

## COME TRATTARE I PAZIENTI CON GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTARIA?

P. Passerini<sup>1</sup>, F. Scolari<sup>3,4</sup>, G.M. Frascà<sup>5</sup>

Con la collaborazione di A. Leoni<sup>1</sup>, C. Venturelli<sup>2</sup>, N. Dallera<sup>3</sup>, S. Ravera<sup>3</sup>, E. Balestra<sup>5</sup>, P. Freddi<sup>5</sup>, E. Fanciulli<sup>5</sup>, M. D'Arezzo<sup>5</sup>, S. Sagripanti<sup>5</sup>

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Fondazione, Ospedale Maggiore, Policlinico "Mangiagalli e Regina Elena", Milano

<sup>2</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Trento, Trento

<sup>3</sup>Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Brescia

<sup>4</sup>Seconda Divisione di Nefrologia e Dialisi, Presidio di Montichiari, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia

<sup>5</sup>Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti, Ancona

### Riassunto

La glomerulosclerosi focale segmentaria (GSFS) idiopatica si manifesta con sindrome nefrosica nella maggioranza dei pazienti. La remissione spontanea è un evento raro, e la persistenza di sindrome nefrosica si associa a cattiva prognosi. Per questo, indurre la remissione con farmaci che hanno pochi effetti collaterali è un obiettivo da perseguire. Tuttavia la terapia della FSGS rimane una sfida, sia perché la GSFS non è una malattia, ma è una sindrome che deriva da meccanismi patogenetici diversi e in parte ancora sconosciuti, sia per la mancanza di studi controllati e di Linee Guida di terapia basate sull'evidenza. Nella GSFS sono utilizzati gli stessi farmaci della terapia antirigetto, dei quali non conosciamo il meccanismo d'azione nella GSFS. Questo atteggiamento terapeutico ha spesso suscitato obiezioni perché basato su presupposti empirici e non supportati da assodate evidenze patogenetiche. Gli studi per il momento disponibili hanno identificato nei corticosteroidi la terapia standard iniziale. I citotossici e la ciclosporina trovano indicazione nei pazienti cortico-dipendenti e frequent relapsers. Micofenolato, rituximab e plasmaferesi vanno riservati ai casi che necessitano di "rescue treatment", dal momento che i dati disponibili sulla loro efficacia e tollerabilità sono ancora scarsi e preliminari. Lo sforzo della ricerca deve essere rivolto a comprendere meglio la patogenesi della malattia, perché consentirà il disegno di un approccio terapeutico più mirato, razionale e quindi sicuramente di maggior successo.

### How to treat patients with focal segmental glomerular sclerosis

Primary focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) commonly presents with nephrotic syndrome. Spontaneous remission is rare and persistent nephrotic syndrome is a marker of poor prognosis. For this reason, obtaining remission using drugs with minimal side effects is desirable. The treatment of FSGS, however, represents a challenge. Not only is there a lack of prospective controlled trials, but FSGS is a syndrome of unknown pathophysiology, generally treated with drugs having a mechanism of action that is poorly understood in this setting, the use of which has often drawn criticism because it is based on empirical assumptions rather than pathogenetic evidence. At present, corticosteroids are the standard first-line approach in patients with idiopathic FSGS. Cytotoxic agents and cyclosporin A constitute a good therapeutic option for steroid-dependent patients or frequent relapsers. Mycophenolate mofetil, rituximab and plasmapheresis should be used as rescue treatment because further studies are required to determine their safety

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Patrizia Passerini

Fondazione Ospedale Maggiore

Policlinico Mangiagalli e Regina

Elena

U.O. Nefrologia e Dialisi

Via Commenda, 15

20122 Milano

e-mail: passerini@policlinico.mi.it

**Parole chiave:**

Citotossici,

FSGS,

Inibitori calcineurina,

Podocina,

Steroidi

**Key words:**

Cytotoxic agents,

FSGS,

Calcineurin inhibitors,

Podocin,

Corticosteroids

and efficacy. Clearly, real progress in FSGS treatment can only be obtained by research focused on the pathophysiology of this disease, so that a therapeutic approach can be defined that is based on reason rather than chance. (G Ital Nefrol 2009; 26: 564-576)

Conflict of interest: None

## INTRODUZIONE

La glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS) idiopatica si manifesta con sindrome nefrosica (SN) nel 70-90% dei pazienti. La remissione spontanea è rara e si verifica nel 5% circa dei casi. La persistenza di SN è associata ad evoluzione sfavorevole della funzione renale e a complicanze extrarenali severe. Quando non trattati, i pazienti con SN hanno una sopravvivenza renale del 50% a 5-10 anni (1, 2).

Vi è comune accordo che la remissione della SN, spontanea o indotta dalla terapia, rappresenta il fattore predittivo più importante del successivo *outcome* renale. Pertanto, il principale obiettivo della terapia della GSFS è quello di favorire la remissione completa o parziale della SN per evitare le sue complicanze e per impedire o rallentare la progressione della malattia verso la fase terminale della insufficienza renale. Al tempo stesso è necessario limitare la tossicità iatrogena della terapia, e garantire un bilancio rischio/beneficio del trattamento a favore del beneficio.

Questa controversia ha lo scopo di valutare i pro e i contro dell'approccio terapeutico attuale della GSFS.

## APPROCCIO TERAPEUTICO ATTUALE: PRO

### Francesco Scolari

#### Steroidi

A causa della scarsità di studi controllati in letteratura e della mancanza di Linee Guida basate

**TABELLA I - REMISSIONI COMPLETE NEI PAZIENTI ADULTI CON GSFS TRATTATI CON PREDNISONE PER ALMENO 6 MESI**

AUTORE	% REMISSIONI	DURATA TERAPIA MESI
Sain-Hillier 1975 (5)	68%	6-12
Pei 1987 (6)	39%	6
Banfi 1991 (7)	74%	9.3
Agarwal 1993 (8)	31.5%	6
Nagai 1994 (9)	57%	6
Cattran 1998 (4)	47%	6
Ponticelli 1999 (10)	40%	6
Chun 2004 (11)	33%	6

sull'evidenza la terapia ottimale della GSFS è ancora poco definita.

I corticosteroidi sono attualmente considerati la terapia standard iniziale. La risposta agli steroidi rappresenta un fattore prognostico favorevole, ma mostra ampia e imprevedibile variabilità interindividuale: alcuni pazienti sono responsivi allo steroide, altri mostrano resistenza, altri ancora sviluppano cortico-dipendenza.

Gli studi della letteratura che hanno utilizzato glucocorticoidi a dosi e per tempi diversi, hanno mostrato che l'incidenza di remissione completa o parziale della SN variava dal 30 al 60%. Questa ampia variabilità è influenzata dalle dosi e durata del trattamento. Gli studi pubblicati prima degli anni '90, che utilizzavano Prednisone per 6-8 settimane, riportavano una risposta favorevole al trattamento solo nel 30% circa dei casi (3). Al contrario gli studi pubblicati successivamente hanno dimostrato che un ciclo tera-

peutico di 4-6 mesi era in grado di indurre la remissione in oltre il 50% dei casi, alcuni dei quali non responsivi durante le prime 8 settimane (4) (Tab. I). Sulla base di questi risultati lo schema iniziale convenzionale prevede la somministrazione di prednisone a dosi di 60 mg/m<sup>2</sup>/die nei bambini e 1 mg/kg/die negli adulti, o 2 mg/kg a giorni alterni, da protrarre preferibilmente per 12 settimane. Trattamenti inferiori ai 3 mesi devono essere considerati inadeguati, perché associati ad una bassa incidenza di risposta e perché possono erroneamente condurre a ritenere alcune forme "sotto-trattate" di GSFS come resistenti allo steroide. La steroido-resistenza è attualmente definita dalla assenza di remissione dopo almeno 12-16 settimane di terapia (1, 12).

