà spesso incontrate nel definire questo aspetto.

## GLOMERULO SCLEROSI FOCALE (GSF)

La recidiva della Glomerulo Sclerosi Focale (GSF) è la forma più frequente tra quelle segnalate dopo trapianto. La probabilità di recidiva riguarda esclusivamente la forma idiopatica e non la familiare. Nella casistica di Hariharan, la GSF rappresentava il 34.1% dei 167 casi di recidiva descritti dall'Autore (2). Secondo le casistiche riportate in letteratura nella popolazione adulta, il 20-50% dei pazienti con una GSF presenta una recidiva di malattia dopo trapianto (5, 6). L'esordio è quasi sempre precoce, entro le prime settimane di trapianto, e si manifesta con proteinuria spesso severa. Data la precocità di comparsa, l'esame morfologico in microscopia ottica non è in grado di rivelare le classiche lesioni patognomoniche della malattia e quindi, la diagnosi di recidiva è solitamente clinica. Solo la microscopia elettronica può documentare una diffusa fusione dei pedicelli a livello della membrana basale, espressione peraltro della proteinuria severa.

Tra i fattori di rischio associati alla recidiva di GSF, particolare importanza viene attribuita all'età pediatrica

del paziente (7) (in questi casi la probabilità di recidiva può raggiungere il 50-70%), ad un decorso della malattia di base inferiore a 3 anni, alla presenza di proliferazione mesangiale nella biopsia dei reni nativi, e soprattutto, in occasione di un secondo trapianto, alla perdita del primo per recidiva di malattia. In questi casi, la probabilità di evento è molto alta e può raggiungere l'80-100% (5).

In presenza di una recidiva di GSF, lo scopo principale della terapia è eliminare la proteinuria. Qualora la malattia risponda alla terapia, la scomparsa della proteinuria può essere completa o parziale, a sua volta persistente o temporanea. Queste diverse modalità di risposta rendono difficile giudicare gli effetti delle varie terapie proposte, omogeneizzare le esperienze delle diverse casistiche, in ultima analisi, stabilire una linea di condotta terapeutica che sia efficace e sicura per il paziente.

Sono stati utilizzati schemi che prevedevano l'uso di steroide in alte dosi, altri la plasmateresi, la Ciclosporina, la Ciclofosfamida, gli ACE-inibitori ed ultimamente anche il Rituximab.

I protocolli immunosoppressivi che prevedono la sospensione dello steroide non sembrano aumentare il rischio di recidiva dopo trapianto (8). Comunque, in presenza di recidiva, la ripresa ed il mantenimento dello steroide sembra garantire una migliore risposta al trattamento, prevenire le ricadute e pertanto è stata estesamente praticata, specie in campo pediatrico (9). Nell'adulto, il ricorso ai boli di steroide per il trattamento della recidiva di GSF è stato utilizzato in alcuni casi ma non sembra offrire particolari vantaggi rispetto ad altri schemi terapeutici. Ancora una volta, i boli di steroide sono stati utilizzati più spesso nei bambini (10, 11).

## CICLOSPORINA (CsA)

Alcune segnalazioni in campo pediatrico hanno riportato una significativa riduzione della proteinuria utilizzando alte dosi di Ciclosporina (CsA). Raafat et al. (12) hanno documentato una remissione duratura della sindrome nefrosica in 13 di 16 pazienti trattati con un aumento progressivo della dose di CsA per os, fino al valore di 6-25 mg/kg/die. Risultati altrettanto incoraggianti, sempre in campo pediatrico, sono stati ottenuti da Salomon et al. (13) con CsA per via endovenosa alla dose di 3 mg/kg/die per tre settimane. Con questo protocollo l'Autore segnala una completa remissione della proteinuria entro le prime 28 settimane di terapia in 14 dei 17 pazienti trattati (82%). Queste esperienze, seppure interessanti, pongono il problema della nefrotossicità acuta e cronica da CsA, e per questo probabilmente non hanno trovato succes-

sive conferme in letteratura. Comunque, in campo pediatrico, molti Autori hanno ritenuto di potenziare l'effetto della plasmateresi aumentando la dose di ciclosporina.

