

GLI STEROIDI NELLA TERAPIA DELLA NEFROPATIA A DEPOSITI IgA

R. Coppo¹, C. Pozzi², A. Amore¹

¹Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "Regina Margherita", Torino

²Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Bassini", Cinisello Balsamo (MI)

Riassunto

La storia naturale della nefropatia a depositi IgA (IgAN) è variabile, con fattori di rischio ben definiti rappresentati da contrazione della funzione renale, ipertensione associata e proteinuria dal punto di vista clinico e fibrosi tubulo-interstiziale dal punto di vista istologico. Si tratta di sintomi clinici e segni istologici severi indicativi di un danno già consolidato ed avanzato. Le armi terapeutiche a disposizione sono soprattutto di due tipi: 1) inibitori dell'angiotensina; 2) steroidi con o senza associazione di immunodepressori. La prima categoria di farmaci non pone problemi di scelta, per assenza di tossicità e limitatezza di controindicazioni, per cui il Nefrologo la sceglie volentieri in caso di comparsa di proteinuria. La seconda è ovviamente più impegnativa per il paziente, bisogna decidere quando effettuarla, può essere controindicata, avere effetti limitati, richiedere perciò un atteggiamento critico del Nefrologo. Questa controversia mette in discussione gli aspetti teorici e pratici della terapia steroidea nella IgAN e offre punti di vista talora differenti su indicazioni, dosi e modalità terapeutiche.

The role of steroids in the treatment of IgA nephropathy

IgA nephropathy (IgAN) is characterized by a variable natural history. Well-defined risk factors from a clinical point of view are renal function impairment, associated hypertension, and proteinuria, while tubular-interstitial fibrosis constitutes a histological risk factor. These are serious clinical symptoms and histological signs, indicating long-lasting and severe damage. The available therapeutic tools belong essentially to two categories: 1) angiotensin inhibitors and 2) steroids, associated or not with immunosuppressive drugs. ACE inhibitors have limited toxicity and no significant side effects, and nephrologists are inclined to use them in case of moderate proteinuria. Steroids, in some cases associated with immunosuppressive agents, are obviously more demanding for the patient. Decisions must be made by the clinicians regarding the timing and the possible presence of contraindications. Furthermore, the treatment may not yield the expected results and a critical approach by the nephrologist is necessary. This controversy highlights the theoretical and practical issues related to steroid therapy in IgAN and here we discuss the different approaches to indications, doses, duration and route of administration. (G Ital Nefrol 2009; 26: 421-41)

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Rosanna Coppo
Divisione di Nefrologia, Dialisi e
Trapianto,
Ospedale "Regina Margherita",
Piazza Polonia, 94
10126 Torino
e-mail: rosanna.coppo@unito.it

Parole chiave:

ACE inibitori,
Corticosteroidi,
Immunosoppressori,
Nefropatia IgA,
Proteinuria

Key words:

ACE inhibitors,
Corticosteroids,
Immunosuppressors,
IgA Nephropathy,
Proteinuria

INTRODUZIONE

Chi si interessa della nefrite a depositi IgA (IgAN) non si preoccupa di un aspetto marginale della scienza nefrologica ma di una forma di danno renale che è probabilmente sottodiagnosticata alla luce del quesito chiave della Nefrologia: come rallentare l'evoluzione delle malattie di rene verso l'insufficienza renale terminale (ESRD)? È una frase usatissima quella che la IgAN sia la glomerulonefrite più comune nel mondo (1) ma forse l'IgAN è ancora più frequente di quanto rilevato dai registri di biopsia renale in Italia (2, 3) e in USA (4). La diagnosi di IgAN è per definizione solo bioptica; le indicazioni alla biopsia renale sono molto diverse nel mondo e inoltre, come tutta la scienza medica, esse vanno soggette ad evoluzione del pensiero sulla base dei dati dell'esperienza riportata nella letteratura. Nello scorso decennio c'era una sostanziale differenza nell'approccio bioptico fra le due sponde dell'Oceano Atlantico: biopsia precoce, dopo riscontro di microematuria e/o proteinuria era la scelta prevalente in Europa (Italia e Francia erano le caposcuola), contro biopsia renale solo quando una proteinuria tanto importante da prevedere una terapia immediata, o una contrazione funzionale già esistente, e questa era la scelta prevalente in America (USA e Canada, dove piuttosto che il progredire delle conoscenze, il timore dei rimborsi assicurativi dominava le scelte). In Italia la biopsia renale era un approccio frequente, una ventina di anni or sono, anche in caso di microematuria isolata (2, 3), e questo spiega l'alta frequenza di diagnosi non solo di IgAN, ma anche di malattia a membrane basali sottili e di malattia di Alport nel nostro Paese. Nell'ultimo decennio l'atteggiamento è cambiato anche in Italia: sulla scorta della mole di lavori che hanno messo in risalto sia il ruolo chiave della proteinuria nella pro-

gressione di tutte le nefropatie (5-9) sia il beneficio della terapia antiproteinurica in ogni nefropatia (10-13), in Italia si è ridotto l'interesse per una diagnosi bioptica precisa delle microematurie persistenti isolate con o senza tracce di proteinuria, riducendo così le possibilità di una epidemiologia corretta e di diagnosi precoce di IgAN.

In Giappone da più di 10 anni è in corso uno screening scolastico con esame delle urine ed analisi successive fino alla biopsia renale, se necessario (14). La frequenza di IgAN supera il 50% di tutte le GN. Ma la notizia più interessante è che la diagnosi precoce ha ridotto la frequenza e rapidità di ingresso in dialisi in Giappone da IgAN (15).

La frequenza di IgAN è attualmente sottostimata da una politica bioptica che talora non è adeguata alla diagnosi di casi oligosintomatici. Quando viene fatta diagnosi di ipertensione in un soggetto giovane in ambiente non nefrologico, ben raramente viene ricercata la presenza di microematuria, ed il riscontro di microalbuminuria è considerato piuttosto correlato ad una sofferenza endoteliale su base ipertensiva che ad una glomerulonefriti cronica con ipertensione secondaria. Il paziente troppo spesso non arriva alla diagnosi corretta, riceve un'etichetta di nefropatia ipertensiva senza aver potuto scegliere opzioni terapeutiche che potrebbero modificarne la storia naturale.

È possibile una terapia precoce della IgAN? Una critica alla necessità di diagnosi precoce è che non esiste una terapia precoce. Questo è parzialmente vero se si fa riferimento ad una terapia eziologica, quale quella di identificare un antigene specifico o una focalità infettiva da cui dipenda direttamente l'evoluzione successiva della malattia. Nella IgAN il bilancio fra il valore dello stimolo antigenico per se e quello di un sistema immunitario sregolato, sono a favore di questo ultimo, e la riduzione dello

stimolo antigenico rimane una chimera nella terapia della IgAN. Negli ultimi anni la tonsillectomia ha avuto un nuovo *revival* (16, 17), ma, anche se dal punto di vista teorico il razionale può essere forte (18) è verosimilmente più importante ancora la componente di sregolazione del sistema immune. Abbandonata come pratica routinaria in Europa, la tonsillectomia è ancora considerata un'arma terapeutica nelle regioni Asiatiche, soprattutto in Giappone. La tonsillectomia può favorire una riduzione degli episodi di macroematuria post-tonsillitici, ma sul *follow-up* a lungo termine il suo beneficio è ancora da definire. Le conclusioni attuali all'indicazione alla tonsillectomia rimangono ancora quelle del passato, di procedere solo nei casi in cui ci sia una chiara focalità infettiva.

La terapia precoce consiste quindi non tanto nell'eradicazione dell'agente scatenante, quanto nell'intervento tempestivo rivolto a modulare la risposta immune sistemica e la reattività delle cellule mesangiali renali ai depositi di IgA, al fine di evitare la cronicizzazione del danno con comparsa di sclerosi glomerulare e fibrosi interstiziale e la progressione verso la perdita funzionale. È quindi evidente il razionale di ricercare quali siano i fattori di rischio precoci di progressione della IgAN al fine di individuare i casi da trattare e la scelta dei farmaci. Molti fattori di rischio sono tardivi ed esprimono un danno irreparabile, quali contrazione della funzione renale e ipertensione associata, dal punto di vista clinico, e fibrosi tubulo-interstiziale, dal punto di vista istologico. Si tratta di sintomi clinici e segni istologici severi, indicativi di un danno già consolidato ed avanzato. La comparsa di proteinuria è certamente un fattore di rischio più precoce, su cui è stato puntato il massimo dell'interesse. Una proteinuria >1 g/die è stata riscontrata essere significativamente associata a progressione sfavorevo-

le delle IgAN in lavori dello scorso decennio (19), ma anche proteinurie di minore entità, dell'ordine di 0.5 g/die o anche minori sono state più recentemente riscontrate associate a progressione della IgAN (20, 21), aprendo quindi la discussione sulla precocità di intervento terapeutico con quale categoria di farmaci.

Molti dati sperimentali *in vitro*, e in modelli sperimentali animali di glomerulonefriti o danno renale cronico di ogni tipo accompagnato da proteinuria, hanno rilevato il forte razionale dell'uso di antagonisti dell'angiotensina, ACE-inibitori (ACE-i) o antagonisti recettoriali (ARB) nelle glomerulonefriti croniche, ed in particolare nella IgAN dove esiste una particolare base teorica, soprattutto nei casi proteinurici (22). Nelle IgAN con ipertensione e proteinuria l'inibizione dell'angiotensina è stata consigliata da studi retrospettivi e prospettici (5-8).

Nel 1995 il nostro gruppo ha disegnato uno studio in doppio cieco placebo controllato approvato dalla comunità Europea come azione concertata di Biomedicina e Salute. Il *trial* ha arruolato soggetti giovani <35 anni (3-35 anni) con un livello costante di proteinuria >1 g/die ma non nefrosica (>1 <3.5 g/die/1.73 m² in 3 mesi di osservazione *pre-trial*) e funzione renale normale o poco ridotta, randomizzati all'assunzione di Benazepril 02 mg/kg /die o placebo e seguiti per un *follow-up* mediano di 42 mesi (9). Una remissione stabile della proteinuria (<0.5 g/die/1.73 m²) venne osservata nel 56.5% dei pazienti in ACE-i contro l'8% di quelli in placebo. All'analisi multivariata di Cox il trattamento con ACE-i risultò essere il solo fattore indipendente predittivo per la prognosi favorevole, calcolata sul declino funzionale del 30% dei valori iniziali e/o comparso di proteinuria nefrosica. Questo nostro *trial* randomizzato, controllato con placebo, che conferma sostanzialmente l'osservazione di

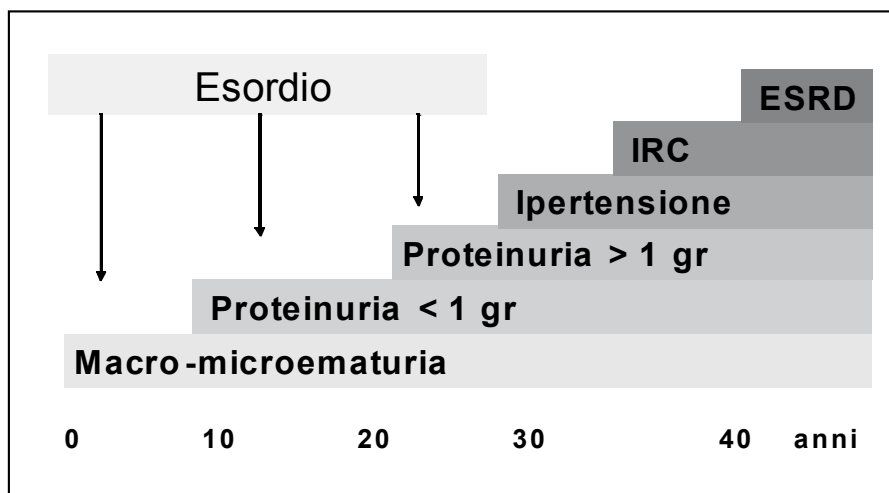


Fig. 1 - Quadro clinico della nefropatia a depositi IgA (IgAN) all'esordio e progressione verso l'insufficienza renale terminale.

altri in uno studio non controllato con placebo su casistiche meno selezionate di IgAN con vari livelli di proteinuria e varia contrazione funzionale (9), ha definitivamente individuato nella terapia con inibitori dell'angiotensina un mezzo potente di trattamento della IgAN.

Il quesito attuale è ugualmente importante: sono sufficienti gli inibitori dell'angiotensina, magari in associazione ACE-i ed ARB, ad impedire la progressione delle IgAN proteinuriche o attive o è necessario l'uso di altri farmaci? Fra le altre possibili scelte, gli steroidi restano certamente la scelta più significativa. Allora il quesito è: steroidi sì o steroidi no, e soprattutto steroidi quando?

La Controversia sull'uso di steroidi nella IgAN si pone su queste domande:

1) Chi trattare con steroidi? Criteri di scelta clinici ed istologici

2) Quale via di somministrazione, con quali dosi e per quanto tempo?

3) Sono utili i citostatici ed in quali casi?

4) Trattamento dei casi a presentazione più difficile o che non rispondono alla prima scelta e di quelli che riprendono attività durante il follow-up

5) Come possiamo valutare il risultato della terapia steroidea nella IgAN?