La successiva gestione terapeutica dei pazienti dovrebbe basarsi sulla rapidità della risposta alla terapia, sul tipo di remissione (parziale o totale), e sull'incidenza e severità

degli effetti collaterali. In presenza di remissione completa entro 12 settimane, è consigliato una progressiva riduzione dello steroide nel corso di 2-3 mesi (1, 12, 13). Se entro 12 settimane si ottiene solo una remissione parziale è consigliabile una riduzione del prednisone più lenta, da protrarsi nel corso di 4-9 mesi (12). Per i pazienti che non hanno ottenuto una sostanziale riduzione della proteinuria entro 12-16 settimane, la scelta di proseguire con alte dosi di prednisone deve essere basata sulla valutazione del bilancio rischio/beneficio del trattamento. Infatti, terapie più prolungate potrebbero aumentare l'incidenza delle risposte, ma hanno la forte limitazione del rischio di effetti collaterali. Questo rischio è particolarmente elevato nelle forme steroide-dipendenti o con frequenti recidive di malattia, che rappresentano le più problematiche per la difficile gestione terapeutica. Per questi casi sono state formulate numerose terapie alternative.

#### Citotossici

Ciclofosfamide e clorambucil sono stati largamente utilizzati nei pazienti con GSFS. Risultati favorevoli del trattamento sono riportati solo nei pazienti steroide-dipendenti e *frequent relapsers*. Circa il 65% dei bambini e il 75% degli adulti con GSFS steroide-sensibile ottiene remissione della SN dopo un ciclo di 8-12 settimane con 2 mg/kg/die di ciclofosfamide (14, 15). I risultati sono meno incoraggianti nei pazienti steroide-resistenti: studi non controllati che hanno utilizzato citotossici per 12 settimane riportano un'incidenza di remissione completa non supera il 25% dei casi (Tab. II). Uno studio controllato condotto su bambini con GSFS cortico-resistente, ha dimostrato che la somministrazione di 2.5 mg/kg/die di ciclofosfamide più prednisone per 90 giorni non aumentava l'incidenza di remissione né migliorava la

**TABELLA II - REMISSIONE COMPLETA NEI PAZIENTI CON GSFS STEROIDO-RESISTENTE DOPO TRATTAMENTO CON CICLOFOSFAMIDE O CLORAMBUCIL**

Autore	N. pazienti	Remissione completa	Autore	N. pazienti	Remissione completa
<b>ADULTI</b>			<b>BAMBINI</b>		
Sain-Hillier 1975 (5)	8	2	Siegel 1981 (19)	11	3
Velosa 1975 (16)	6	1	Baluarte 1980 (20)	17	10
Beaufils 1978 (17)	12	1	Williams 1980 (21)	6	6
Cameron 1978 (18)	20	2	Mongeau 1982 (22)	17	6
Banfi 1991 (7)	32	15	Tejani 1983 (23)	10	0
Nagai 1994 (9)	2	0	Geary 1984 (24)	20	3
			Trompeter 1987 (25)	42	10
			Tufro 1992 (26)	19	8
			Broyer 1992 (27)	20	4
<b>TOTALE</b>	<b>80</b>	<b>21 (26%)</b>		<b>190</b>	<b>51 (26%)</b>

sopravvivenza renale rispetto alla somministrazione di 40 mg/m<sup>2</sup> a giorni alterni di Prednisone per 12 mesi (28). Tuttavia in bambini con GSFS steroide-resistente trattati con uno schema più aggressivo di associazione di boli di metilprednisolone più citotossici, Tune (29) ha riportato il 75% di remissioni (65% complete e 10% parziali).

L'utilizzo dei boli venosi di ciclofosfamide non ha dato buoni risultati. Una recente meta-analisi ha dimostrato che non vi sono differenze nella probabilità di remissione completa fra bambini trattati con solo prednisone o con prednisone associato a Ciclofosfamide endovenosa (30).

Il clorambucil è stato utilizzato meno frequentemente della ciclofosfamide e sempre in associazione con gli steroidi. Nell'adulto lo schema più collaudato prevede la somministrazione di boli venosi di metilprednisolone seguiti da prednisone per os, dati a mesi alterni con clorambucil per un totale di 6 mesi di terapia (schema Ponticelli). I risultati degli studi che hanno uti-

lizzato clorambucil sono sovrapponibili a quelli che hanno utilizzato ciclofosfamide (14). Uno studio randomizzato (31) ha confrontato due protocolli terapeutici in bambini con GSFS steroide-resistente: 34 pazienti erano randomizzati a ricevere CsA più steroidi e 23 erano assegnati a ricevere clorambucil più steroidi per 6 mesi. Al termine del ciclo terapeutico, nel gruppo assegnato al clorambucil il 23% dei pazienti presentava remissione completa e il 38% remissione parziale. Nel gruppo assegnato alla CsA l'incidenza di remissione era rispettivamente il 17% e il 48%.

Nel complesso gli studi della letteratura mettono in evidenza che ciclofosfamide e clorambucil possono influenzare favorevolmente la prognosi dei pazienti con SN e GSFS steroide-sensibile. Questi agenti da soli o associati agli steroidi rappresentano il trattamento di scelta nella GSFS steroide-sensibile con frequenti recidive e nelle forme steroide-dipendenti. In questi pazienti la ciclofosfamide per 8-12 settimane con un dosaggio medio

**TABELLA III** - REMISSIONE NEI PAZIENTI CON GSFS STEROIDO-RESISTENTE E STEROIDO-SENSIBILE DOPO TRATTAMENTO CON CSA. STUDI NON CONTROLLATI

	Risposta iniziale ai corticosteroidi	Remissione completa n. pazienti	Remissione parziale remissioni	Totale
Steroido-resistente	114	17%	22%	39%
Steroido-sensibile	11	69%	8%	77%

di 2 mg/kg/die e il clorambucil alternato a prednisone per 6 mesi ottengono remissione della SN nel 50-75% dei pazienti (14). I risultati sono poco favorevoli nei pazienti cortico-resistenti, per i quali alcuni Autori ne sconsigliano l'utilizzo.

#### Ciclosporina (CsA) e Tacrolimus

Diversi studi retrospettivi condotti su adulti e bambini con GSFS mostrano una elevata incidenza di remissioni della SN durante trattamento con CsA. In una revisione della letteratura, Korbet et al. (32) riportavano che la CsA otteneva una incidenza di remissione della SN nel 75% dei pazienti. I risultati migliori erano ottenuti nei pazienti cortico-sensibili (Tab. III). Nella maggior parte dei casi la proteinuria migliorava nei primi tre mesi di terapia, ma alcuni Autori riportano remissioni più tardive. Più discusso è il ruolo della CsA nei pazienti steroido-resistenti: alcuni Autori hanno sconsigliato l'utilizzo della CsA in questi casi (33), altri riportano un peggioramento delle lesioni istologiche (34, 35).