## CICLOFOSFAMIDE

Anche la ciclofosfamide (2 mg/kg/die per due mesi), come già i boli di steroide, è stata utilizzata in associazione alla plasmateresi, più spesso nel trapianto pediatrico che nell'adulto (10-15). Ancora oggi non è comunque chiaro se il suo impiego aumenti realmente la percentuale di successo della plasmateresi. Secondo Nathanson et al. (11), potenziare l'immunosoppressione in corso di plasmateresi con l'aggiunta di ciclofosfamide non avrebbe alcuna utilità. Dall'Amico (14) ha invece utilizzato la plasmateresi con ciclofosfamide in 11 bambini, ottenendo una remissione di malattia in sette. Purtroppo, anche da questa esperienza non è possibile stabilire quanto importante sia stata l'aggiunta di ciclofosfamide al raggiungimento del risultato.

## PLASMAFERESI

Nonostante la mancanza di studi randomizzati, la quantità di dati riportati in letteratura a favore della plasmateresi attribuiscono a questa metodica un ruolo primario nella terapia della recidiva di GSF (5). Le numerose esperienze maturate in questi anni hanno permesso di formulare alcune raccomandazioni necessarie per ottenere il massimo dei risultati. Il primo di questi aspetti riguarda la tempistica. Tutti gli Autori concordano che la plasmateresi dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile, meglio se entro le prime 2 settimane dalla comparsa della proteinuria (9). Le modalità di esecuzione sono invece abbastanza standardizzate: 1.0-1.5 volumi di plasma scambiato per seduta, sostituzione di plasma con albumina più fisiologica, mantenimento della terapia immunosoppressiva in corso di trattamento. Un altro aspetto molto importante riguarda il numero di sedute da effettuare. C'è concordanza sulla necessità che il trattamento debba proseguire, anche per mesi, qualora la risposta risulti assente o scarsa. Greenstein et al. (16) hanno dovuto eseguire una media di  $24 \pm 17$  sedute prima di ottenere una remissione della proteinuria. Altri Autori hanno effettuato un numero di sedute compreso tra 6-25 per paziente.

L'efficacia della plasmateresi è risultata maggiore nel paziente pediatrico (successo in circa il 74% dei pazienti) che nell'adulto (successo nel 44%) (17).

Purtroppo, dopo una prima risposta positiva, completa o parziale, è possibile osservare a distanza di poche settimane o mesi la ricomparsa di proteinuria (18). In una recente esperienza, relativa a 9 pazienti trattati con plasmateresi, una prima risposta al trattamento è stata osservata in 8-9 pazienti (89%). Di questi, il 62% ha poi presentato una recidiva che si associava a perdita del trapianto in tutti i casi (19).

Si pone a questo punto il problema di come trattare "la ricaduta di una recidiva", che come abbiamo visto può essere causa di fallimento del trapianto in una percentuale alta di casi. La plasmateresi trova indicazione anche in queste condizioni, ed il successo della terapia sembra dipendere ancor più dal prolungamento del trattamento, che in alcuni casi può durare anche anni, con sedute settimanali, quindicinali o mensili. Purtroppo, non esistono ancora protocolli specifici poiché ogni Autore ha attuato schemi individuali. Anche i parametri che dovrebbero guidare la decisione, se sospendere o continuare la plasmateresi, sono diversi da casistica a casistica. Il concetto guida sembra comunque quello di proseguire il trattamento per alcune settimane o mesi dopo aver ottenuto una risposta completa o parziale. Sono stati riportati casi in cui è stato necessario eseguire sedute mensili per circa due anni (10, 20). Ponticelli (21) ha segnalato la necessità di dover prolungare il trattamento fino a 7 anni in un paziente. In presenza di una recidiva, l'uso di ACE-i/inibitori recettoriali sembrano aumentare le probabilità di successo e vengono pertanto fortemente consigliati (22).