6) Non trattamento in quali casi?

1) CHI TRATTARE CON STEROIDI? CRITERI DI SCELTA CLINICI ED ISTOLOGICI Claudio Pozzi

All'esordio della IgAN i pazienti si presentano con una delle seguenti situazioni (Fig. 1):

- Macroematuria ricorrente o microematuria persistente, senza tracce di proteinuria.

- Proteinuria modesta, compresa fra 0.3 e 0.9 g/die.

- Proteinuria uguale o superiore a 1 g/die.

La funzione renale è solitamente normale, anche se talvolta è possibile osservare una insufficienza renale acuta, per lo più conseguente al danno tubulare determinato dalla macroematuria. In una percentuale non superiore al 30% dei pazienti, la nefropatia va incontro ad una remissione spontanea o permane con una debole attività (anomalie urinarie minime), mentre negli altri casi vi è la progressione verso quadri clinici sempre più impegnativi, fino all'insufficienza renale terminale. Il rischio di progressione non può essere escluso nemmeno nei pazienti

- Pz con microematuria isolata:	34%
- Pz con ematuria e proteinuria < 1 gr/die:	56%
- Pz con danno istologico lieve:	41%
- Pz con danno istologico moderato:	89%

Fig. 2 - Probabilità sviluppare un evento avverso (proteinuria > 1gr/die, ipertensione arteriosa, IRC) a 10 anni nelle IgAN "benigne".

con microematuria isolata all'esordio (Fig. 2) (20). Il passaggio da una condizione di proteinuria moderata (1-3 g/die) a quella di insufficienza renale cronica (IRC) terminale avviene mediamente nell'arco di 15-30 anni. In presenza di IRC la remissione è praticamente impossibile e, quando la creatininemia raggiunge valori di 2.5-3 mg/dL, il peggioramento subisce una brusca accelerazione, portando i pazienti all'uremia terminale nel tempo medio di un anno.

Criteri clinici di scelta di inizio di trattamento con steroidi

Dal punto di vista teorico tutti i pazienti andrebbero trattati, perché tutti sono a rischio di progredire verso l'ESRD. Tuttavia, i pazienti con sola ematuria hanno una buona possibilità di remissione spontanea o di stabilità della condizione renale. Pertanto, appare ragionevole chiedersi: i pazienti con microematuria isolata vanno trattati? Personalmente ritengo di no. Pur essendo vero che l'esordio con microematuria isolata non è garanzia di una prognosi favorevole, è altrettanto vero che la semplice microematuria isolata non si associa a progressione verso l'insufficienza renale cronica. Infatti, la microematuria isolata esprime una bassa attività della nefropatia, tale da non determinare un danno funzionale renale. Quando, invece, l'attività della nefropatia aumenta, alla microematuria si associa una proteinuria ingravescente, con progressione del danno. In una recente

casistica Cinese di 177 pazienti con IgAN (23), l'IRC è stata osservata in 43 casi (24%) lungo un follow-up medio di 9 anni. In 8 dei pazienti progressivi il quadro all'esordio era di microematuria isolata, ma in tutti questi pazienti prima della progressione è comparsa la proteinuria, quasi sempre >1 g/die. Alla stessa conclusione si può giungere esaminando quanto riportato da altri Autori, riguardo ai pazienti con microematuria isolata (20, 24-28); il 10% dei pazienti inclusi in questi studi ha, nel tempo, sviluppato una proteinuria, ed il 10-15% di questi ha poi avuto una progressione verso l'IRC; nessuno, invece, dei pazienti con persistenza della sola microematuria ha mostrato nel follow-up un deterioramento della funzione renale. Pertanto, in presenza di microematuria isolata è doveroso sorvegliare periodicamente la situazione urinaria, ma non vi è la necessità di intervenire farmacologicamente.

Invece, tutti i pazienti con proteinuria dovrebbero ricevere un trattamento in grado di ridurre il deterioramento ingravescente della funzione renale. Il rischio di progressione è maggiore nei pazienti in cui la proteinuria è più elevata, mentre è scarso in presenza di proteinuria bassa. A conferma di ciò, recentemente uno studio Giapponese comprendente 790 pazienti ha rilevato che la progressione verso l'IRC è molto bassa (3.8% in 10 anni), quando la proteinuria all'esordio è <1 g/die (29). Tuttavia, come diremo in seguito, non è

tanto la proteinuria basale a identificare i pazienti progressivi, quanto il valore di proteinuria osservata nel follow-up.

In tutti i pazienti con proteinuria è indicato un trattamento con ACE-i e/o antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB). Infatti, diversi studi hanno mostrato che i depositi di IgA innescano un'attivazione delle cellule mesangiali simile a quella prodotta dall'angiotensina II, dando forza all'ipotesi di un suo ruolo nella progressione della IgAN. A conferma di ciò, è stata dimostrata un'iperattività del RAS nei pazienti con IgAN, specialmente in quelli proteinurici e progressivi (22). Inoltre, vi è evidenza che gli ACE-i inducono una riduzione della proteinuria (5-8) e rallentano la velocità di declino del filtrato glomerulare (9, 30, 31). A loro volta, gli ARB impediscono il legame con l'angiotensina II e determinano un blocco selettivo del sistema renina-angiotensina. Anche per gli ARB vi sono diversi studi in letteratura, che ne documentano l'utilità nei pazienti con IgAN (32, 33). L'associazione, poi, di ACE-i e ARB sembrerebbe aumentare l'effetto anti-proteinurico (34-36).

Tuttavia, se gli ACE-i/ARB possono bastare quando la proteinuria è <1 g/die, altrettanto non si può dire quando la proteinuria aumenta. Infatti, con valori di proteinuria >1 g/die il rischio di progressione aumenta e rende meno efficace l'azione degli ACE-i/ARB. In questo caso, l'aggiunta dei corticosteroidi appare utile per ridurre l'attività della nefropatia, come è stato recentemente dimostrato in due lavori, che hanno messo a confronto gli ACE-i ed gli steroidi (37, 38). Manno et al. (37), in uno studio comprendente 97 pazienti con proteinuria >1 g/die, hanno documentato che la sopravvivenza renale dopo 8 anni era pari al 97.7% nei pazienti trattati con ACE-i e steroidi, mentre scendeva al 69.9% in quelli trattati con solo ACE-i. Allo stesso modo,

Lv et al. (38), in uno studio comprendente 63 pazienti con proteinuria di 1-5 g/die, hanno visto che l'aumento del 50% della creatinemia dopo 4 anni si osservava nel 3% dei pazienti trattati con ACE-i e steroidi e nel 24.1% dei pazienti trattati con solo ACE-i.

Criteria istologici che suggeriscono l'inizio di una terapia steroidea

Ritengo che non vi siano criteri istologici assoluti, in base ai quali decidere se usare o meno i corticosteroidi. Infatti, se l'efficacia di un trattamento viene valutata in base alla sua capacità di migliorare la sopravvivenza renale e di ridurre la proteinuria, allora i corticosteroidi hanno dimostrato di essere efficaci con tutti i tipi di lesioni istologiche, sia quelle attive, che quelle croniche. Certo, i benefici del trattamento sono maggiori quando prevalgono le lesioni attive (proliferazione cellulare, *crescents* epiteliali, infiltrati interstiziali), ma il ricorso ai corticosteroidi può essere utile anche quando prevalgono le lesioni croniche. Se, invece, consideriamo la capacità dei corticosteroidi di modificare le lesioni istologiche, allora non abbiamo evidenze certe dalla letteratura. Infatti, mentre Yoshikawa et al. (39, 40), hanno riscontrato che l'azatioprina sembrerebbe prevenire l'aggravamento delle lesioni istologiche molto più di quanto non facciano gli steroidi, Shoji et al. (41) e Kuriki et al. (42) hanno avuto buoni risultati con i soli steroidi.

Nella nostra esperienza, non abbiamo mai effettuato biopsie seriali, per cercare di documentare gli effetti della terapia sulle lesioni istologiche. Tuttavia, nel recente *trial* policentrico in cui abbiamo confrontato l'efficacia di steroidi+azatioprina vs steroidi soli, abbiamo valutato in 147 pazienti il grado istologico renale, secondo la classificazione di Churg e Sobin (WHO). Con nostra sorpresa, i 2 schemi di terapia

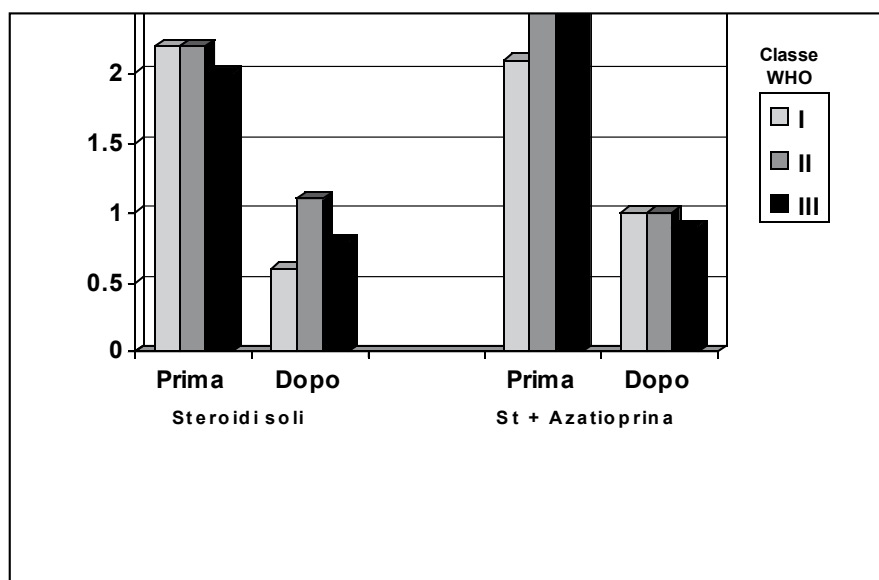


Fig. 3 - Proteinuria media e danno istologico in 147 pazienti.

sono risultati parimenti efficaci nel ridurre la proteinuria in tutte le classi istologiche, compresa la classe III, ossia quella caratterizzata dalla presenza di lesioni croniche (sclerolinosi glomerulare, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e sclerosi vascolare) (Fig. 3). In sostanza, la severità del quadro istologico non ha ridotto l'efficacia del trattamento, almeno per quanto riguarda la capacità di ridurre i livelli di proteinuria nel breve termine.

A questo punto possiamo chiederci: come dobbiamo orientare la nostra decisione terapeutica, quando il quadro istologico è dominato dalle lesioni croniche? Ritengo che, in questa condizione, la presenza di una proteinuria elevata, o comunque superiore a 1 g/die, potrebbe rappresentare il segno di una residua attività della nefropatia, giustificando il ricorso ad un tentativo terapeutico fondato sui corticosteroidi; in caso contrario, gli ACE-i/ARB potrebbero costituire la scelta più ragionevole. La maggiore efficacia dei citostatici rimane ancora una questione aperta.

In conclusione Pozzi è a favore di trattare con steroidi tutti i pazienti

con proteinuria >1 g/die, a prescindere dal loro quadro istologico.

1) CHI TRATTARE CON STEROIDI? CRITERI DI SCELTA CLINICI ED ISTOLOGICI Alessandro Amore

La variabilità di presentazione della IgAN può essere interpretata come espressione del momento in cui viene effettuata la diagnosi, vale a dire la biopsia renale. In circa la metà dei casi di IgAN la presentazione clinica è quella tipica di macroematuria in coincidenza di un episodio infettivo delle vie aeree superiori o una gastroenterite, spesso recidivante. Inizialmente per lo più si osserva una regressione delle anomalie orinarie lontano dal fatto acuto, con ritorno alla norma del sedimento, ma spesso, e soprattutto dopo qualche tempo dall'esordio, si assiste a persistenza di ematuria, cui si associa proteinuria sempre più importante. In una metà circa dei casi non si manifesta macroematuria ricorrente e la nefropatia si presenta con anomalie orinarie caratterizzate da microematuria persistente cui nel tempo tende frequentemente ad associarsi

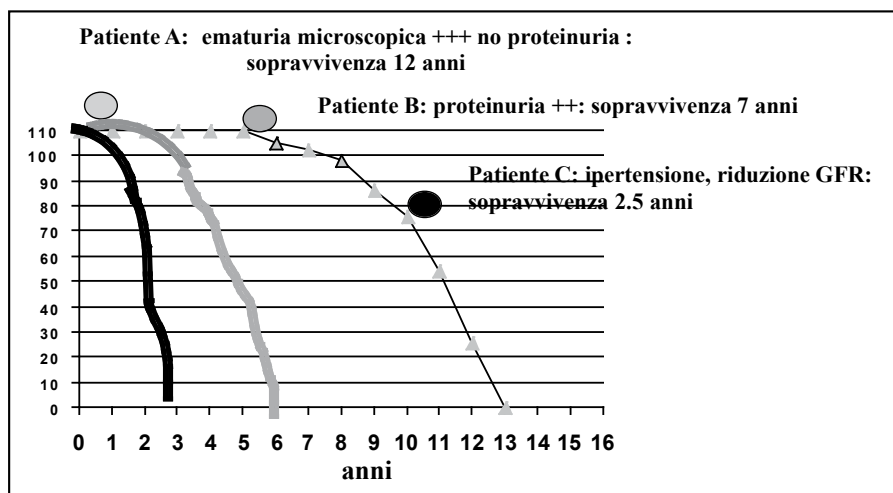


Fig. 4 - Andamento di pazienti a presentazione clinica diversa al momento della biopsia renale, aventi un una progressione apparentemente diversa, strettamente legata al momento diagnostico.

proteinuria. Parallelamente, in una percentuale variabile di casi, la funzionalità renale declina verso l'insufficienza renale. È quindi evidente che il quadro di esordio è spesso espressione del momento in cui si esegue la biopsia renale e questo condiziona fortemente anche la percezione del Nefrologo sulla evolutività della IgAN. Si possono schematizzare, come ha fatto Geddes (43), tipologie di pazienti (Fig. 4) con apparente diversa progressione, ma che in realtà rappresentano pazienti studiati in fasi cliniche differenti di una comune storia naturale di IgAN. I casi asintomatici, diagnosticati da *screening*, hanno una storia naturale certamente più lenta di pazienti biopsiati per comparsa di proteinuria significativa o per iniziale insufficienza renale ed ipertensione arteriosa. La variabilità di prognosi di questi pazienti è in gran parte riferibile al rilievo della malattia in fasi diverse di una storia naturale comune. Naturalmente questo concetto è molto semplificato e non mancano certo casi ad inizio identico ma con diversa evolutività sullo stesso arco di tempo, ma la considerazione è importante e va tenuta presente particolarmente quando si valutano gli effetti di una terapia, che deve assolutamente

essere applicata in condizioni di base omogenee.