Due studi controllati condotti su pazienti steroido-resistenti hanno tuttavia riportato risultati favorevoli. Il primo è uno studio di Ponticelli et al. (36) condotto su adulti e bambini con SN steroido-resistente, randomizzati a ricevere sola terapia supportiva o 5-6 mg/kg/die di CsA per 6 mesi, con successiva graduale riduzione della dose del 25% al mese. Il 60% dei pazienti assegnati alla CsA otteneva remis-

sione della SN, completa in 7/22 casi e parziale in 4, contro 3/19 (16%) remissioni parziali e nessuna remissione completa nei pazienti assegnati alla terapia di supporto. Un anno dopo la sospensione della CsA, il 38% dei pazienti responsivi era ancora in remissione.

Il secondo è uno studio di Cattran et al. (37) che ha considerato pazienti adulti con GSFS steroido-resistente e resistente anche ai citotossici nel 40% dei casi. Tutti i pazienti ricevevano basse dosi di prednisone (0.15 mg/kg/die) associate o a CsA ("trough level" 125-225 ng/mL) o a placebo. Dopo 26 settimane di terapia, il 70% dei pazienti assegnati alla CsA contro il 4% dei pazienti trattati con soli steroidi aveva remissione completa o parziale della SN. Ventidue settimane dopo la sospensione della CsA, il 40% dei pazienti responsivi sviluppava recidiva di SN, e un'adizionale 20% recidivava alla 78a settimana. Tuttavia la prognosi renale rimaneva migliore nel gruppo assegnato alla CsA, che presentava un raddoppio dei valori di creatina plasmatica nel 25% dei casi contro il 50% del gruppo di controllo.

Questi risultati favorevoli descritti nei pazienti con SN steroido-resistente sono stati confermati da una recente meta-analisi che ha considerato 9 trials riguardanti 225 bambini (30). La CsA incrementava significativamente la probabilità di indurre remissione completa e riduceva a 0.64 il rischio relativo di avere una persistenza di SN.

Altri Autori hanno indagato il

ruolo della CsA nel trattamento iniziale. Uno studio randomizzato ha valutato se l'associazione della CsA al prednisone può ridurre l'incidenza di recidive e di steroido-dipendenza (38). Tutti i pazienti arruolati ricevevano 60 mg/m<sup>2</sup>/die di prednisone per 6 settimane, seguito da 40 mg/m<sup>2</sup>/48 h per altre 6 settimane. I pazienti che sviluppavano remissione venivano randomizzati a proseguire con il trattamento in corso o ad associare CsA per 8 settimane, alla dose di 150 mg/m<sup>2</sup>/die. Al primo anno di osservazione l'incidenza di recidive risultava significativamente minore nel gruppo assegnato a prednisone più CsA, ma la differenza scompariva all'osservazione successiva e a 2 anni la frequenza di recidive era sovrapponibile fra i due gruppi (50 vs 51%).

Un altro studio randomizzato, condotto su bambini con SN steroido-resistente, ha confrontato due schemi di associazione a base di prednisone più CsA ("trough level" di 120-180 ng/mL) o prednisone più ciclofosfamide endovenosa (500 mg/m<sup>2</sup> al mese) (39). Alla 12<sup>a</sup> settimana il 60% dei bambini assegnati alla CsA contro il 17% nel gruppo assegnato alla ciclofosfamide aveva remissione parziale o completa della SN. Dopo 24 settimane, nel gruppo CsA il 13% e il 46% avevano rispettivamente remissione completa e parziale della SN, contro il 5% e 11% nel gruppo ciclofosfamide.

In conclusione, sia i pazienti cortico-sensibili con frequenti recidive di SN sia quelli cortico-resistenti possono trarre beneficio dal trattamento con CsA, che, in questi casi, può essere considerata come seconda linea terapeutica nella GSFS. La CsA è inoltre considerata come farmaco di prima scelta in presenza di controindicazioni ai corticosteroidi e ai citotossici. Durante il trattamento è utile eseguire misurazioni periodicamente i livelli C<sub>0</sub> per verificare la compliance del paziente e ridurre il dosaggio se tali livelli sono supe-

riori a 150 ng/mL. La durata del trattamento, prima di giudicare la risposta alla CsA, è imprevedibile, anche superiore a un anno. Questo dato sottolinea l'importanza di prolungare il trattamento per almeno 6 mesi, prima di considerare il paziente *non responder*, evitando di incorrere nello stesso errore già commesso con gli steroidi (40). In caso di mancata risposta terapeutica nei primi 6-12 mesi la terapia può essere considerata inefficace e sospesa. In caso di remissione, la somministrazione dovrebbe avvenire gradualmente nel corso di 1-2 anni, per prevenire recidive di SN (41, 42). Nel caso di recidive comparse dopo la sospensione della CsA, il farmaco può essere nuovamente somministrato ed i pazienti mantenuti in remissione con basse dosi di CsA per anni. In questi casi è necessario uno stretto monitoraggio della funzione renale. Una recente *consensus conference* raccomanda la ripetizione della biopsia renale dopo 2-3 anni di terapia con CsA, anche se la distinzione tra tossicità da CsA e fibrosi interstiziale correlata alla malattia di base possa essere estremamente difficile (1, 14, 43).

In questi studi l'incidenza degli effetti collaterali della terapia con CsA è simile a quella descritta nei pazienti con nefropatia a lesioni minime, e tale rischio può essere contenuto mantenendo uno stretto controllo clinico e seguendo le indicazioni fornite dalle Linee Guida oggi disponibili (43).

L'introduzione del Tacrolimus nel trattamento della GSFS è più recente e l'esperienza più limitata rispetto a quella della CsA. Gli studi non controllati della letteratura tuttavia concordano sulla sua efficacia (44-46), e l'unico *trial* controllato disponibile in letteratura ha confermato questi risultati. Lo studio condotto su 41 pazienti cortico-resistenti ha confrontato l'efficacia del Tacrolimus con quella della CsA (47). I pazienti venivano randomizzati a ricevere

0.1-0.2 ng/kg/die di Tacrolimus o 5-6 mg/kg/die di CsA per 1 anno. Tutti ricevevano anche prednisolone a giorni alterni. Al 6° mese di terapia, l'86% dei pazienti assegnati al tacrolimus e l'80% di quelli assegnati alla CsA era in remissione. Al 12° mese l'incidenza di remissione era ancora sovrapponibile nei due gruppi. Le recidive di SN erano significativamente più frequenti nei soggetti trattati con CsA. Il 4.7% dei pazienti trattati con Tacrolimus e il 10% di quelli trattati con CsA sospendeva il trattamento per nefrotossicità. Ipertricosi e iperplasia gengivale erano significativamente più frequenti con CsA. Attualmente, le raccomandazioni per l'utilizzo del Tacrolimus nel trattamento della GSFS sono simili a quelle della CsA. È necessario ricordare che sia la nefrotossicità che la maggior parte degli effetti collaterali legati all'utilizzo degli inibitori delle calcineurine sono dose-dipendenti. È pertanto prudente utilizzare dosaggi di Tacrolimus bassi per la terapia di mantenimento (0.1 mg/kg) e livelli ematici compresi fra 5 e 7 ng/mL. A differenza della CsA, il Tacrolimus non causa ipertricosi o iperplasia gengivale, induce minor dislipidemia ma è maggiormente diabetogeno e può causare alopecia (1).