L'efficacia della plasmateresi nel trattamento della recidiva dei GSF, e le basi teoriche per cui è stata proposta (5), hanno suggerito di utilizzarla anche a scopo profilattico, cioè prima del trapianto o nella fase immediatamente successiva, in pazienti ritenuti ad alto rischio di recidiva. Questa procedura sembra possa ridurre non solo le probabilità di malattia (meno 28-50%) ma anche la gravità della proteinuria in caso di recidiva (17, 23, 24). In questo ambito, il numero di plasmateresi eseguite è stato compreso tra 3 e 8 sedute.

## RITUXIMAB

Alcune recenti esperienze hanno segnalato la possibile efficacia di Rituximab nel trattamento della recidiva di GSF. I dati riportati sono per ora sporadici ma interessanti ed incoraggianti. Altri studi sono comunque necessari per definire questo aspetto. L'impiego di Rituximab rappresenta sicuramente il dato più innovativo proposto in questo campo negli ultimi anni e merita la nostra massima attenzione. In questo contesto, il

Rituximab è stato utilizzato in 2-4 dosi *standard*, sempre dopo tentativi di terapia tradizionale inefficaci. La risposta è stata ottima in alcuni ma non in tutti i pazienti (25-28). Kamar nel 2007 (29) e più recentemente il gruppo di Vincenti (30), hanno documentato un completo fallimento del trattamento con Rituximab in pazienti già refrattari ai trattamenti più convenzionali. Il costo del trattamento ed i possibili effetti collaterali possono costituire un freno ad utilizzare il Rituximab al di fuori delle sue indicazioni. Comunque, recenti studi hanno documentato che una singola dose di Rituximab può garantire una efficacia terapeutica pari a quella ottenuta con più dosi, qualora la malattia da trattare non sia un linfoma (31). La singola dose, oltre a permettere un consistente risparmio in termini di costi, sembra anche in grado di ridurre il rischio di effetti collaterali legati alla somministrazione ripetuta del farmaco (32).

In sintesi la recidiva di GSF può causare la perdita del trapianto nel 100% dei casi se non trattata (9). La plasmateresi rappresenta la strategia terapeutica più consolidata, ma per essere efficace deve essere iniziata il più precocemente possibile e, in caso di mancata risposta o di ricaduta, deve essere protratta per mesi o anni. L'associazione con ciclofosfamide o con boli di steroide non sembra necessaria, almeno negli adulti. L'impiego *preemptive* non sembra eliminare completamente il rischio di recidiva nei pazienti con fattori di rischio, ma lo riduce del 50%. Il Rituximab rappresenta il farmaco più interessante per i futuri studi clinici.

## GN MESANGIALE DA IGA (GN DA IGA)

La GN mesangiale da IgA (GN da IgA) rappresenta la seconda forma di recidiva più frequente dopo trapianto. Il 13.2% di tutte le recidive osservate da Hariharan era rappresentato dalla GN da IgA (2). La percentuale di pazienti che arrivano al trapianto per una GN da IgA varia dal 2.1 al 6.7% (33-35). Di questi, una recidiva morfologica di malattia è stata documentata nel 20-60% dei pazienti (36). Queste percentuali non sembrano essersi modificate dopo l'introduzione dei più recenti farmaci immunosoppressori come il Micofenolato Mofetile, il Tacrolimus e la Rapamicina (37). Tra i pazienti a rischio di recidiva di GN da IgA, la perdita del trapianto per una GN da IgA varia dall'1.2 al 9.8%; 3.8% nella casistica Italiana di Ponticelli (33-35).

Nonostante i numerosi protocolli proposti per il trattamento della forma primitiva, dopo trapianto non disponiamo ancora di schemi terapeutici condivisibili ed efficaci. Come per la maggior parte delle GN, anche per la recidiva della GN da IgA il *target* terapeutico è rappresentato dalla eliminazione della proteinuria. A

questo scopo alcuni Autori suggeriscono il ricorso agli ACE-i o agli inibitori recettoriali, altri al "fish oil", altri alla plasmateresi associata a steroide, altri infine al Micofenolato Mofetile. Comunque, in tutti i casi si tratta di esperienze isolate (37). Nell'esperienza di Ponticelli, l'uso degli ACE-i ha permesso di ridurre la percentuale di progressione della malattia dal 43.7% al 14.2% (34).