Criteri clinici di scelta di inizio di trattamento con steroidi

La ricerca di un possibile ruolo dell'ematuria come fattore di rischio di progressione è particolarmente appropriato nella IgAN, nefropatia caratterizzata da micro-macroematuria. Poiché la più tipica presentazione clinica della IgAN è l'ematuria ricorrente, il primo fattore di rischio che venne considerato, due decenni or sono, è stato il significato prognostico della macroematuria. Su posizioni apparentemente opposte si ponevano D'Amico (44), che sosteneva la benignità di casi con macroematuria ricorrente intervallata da sedimento urinario indifferente, e Kincaid-Smith (45), che aveva effettuato la biopsia renale a pazienti durante la macroematuria ed aveva rilevato la presenza di necrosi segmentarie e *crescents* floridi, ponendo in risalto quindi la possibile prognosi negativa associata a macroematurie ripetute. L'elemento che può giustificare queste due posizioni apparentemente conflittuali è rappresentato dalla regressione totale o meno delle anomalie orinarie fra un episodio e

l'altro di acuzie. I casi con macroematurie ricorrenti ma con regressione totale fino ad avere un sedimento indifferente o quasi nei periodi intervallari, sono clinicamente ben diversi da quelli che fra un'ematuria e l'altra presentano microematuria importante. La microematuria, anche isolata e di entità modesta, talora considerata non significativa (Hb ++, 10-15 emazie per campo microscopico al sedimento urinario), rappresenta nella IgAN una spia che il glomerulo è interessato da un processo flogistico, tuttavia essa non viene generalmente considerata un indice predittivo della possibile progressione della IgAN. In effetti esistono pochi dati in letteratura di esplorazione del valore predittivo di rischio di microematuria nella IgAN e questo in gran parte a causa della difficoltà obiettiva di quantificare l'entità della microematuria: impossibile una conservazione in raccolta di 24 ore, mai esplorato un eventuale rapporto entità di ematuria/creatininuria, variabilità di lettura dell'ematuria apparecchio- ed operatore-dipendente. Nonostante questi problemi, i pochi lavori che hanno tentato una correlazione fra entità di microematuria e progressione della IgAN sono risultati prevalentemente a favore del valore predittivo della microematuria: su cinque studi che hanno considerato l'entità di microematuria nella IgAN come possibile fattore di rischio, quattro lo hanno confermato all'analisi univariata (Fig. 5) (46). La scarsità di dati disponibili, per i problemi tecnici esposti prima, non ha permesso tuttavia di validare all'analisi multivariata il valore predittivo della microematuria come fattore di rischio nella IgAN. Come già riportato da Pozzi, solo quando si associa proteinuria si è osservato nel tempo una progressione verso l'ESRD, non rilevata in casi con microematuria isolata in questi studi a *follow-up* relativamente breve, di meno di dieci anni (20, 21). È vero però che questi lavori non

Nichols et al QJM 1984; 53: 227-250

Packhan et al Clin Nephrol 1996; 46: 225-249

Katafuchi et al Clin Nephrol 1994; 41: 191-198

Vleming et al Clin Nephrol 1998; 49: 337-344

Daniel et al Am J Kidney Dis 2000; 35: 13-20

Fig. 5 - Lavori che hanno considerato il valori prognostico della severità della microematuria.

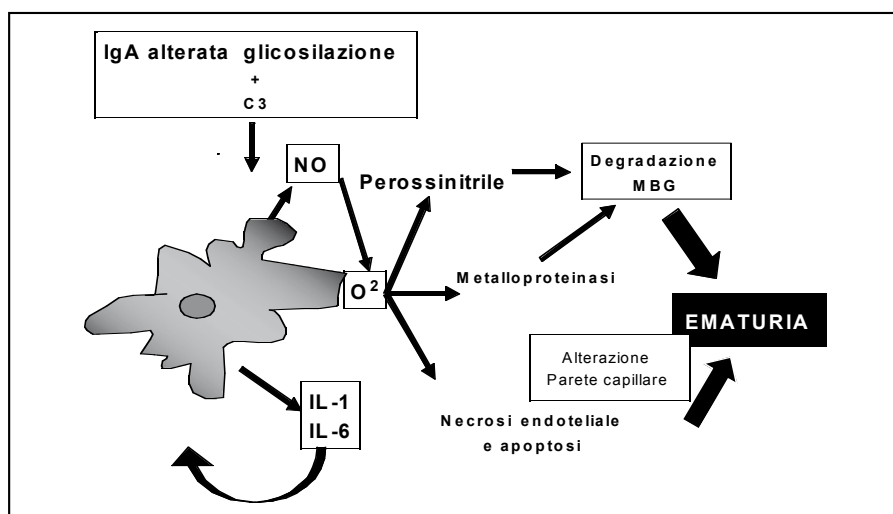


Fig. 6 - Meccanismi infiammatori e nefrolesivi innescati dai depositi di IgA ad alterata glicosilazione, potenzialmente responsabili della microematuria nella IgAN.

hanno indagato l'aspetto più interessante per il Nefrologo alle prese con la scelta di trattamento dei casi all'esordio, cioè se l'entità di microematuria fosse predittiva del successivo sviluppo di proteinuria e, in un secondo tempo, di evoluzione verso ESRD. È ovvio che quando compare proteinuria la malattia che compiuto un gradino di progressione sostanziale, ma il punto importante è che non tutti i pazienti sviluppano proteinuria, quindi il quesito principale, nella valutazione di un paziente con IgAN in fase iniziale è l'identificazione delle sue probabilità di diventare proteinurico, e quindi verosimilmente evolutivo. La comparsa di proteinuria è un sintomo grave ma certamente tardivo e sarebbe estremamente importante identificare precocemente

i casi potenzialmente evolutivi, per prevenire, piuttosto che tentare di curare, la comparsa di proteinuria. La povertà di studi che quantifichino la microematuria nella IgAN e la mettano in correlazione con la comparsa di proteinuria e con la progressione sono troppo esigui da poter dare una raccomandazione EBM, che la microematuria sia il *biomarker* fondamentale della IgAN in fase precoce della sua storia evolutiva, ma non si può certo affermare il contrario, poiché i pochi studi riportati dalla letteratura sono a sostegno del ruolo predittivo della microematuria.

Su questi dati clinici, sui dati biochimici in culture di cellule mesangiali e sulla osservazione di biopsie renali di pazienti affetti da IgAN, anche il nostro Gruppo ha da

tempo ipotizzato che l'ematuria di per sé nella IgAN sia espressione clinica di un processo infiammatorio acuto, che verosimilmente vede coinvolti radicali liberi prodotti dallo stress ossidativo e citochine di origine sia mesangiale che di cellule infiltranti (47-49). L'ematuria può essere conseguente a necrosi parcellare endoteliale e all'attivazione di metalloproteinasi con degradazione di collagene (Fig. 6). Il livello di gravità del danno indotto da questi processi è strettamente dipendente dalla durata del processo e dalla capacità di regressione e guarigione. La necrosi parcellare può rapidamente avere una *restitutio ad integrum* o lasciare limitate sinechie flocculo-capsulari o attivare la formazione di *crests* più o meno estesi. Il processo flogistico, inizialmente a livello esclusivamente mesangiale seguito della deposizione di IgA, per lo più progredisce e si estende ad altre cellule residenti renali, soprattutto podociti e cellule tubulari con sintesi di fattori autocri e paracri, il cui un ruolo chiave sembra recentemente attribuito a TNF- α e IL-6 (50, 51). Da mesangiopatia pura, la IgAN si trasforma in un processo flogistico che interessa tutta la matassa glomerulare, con danno podocitario e proteinuria. L'abnorme traffico intratubulare di proteine attiva fattori trascrizionali, quali NF- κ B, e meccanismi chemiotattici guidati da RANTES e MCP-1. Gli eventi successivi in parte sono indipendenti dalla nefropatia di base, ma che nella IgAN potrebbero essere accentuati da un *cross-talk* mesangio-tubulare mediato da TNF- α e INF- γ (52), necessitano di un trattamento rivolto a contenere il processo, esplosivamente deleterio, che conduce alla fibrosi interstiziale. La considerazione della gravità del danno renale in presenza ed in conseguenza di proteinuria indica chiaramente la necessità che la diagnosi di IgAN sia precoce e che la terapia idealmente interrompa il processo flogistico nelle fasi

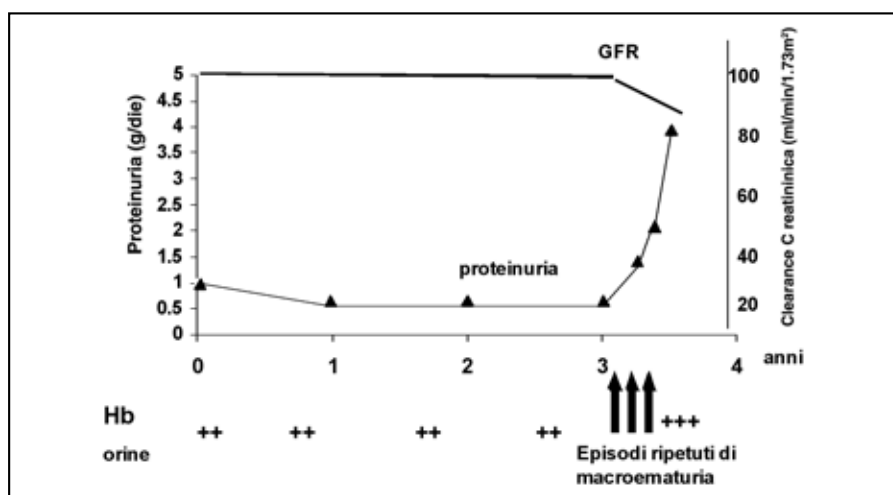


Fig. 7 - Esempio di un paziente di 14 anni con IgAN in cui episodi recidivanti di macroematuria con persistente severa microematuria hanno anticipato lo sviluppo di proteinuria e la contrazione della funzionalità renale.

iniziali, evitando il coinvolgimento di strutture chiave nella progressione quali i podociti prima e le cellule tubulari poi. La comparsa di proteinuria è un fenomeno tardivo nella storia naturale della IgAN. Lo scopo della ricerca nella IgAN è individuare i casi progressivi prima della comparsa di proteinuria, ed in questo senso recenti indagini di proteomica (53) o analisi di citochine urinarie (IL-6, EGF, MCP-1) (54, 55) forniscono spunti molto interessanti per una conferma clinica su ampia casistica. Il nostro Gruppo ha recentemente rilevato come la presenza di *markers* di stress ossidativi, quali elevati livelli di AOPP (*advanced oxidation protein products*) possa essere un nuovo elemento biochimico indicativo dei soggetti a rischio evolutivo prima ancora della comparsa di proteinuria importante.

Se è vero che il ragionamento patogenetico e clinico ci porta a ricercare una terapia precoce nella IgAN, è però indispensabile chiarire che non sia ragionevole dare una terapia steroidea, argomento di questa controversia, a tutti i pazienti con IgAN con microematuria isolata. I pazienti con severa microematuria persistente, in cui talora si associano periodi prolun-

gati di urine macroscopicamente ipercromiche sono da considerarsi, a nostro parere, a rischio di progressione, ed in questi casi è frequente osservare nell'arco di pochi mesi, lo sviluppo di proteinuria e segni di peggioramento funzionale (Fig. 7). Il consiglio è non di trattare indiscriminatamente i pazienti con severa microematuria, ma di intensificare i controlli tenendo presente che si tratta di soggetti a particolare rischio, e instaurare una terapia tempestiva appena si associ proteinuria significativa, anche solo >0.5 g/die. Attendere a piè fermo che il caso evolva in una possibile sclerosi con comparsa di proteinuria massiva prima di iniziare il trattamento, può significare fare perdere tempo prezioso per l'esito finale.