#### *Micofenolato mofetile (MMF)*

L'impiego del MMF nel trattamento delle glomerulonefriti primitive ha raggiunto un elevato livello di interesse da alcuni anni. Il suo ruolo nella FSGF è ancora poco definito per l'esiguità degli studi disponibili in letteratura. Il primo Autore che ha utilizzato MMF nella GSFS è stato Choi (48) che ha trattato 18 adulti dipendenti o resistenti a steroidi e CsA. Il MMF, con o senza glucocorticoidi, somministrato a dosi variabili per un periodo compreso fra 4 e 24 mesi, otteneva una significativa riduzione della proteinuria. Otto pazienti (44%) ottenevano remissio-

ne, completa in 2 casi e parziale in 6. La funzione renale rimaneva stabile durante il trattamento. Catran et al. (49) hanno somministrato MMF a 18 pazienti adulti con GSFS steroido-resistente o non responsiva a citotossici o CsA. Dopo 6 mesi di terapia 6 pazienti avevano una remissione parziale e 2 una riduzione del 50% della proteinuria rispetto al valore basale. In uno studio controllato (50) 33 pazienti con GSFS erano randomizzati a ricevere MMF (2 g/die per 6 mesi) associato a prednisone (0.5 mg/kg/die per 8-12 settimane) o a ricevere 1 mg/kg/die di prednisone per 12-24 settimane, con successiva progressiva riduzione nel corso di 8 settimane. Dopo un *follow-up* medio di 16 settimane, l'incidenza di remissione completa o parziale era sovrapponibile nei 2 gruppi (70% e 69%).

È evidente che il numero di pazienti considerati in questi studi è troppo esiguo ed il *follow-up* è troppo breve per trarre conclusioni definitive sul ruolo di questo farmaco. Tuttavia, sulla base di queste limitate analisi, il MMF a dosi di 750-1000 mg due volte al giorno per 6 mesi, troverebbe un suo ruolo terapeutico nei pazienti con GSFS resistenti ad adeguati cicli di prednisone o di CsA, nei pazienti con controindicazioni a questi agenti, e in quelli che hanno avuto parziale risposta al prednisone e/o alla CsA ma hanno sviluppato effetti collaterali (12).

#### *Sirolimus*

L'utilizzo del Sirolimus nel trattamento della GSFS è ancora molto limitato e controverso, in seguito a segnalazioni di pazienti trapiantati di rene con comparsa di proteinuria, anche nefrosica, insorta dopo il passaggio da un inibitore delle calcineurine al Sirolimus. Il meccanismo legato allo sviluppo di proteinuria non è noto, ma potrebbe essere secondario all'in-

duzione di apoptosi dei podociti e/o apoptosi delle cellule epiteliali tubulari con inibizione del riassorbimento proteico tubulare; in alternativa, la spiegazione potrebbe risiedere nella presenza di una precedente proteinuria mascherata dall'utilizzo di anti-calcineurine. In considerazione di tali effetti e della possibile dislipidemia associata all'utilizzo di Sirolimus, il suo utilizzo nel trattamento della GSFS è estremamente ridotto. Nonostante tali considerazioni, Tulin et al. (51) hanno condotto uno studio prospettico su 21 pazienti con GSFS idiopatica steroideo-resistente riportando risultati favorevoli. Dopo 6 mesi di terapia con Sirolimus, 4 pazienti (19%) avevano una remissione completa ed 8 (38%) una remissione parziale. Tra i pazienti che hanno risposto al Sirolimus la proteinuria presentava una riduzione media da 8.8 a 2.1 g/24 ore. Il filtrato glomerulare non subiva variazioni significative nei *responders*, mentre si riduceva nei *non responders*. Ad oggi, la terapia con Sirolimus non è raccomandata nel trattamento della FSGS poiché gli effetti collaterali superano i possibili, non dimostrati, benefici (1).

#### Rituximab

Il rituximab è stato inizialmente utilizzato come "rescue therapy" in alcuni pazienti con recidiva di GSFS sul rene trapiantato. In letteratura sono descritti casi aneddotici di pazienti con GSFS trattati con rituximab con beneficio. Recidive sono tuttavia segnalate con il ripristino della quota linfocitaria B (52, 53). I dosaggi utilizzati in questi studi variavano da 375 mg/m<sup>2</sup> alla settimana per 4-6 settimane a una singola dose di 1 g di rituximab ripetuta dopo 2 settimane.

Guignonis et al. (54) hanno trattato 22 pazienti con SN steroideo-dipendente o steroideo-resistente ma sensibile al trattamento con CsA. I

pazienti ricevevano una o due infusioni di 375 mg/m<sup>2</sup> di rituximab. Tre su 7 pazienti nefrosici al momento del trattamento ottenevano la remissione. Dopo rituximab, 19 pazienti (85%) sospendevano l'assunzione di uno o più farmaci immunosoppressivi, e non sviluppavano recidive di proteinuria. Gli effetti collaterali erano transitori e modesti. In un secondo lavoro molto recente (55), 12 pazienti con SN cortico-dipendente ricevevano una singola dose di rituximab. Dopo una media di 74 giorni dal trattamento tutti i pazienti potevano sospendere lo steroide, ma la SN recidivava in 9 pazienti (75%) a distanza di 129 giorni dal trattamento. Questi primi studi, benché limitati, segnalano un possibile ruolo per il rituximab nelle forme di GSFS cortico-dipendenti di SN.

In questi studi non sono stati segnalati effetti collaterali rilevanti, anche se un'eccessiva immunosoppressione potrebbe essere causa di infezioni opportunistiche.

Non esistono invece dati sufficienti per valutare l'efficacia del farmaco nelle forme cortico-resistenti e anti-calcineurina resistenti, condizioni che sembrano essere resistenti anche alla terapia con rituximab (Scolari, comunicazione personale).

Conclusioni definitive sul ruolo del rituximab nella GSFS richiedono ulteriori studi con disegno, numero di pazienti e *follow-up* adeguati. Occorre tenere presente che il farmaco non è approvato per il trattamento della GSFS sia in USA che in Europa.

#### Aferesi ed immunoadsorbimento

Plasmaferesi e immunoassorbimento con proteina A si sono dimostrati efficaci nei pazienti trapiantati con recidiva di GSFS, probabilmente grazie alla rimozione del fattore circolante di permeabilità. In letteratura vi sono solo sporadiche segnalazioni sull'utilizzo di queste tecniche nel trattamento della GSFS idiopatica con SN far-

maco-resistente. Muso et al. (56) 1994 hanno trattato con LDL aferesi, pravastatina, Prednisone e Metilprednisolone 8 pazienti adulti con GSFS e SN steroideo-resistente. In 5 pazienti è stata osservata riduzione della proteinuria sotto il *range* nefrosico; 1 solo paziente ha mantenuto una ipoalbuminemia (<3 g/dL), 3 pazienti non hanno risposto al trattamento.

In considerazione della scarsa letteratura disponibile e del costo della metodica, tale procedura deve essere eventualmente riservata a casi clinici selezionati, refrattari ad ogni tipo di terapia farmacologica (1).

### PERCHÉ L'ATTUALE APPROCCIO TERAPEUTICO DELLA GSFS NON È SODDISFACENTE: CONTRO

#### Giovanni M. Frascà

La nostra professione ci porta a cercare continuamente di curare i pazienti che si affidano a noi con tutti i mezzi che le conoscenze di cui disponiamo ci mettono a disposizione, nel tentativo di raggiungere il nostro scopo. Purtroppo, spesso non vi sono trattamenti che consentano di ottenere la cura di molte nefropatie, specie quando, come nel caso della GSFS, si tratta di sindrome piuttosto che di una malattia, causata da meccanismi patogenetici diversi ed eterogenei che esitano in lesioni renali apparentemente simili. Questi presupposti comportano inevitabilmente un'ampia variabilità individuale di risposta ai singoli trattamenti sperimentati nel corso degli anni, e l'assoluta mancanza di criteri clinici, morfologici o biochimici, in grado di predire l'efficacia della terapia e l'evoluzione delle lesioni (1, 12).