Un dato interessante da considerare quando si considera le caratteristiche della recidiva riguarda la possibilità che la GN si associ ad altre patologie, come rigetto acuto, rigetto cronico, nefropatia cronica da trapianto. In alcune casistiche questa evenienza è stata osservata nel 40% dei pazienti (38). In questi casi la progressione della malattia dipende dalle caratteristiche della GN ma anche, ovviamente, dalla eventuale patologia concomitante. Questo aspetto a mio avviso è molto importante e deve essere considerato qualora si decida di trattare la GN potenziando l'immunosoppressione.

Morfologicamente, la recidiva di IgA può essere diversa da caso a caso, in particolare può presentarsi con o senza lesioni glomerulari attive, quali proliferazione extracapillare e semilune, segnalate anche nel 60% dei casi (39).

Le caratteristiche morfologiche della recidiva dovrebbero guidare la scelta del tipo di trattamento. In assenza di lesioni glomerulari "attive", può essere sufficiente il ricorso alla terapia con i farmaci antiproteinurici noti (40). Diversamente, il ricorso a schemi terapeutici specifici e più aggressivi potrebbe trovare una sua giustificazione nel tentativo di rallentare la progressione della malattia. Purtroppo, anche questi schemi, nei pochi casi in cui sono stati utilizzati, non sembrano aver offerto particolari vantaggi. In una casistica, il potenziamento della immunosoppressione con plasmateresi, con steroide in boli, con ciclofosfamide, non ha potuto evitare la perdita del trapianto nel 50% dei casi (39). Purtroppo, mancando in questo studio una popolazione di controllo, non è possibile sapere come sarebbe stata l'evoluzione della malattia in assenza di terapia.

Qualora si decida di trattare una qualsiasi recidiva di GN post-trapianto con un potenziamento dell'immunosoppressione, un aspetto importante da considerare è che i pazienti trapiantati sono da tempo immunosoppressi e quindi più esposti della popolazione generale a complicanze infettive, talvolta, anche mortali. In altre termini, la decisione di curare una recidiva di GN potrebbe tradursi nella perdita del paziente. Si tratta quindi di una scelta difficile, soprattutto perché si applicano schemi terapeutici empirici, non supportati da risultati clinici significativi.

L'impiego di "fish oil" per il trattamento della recidiva di GN da IgA è stato proposto da alcuni Autori e

sembra in grado di ridurre la proteinuria, prolungare la sopravvivenza del trapianto (41, 42). La dose utilizzata è stata di 6 g due volte al giorno. Il "fish oil" sembra agire limitando la produzione di sostanze vasocostrittive, di eicosanoidi proinfiammatori e di citochine. Anche in questo caso, si tratta di piccole casistiche, non supportate da studi clinici prospettici.

È noto che il Micofenolato Mofetile (MMF) ha sostituito da tempo l'Azatioprina nella terapia della profilassi del rigetto acuto dopo trapianto. Nessuna differenza tuttavia è emersa tra i due farmaci nell'ambito della recidiva di GN da IgA; l'uso del MMF non sembra, infatti, aver inciso sull'incidenza di recidiva e neppure sulla percentuale di progressione (38).

Facendo una analisi critica di quanto riportato, ad oggi, la terapia più condivisa in pazienti con recidiva di GN da IgA sembra essere l'uso di farmaci antiproteinurici.

## NEFROPATIA MEMBRANOSA (GNM)

La recidiva della Nefropatia Membranosa (GNM) dopo trapianto interessa circa il 20-30% dei pazienti che arrivano alla dialisi a causa di questa nefropatia. Nella casistica di Harijhran (2) la GNM rappresenta circa il 10% di tutte le recidive osservate dopo trapianto, risultando 5a nella graduatoria di frequenza. Anche per questo tipo di recidiva, il mantenimento dello steroide dopo trapianto, o l'uso dei nuovi farmaci immunosoppressori, non sembrano aver modificato la storia clinica della malattia (43).