Criteria istologici che suggeriscono l'inizio di una terapia steroidea

Nella ricerca di identificare criteri istologici predittivi di progressione, D'Amico (44, 46) ha confrontato i sistemi più utilizzati attualmente di classificazione del danno renale in corso di IgAN, che si basano su due principi fondamentalmente diversi, uno di dare una definizione globale di danno (in genere espresso in classi da 1 a 5) e l'altro, semiquan-

titativo, di assegnare un punteggio globale ottenuto dalla somma di punteggi parziali indipendenti relativi a glomeruli, tubuli, vasi ed interstizio. Dall'analisi di D'Amico dei lavori più accurati della letteratura è risultato che i fattori istologici di rischio più significativi come predittori indipendenti di progressione all'analisi di Cox multivariata sono la severità della sclerosi glomerulare e della fibrosi interstiziale. Queste conclusioni, confermate in tutti gli studi del genere, sono ampiamente attese, poiché è evidente che, dove la sclerosi sia avanzata, la progressione è già in parte avvenuta e verosimilmente procederà. Certamente questi pazienti sono a rischio e possono essere considerati per la terapia steroidea, a patto che non sia già troppo tardi verso l'irreversibilità del fenomeno. Il quesito è, come per i criteri clinici prima discussi, che l'interesse per il clinico è concentrato sulla identificazione di *marker* istologici precoci, che possano guidare la scelta alla terapia steroidea prima che si sia instaurata una sclerosi irreversibile.

Molta attenzione è stata rivolta alla proliferazione extracapillare, che nella IgAN può essere estremamente variabile. Nella revisione della letteratura di D'Amico, le semilune, in genere non circumferenziali, sono un fattore di rischio all'analisi univariata in quasi tutti gli studi, ma all'analisi multivariata mantengono un valore predittivo solo in 3/6 studi e solo quando i *crescents* sono associati a lesioni focali segmentarie sclerotiche, forse esito di pregresse necrosi (56-58). L'entità della proliferazione mesangiale e l'espansione parietale dei depositi sono significativi solo in alcuni studi all'analisi univariata, ma non all'analisi multivariata. Anche le lesioni vascolari sono risultate solo occasionalmente significative all'analisi multivariata. Da questa revisione D'Amico deduceva quindi che aspetti istologici predittivi forti ed indipendenti di rischio di progressione sono solo

Fattori con importante valore prognostico	Fattori con debole / nullo valore prognostico
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sclerosi glomerulare globale diffusa / segmentaria ❖ Lesioni tubulo-interstiziali marcate ❖ Score glomerulare e/o tubulointerstiziale elevato ❖ Alto grado delle classi di danno 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Proliferazione extracapillare importante ❖ Ialinosi arteriolare marcata ❖ Estesi depositi di IgA nei capillari periferici

Fig. 8 - Ruolo prognostico del pattern istologico nella IgAN idiopatica.

<ul style="list-style-type: none"> ❖ grado di ipercellularità mesangiale ❖ glomerulosclerosi segmentale ❖ ipercellularità endocapillare ❖ atrofia tubulare/fibrosi interstiziale
--

Fig. 9 - An international evidence-based clinicopathological consensus classification of IgA nephropathy: The Oxford Classification (Catran D et al). Variabili patologiche risultate avere un valore nel predire l'esito finale indipendente anche considerando i dati clinici alla biopsia renale ed al follow-up.

quelli indicativi di nefropatia avanzata verso la fase sclerotica, quali la presenza di glomerulosclerosi diffusa e danno tubulo-interstiziale avanzato (Fig. 8).

La necessità di rivalutare con criteri obiettivi ed omogenei il significato prognostico delle lesioni istologiche della IgAN ha recentemente indotto Patologi e Nefrologi di un Gruppo Internazionale a rivedere una casistica rappresentativa di tutti i continenti e di tutte le età di 265 adulti e bambini con IgAN seguiti in un *follow-up* mediano di 5 anni (59). Questo *Consensus Internazionale* ha tentato un approccio misto istologico e clinico, finalizzato ad evidenziare le lesioni che avessero rilevanza per la progressione clinica. Le biopsie renali sono state quantificate in "scores" da più anatomo-patologi per validarne la riproducibilità e le correlazioni con l'esito clinico del paziente nel lungo *follow-up*. Quattro variabili patolo-

giche sono risultate avere un valore nel predire l'esito finale indipendente anche considerando i dati clinici alla biopsia renale ed al *follow-up*. Queste variabili sono: il grado di ipercellularità mesangiale, la glomerulosclerosi segmentale, l'ipercellularità endocapillare e l'atrofia tubulare/fibrosi interstiziale (Fig. 9). Il significato dei *crests* non ha potuto essere adeguatamente esplorato poiché la loro prevalenza nella casistica esaminata era modesta. Il *Consensus Internazionale* ha concluso che queste variabili hanno un significato prognostico e raccomanda di prenderle in considerazione nella prognosi del paziente indipendentemente dalla proteinuria, dal valore del filtrato glomerulare e dalla presenza di ipertensione alla biopsia renale. Si tratta di raccomandazioni del tutto nuove, che danno valore di evidenza statistica ad osservazioni su piccole casistiche o su constatazioni epi-

sodiche di esperienza personale. Il nostro Gruppo ha osservato negli anni e ritiene tuttora che anomalie orinarie considerate minori (microematuria persistente importante con proteinuria anche minore di 1 g/die) possano essere associate a lesioni istologiche indicative di attività di processo infiammatorio, quali proliferazione endocapillare, aspetti sporadici di necrosi fibrinoide, come segnalati in precedenza (60), sinechie flocculo-capsulari contemporanee a piccole semilune spesso in fase diversa di maturazione (floride contemporanee a fibrotiche). Queste possono essere espressione di una malattia ad evoluzione a *poussées* subentranti e con un atteggiamento in generale di attività che necessita un intervento terapeutico importante.

La presenza di lesioni sclerotiche avanzate con alta percentuale di obsolescenza glomerulare e severo danno tubulo interstiziale può al contrario rappresentare un elemento a favore di un intervento con soli ACE-i e ARB, attuando il massimo controllo dei valori della pressione arteriosa. In questi casi la valutazione individuale di lesioni ancora attive, piuttosto che la sola considerazione dell'entità della proteinuria (che potrebbe essere solo legata al sovraccarico funzionale dei glomeruli residui), fornisce indicazioni sullo spazio per l'avvio di terapia steroidea.

In conclusione Amore è in favore di non considerare solo l'entità della proteinuria come indice della necessità di avviare un trattamento steroideo, perché questo criterio può fare sfuggire casi attivi e progressivi con microematuria importante e proteinuria associata <1 g/die, o casi con lesioni istologiche attive e potenzialmente evolutive. D'altro canto la proteinuria come indice isolato può essere spia di sclerosi senza indicazione al trattamento.

Una valutazione combinata clinico-istologica, come suggerito dal re-

cente *Consensus Internazionale* della IgAN sembra l'approccio più nuovo e razionale alla scelta dei casi di IgAN da trattare con steroidi.

2) QUALE VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI STEROIDI E PER QUANTO TEMPO?

Claudio Pozzi

Quando si impiegano questi farmaci è importante tener conto anche della via di somministrazione, delle dosi utilizzate e della durata del trattamento.

- **Modalità di somministrazione.** Vi sono diversi studi retrospettivi, che riportano una maggiore efficacia degli steroidi somministrati in boli e.v., rispetto agli steroidi dati solo per via orale (61-63). La ragione di questo non è ancora chiara. Tuttavia, recentemente, è stato dimostrato che i boli di steroidi, ma non gli steroidi orali, possono aumentare i livelli plasmatici di adiponectina, che possiede effetti antinfiammatori ed antiaterogenici; inoltre, i boli e.v. aumenterebbero i livelli plasmatici di *hepatocyte growth factor* e di ADMA, oltre a correggere la disfunzione endoteliale (64). Pertanto, queste segnalazioni sui meccanismi d'azione sembrano convalidare i risultati di diversi studi clinici, da cui si evince che gli schemi terapeutici comprendenti boli e.v. di steroidi sembrerebbero più efficaci di quelli con steroidi somministrati solo per via orale (65-67); va, però, detto che i recenti studi di Manno et al. (37) e di Lv et al. (38) hanno mostrato ottimi risultati, anche senza l'uso dei boli.

- **Dose impiegata.** In letteratura le dosi utilizzate sono state diverse, variando da 4.7 g di prednisolone per os (68) ai 12.4 g degli schemi di associazione (9 g di metilprednisolone e.v. e 3.4 g di prednisolone per os) (65). Quando sono stati utilizzate dosi molto basse (5 g di prednisolone per os), gli effetti a

distanza non sono stati buoni. Per capire meglio questo possiamo considerare le conclusioni di 2 Autori, che hanno usato schemi di 2 anni con questi bassi dosaggi complessivi. Katafuchi et al. (68) hanno impiegato il prednisone per via orale al dosaggio di circa 20 mg/die (circa 0.3 mg/kg), iniziando a ridurre il dosaggio già dal secondo mese e protraendo il trattamento per 24 mesi; la proteinuria a 12 mesi risultava dimezzata, ma dopo il 24° mese è tornata a salire in 9 pazienti su 25 (36%), con una progressione verso l'ESRD in 3. Koike et al. (69), usando uno schema terapeutico simile, hanno riscontrato una buona risposta dopo 24 mesi (proteinuria media da 0.97 a 0.31 g/die), ma la loro valutazione non è andata oltre. Per questo Koike conclude che basse dosi di steroidi sono efficaci nel ridurre la proteinuria, mentre Katafuchi, che ha protratto l'osservazione fino a 60 mesi, mette in guardia dall'impiego di dosi troppo basse. Non ci sono, invece, studi controllati in grado di fornire indicazioni circa la dose dei boli e.v., anche se l'esperienza clinica di molti sembrerebbe indicare che l'impiego di dosi dimezzate di metilprednisolone (0.5 anziché 1 g) potrebbe non modificarne l'efficacia terapeutica.

- **Durata della terapia.** A questo riguardo non vi sono comportamenti uniformi. Infatti, in letteratura sono riportati schemi della durata di 2 mesi, fino a schemi di 24 mesi. Da quanto si può dedurre da questi studi, non sembra che, a parità di dose impiegata, la durata della terapia abbia qualche importanza. Talvolta la scelta di allungare la durata viene adottata per cercare di ridurre gli effetti collaterali, ma non c'è evidenza che questo avvenga. Infatti, utilizzando la stessa dose di prednisone per os (circa 8.3 g), Lv (38), con uno schema di 6-8 mesi, ha ottenuto buoni risultati e nessun effetto collaterale severo, mentre Julian (70), con uno schema di 24

mesi, ha ottenuto risultati discreti ed effetti collaterali importanti (2 casi di diabete, pari al 12% dei pazienti trattati).

In conclusione Pozzi è in favore di associare i boli e.v. di metilprednisolone (alla dose di 0.5-1 g) con il prednisone per os (a una dose non inferiore a 0.5 mg/kg/giorni alterni) per 6 mesi. Una somministrazione solo orale può essere fatta, a condizione di non scendere sotto una dose complessiva di prednisone di 7-8 g.

2) QUALE VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI STEROIDI E PER QUANTO TEMPO?

Alessandro Amore

Molto si è discusso negli scorsi decenni sulla diversità di risultati sul sistema immune e sulla proteinuria della terapia steroidea a boli e.v. su un arco di tempo ristretto (6 mesi) rispetto a terapia per os protratta per anni, sia nella IgAN che nella membranosa. Pozzi ha riportato risultati ottimi con uno schema a boli simile a quello proposto in precedenza da Ponticelli per la glomerulonefrite membranosa (65), Kobayashi (71) era stato il primo a fare convergere l'attenzione sulla possibilità di buoni risultati (all'epoca inaspettati) ottenibili con terapia steroidea per os nell'arco di un tempo piuttosto protratto, della durata di due anni. Il primo studio controllato di confronto diretto fra queste due modalità di somministrazione degli steroidi è stato quello pubblicato da Katafuchi nel 2008 (62). Si tratta di uno studio retrospettivo su una casistica di più di 700 pazienti affetti da IgAN con proteinuria intorno a 1-3 g/die, vari gradi di danno istologico e di funzione renale alla biopsia e *follow-up* di circa 5 anni. All'analisi multivariata la terapia a boli riduceva significativamente la probabilità di raggiungere l'ESRD nei confronti della terapia per os (62). Pur con tutti i limiti di uno studio retrospet-

tivo, sembra che la terapia con boli sia più efficace nel rallentare il declino funzionale renale, pur essendo confermato anche in studi recenti di cui uno Italiano, che anche per gli steroidi somministrati per os possano essere efficaci (37, 38).