Questi problemi sono particolarmente evidenti nel caso della GSFS idiopatica, mentre nelle forme secondarie l'approccio terapeutico presenta minori difficoltà, innanzi-

zitutto perché, spesso, il meccanismo patogenetico principale alla base della lesione del podocita è l'iperfiltrazione, come si verifica, ad esempio, nelle forme secondarie a obesità o a rene unico. Questi casi, innanzitutto, si presentano generalmente con proteinuria non nefrosica, quindi con un quadro clinico meno eclatante e con una minore rapidità di progressione (57); inoltre i farmaci che interferiscono con l'angiotensina II, rappresentano il trattamento appropriato (58). Le GSFS secondarie a infezione da HIV, generalmente più frequenti nei soggetti di razza Afro-Americana piuttosto che caucasici, risentono favorevolmente dei farmaci anti-retrovirali utilizzati per il trattamento dell'infezione (59).

La difficoltà di predire la risposta al trattamento dei pazienti affetti da GSFS idiopatica porta con sé due conseguenze: a) sottoporre i pazienti a trattamenti prolungati con farmaci che, nel caso specifico, non hanno alcuna efficacia sulla nefropatia ma, viceversa, possono manifestare in pieno i loro effetti collaterali; b) ritardare il trattamento con farmaci più efficaci che, con il passare del tempo e il progredire delle lesioni renali, possono avere una minore efficacia o perderla del tutto. La GSFS è infatti una malattia del podocita ed è ormai accertato che una lesione di questa struttura, con il passare del tempo, compromette inevitabilmente l'integrità strutturale della matassa glomerulare (1, 12). Una volta che questa si sia determinata e il processo di sclerosi sia sufficientemente progredito è comprensibile, pertanto, come le terapie di cui disponiamo attualmente nella pratica clinica possano rivelarsi del tutto inefficaci.

L'attuale approccio terapeutico della GSFS è da ritenersi insoddisfacente, prima ancora che per i risultati, perché si basa su schemi empirici che ignorano i meccanismi patogenetici, messi in atto rincor-

rendo l'insuccesso dei trattamenti di volta in volta utilizzati con misure terapeutiche ulteriori, amplificando in questa maniera gli effetti collaterali delle varie terapie, spesso senza raggiungere risultati apprezzabili perché utilizzati tardivamente.

#### *Mutazioni del gene che codifica per la podocina (NPHS2)*

Un esempio della inadeguatezza degli attuali schemi terapeutici ci viene fornito dai progressi degli studi di genetica effettuati negli ultimi anni.

È noto da tempo che la struttura definita come "slit-diaphragm", situata fra i podociti, gioca un ruolo fondamentale nell'ultrafiltrazione del plasma. Lo "slit-diaphragm" è costituito essenzialmente da proteine extra-cellulari (nefrina, P-caderina) collegate al corpo del podocita attraverso la podocina e la CD2AP (CD2-associated protein).

Da alcuni anni è stato identificato il gene che codifica per la nefrina (NPHS1), le cui mutazioni sono responsabili della sindrome nefrosica congenita (*Finnish type*) (60) e, successivamente, il gene che codifica per la podocina (NPHS2), le cui mutazioni sono state associate con la forma autosomica recessiva di GSFS, caratterizzata da sindrome nefrosica steroide-resistente dell'infanzia, con evoluzione verso la fase terminale di insufficienza renale nei primi anni di vita (61). Studi successivi hanno dimostrato che mutazioni del gene della podocina sono associate con uno spettro più ampio di quadri clinici, e possono riscontrarsi fino al 30% dei casi di sindrome nefrosica steroide-resistente dell'infanzia (62), mentre sembrano essere meno frequenti nella GSFS dell'adulto (63).

È possibile quindi che una percentuale non trascurabile di pazienti con sindrome nefrosica steroide-resistente, specie in età pediatrica, soffrendo di una patologia geneticamente determinata, non presenti

alcuna indicazione alla terapia con steroidi e immunosoppressori.

#### *Sono ancora necessarie dosi elevate di corticosteroidi?*

I corticosteroidi rappresentano di solito il primo passo nel trattamento della GSFS, sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici, analogamente a quanto si verifica per la "Nefropatia a lesioni minime". Gli studi disponibili, tutti purtroppo retrospettivi, riportano una variabilità di remissione, completa o spontanea, compresa fra il 30 e il 60%, con una risposta più tardiva rispetto a quella che si osserva nella Nefropatia a lesioni minime, richiedendo pertanto un trattamento prolungato con dosi più elevate (4, 10, 11). Alcuni ritengono che un paziente con GSFS possa essere definito "steroido-resistente" solo dopo 12-16 settimane di terapia (1). Pertanto, attualmente si propone generalmente di iniziare la terapia con prednisone alla dose di 60 mg/m<sup>2</sup>/die per i bambini e di 1 mg/kg/die negli adulti da protrarre per 8 o, preferibilmente, 12 settimane (11).

Questo approccio, basato su schemi di trattamento già proposti oltre 20 anni fa, lascia oggi molte perplessità legate all'osservazione nella pratica clinica di molti giovani pazienti con evidenti segni di cortisolismo (facies, gibbo, striae rubrae, smagliature in varie parti del corpo, ecc.) e al contrasto con la tendenza in atto ormai da anni nei pazienti portatori di trapianto renale di un uso quanto più possibile ridotto di corticosteroidi, basata sulla dimostrazione di una correlazione fra trattamento steroideo e complicanze cardiovascolari a distanza (64, 65).

Inoltre, le percentuali di successo riportate nei vari studi possono essere fuorvianti sulla reale efficacia del trattamento, in quanto esiste una sostanziale differenza nella realtà fra remissione completa e remissione parziale, che alcuni studi

considerano comunque come "risposta alla terapia", dal momento che la prognosi a distanza è sensibilmente peggiore nei pazienti con remissione parziale (11).

#### *Limiti degli inibitori della calcineurina (CNI)*

Sia ciclosporina che tacrolimus possono indurre la remissione della sindrome nefrosica nel 50-60% dei casi resistenti al classico ciclo di steroidi della durata di 8 settimane (36, 37, 46). Il limite principale di questi farmaci è rappresentato dalla loro nefrotossicità, ben documentata ormai da anni in pazienti portatori di trapianto di organo solido (66, 67) e anche in pazienti con GSFS trattati con ciclosporina, anche quando si osservi un miglioramento della proteinuria (12). Questo comporta innanzitutto che questi farmaci dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con estese lesioni tubulo-interstiziali e possibilmente evitato nei soggetti con funzione renale ridotta (VFG <60 mL/min), specie se associata a ipertensione arteriosa o a lesioni istologiche delle arteriole alla biopsia. Inoltre, è consigliabile iniziare la terapia con dosi ridotte, da aumentare progressivamente se la risposta non è soddisfacente, per identificare la dose minima efficace nel singolo paziente, e non protrarre il trattamento per un periodo superiore ai 2 anni.

Un altro limite dei CNI è rappresentato dalla frequente comparsa di recidive dopo la sospensione del farmaco (37).

Sia ciclosporina che tacrolimus hanno analoga efficacia ed effetti collaterali di modesta entità alle dosi utilizzate per il trattamento della GSFS (47), per cui possono essere utilizzati entrambi, con una preferenza per il tacrolimus, nelle pazienti giovani di sesso femminile, per la maggiore frequenza con cui la ciclosporina causa ipertricosi.