Il trattamento della recidiva di GNM non prevede alcuna specifica terapia di comprovata efficacia. Anzi, le opzioni terapeutiche proposte sembrano essere perfino meno chiare di quelle attualmente suggerite per la forma primitiva (44). Comunque, il controllo della proteinuria con ACE-i, della dislipidemia con statine e della trombofilia con antiaggreganti, sembra rappresentare tuttora la prima linea di terapia. Alte dosi di steroide sono state utilizzate in alcune piccole casistiche ma con risultati contrastanti (43). Ancora una volta, la mancanza di studi prospettici rende difficile la valutazione dei costi e benefici di una terapia con alte dosi di steroide in pazienti già da tempo immunosoppressi.

Il Rituximab è stato recentemente utilizzato per il trattamento della GNM idiopatica, con risultati incoraggianti (32, 45). Questo farmaco è stato utilizzato con successo da alcuni Autori anche per il trattamento delle forme recidivanti dopo trapianto (44). Come già detto per la GSF, anche per la GNM, l'uso del Rituximab rappresenta la vera novità terapeutica che dovrà tuttavia trovare conferme e consensi nei prossimi studi clinici.

## GN MEMBRANO PROLIFERATIVA (GNMP)

Il 50% dei pazienti con GN membrano proliferativa (GNMP) di tipo 1 va incontro a recidiva di malattia dopo trapianto. Questa percentuale raggiunge il 75% in caso di secondo trapianto dopo fallimento del primo per recidiva. In tutti i casi, la recidiva di malattia sembra comparire entro i primi 40 mesi di trapianto. La comparsa di recidiva si manifesta con alterazioni urinarie e peggioramento della funzione del rene trapiantato, che risulta inesorabilmente progressivo nella quasi totalità dei pazienti (46).

Nelle forme meno aggressive, l'uso di farmaci anti-proteinurici associati a statine rimane la scelta preferita da molti Autori. Alcuni tentativi terapeutici, seppure in piccole casistiche, sono stati effettuati, e con successo, per le forme a rapida progressione, cioè per quelle con lesioni glomerulari "attive". In questi casi, l'uso di *plasmaferesi* o di *Ciclofosfamide*, associati agli inibitori della Calcineurina, sembrano aver rallentato o arrestato la progressione della recidiva (47-50).

Anche la GNMP di tipo 2 recidiva con frequenza elevata, compresa tra il 50% e 100%. In alcuni casi la recidiva istologica può essere riscontrata casualmente, in assenza di concomitanti alterazioni urinarie significative. Questa forma di recidiva è stata descritta sia nei bambini che negli adulti. La comparsa di recidiva determina la perdita del trapianto nel 20-30% dei pazienti (51, 52). Uno studio recente ha documentato che la probabilità di recidiva della GNMP non dipende dal tipo di GN, bensì dall'età giovane del paziente e dalla presenza di lesioni attive glomerulari nella biopsia della prima diagnosi di malattia (53). Comunque, anche queste le recidive di GNMP possono associarsi a lesioni glomerulari "attive", oppure ad altra patologia come rigetto acuto o cronico (51).

Ancora una volta, le scelte terapeutiche utilizzate sono state molto diverse, e difficili da coagulare (54). Questo aspetto emerge chiaramente dai risultati dello Studio Cooperativo di Trapianto di Rene Pediatrico del Nord America (51). L'Autore riporta il tipo di trattamento effettuato in 12 bambini con recidiva di GNMP di tipo 2: in tutti è stata modificata la terapia con inibitori della Calcineurina, passando da Ciclosporina a Tacrolimus in 3 casi, riducendo la dose in 6 casi, sospendendo il farmaco in 3 casi. Nel 50% dei pazienti è stata aumentata la dose dello steroide, in 2 su 6 è stata utilizzata la plasmaferesi, in 4 i boli di steroide. In 4 di questi bambini (2 trattati con boli di steroide e 2 con plasmaferesi) la recidiva di malattia ha causato la perdita del trapianto. Anche in questo studio non è possibile sapere se, nei restanti pazienti, le diverse terapie effettuate abbiano modificato il decorso della malattia.