Le dosi di steroidi impiegate sono in ogni caso elevate, ed il rischio che queste possano influenzare negativamente un eventuale danno cardio-vascolare subclinico, che potrebbe essere presente soprattutto nei casi con contrazione della funzionalità renale, esiste. È quindi molto interessante lasciare aperta la possibilità di ottenere risultati simili a quelli ottenuti da Pozzi et al. utilizzando schemi a dosi minori, quali boli da 0.5 g oppure un solo ciclo da 3 boli seguito da mantenimento per os. La considerazione non solo della proteinuria ma dell'attività del quadro istologico secondo i nuovi criteri classificativi potrebbe fornire nuovi dati per prospettare ai pazienti con IgAN l'utilità di terapia steroidea differenziata in un classico schema a 3 cicli di 3 boli, o uno con soli 3 boli iniziali seguiti da steroidi per os o uno ancora con soli steroidi per os. Tutti questi approcci sono razionali, alcuni basati su evidenze più consistenti, quali il primo, ma è giusto che il quesito sia sempre oggetto di rivalutazione e di rianalisi continua, anche alla luce di nuovi fattori di rischio aggiuntivo.

In conclusione Amore è a favore di steroidi per os in casi con proteinuria significativa ma in presenza di quadri istologici modesti, riservando gli steroidi e.v. a boli ai casi più attivi ad una valutazione congiunta clinico-istologica.

3) SONO UTILI I CITOSTATICI ED IN QUALI CASI?

Claudio Pozzi

A tutt'oggi non vi sono ancora certezze circa l'opportunità di aggiungere i citostatici nella terapia

della IgAN. Lo studio a cui si fa riferimento per avvallarne l'impiego è principalmente quello di Ballardie et al. (72), condotto su 38 pazienti con insufficienza renale progressiva, 19 dei quali trattati con steroidi, ciclofosfamide e azatioprina per 2 anni e 19 senza immunosoppressori. In 14 dei 19 pazienti trattati (74%) il peggioramento funzionale si è arrestato nei 2 anni di osservazione, mentre nei pazienti del gruppo di controllo la progressione è continuata. Questo studio, nonostante la scarsa numerosità dei pazienti inclusi, è ritenuto il più convincente a favore dell'impiego dei citostatici nella IgAN. Tuttavia, da questo studio non possiamo sapere se gli steroidi da soli avrebbero ottenuto gli stessi risultati. In sostanza, i citostatici sono indispensabili, oppure gli steroidi possono essere sufficienti? In letteratura, vi è solo lo studio di Yoshikawa et al. (39) che ha fatto questo confronto in una popolazione pediatrica. Gli Autori hanno arruolato 80 bambini con IgAN caratterizzata da una diffusa proliferazione mesangiale; 40 bambini hanno ricevuto prednisolone, azatioprina, warfarin e dipiridamolo per 2 anni, mentre 40 hanno ricevuto solo prednisolone. Al termine dei 2 anni di trattamento la remissione completa della proteinuria ($<0.10 \text{ g/m}^2/\text{die}$) veniva osservata nel 92.3% dei bambini che avevano ricevuto la multiterapia (con valori medi passati da 1.29 a $0.10 \text{ g/m}^2/\text{die}$), contro il 74.4% di quelli che avevano ricevuto solo lo steroide (con valori medi passati da 1.16 a $0.12 \text{ g/m}^2/\text{die}$) e la funzione renale risultava normale in tutti i bambini sia all'inizio che alla fine dello studio; tuttavia, il quadro istologico peggiorava nei pazienti che avevano ricevuto solo gli steroidi. La frequenza di effetti collaterali è risultata simile nei 2 gruppi (35%), anche se appare strano che, a parità di dosi somministrate, gli effetti negativi degli steroidi (ipertensione, glicosuria, necrosi asettica

della testa del femore, glaucoma, cataratta) fossero concentrati quasi esclusivamente nel gruppo con solo prednisolone (32.5% vs 7.5%). La brevità del *follow-up* non ci consente di avere informazioni certe da questo studio.

Da parte nostra, per valutare quale fosse il ruolo del citostatico aggiunto allo steroide, abbiamo recentemente eseguito un protocollo terapeutico, a cui hanno partecipato 28 Centri Nefrologici, in pazienti con IgAN e funzione renale di vario grado, confrontando gli steroidi soli con uno schema in cui gli steroidi venivano associati all'azatioprina (73). Sia nei pazienti con funzione renale conservata, che in quelli con netta riduzione del GFR, l'aggiunta dell'azatioprina non ha prodotto un rallentamento del danno renale. In particolare, esaminando i 207 pazienti con creatinemia fino a 2 mg/dL, abbiamo trovato che la sopravvivenza renale a 5 anni è risultata dell'89% nel gruppo che ha ricevuto azatioprina associata a steroidi e dell'88% in quello che ha ricevuto solo steroidi. Anche la proteinuria è calata in misura simile nei due gruppi (46%). Gli effetti collaterali, invece, sono risultati maggiori nel gruppo che ha ricevuto azatioprina (16.8% vs 5.7%). Pertanto, stando a questi risultati, sembrerebbe superfluo l'impiego generalizzato dei citostatici nei pazienti con IgAN, sia perché la loro efficacia non risulta dimostrata, che per l'elevato rischio di effetti collaterali severi (73). L'uso dei citostatici, probabilmente, può essere preso in considerazione nei pazienti con una forma rapidamente progressiva di insufficienza renale o con lesioni vasculitiche significative alla biopsia renale, anche se la letteratura è molto povera di informazioni.

In conclusione Pozzi è contro l'uso allargato dei citostatici. I citostatici non sono indispensabili, fatta eccezione, forse, per i casi con una insufficienza renale rapidamente progressiva o con lesioni vasculitiche

alla biopsia renale. Inoltre, il rischio di effetti collaterali severi aumenta considerevolmente con i citostatici.

3) SONO UTILI I CITOSTATICI ED IN QUALI CASI?

Alessandro Amore

È estremamente importante innanzitutto individuare i casi in cui ci si deve porre il dubbio dell'utilità di citostatici associati. Pozzi (73) ha riferito sopra i risultati di un *trial* disegnato allo scopo di valutare se l'aggiunta di citostatico potesse migliorare ulteriormente i risultati nei confronti dei boli di steroidi in soggetti con proteinuria >1 g/die, indipendentemente dalle lesioni istologiche presenti. I criteri di selezione per l'arruolamento di pazienti nello studio di Ballardie et al. (72) tenevano conto solo della contrazione della funzionalità renale, senza distinzione di attività clinica o istologica. Il nostro Gruppo aveva indagato la possibile utilizzazione dei citostatici nella IgAN già 20 anni or sono, quando, sulla scorta dei risultati nel *lupus* e nelle vasculiti si rincorreva l'ipotesi che i citostatici e la plasmateresi potessero essere utili in casi di glomerulopatie mediate da fattori circolanti quali immunocomplessi, IgAte o autoanticorpi, con severe lesioni attive ed evolutive. Segnalammo 1985 (74) 5 casi di pazienti con IgAN rapidamente progressiva con presenza o meno di lesioni già sclerotiche, trattati con boli di steroidi, ciclofosfamide per os 2.5 mg/kg per 8 settimane, in associazione a plasmateresi. I risultati di questa breve serie di casi furono che i citostatici associati a plasmateresi possono esercitare effetti benefici in pazienti con IgAN a elevata percentuale di *crescents* floridi. Dieci anni dopo Roccatello et al. (75), segnarono il risultato di trattamento di 6 pazienti con IgA crescentiche ($>40\%$ glomeruli con semine floride), trattati con 3 boli di steroidi 15 mg/kg/die per 3 giorni

consecutivi, ciclofosfamide 2.5 mg/kg/die per 8 settimane e plasmateresi. Il risultato era stato favorevole a breve termine, con miglioramento a pochi mesi dalla terapia, e rallentamento della velocità di progressione, anche se una seconda biopsia dopo anni mostrava la persistenza di segni di attività istologica. Nel 2003 Tumlin (76) condusse un *trial* prospettico in 12 pazienti, di cui 8 con sindrome nefrosica, con IgAN crescentica e un decorso clinico di tipo rapidamente progressivo. Vennero somministrati 3 boli di metilprednisolone 15 mg/kg/die per 3 giorni seguiti da ciclofosfamide e.v. 0.5 m²/superficie corporea per 6 mesi. Dopo 26 mesi di trattamento si osservò una significativa riduzione della creatinina sierica e della proteinuria. Istologicamente, si osservava una riduzione del numero di *crescents* e dell'entità di proliferazione endocapillare, rispetto ai casi di controllo. Dopo 3 anni la percentuale di pazienti che raggiungevano l'ESRD era 1/12 nei pazienti trattati, significativamente minore del gruppo storico non trattato. Gli Autori concludevano che la terapia di boli di steroidi e boli di ciclofosfamide riduce le lesioni proliferative e stabilizzano la funzione renale. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Rasche (77) in una piccola serie di pazienti.

Più recentemente, Goumenos in un studio retrospettivo che includeva 74 pazienti ha studiato l'effetto dell'associazione prednisone e azatioprina (2 mg/kg/die) nei confronti del solo prednisone in un *follow-up* di due anni. Il raddoppio della creatinina era osservabile in percentuali simili nei due gruppi, nel 22% dei pazienti trattati con azatioprina e prednisone e 33% in quelli trattati con solo prednisone (78). Tuttavia un effetto reno-protettivo maggiore era osservabile in pazienti trattati con associazione di citostatici. Gli Autori concludevano che il trattamento associato prednisone e azatioprina sortisce effetti favorevoli in

pazienti affetti da IgAN con proteinuria nefrosica e contrazione della funzione renale. Certamente bisogna considerare che in casi con contrazione della funzione renale molto avanzata il trattamento con azatioprina dovrebbe essere escluso in quanto verosimilmente troppo tardivo e con rischio solo di effetti collaterali più severi.

Risultati simili, ma in pazienti con funzione renale normale sono stati descritti da un gruppo Giapponese (79) che ha considerato 12 bambini con proteinuria >0.5 m² istologia severa e normale funzione renale, trattati con prednisone, mizoribina, dipiramidolo e ACE-i e un piccolo gruppo di bambini con caratteristiche cliniche similari, trattati con prednisone, ciclofosfamide e dipiramidolo. L'*endpoint* primario era la riduzione del 25% della proteinuria. Questo era significativamente più frequente nel gruppo trattato con ciclofosfamide rispetto a quello che riceveva mizoribina (un analogo dell'azatioprina in uso solo in Giappone).

Discusso è il ruolo del micofenolato, con qualche studio favorevole, che però non ha consentito di includere questo farmaco fra quelli con raccomandazioni consistenti per i pazienti con IgAN (80).

Una recente metanalisi di Samuels (81) sull'uso dei citostatici nella IgAN conclude che questi farmaci possano sortire un effetto antiproteinurico, ma che per quanto riguarda la nefroprotezione essi rappresentino al momento una strategia terapeutica promettente ma che richiede ulteriori approfondimenti con *trials* ben disegnati, randomizzati, con placebo. Lo studio recente di Pozzi et al. ha queste caratteristiche di ottimo impianto formale, ma non tiene in considerazione altra attività clinica che la proteinuria né considera l'istologia. È possibile che questi criteri aggiuntivi possano aiutare nella scelta finale, se alcuni casi di IgAN possano beneficiare della terapia citostatica

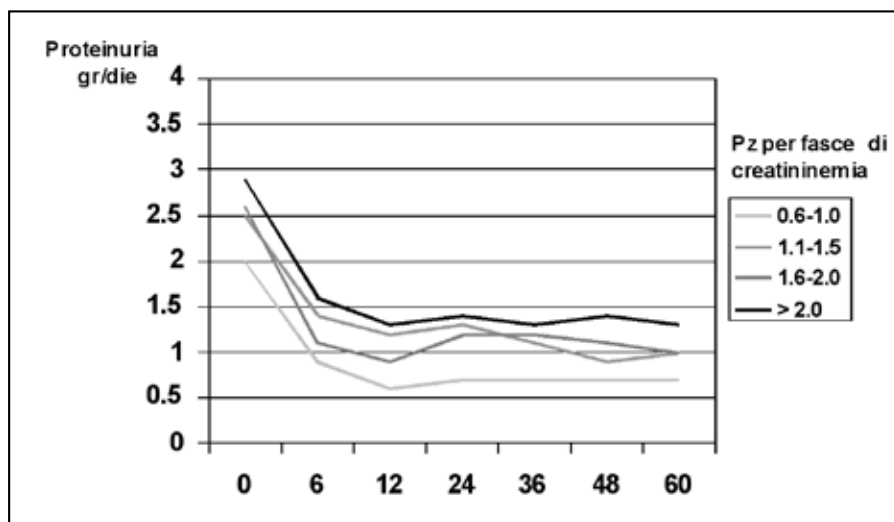


Fig. 10 - Creatinemia basale e proteinuria media nel follow-up in 164 pazienti osservati per almeno 60 mesi.

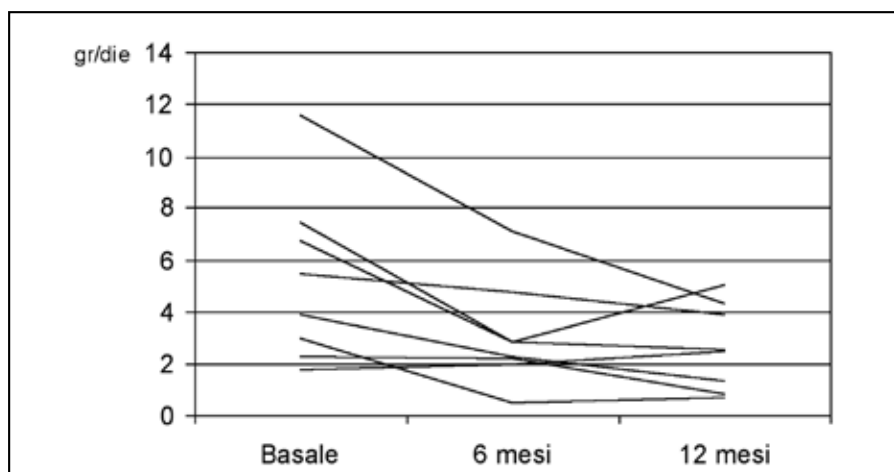


Fig. 11 - Proteinuria negli 8 pazienti che hanno iniziato la dialisi.

in aggiunta a quella steroidea.