#### **RUOLO DEI FARMACI ALCHILANTI E ANTI-PROLIFERATIVI**

Gli agenti alchilanti (ciclofosfamide e clorambucil), hanno dato risultati positivi nei pazienti sensibili agli steroidi o nei casi steroido-dipendenti, mentre non sembrano avere efficacia nei casi steroido-resistenti (28). Pertanto, considerati i non trascurabili effetti collaterali, soprattutto nei pazienti in età fertile di entrambi i sessi, devono essere utilizzati con estrema cautela, avendo l'attenzione di non superare la dose massima ammessa (200-300 mg/kg di ciclofosfamide).

Gli inibitori della sintesi delle purine, azatioprina e micofenolato, hanno minori effetti collaterali rispetto agli agenti alchilanti, ma le casistiche riportate nei pazienti con GSFS sono di dimensioni troppo limitate per trarre conclusioni definitive sulla loro efficacia (50, 68).

Gli inibitori di mTOR (sirolimus ed everolimus) sembrano assolutamente controindicati nei pazienti con GSFS perché possono indurre un peggioramento della proteinuria e della funzione renale (69). Questa osservazione è in linea con quanto è stato osservato nei pazienti portatori di trapianto renale (70), ed è legata alla induzione di lesioni dei podociti (71).

#### *Cosa abbiamo imparato dai trapianti*

Il trapianto renale è oramai una consolidata forma di trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata e rappresenta, per certi versi, un modello sperimentale che consente di osservare *in vivo* il comportamento di alcune nefropatie e, in particolare, offre molti spunti di riflessione quando queste recidivano dopo trapianto.

L'osservazione che una percentuale variabile dal 20 al 30% dei pazienti con insufficienza renale causata da GSFS presenta una recidiva di proteinuria nefrosica im-

mediatamente dopo trapianto (72) ha suggerito la possibilità che in un sottogruppo consistente di pazienti con GSFS, progrediti verso ESRD, la malattia fosse causata da uno o più fattori circolanti. In effetti, la presenza di un fattore permeabilizzante è stata dimostrata già da tempo in questi pazienti (73), anche se, purtroppo, non è stato ancora possibile identificarlo (74). La dimostrazione che è possibile rimuovere il fattore permeabilizzante con plasmaferesi o immunoadsorbimento (75) e che la rimozione si associa a un netto miglioramento della proteinuria, rappresenta la conferma della importanza di fattori circolanti nella patogenesi della malattia in questi casi.

Anni di esperienza con i pazienti trapiantati hanno inoltre suggerito le seguenti considerazioni: a) in questi pazienti la malattia recidiva velocemente, nonostante dosi elevate di steroidi associati a inibitori della calcineurina, per cui è logico ritenere che, in questi casi, la terapia farmacologica sia inefficace anche nelle fasi più precoci della malattia; b) l'inizio del trattamento con plasmaferesi prima dell'intervento aumenta le probabilità di successo (76) e sottolinea l'importanza di intervenire tempestivamente sui fattori che inducono le lesioni renali; c) la percentuale di successo è maggiore se al trattamento con plasmaferesi si associano ciclofosfamide (77) o rituximab (78), a suggerire un possibile coinvolgimento dei linfociti B, tuttora poco chiaro, considerato che il fattore permeabilizzante non sembra essere un autoanticorpo; d) è opportuno che il trattamento con plasmaferesi sia prolungato per diverse settimane (79).

Ovviamente, bisogna tener presente che queste osservazioni provengono da casistiche limitate o *case report* isolati, e non potrebbe essere diversamente, considerata la bassa frequenza della patologia, e la difficoltà di disegnare studi controllati, almeno fino a quando non



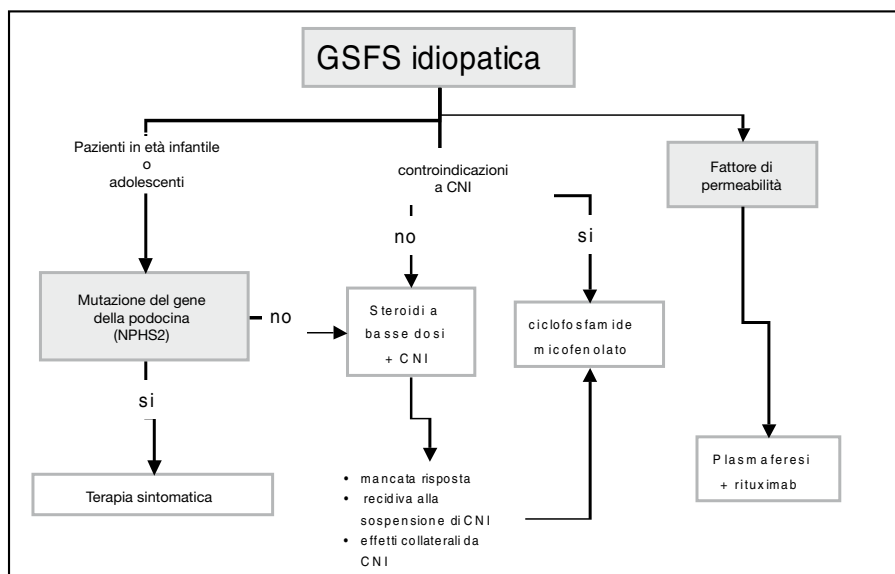


Fig. 1 - Algoritmo proposto per un possibile approccio terapeutico della GSFS basato sui meccanismi patogenetici e mirato a limitare i possibili effetti collaterali dei farmaci. Vedi il testo per i dettagli. (CNI = inibitori della calcineurina).

sarà identificato il o i fattori permeabilizzanti e non sarà disponibile un test nella pratica clinica. Tuttavia, questi limiti non ci devono indurre ad ignorare esperienze cliniche consolidate e oramai acquisite da chi assiste i pazienti trapiantati, e non ci devono impedire di trarre suggerimenti per il futuro.

### Possibile approccio al trattamento della GSFS

La Figura 1 riporta il possibile approccio al trattamento della GSFS, delineato sulla base delle considerazioni sopra esposte e delle attuali conoscenze, con lo scopo di trattare i pazienti in base al meccanismo patogenetico di volta in volta responsabile della malattia e, soprattutto, di utilizzare con maggior criterio i farmaci a nostra disposizione, cercando di limitare, per quanto possibile, i loro effetti collaterali.

In primo luogo, nei pazienti in età infantile o adolescenti, sarebbe opportuno effettuare la ricerca di una mutazione del gene che codifica per la podocina, anche se si tratta di casi con familiarità non evidente,

considerata la resistenza di questi pazienti al trattamento con immunosoppressori.

In secondo luogo, sarebbe estremamente utile verificare la presenza in circolo del fattore di permeabilità. Considerato che l'esperienza dei trapianti ci ha insegnato che questi pazienti non traggono alcun beneficio dalla terapia con steroidi e inibitori della calcineurina, questi casi dovrebbero essere trattati con un ciclo di plasmaferesi, prolungato per alcuni mesi e iniziato appena possibile, prima che le lesioni renali diventino irreversibili. Sulla base dei casi sinora riportati, l'associazione con rituximab potrebbe aumentare le possibilità di successo.