## GLOMERULONEFRITE LUPICA

La recidiva della glomerulonefrite lupica è probabilmente la forma che ha suscitato, dopo la GSF, il maggior interesse da parte dei clinici. Dall'analisi dei lavori pubblicati nell'ultimo decennio, emerge l'importanza di distinguere tra recidiva morfologica, che viene riportata con una frequenza media del 15% e decorso clinico, che risulta invece indolente nella maggioranza dei casi. La perdita del trapianto per progressione della malattia lupica è stata segnalata in non più di 10 pazienti. Moroni (55), in una casistica monocentrica Italiana, ha riportato lesioni glomerulari imputabili a malattia lupica nel 8.6% dei pazienti a rischio. Anche in questa casistica, la recidiva morfologica, seppur associata a manifestazioni cliniche sistemiche e a proteinuria, non è stata considerata responsabile della perdita del trapianto, occorso peraltro in un unico paziente. Quindi, la recidiva morfologica, possibile e talvolta anche frequente, non sembra condizionare la sopravvivenza del rene trapiantato. Questa constatazione influisce ovviamente sulle scelte terapeutiche.

In presenza di proteinuria, il trattamento con ACE-i o con inibitori recettoriali sembra essere ancora una volta l'opzione terapeutica più opportuna. In presenza di sindrome nefrosica o di sintomatologia sistemica, l'uso di boli di steroide è stato consigliato da alcuni Autori, ma, vista la scarsità della casistica, non disponiamo di dati che possano chiarire i costi ed i benefici di questa scelta, specie in pazienti immunosoppressi già da anni prima del trapianto.

## VASCULITE ANCA ASSOCIATA

La speranza che la terapia immunosoppressiva utilizzata dopo trapianto potesse prevenire la recidiva di vasculite ANCA associata è svanita da tempo. Oggi sappiamo che questa forma di malattia recidiva in circa il 17% dei pazienti a rischio, in un lasso di tempo che varia da 5 giorni al 13 anni dopo trapianto, con una media di 31 mesi (56).

Le manifestazioni cliniche della recidiva possono essere rappresentate, nel 60% dei casi, da una GN necrotizzante pauci immune, con i relativi sintomi clinici (peggioramento della funzione renale, proteinuria, ematuria), oppure, nel restante 40%, da segni di vasculite extrarenale (56).

Il trattamento di queste forme si avvale di protocolli terapeutici già sperimentati con successo nella popolazione generale.

La remissione delle manifestazioni acute può essere ottenuta con Ciclofosfamide data per via orale o in boli per un periodo di 3-6 mesi. Per la fase di mantenimento possono essere utili farmaci meno tossici come

il metotrexate, l'azatioprina e forse, anche il micofenolato mofetile (57).

L'uso di Rituximab per il trattamento di questa recidiva sta acquistando sempre più consensi. Anche dopo trapianto il Rituximab sembra in grado di controllare le forme di malattia più severe, in particolare quelle resistenti alla Ciclofosfamide (57). Geetha et al., in una recente revisione della letteratura, sostengono che, visti i risultati ottenuti con il Rituximab, è probabile che in un prossimo futuro il nostro approccio terapeutico a queste forme di recidiva cambi radicalmente (57, 58). In questi casi, come nei pazienti non trapiantati, la posologia utilizzata ad oggi è quella *standard*: 4 dosi settimanali di 375 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. Sarebbe comunque utile valutare anche in questo campo l'efficacia del farmaco quando utilizzato con un'unica dose. Qualora questo risultasse possibile, il ricorso al Rituximab per il trattamento delle vasculiti ANCA associate sarebbe più semplice, meno costoso e più sicuro.

## CONCLUSIONI

In presenza di una recidiva di GN, la scelta terapeutica da adottare è spesso arbitraria. Mancano, infatti, protocolli terapeutici di documentata efficacia. Mancano anche informazioni sui rischi e benefici che un trattamento immunosoppressivo supplementare può comportare in un paziente già da tempo immunosoppresso. Ne consegue, che la speranza di salvaguardare il rene trapiantato potrebbe tradursi in gravi complicanze infettive per il paziente.