Resta aperta la possibilità che impiego dei citostatici sia giustificato in presenza di quadri istologici severi, con lesioni vasculitiche o crescents anche senza definire una IgAN rapidamente progressiva.

In conclusione Amore è a favore di un impiego molto selettivo dei citostatici, soprattutto ciclofosfamide, guidato anche dall'istologia oltre che dal quadro urinario e funzionale renale.

4) COME CI SI DEVE COMPORRE IN

PRESENZA DI CASI DIFFICILI, QUALI I PAZIENTI CON IRC, QUELLI RESISTENTI AL TRATTAMENTO E QUELLI CON RECIDIVE DELLA PROTEINURIA?

Claudio Pozzi

- **Pazienti con IRC.** Vi sono solo pochi studi retrospettivi, che hanno valutato la terapia steroidea nella IgAN con avanzato danno renale. Tamura et al. (82) hanno studiato 60 pazienti con GFR <70 mL/min, arrivando a concludere che la terapia steroidea può ridurre la proteinuria e prevenire il deterioramento

della funzione renale nei pazienti con IRC, a condizione che il quadro istologico renale presenti lesioni attive. Suzuki et al. (83) hanno valutato 275 pazienti, riscontrando che la terapia steroidea risulterebbe efficace in quelli con una proteinuria >1 g/die ed un quadro istologico caratterizzato da un basso indice di cronicità ed un elevato indice di attività. Moriyama et al. (84) hanno riscontrato che, nei loro 20 pazienti studiati, la terapia steroidea ha prodotto una riduzione significativa della proteinuria e una maggiore stabilità funzionale renale.

Nell'esperienza del nostro trial policentrico, il trattamento di 46 pazienti con creatinemia >2 mg/dL, di cui 20 hanno ricevuto per 12 mesi steroidi e azatioprina e 26 solo steroidi, ha determinato un rallentamento della velocità di progressione (stimata) verso l'ESRD: la sopravvivenza a 5 anni (valutata come assenza di un aumento del 50% della creatinemia) è risultata del 58%, senza differenze fra i 2 gruppi di terapia. La riduzione mediana della proteinuria nel follow-up è stata di 0.98 g/die nei pazienti in azatioprina e di 1.12 g/die in quelli in soli steroidi. Va aggiunto che l'impiego dell'azatioprina ha causato un significativo aumento degli effetti collaterali, rispetto all'uso dei soli steroidi (35% vs 7.6%). Pertanto, non abbiamo oggi motivi convincenti per utilizzare farmaci citostatici (fatta eccezione per i casi precedentemente segnalati) nei pazienti con IRC, sia per la loro non ancora dimostrata superiorità rispetto ai soli corticosteroidi, sia per l'elevato rischio di effetti collaterali. Riteniamo, invece, che in questi pazienti possa essere opportuno un tentativo terapeutico con gli steroidi, pur sapendo che quanto più elevata è la creatinemia, tanto minore sarà la possibilità di portare la proteinuria al di sotto di 1 g/die (Fig. 10). In questo caso è fondamentale fornire al paziente una corretta informazione circa lo scopo del trattamento.

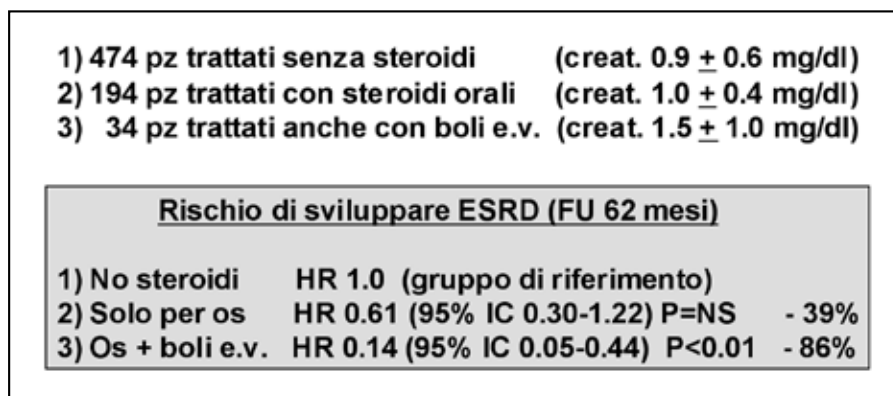


Fig. 12 - Confronto retrospettivo fra steroidi a boli e.v. e steroidi per via orale.

Infatti, la terapia va proposta, non tanto per conseguire la guarigione della nefropatia, bensì per cercare di rallentare la progressione verso l'ESRD, posticipando l'inizio della terapia sostitutiva.

- Pazienti resistenti al trattamento.
Non esiste una definizione condivisa di "paziente resistente"; tuttavia, adottando un concetto minimale, possiamo considerare resistenti i pazienti nei quali la terapia, dopo 12 mesi, non ha saputo portare la proteinuria al di sotto di 1 g/die. Questi pazienti sono destinati a progredire abbastanza celermente verso l'uremia terminale. Nel nostro studio policentrico, dei 207 pazienti trattati con steroidi soli o in associazione all'azatioprina, 8 sono giunti all'ESRD nei primi 5 anni, e la loro proteinuria è rimasta quasi sempre al di sopra di 1 g/die (Fig. 11), configurandosi come pazienti "resistenti". È possibile modificare questa resistenza? Attualmente non vi sono certezze desumibili dalla letteratura. Tuttavia, possiamo proporre alcune considerazioni:

1) La modalità di somministrazione dei corticosteroidi può essere importante. Sono molti i lavori retrospettivi che documentano la maggiore efficacia dei boli e.v. rispetto agli steroidi somministrati solo per os. La casistica più consistente è quella di Katafuchi (62), da cui si evince che la progressione verso l'ESRD dopo 5 anni viene ridotta del 47% im-

piando i boli e.v., anziché i corticosteroidi per os (Fig. 12).

2) Il tipo di immunosoppressore impiegato resta una questione aperta. Non sembrerebbe, infatti, che nei pazienti resistenti vi siano farmaci da preferire ad altri, dal momento che tutti quelli impiegati sono risultati scarsamente utili. Tuttavia, almeno nei casi di IRRP sembra che la ciclofosfamide possa essere utile (72). Inoltre, va segnalato che, nei casi resistenti, diversi Nefrologi Giapponesi da qualche anno stanno utilizzando, talvolta efficacemente, la mizoribina, anche se non vi sono ancora studi randomizzati e controllati che rendano certi i vantaggi di questo farmaco (85). Non vi sono, invece, segnalazioni certe di efficacia con la ciclosporina, il tacrolimus, il micofenolato ed

il rituximab, anche se la loro utilità non può essere esclusa.

- Pazienti con recidive. Dopo una buona risposta alla terapia steroidea, può capitare che qualche paziente presenti una recidiva della proteinuria. Nella nostra esperienza, la ripetizione dello schema di terapia precedentemente impiegato ha indotto una nuova remissione. Dei 207 pazienti dello studio con steroidi e azatioprina, 12 hanno presentato una recidiva fra il 18° ed il 60° mese di FU. Tutti i pazienti sono stati trattati con lo stesso schema precedentemente utilizzato e tutti hanno presentato una risposta simile a quella del primo ciclo di terapia (Fig. 13). Un paziente ha, poi, avuto una nuova recidiva ed è stato trattato per la terza volta, ed anche in questo caso si è osservata una risposta buona alla terapia. Pertanto, sembra che in caso di recidiva i pazienti abbiano un comportamento "cortico-sensibile", per cui è possibile riproporre il trattamento.

In conclusione Pozzi è a favore di un trattamento con steroidi allargato. I pazienti con IRC possono trarre beneficio da un ciclo di steroidi, i pazienti con recidive possono giovare nuovamente di un ciclo di steroidi, mentre per i pazienti resistenti, se già hanno ricevuto i boli e.v. di steroidi, non vi è ancora nessun trattamento di sicura utilità.

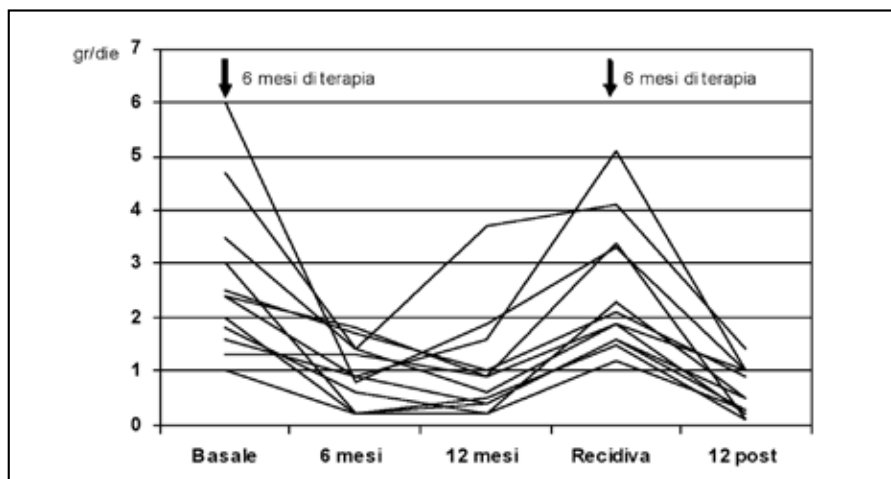


Fig. 13 - Proteinuria nei 12 pazienti ritrattati per recidiva.

4) COME CI SI DEVE COMPORTARE IN PRESENZA DI CASI DIFFICILI, QUALI I PAZIENTI CON IRC, QUELLI RESISTENTI AL TRATTAMENTO E QUELLI CON RECIDIVE DELLA PROTEINURIA?

Alessandro Amore

- **Pazienti con IRC.** L'atteggiamento da intraprendere dipende dall'entità del danno renale cronico, anche per questa valutazione la biopsia renale è molto importante. In caso di lesioni sclerotiche contenute, con modesta contrazione del filtrato glomerulare e microematuria modesta, in assenza di lesioni attive il blocco del sistema RAAS è il trattamento di prima scelta. Nei casi di sclerosi avanzata, con proteinuria anche importante, ma verosimilmente dovuta al sovraccarico funzionale dei nefroni residui e non al processo infiammatorio patogenetico, i tentativi terapeutici spesso risultano inutili. Vi sono solo pochi studi retrospettivi che hanno valutato la terapia steroidea nella IgAN con avanzato danno renale, e spesso soffrono della limitazione di un numero di casi inadeguato allo scopo dell'indagine. Mitsuichi (86) ha analizzato retrospettivamente 35 pazienti con grado avanzato di lesioni istologiche, confrontando casi trattati con prednisolone 30 g/die scalato progressivamente in 2 anni e ciclofosfamide 50-30 mg/die per 6 mesi, e casi non trattati: i risultati sono stati a favore del piccolo gruppo di pazienti trattati con terapia combinata.

Come discusso in precedenza, il tipo di lesioni istologiche, oltre all'entità di contrazione funzionale, sono elementi che debbono essere considerati quando ci si trovi di fronte alla scelta se trattare o no casi limite con avanzata IRC.

- **Pazienti resistenti al trattamento.** Nel tentare di definire i casi resistenti bisogna necessariamente introdurre il concetto di casi che mantengono un fattore di rischio nonostante la terapia attuata. Nel

nostro *trial* controllato con ACE-i (9) abbiamo considerato che fossero entrati in remissione parziale i casi che mantenevano per più di 6 mesi una proteinuria <0.5 g/die e remissione totale quelli con livelli persistenti <0.3 g/die. Abbiamo dimostrato, nella casistica esaminata, l'associazione fra questi persistenti livelli di minima proteinuria e l'assenza di progressione. Molto interessante è l'identificazione del nuovo fattore di rischio rappresentato dalla "time average" proteinuria, determinata nella proteinuria media durante il *follow-up*, e descritta dal gruppo di Cattran (87). In base a questo nuovo criterio il fattore di prognosi più negativo è rappresentato dalla persistenza di proteinuria media nel tempo superiore ad 1 g/die. Da queste considerazioni potremmo concludere che si definiscono resistenti al trattamento i casi di IgAN con proteinuria stabilmente >0.5 g/die o con *time average* proteinuria >1 g/die. La possibilità che questi pazienti hanno di progredire è significativa, e induce a considerare due possibili atteggiamenti, uno minimalista, costituito dall'associazione di ACE-i e ARB, con titolazione massimale, oppure una rivalutazione istologica per chiarire se la persistenza di proteinuria possa essere imputabile a sclerosi, e quindi a proteinuria da iperfiltrazione dei nefroni residui, oppure a ripresa di attività immunologica.