I pazienti che non presentano mutazioni del gene della podocina né fattore permeabilizzante in circolo, potrebbero essere trattati con basse dosi di steroidi (0.2-0.4 mg/kg/die) associati a inibitori della calcineurina, che possono indurre remissione nel 50-60% dei casi (16), iniziando con dosi ridotte (ad es. 0.3-0.4 mg/kg/die di ciclosporina) per cercare la dose minima efficace. Nei casi in cui vi siano controindicazioni all'uso degli inibitori della calci-

neurina, come ad esempio insufficienza renale o severa ipertensione arteriosa, i pazienti possono essere trattati con micofenolato, preceduto o meno da un periodo di terapia con ciclofosfamide non superiore alle 12 settimane. Questi farmaci possono essere utilizzati anche nei pazienti che non abbiano risposto agli inibitori della calcineurina o abbiano presentato effetti collaterali legati all'assunzione di questi farmaci, o ancora, presentino una recidiva della malattia alla sospensione dei CNI (Fig. 1).

Il limite di un approccio di questo tipo è rappresentato dalle difficoltà che si incontrano nella pratica clinica ad effettuare i test di analisi genetica e la ricerca del fattore permeabilizzante. In attesa che queste indagini siano più facilmente disponibili, si possono senz'altro ridurre sin da ora le dosi di steroidi attualmente utilizzate nei pazienti con GSFS.

### COMMENTO

Patrizia Passerini

La controversia mette in evidenza che esistono ancora notevoli incertezze sul trattamento della GSFS idiopatica. Queste incertezze derivano anzitutto dalla scarsa conoscenza della patogenesi della malattia. Tutte le forme di GSFS idiopatica riconoscono nel podocita il bersaglio del processo patogenetico. Ma non è ancora noto quale sia il primus movens del danno podocitario. Una vecchia, ma ancora valida, ipotesi sostiene che la GSFS sia indotta da un clone anormale di cellule T (80) con produzione di fattori circolanti capaci di aumentare la permeabilità glomerulare (81). Alternativamente è stata ipotizzata la carenza di inibitori fisiologici dei presunti fattori di permeabilità. Tuttavia, il valore patogenetico di questi fattori di permeabilità è stato contestato dallo

stesso gruppo della Savin, che non ha trovato alcuna correlazione tra presenza di un'attività permeabilizzante e -risposta agli steroidi, -quadro istologico e -funzione renale nel lungo termine (82). In alternativa, la dimostrazione di un aumento dei livelli plasmatici dei CD23, marcatori di attivazione dei B-linfociti, nei pazienti con recidiva di malattia, ha suggerito un coinvolgimento dei linfociti B e non solo delle cellule T nella patogenesi della GSFS (83). È però anche possibile che la causa iniziale del danno podocitario sia di natura non immunologica. Virus (Simian virus SV40, HIV, Parvovirus B19) e farmaci (Adriamicina, Pamidronato e Puromicina) possono essere responsabili di GSFS, lasciando spazio all'ipotesi che questi o altri stimoli siano in grado di causare un danno diretto del podocita o di alcune proteine del diaframma giunzionale. Recentemente Charba et al. (84) hanno dimostrato che l'iniezione nel ratto anticorpi diretti contro un recettore della tirosinafosfatasi (una proteina espressa sulla superficie dei pedicelli che controlla con la nefrina la barriera di filtrazione) aumentava la permeabilità glomerulare all'albumina. È possibile quindi che stimoli specifici possano indurre modificazioni strutturali di proteine o enzimi della barriera di filtrazione trasformandoli in auto antigeni che innescano una risposta anticorpale. Gli stessi quadri istopatologici pleiomorfi della GSFS idiopatica potrebbero essere l'espressione di differenti meccanismi eziopatogenetici.

Se le incomplete conoscenze dei meccanismi responsabili della malattia rappresentano un importante ostacolo per una scelta terapeutica razionale, ancora più grave è la scarsità, o meglio la quasi assenza, di *trials* terapeutici affidabili, basati su trattamenti efficaci, con numero di pazienti adeguato per una corretta valutazione statistica e *follow-up* sufficientemente lungo e non limitato a pochi mesi.

Il trattamento con prednisone per 8-12 settimane è considerato la terapia *standard* iniziale dalla maggioranza degli Autori. Tuttavia le evidenze disponibili non derivano da studi randomizzati e controllati, e vi sono ancora grandi incertezze sui dosaggi e sulla durata di trattamento ottimali con gli steroidi. Infine, non tutti i pazienti possono tollerare la "vigorosa" terapia steroidea che è necessaria per ottenere un buon effetto terapeutico.

Anche per la GSFS come per altre glomerulonefriti primitive i corticosteroidi sono stati affiancati da altri agenti immunosoppressori, dalle mostarde azotate agli inibitori della sintesi purinica, agli inibitori della calcineurina. L'utilizzo di questi farmaci, prevalentemente disegnati per prevenire il rigetto di un allotrapianto, ha spesso suscitato vivaci obiezioni perché i trattamenti non sono supportati da associate evidenze patogenetiche. Tuttavia alcuni di questi agenti, come gli inibitori della calcineurina, sono in grado di ottenere la remissione della SN nel 45-60% dei pazienti, e una consistente riduzione della proteinuria può avere un notevole impatto sulla sopravvivenza renale a lungo termine. Studi retrospettivi mostrano infatti che solo il 30-50% dei pazienti con GSFS e SN conserva una funzione renale a 10 anni, contro il 90% dei pazienti che hanno ottenuto una remissione. Questi dati possono giustificare un trattamento immunosoppressivo basato su presupposti empirici, anche se mancano ancora studi prospettici a lungo termine che dimostrino la validità di questo assunto.

Vi è molta incertezza e confusione anche sulle terapie di associazione, che sono sconsigliate dalla maggior parte degli Autori. In realtà, esistono dimostrazioni indirette che la associazione di CsA con dosi moderate di prednisone può aumentare l'efficacia terapeutica della sola CsA (12, 14), e che l'aggiunta dei citotossici allo steroide

anche se non sembra aumentare la percentuale di risposte (28) potrebbe ridurre la percentuale successiva di recidive (15). Purtroppo, anche per quanto riguarda le terapie di associazione, l'assenza di adeguati studi prospettici, randomizzati e controllati lascia il clinico nell'imbarazzante situazione di dover scegliere quale dei diversi schemi terapeutici consigliare al suo paziente.

In conclusione, è difficile fornire raccomandazioni terapeutiche per la GSFS basate sull'evidenza. I pochi *trials* randomizzati hanno un piccolo numero di pazienti, *follow-up* non superiori a un anno e trattamenti spesso destinati al fallimento. Ancora meno fiducia possiamo porre nelle meta-analisi e nelle rassegne sistematiche di studi criticabili per le ragioni suddette. Sostanzialmente possiamo basarci su pochi studi osservazionali e senza controlli. Ritengo che, in assenza di precise controindicazioni, sia opportuno, nel paziente con GSFS e SN, iniziare con un trattamento basato su prednisone, a dosi iniziali di 1 mg/kg/die nell'adulto, in dose unica mattutina, per 6-8 settimane, con successiva riduzione di 0.2 mg/kg ogni 30-45 giorni, fino a una dose giornaliera di 10 mg/die (o 20 mg/48 ore) che può essere ulteriormente scalata lentamente fino alla completa sospensione dopo qualche mese. Tale schema richiede un frequente monitoraggio del paziente ed una notevole flessibilità da parte del clinico che modulerà le dosi in base alla tolleranza del paziente e all'efficacia della terapia. In caso di risposta con frequenti recidive o di cortico-dipendenza possono essere usati la ciclofosfamide per 12 settimane o l'acido micofenolico o un inibitore della calcineurina per 12-18 mesi in associazione a basse dosi di steroidi. Le percentuali di risposta ottenibili con questi schemi sono sovrapponibili, e spesso è la presenza di controindicazioni all'utilizzo dell'uno o dell'altro agente che guida la scelta terapeutica.