Nell'ambito delle diverse forme di recidiva, quelle che devono essere trattate senza indugio sono poche, la GSF e la vasculite ANCA positiva. Per tutti gli altri casi considerati in questa rassegna, vale ancora la raccomandazione di valutare caso per caso, tenendo sempre presente che la sola terapia sintomatica della proteinuria, sebbene possa sembrare una scelta rinunciataria e difensiva, è stata giudicata da molti Autori la più sicura e spesso la più efficace. Al momento della decisione terapeutica è anche necessario considerare che una recidiva di GN si associa spesso a lesioni renali croniche, più o meno evolute, che possono concorrere alla progressione della insufficienza renale, indipendentemente dalla terapia adottata. Anche questo aspetto rende la recidiva di GN post-trapianto una forma atipica, diversa dalla corrispondente forma primitiva.

## RIASSUNTO

La terapia di una glomerulonefrite post trapianto (GN) è spesso arbitraria per mancanza di protocolli terapeutici condivisi. Pertanto, potenziare l'immunosoppressione potrebbe tradursi in un aumentato rischio infettivo senza un corrispondente beneficio sulla nefropatia.

La plasmaferesi rappresenta la terapia più utilizzata per la recidiva della GSF. Tuttavia, deve essere iniziata precocemente, e proseguita per mesi o anni in caso di non risposta. E' stata anche proposta per il trattamento di altre glomerulonefrite, ma solo in presenza di lesioni glomerulari attive, e nella fase pre-trapianto, per la prevenzione della recidiva di GSF in pazienti ad alto rischio.

La ciclofosfamida è stata utilizzata con discreto successo nelle recidive della vasculite ANCA associata. Meno chiara è risultata quando associata alla plasmaferesi per il trattamento della GSF o di altre GN attive.

Lo steroide è stato largamente utilizzato associato alla plasmaferesi per il trattamento della GSF nei bambini, e

spesso nelle GN attive o proteinuriche. Anche in questo caso tuttavia i risultati ottenuti non hanno permesso di giungere a conclusioni definitive.

Il Rituximab è il farmaco più innovativo ma anche il più sperimentale tra quelli utilizzati in questo campo. Ha trovato impiego nelle vasculiti, GFS e GN membranosa, ma con successo alterno.

L'impiego dei noti farmaci antiproteinurici come prima linea di trattamento rimane ancora oggi il suggerimento da seguire per la maggior parte delle recidive proteinuriche.

Quando si deve stabilire la terapia di una recidiva post-trapianto, è necessario considerare l'eventuale concomitante nefropatia cronica da trapianto che da sola, potrebbe portare alla progressione della insufficienza renale.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-9.
- Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68: 635-41.
- Morzycka M, Croker BP Jr, Siegler HF, Tisher CC. Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts. *Am J Med* 1982; 72: 588-98.
- Golger WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 800-7. Epub 2008 Feb 13.
- Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005; 5: 1179-85.
- Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535-42. Epub 2006 Aug 25.
- Weber S, Tönshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005; 80 (1 Suppl.): S128-34.
- Boardman R, Trofe J, Alloway R, et al. Early steroid withdrawal does not increase risk for recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 817-8.
- Deegens JK, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JF. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transpl Int* 2004; 17: 151-7.
- Cochat P, Kassir A, Colon S, et al. Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 50-4.
- Nathanson S, Cochat P, André JL, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after renal transplantation: influence of increased immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1801-4. Epub 2005 Oct 14.
- Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 50-6.
- Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* 2003; 75: 810-4.
- Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-55.
- Cheong HI, Han HW, Park HW, et al. Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 78-81.
- Greenstein SM, Delrio M, Ong E, et al. Plasmapheresis treatment for recurrent focal sclerosis in pediatric renal allografts. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1061-5.
- Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis: a review. *Ther Apher* 2001; 5: 155-60.
- Dental J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plasma adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 7-14.
- Pardon A, Audard V, Caillard S, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1053-9. Epub 2005 Dec 19.
- Andresdottir MB, Ajubi N, Croockewit S, Assmann KJ, Hibbrands LB, Wetzels JF. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural course and treatment with plasma exchange. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2650-6.
- Ponticelli C, Campise M, Tarantino A. The different patterns of response to plasmapheresis of recurrent focal and

- segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2002; 34: 3069-71.
22. Hubsch H, Montané B, Abitbol C, et al. Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 210-6. Epub 2004 Dec 17.
  23. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al. Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001; 71: 628-33.
  24. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2907-12.
  25. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006; 354: 1961-3.
  26. Meyer TN, Thaiss F, Stahl AK. Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007; 20: 1066-71. Epub 2007 Sep 20.
  27. Gossman J, Scheuermann EH, Porubsky S, Kachel HG, Geiger H, Hauser IA. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007; 20: 558-62. Epub 2007 Apr 13.
  28. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int* 2007; 20: 102-5.
  29. Kamar N, Faguer S, Esposito L, et al. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. *Clin Nephrol* 2007; 67: 250-4.
  30. Yabu JM, Ho B, Scandling JD, Vincenti F. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2008; 8: 222-7. Epub 2007 Nov 2.
  31. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tydén G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allograft transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2418-28. Epub 2006 Aug 21.
  32. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 932-7. Epub 2007 Aug 16.
  33. Bumgardner GL, Amend WC, Ascher NL, Vincenti FG. Single-center long-term results of renal transplantation for IgA nephropathy. *Transplantation* 1998; 65: 1053-60.
  34. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 1948-54.
  35. Andresdottir MB, Hoitsma AJ, Assmann KJ, Wetzels JF. Favorable outcome of renal transplantation in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2001; 56: 279-88.
  36. Ponticelli C, Traversi L, Banfi G. Renal transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 334-8.
  37. Soler MJ, Mir M, Rodriguez E, et al. Recurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura after kidney transplantation: risk factors and graft survival. *Transplant Proc* 2005; 37: 3705-9.
  38. Chandrakantan A, Ratanapanichkitch P, Said M, Barker CV, Julian BA. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1214-21. Epub 2005 Mar 29.
  39. Kowalewska J, Yuan S, Sustento-Reodica N, et al. IgA nephropathy with crescents in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 167-75.
  40. Oka K, Imai E, Moriyama T, et al. A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 689-95.
  41. Ng R. Fish oil therapy in recurrent IgA nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1011-2.
  42. Butani L, Palmer J. Effect of fish oil in a patient with post-transplantation IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1264-5.
  43. Poduval RD, Josephson MA, Javaid B. Treatment of de novo and recurrent membranous nephropathy in renal transplant patients. *Semin Nephrol* 2003; 23: 392-9.
  44. Gallon L, Chhabra D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2006; 6: 3017-21.
  45. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117-25. Epub 2007 Oct 17.
  46. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. *Transplantation* 1997; 63: 1628-33.
  47. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535-42. Epub 2006 Aug 25.
  48. Lien YH, Scott K. Long-term cyclophosphamide treatment for recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis after transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 539-43.
  49. Saxena R, Frankel WL, Sedmak DD, Falkenhain ME, Cosio FG. Recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft: successful treatment with plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 749-52.
  50. Muczynski KA. Plasmapheresis maintained renal function in an allograft with recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Am J Nephrol* 1995; 15: 446-9.
  51. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2225-33. Epub 2005 May 11.
  52. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with dense deposit disease: morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1723-31.
  53. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006; 70: 1526-7.
  54. Kurtz KA, Schlueter AJ. Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis. *J Clin Apher* 2002; 17: 135-7.
  55. Moroni G, Tantardini 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.
  56. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1544-50.
  57. Geetha D, Seo P. Renal transplantation in the ANCA-associated vasculitides. *Am J Transplant* 2007; 7: 2657-62. Epub 2007 Oct 1.
  58. Geetha D, Seo P, Specks U, Fervenza FC. Successful induction of remission with rituximab for relapse of ANCA-associated vasculitis post-kidney transplant: report of two cases. *Am J Transplant* 2007; 7: 2821-5. Epub 2007 Oct 1.