Se persistono ancora segni di attività istologica, in assenza di IRC avanzata e con costante proteinuria significativa, è possibile considerare un passaggio da steroidi per os a e.v., oppure la ripetizione di un ciclo secondo Pozzi, o l'aggiunta di ciclofosfamide, come discusso in precedenza. Non vi sono, invece, segnalazioni certe di efficacia con la ciclosporina, il tacrolimus, il micofenolato ed il rituximab, anche se la loro utilità non può essere esclusa a priori per mancanza di studi adeguati.

- **Pazienti con recidive.** È talora

possibile che, dopo un ciclo terapeutico che ha sortito effetti benefici, il paziente presenti una recidiva della malattia, cioè ritorni nella situazione descritta di presenza di altri fattori di rischio clinico. Prima di affrontare un nuovo ciclo di steroidi, ritengo utile una rivalutazione istologica. Solo la presenza di lesioni istologiche ancora attive potrà giustificare la ripetizione del ciclo, che potrebbe anche essere considerato a dosi minori o in associazione a un ciclo di 2-3 mesi di ciclofosfamide allo scopo di mantenere più a lungo uno stato di remissione.

In conclusione Amore è a favore degli steroidi eventualmente associati a citostatici in casi selezionati non solo in base al dato della proteinuria ma anche in considerazione dell'attività e della potenziale reversibilità delle lesioni istologiche.

5) COME POSSIAMO VALUTARE IL RISULTATO DELLA TERAPIA STEROIDEA NELLA IgAN?

Claudio Pozzi

Il dosaggio della proteinuria rimane l'esame predittivo fondamentale. Innanzitutto il valore prima del trattamento, in quanto per ipotizzare un possibile beneficio della terapia steroidea è importante, come detto, avere una proteinuria basale superiore a 1 g/die. In secondo luogo, i valori di proteinuria nel corso del *follow-up*, che costituiscono il principale indicatore prognostico, come documentato dalla letteratura (87): quanto più bassa si mantiene la proteinuria, tanto più lenta è la velocità di progressione della IRC.

A questo proposito, vorrei esemplificare quanto detto, proponendo il caso di 3 pazienti del nostro *trial* policentrico, biopsiati in fase di conclamata IRC (creatininemia fra 3 e 4 mg/dL), con un quadro istologico simile fra di loro (fatta eccezione per la presenza di semilune fibroepiteliali in uno dei tre) e trattati con lo stesso schema di terapia steroidi-

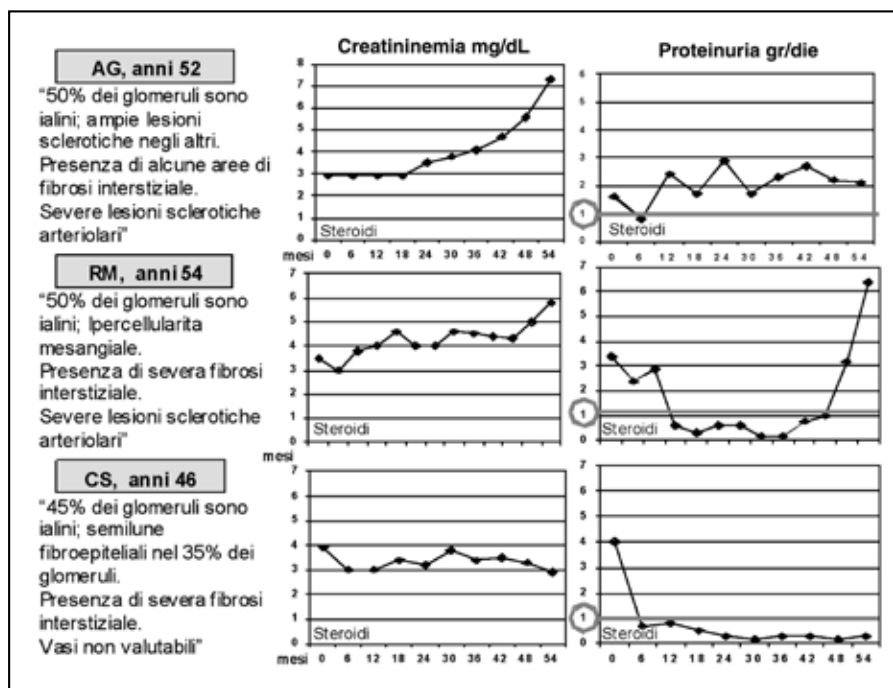


Fig. 14-

dea. La progressione verso l'uremia terminale non ha trovato elementi predittivi né nei valori basali di creatininemia o di proteinuria e neppure nel quadro istologico, bensì nella risposta alla terapia, valutata sulla scorta del comportamento della proteinuria nel corso del *follow-up*: la stabilità funzionale renale si è mantenuta, finché la proteinuria è rimasta al di sotto di 1 g/die, poi il peggioramento è ripreso (Fig. 14). Pertanto, anche nei pazienti con IRC il comportamento della proteinuria nel corso del *follow-up* è un utile predittore del comportamento della funzione renale.

In conclusione Pozzi sostiene che il risultato nel breve termine vada valutato come riduzione della proteinuria al di sotto di 1 g/die, e questo valore va mantenuto durante tutto il *follow-up*. Questo, infatti, è il più importante fattore prognostico nella IgAN.

5) COME POSSIAMO VALUTARE IL RISULTATO DELLA TERAPIA STEROIDEA NELLA IgAN?

Alessandro Amore

Il principale indice clinico è rappresentato dall'effetto anti-proteinurico: il nuovo indice di *time average* proteinuria aiuta anche a valutare se il risultato raggiunto è soddisfacente e stabile. Valori di persistente *time average* proteinuria maggiori di 1 g/die aumenta la velocità di perdita del filtrato glomerulare e quindi la sopravvivenza renale. Nei casi in cui si raggiunge una proteinuria stabile nel *follow-up* <1 g/die la prognosi è eccellente, indipendentemente dai valori di proteinuria all'esordio.

La riduzione della proteinuria entro i limiti indicati, in genere si accompagna anche a riduzione della microematuria importante e la funzione renale residua ovviamente esprime il risultato ottenuto dalle terapie attuate. Una riduzione parziale della proteinuria, indipendentemente dal filtrato glomerulare, indica non tanto il risultato, quanto

che non è verosimilmente possibile fare di più nel trattamento del nostro paziente.

In conclusione Amore è in favore di considerare la proteinuria, anche come "time average proteinuria" l'unico parametro da valutare nella risposta terapeutica.

6) VI SONO PAZIENTI DA ESCLUDERE DALLA TERAPIA STEROIDEA?

Claudio Pozzi

Dal punto di vista teorico, non vi sono ragioni per escludere dalla terapia steroidea un paziente con proteinuria di almeno 1 g/die. Il problema, caso mai, è sapere cosa aspettarsi da questa terapia. La risposta al trattamento è, infatti, diversa nei singoli pazienti e, soprattutto, nelle differenti condizioni di funzione renale. Pertanto, occorre che un paziente sappia che, in presenza di funzione renale normale, la terapia steroidea è in grado entro un anno di portare la proteinuria al di sotto di 1 g/die, e quindi di rallentare la progressione della nefropatia, in circa il 70% dei casi. Per i pazienti con IRC o con lesioni istologiche croniche, la terapia steroidea risulta meno efficace, ma pur sempre utile per rallentare in molti pazienti la progressione del danno renale.

Occorre, invece, domandarsi: vi sono pazienti da escludere dalla terapia immunosoppressiva?

Per rispondere a questa domanda occorre valutare attentamente il rischio di effetti collaterali. Infatti, gli steroidi ed i citostatici si associano a molteplici effetti collaterali, la cui frequenza e gravità è tanto maggiore, quanto maggiore è la durata del trattamento, la dose dei farmaci somministrati e la riduzione funzionale renale. Nonostante la disomogeneità dei criteri di valutazione utilizzati, i principali studi effettuati nella IgAN (81) mostrano che gli effetti collaterali sono sempre risultati inferiori negli schemi che utilizzavano steroidi soli (segnalati

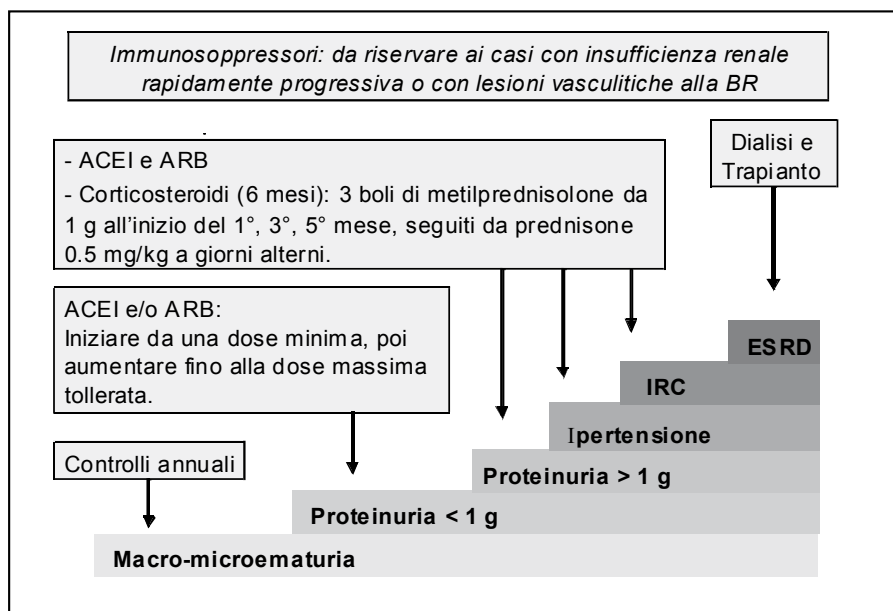


Fig. 15 - Proposta di terapia della IgAN.

in 2 studi su 7, con una frequenza rispettivamente di 11% e 23% dei pazienti trattati), rispetto agli schemi comprendenti immunosoppressori (segnalati in 7 studi su 7, con una frequenza compresa fra 7-43% dei pazienti trattati). I principali effetti collaterali severi osservati con gli steroidi sono stati la comparsa di ipertensione arteriosa (1.7% dei pazienti) e di diabete mellito (1.1% dei pazienti); come si vede, non si tratta di una frequenza elevata. Anche nel nostro recente studio policentrico, i pazienti con creatinemia fino a 2 mg/dL hanno presentato un significativo aumento degli effetti collaterali nel gruppo in azatioprina (16.8%), rispetto al gruppo con soli steroidi (5.7%). Confrontando questi 207 pazienti (creatinemia fino a 2 mg/dL e terapia di 6 mesi) con il gruppo di 46 pazienti con IRC severa (creatinemia >2 mg/dL e terapia di 12 mesi), abbiamo visto crescere gli effetti collaterali; tuttavia, questo incremento è stato poco rilevante nei pazienti che hanno ricevuto solo gli steroidi (da 5.7 a 7.6%), mentre è raddoppiato in quelli che hanno ricevuto l'azatioprina (da 16.8 a 35.0%). Pertanto,

possiamo concludere che mentre la terapia steroidea può considerarsi abbastanza sicura, altrettanto non si può dire per l'azatioprina. In ogni caso, anche l'uso dei corticosteroidi deve essere attentamente valutato nei pazienti con problematiche cliniche che ne sconsigliano l'impiego: diabete, grave obesità, severa ipertensione arteriosa, importante osteoporosi, patologie infettive croniche.

In conclusione, ritengo che l'orientamento terapeutico da suggerire attualmente nella IgAN possa essere quello sintetizzato nella Figura 15.

In conclusione Pozzi pensa che teoricamente tutti i pazienti con proteinuria >1 g/die potrebbero trarre beneficio da un ciclo di terapia steroidea. Occorre non usare gli steroidi, o intervenire con molta prudenza, nei confronti di pazienti maggiormente esposti al rischio di severi effetti collaterali (diabetici, obesi, portatori di infezioni croniche).

6) VI SONO PAZIENTI DA ESCLUDERE DALLA TERAPIA STEROIDEA?

Alessandro Amore

Vi sono pazienti da escludere dalla terapia steroidea? Io credo

di sì. Un paziente la cui biopsia renale mostri una obsolescenza glomerulare importante (70-80%) con proteinuria da sovraccarico, accentuata magari dall'ipertensione e da soprappeso, non presenta indicazione al trattamento steroideo, che anzi potrebbe, soprattutto se esiste già una contrazione funzionale, accentuare il rischio cardio-vascolare. Problematici sono i pazienti cosiddetti intermedi, con sclerosi riguardanti il 50% dei glomeruli, modesta proliferazione mesangiale e proteinuria ≥ 1 g. In questi casi la situazione deve essere attentamente valutata con cautela, tenendo conto dell'età del paziente, della situazione cardiovascolare e metabolica. Un trattamento con ACE-i e/o ARB non ha indicazioni minori, sulla carta, degli steroidi.

Una sclerosi importante senza segni di attività istologica controindica assolutamente l'impiego di immunosoppressori, che vanno invece considerati in associazione agli steroidi, in quei casi misti con sclerosi anche discretamente importanti, ma con lesioni istologiche indicanti un'attività immunologica della malattia.

Nella prescrizione sia di steroidi che di immunosoppressori bisogna tenere conto sempre degli effetti collaterali. Se è vero che Pozzi et al. hanno dimostrato che essi sono minori nel caso di impiego di steroidi che nella terapia di associazione con citostatici (81), non dobbiamo dimenticare il ruolo svolto dagli steroidi nella progressione delle lesioni aterosclerotiche, effetto collaterale difficile da provare ma teoricamente non trascurabile.

In conclusione, la terapia della IgAN deve essere guidata da un insieme di dati clinici (non solo proteinuria, ma anche entità severa della microematuria, rapidità di progressione, lesioni attive contro sclerosi già avanzata) e le condizioni generali del paziente (Fig. 16). Rallentare di mesi la progressione del GFR ma esporre il paziente a rischio di

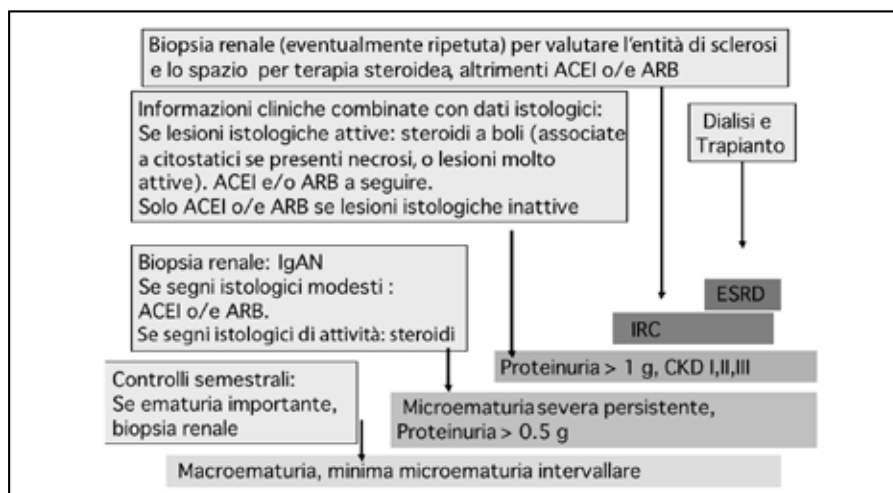


Fig. 16 - Proposta di terapia della IgAN.

morbilità e morte cardiovascolare deve essere tenuto in conto, quando si decide di trattare con steroidi un paziente proteinurico con riduzione del filtrato glomerulare, iperteso e con altri elementi di rischio quale soprappeso e fumo.

In conclusione Amore è cauto nel prescrivere gli steroidi in fasi avanzate della malattia e ritiene che debba essere avviata una valutazione complessiva della situazione clinica da caso a caso.

CONCLUSIONI

Rosanna Coppo

La terapia steroidea della IgAN è riservata, come ogni trattamento "maggiore" ai casi con rischio evolutivo e possibilità di beneficio. Il criterio di scelta più semplice e più valido è, al momento attuale, certamente rappresentato dalla presenza di proteinuria, pesante fattore prognostico di rischio di progressione. È vero però che si sta delineando una interpretazione più sofisticata del rischio correlato

alla proteinuria nella IgAN, rappresentato non tanto dalla proteinuria al momento della biopsia renale, quanto dalla sua persistenza nel tempo spontaneamente o nonostante approcci terapeutici con farmaci alternativi agli steroidi, quali gli inibitori dell'Angiotensina.

Anche in Italia si è andato diffondendo una credenza che può essere molto pericolosa nelle sue conseguenze, che ci si debba solo interessare della proteinuria sia per dare l'indicazione alla biopsia renale che per valutare l'attività della IgAN e la sua prognosi. La microematuria isolata può anche rappresentare, nel breve termine, un fattore di rischio di progressione all'insufficienza renale terminale non così severo come una proteinuria massiva, tuttavia questo non significa automaticamente che un paziente con microematuria isolata non possa peggiorare, ed anche talora rapidamente, con sviluppo sia di proteinuria che di segni di danno renale già consolidato e progressivo. La storia naturale del-

la IgAN a presentazione microematurica è ovviamente ben diversa da quella di una GN a membrane basali sottili. La conoscenza della diagnosi di IgAN, anche in casi al momento senza caratteristiche evolutive, deve mettere un livello di attenzione/allarme nei controlli periodici che protegga il paziente da una diagnosi tardiva, a sclerosi iniziata. La sclerosi ed il danno tubulo-interstiziale nella IgAN hanno un significato di allarme ma anche di irreversibilità: non bisogna limitare l'attenzione medica al paziente con IgAN solo quando la proteinuria sia severa. Sarebbe paragonabile alla situazione di un cardiologo che si preoccupi di un'angina instabile, solo dopo il primo infarto: la proteinuria nella IgAN è equivalente al primo infarto del miocardio, ovviamente è grave, ma ovviamente è tardiva, anche se ci sono possibilità di recupero.

Personalizzare la terapia è compito del Nefrologo clinico, tenendo conto di possibili variabilità da paziente a paziente e di irregolarità di decorso, per cui fasi di inattività possono alternarsi, soprattutto negli stadi iniziali, a fasi di attività immunologica ed istologica. Monitorare l'andamento del singolo paziente considerando il danno istologico documentato, con attenzione alle modificazioni di semplici parametri clinici, resta il caposaldo della buona pratica clinica nella terapia della IgAN.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64: 709-27.
2. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890-4.
3. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 293-7.
4. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 853-8.
5. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991; 39: 1267-73.
6. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-9.
7. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, et al. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 276: F457-66.
8. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-83.
9. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880-8. Epub 2007 May 18.
10. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 (4): 244-52.
11. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.
12. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352 (9136): 1252-6.
13. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
14. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 50-3.
15. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12 (1): 1-8. Epub 2008 Jan 5.
16. Miyazaki M, Hotta O, Komatsuda A, et al.; Japanese Multicenter Study Group on Treatment of IgA Nephropathy (JST-IgAN). A multicenter prospective cohort study of tonsillectomy and steroid therapy in Japanese patients with IgA nephropathy: a 5-year report. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 94-8.
17. Suwabe T, Ubara Y, Sogawa Y, et al. Tonsillectomy and corticosteroid therapy with concomitant methylprednisolone pulse therapy for IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 99-103.
18. Goto T, Bandoh N, Yoshizaki T, et al. Increase in B-cell-activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyldeoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2008; 126 (3): 260-9. Epub 2008 Jan 14.
19. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199-207.
20. Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 110: 434-7.
21. Usui J, Yamagata K, Kai H, et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features. *Intern Med* 2001; 40: 697-702.
22. Coppo R, Amore A, Gianoglio B, et al. Angiotensin II local hyperreactivity in the progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 593-602.
23. Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy. *Neth J Med* 2008; 66: 242-7.
24. Peters HP, Hilbrands LB, Wetzels JF. Glomerular haematuria: not so benign? *Neth J Med* 2008; 66: 231-3.
25. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996; 45: 281-8.
26. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, et al. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney Int* 1996; 49: 222-5.
27. Chow KM, Kwang BC, Li PK, Szeto CC. Asymptomatic isolated microscopic haematuria: long-term follow-up. *QJM* 2004; 97: 739-45.
28. Kovacević Z, Jovanović D, Rabrenović V, Dimitrijević J, Djukanović J. Asymptomatic microscopic haematuria in young males. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 406-12.
29. Goto M, Kawamura T, Wakai K, Ando M, Endoh M, Tomino Y. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1242-7. Epub 2008 Nov 17.
30. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: comparison of a converting enzyme inhibitor and beta-blocking agents. *Nephron* 1991; 59: 57-60.
31. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin a nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 247-54.
32. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, et al. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 276: F457-66.
33. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al.; HKVIN Study Group. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am*

- J Kidney Dis 2006; 47: 751-60.
34. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GSC. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 2485-91.
 35. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
 36. Dillon JJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 218-24.
 37. Manno C, Torres D, Pesce F, Rossini M, Schena FP. Long-term prospective randomized controlled multicentre trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. ASN 2008 (abstract).
 38. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 26-32. Epub 2008 Oct 19.
 39. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al.; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 511-7. Epub 2006 Apr 5.
 40. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-9.
 41. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 2: 194-201.
 42. Kuriki M, Asahi K, Asano K, et al. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1311-5.
 43. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1541-8.
 44. D'Amico G. Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 353-7.
 45. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* 1983; 23: 393-400.
 46. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-96.
 47. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; 18: 503-12.
 48. Amore A, Cirina P, Conti G, Brusa P, Peruzzi L, Coppo R. Glycosylation of circulating IgA in patients with IgA nephropathy modulates proliferation and apoptosis of mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1862-71.
 49. Amore A, Conti G, Cirina P, et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1242-52.
 50. Leung JC, Tang SC, Chan LY, Chan WL, Lai KN. Synthesis of TNF-alpha by mesangial cells cultured with polymeric anionic IgA--role of MAPK and NF-kappaB. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 72-81. Epub 2007 Sep 26.
 51. Lai KN, Leung JC, Chan LY, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 62-72. Epub 2008 Aug 6.
 52. Chan LY, Leung JC, Tsang AW, Tang SC, Lai KN. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulotubular communication in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 602-12.
 53. Rocchetti MT, Centra M, Papale M, et al. Urine protein profile of IgA nephropathy patients may predict the response to ACE-inhibitor therapy. *Proteomics* 2008; 8: 206-16.
 54. Ranieri E, Gesualdo L, Petrarulo F, Schena FP. Urinary IL-6/EGF ratio: a useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1990-2001.
 55. Torres DD, Rossini M, Manno C, et al. The ratio of epidermal growth factor to monocyte chemotactic peptide-1 in the urine predicts renal prognosis in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 327-33. Epub 2007 Oct 17.
 56. Droz D, Kramar A, Nawar T, Noël LH. Primary IgA nephropathy: prognostic factors. *Contrib Nephrol* 1984; 40: 202-7.
 57. Ibel LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 79-102.
 58. Katafuchi R, Oh Y, Hori K, et al. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 191-8.
 59. Cattran D, Coppo R, Cook T, et al. An international evidence-based clinicopathological consensus classification of IgA nephropathy: The Oxford Classification. *Kidney Int* (submitted).
 60. D'Amico G, Napodano P, Ferrario F, Rastaldi MP, Arrigo G. Idiopathic IgA nephropathy with segmental necrotizing lesions of the capillary wall. *Kidney Int* 2001; 59: 682-92.
 61. Hotta O, Furuta T, et al. The limitation of steroid pulse therapy for advanced IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: AO448 (Abstract).
 62. Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3915-20. Epub 2008 Jul 20.
 63. Yoshimura M, Kida H, Saito Y, Takeda M, Sugioka G. Effects of methylprednisolone pulse therapy on progressive IgA nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33: 761-8.
 64. Uchida HA, Nakamura Y, Kaihara M, et al. Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3475-80. Epub 2006 Sep 2.
 65. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-7.
 66. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-63.
 67. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 736-43.
 68. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, et al. Controlled prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 972-83.
 69. Koike M, Takei T, Uchida K, et al. Clinical assessment of low-dose steroid therapy for patients with IgA nephropathy: a prospective study in a single center. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 250-5. Epub 2008 Feb 21.
 70. Julian BA, Barker C. Alternate-day prednisone therapy in IgA nephropathy. Preliminary analysis of a prospective, randomized, controlled trial. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 198-206.
 71. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S. Steroid therapy during

- the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996; 72: 237-42.
72. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-8.
 73. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Corticosteroids and azathioprine vs corticosteroids alone in IgA nephropathy: a randomised, controlled trial. (Submitted).
 74. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, et al. Plasma exchange in progressive primary IgA nephropathy. *Int J Artif Organs* 1985; 8 (Suppl. 2): 55-8.
 75. Roccatello D, Ferro M, Coppo R, Giraud G, Quattrocchio G, Piccoli G. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2054-9.
 76. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1321-9.
 77. Rasche FM, Klotz CH, Czock D, et al. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: c131-6.
 78. Goumenos DS, Davlouros P, El Nahas AM, et al. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy - a ten-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: c58-68.
 79. Yagi K, Okada M, Yanagida H, et al. Comparison of antiproteinuric effects of two different combination therapies in children with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 270-4.
 80. Sepe V, Libetta C, Giuliano MG, Adamo G, Dal Canton A. Mycophenolate mofetil in primary glomerulonephritides. *Kidney Int* 2008; 78: 154-62. Epub 2007 Nov 7.
 81. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003965.
 82. Tamura S, Ueki K, Ideura H, et al. Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol* 2001; 55: 192-5.
 83. Suzuki S, Joh K. Applicability of steroid therapy in 275 adult patients with IgA nephropathy determined using a histological scoring system and degree of proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 109-16.
 84. Moriyama T, Honda K, Nitta K, Yumura W, Nihei H. The effectiveness of steroid therapy for patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 237-42.
 85. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Kawachi H, Nicholic-Paterson DJ, Uchiyama M. Use of mizoribine as a rescue drug for steroid-resistant pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 645-50. Epub 2007 Nov 24.
 86. Mitsuiki K, Harada A, Okura T, Higaki J. Histologically advanced IgA nephropathy treated successfully with prednisolone and cyclophosphamide. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 297-303. Epub 2007 Dec 21.
 87. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3177-83. Epub 2007 Oct 31.