La scelta dello schema terapeutico deve infatti tenere in stretta considerazione il bilancio rischio/beneficio del trattamento ed evitare di causare morbilità iatrogena al paziente.

L'incidenza di effetti collaterali è correlata con la durata del trattamento, le dosi utilizzate e grado di evoluzione della malattia della GSFS. L'età avanzata, la presenza di un danno tubulointerstiziale alla biopsia renale e la presenza di insufficienza renale espongono il paziente ad una maggiore vulnerabilità agli effetti collaterali degli steroidi, aumentano il rischio di mielotossicità dei citotossici e quello di nefrotossicità della CsA.

In presenza di steroido-resistenza le opzioni terapeutiche sono le stesse che vengono utilizzate per le recidive, ma le probabilità di risposta sono più basse.

Cosa fare nei pazienti che non rispondono ai corticosteroidi, citotossici e inibitori della calcineurina rimane un problema aperto. Terapie più aggressive o di lunga durata con questi agenti non sono incoraggiati in termini di rischio/beneficio e non devono trasformarsi in "accanimento terapeutico". In questi casi la scelta terapeutica deve essere guidata dalle caratteristiche del singolo paziente. Nei pazienti che presentano controindicazioni alla terapia immunosoppressiva (elevata incidenza di effetti collaterali, pregressa neoplasia, ecc.) è preferibile limitarsi alla somministrazione del trattamento sintomatico della SN e delle sue complicanze. Nei pazienti che non hanno presentato particolare predisposizione allo sviluppo di tossicità iatrogena e nelle forme più severe di GSFS con

SN grave e/o insufficienza renale progressiva possono trovare indicazione trattamenti più aggressivi di quelli convenzionali, basati su boli di metilprednisolone e prednisone per os associati a citotossici, o le più recenti proposte terapeutiche rappresentate da acido micofenolico, rituximab e plasmaferesi o immunoassorbimento. L'utilizzo di queste alternative va riservato ai casi che necessitano di "rescue treatment" dal momento che i dati disponibili sulla loro efficacia e tollerabilità sono ancora troppo scarsi e preliminari.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Scolari F, Ponticelli C. Focal and segmental glomerular sclerosis. In: Ponticelli C, Glasscock RJ, ed. Treatment of primary glomerulonephritis. Oxford University Press London: 2009; 215-60.
- Cameron JS. The long-term outcome of glomerular diseases. In: Schrier RN, Gottschalk CW, ed. Diseases of the kidney, (2nd ed). 1992; 1895-958 Little Brown, Boston.
- Schena FP, Cameron JS. Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritis in adults: a retrospective survey. Am J Med 1988; 85: 315-26.
- Catran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-9.
- Saint-Hillier Y, Morel-Maroger L, Woodrow D, Riche G. Hyalinose segmentaire et focal du floculus. Actualités Néphrologiques de Hopital Necker. Flammarion, Paris: 1975; 241-8.
- Pei Y, Catran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. Am J Med 1987; 82: 938-44.
- Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. Clin Nephrol 1991; 36: 53-9.
- Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study and response to steroid. Nephron 1993; 63: 168-71.
- Nagai R, Catran DC, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. Clin Nephrol 1994; 42: 18-21.
- Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? Am J Kidney Dis 1999; 34: 618-25.
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2169-77.
- Meyrier A, Niaudet P. Minimal change and focal segmental glomerular sclerosis In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, et al. ed. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, 2005; 439-67.
- Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058-65. Epub 2006 Sep 27.
- Ponticelli C, Passerini P. Other immunosuppressive agents for focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 242-8.
- Ponticelli C, Banfi G. Focal and segmental glomerulosclerosis. In: Ponticelli C, Glasscock RJ, ed. Treatment of primary glomerulonephritis. Oxford University Press 1997; 108-45.
- Velosa JA, Donadio JV Jr, Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. Mayo Clin Proc 1975; 50: 121-33.
- Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. Nephron 1978; 21: 75-85.
- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS,

- Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-8.
19. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS, McDonald BM, Anderson FP, Kashgarian M. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981; 19: 454-9.
  20. Baluarte HJ, Gruskin AB, Polinski MS, Prebis JW, Rosenbaum H. Chlorambucil therapy in nephritic syndrome. In: Gruskin AB, Norman HE, ed. *Pediatr Nephrol* 1980; 423-9.
  21. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe WE. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980; 302: 929-33.
  22. Mongeau JG, Corneille L, Robitaille P, O'Regan S, Pelletier M. Primary nephrosis in childhood associated with focal glomerular sclerosis: is long-term prognosis that severe? *Kidney Int* 1981; 20: 743-6.
  23. Tejani A, Nicastro AD, Sen D, et al. Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron* 1983; 35: 225-31.
  24. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 1984; 22: 109-13.
  25. Trompeter RS. Steroid resistant nephritic syndrome: a review of the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children. In: Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K, Sakai T, ed. *Recent advances in pediatric nephrology*. Excerpta Medica Amsterdam: 1987; 363-71.
  26. Tufro-McReddie A, Alvarez E, Arrizurieta E, Repetto H. Focal glomerulosclerosis in children: an Argentinian experience. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 158-61.
  27. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: Cameron JS, Davison AM, Grunfeld YP, Kerr D, Ritz E, ed. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford: 1992; 298-339.
  28. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-3.
  29. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43: 84-8.
  30. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12. Epub 2003 Jun 26.
  31. Heering P, Braun N, Mülleijans R, et al.; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 10-8.
  32. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-83.
  33. Maher ER, Sweny P, Chappel M, Varghese Z, Moorhead JE. Cyclosporin in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 728-32.
  34. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35 (Suppl. 1): S31-6.
  35. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 141-6.
  36. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
  37. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-6.
  38. Hoyer PF, Brodehl J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1151-7. Epub 2006 Mar 15.
  39. Plank C, Kalb V, Hinkes B, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1483-93. Epub 2008 May 15.
  40. Fritsche L, Budde K, Färber L, et al. Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1036-8.
  41. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-56.
  42. Ingulli E, Singh A, Bagi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 1820-5.
  43. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-47. Epub 2007 Sep 26.
  44. Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655-62.
  45. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol* 2006; 26: 544-51. Epub 2006 Dec 7.
  46. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 910-3. Epub 2007 Nov 26.
  47. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 760-9. Epub 2009 Mar 5.
  48. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
  49. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405-11.
  50. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1926-30. Epub 2007 Nov 7.
  51. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 109-16. Epub 2005 Nov 30.

52. Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 3-7. Epub 2007 Sep 26.
53. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 158-61.
54. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1269-79. Epub 2008 May 9.
55. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1321-8. Epub 2009 May 7.
56. Muso E, Yashiro M, Matsushima M, Yoshida H, Sawanishi K, Sasayama S. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 257-64.
57. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52-8.
58. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 219-28.
59. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol* 2002; 57: 336-41.
60. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-82.
61. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349-54.
62. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, et al. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1278-86.
63. He N, Zahirieh A, Mei Y, et al. Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 31-7. Epub 2006 Oct 25.
64. Ponticelli C. Withdrawal of steroids from a cyclosporine-based regimen: pro. *Transplant Proc* 1998; 30 (5): 1782-4.
65. Montagnino G, Sandrini S, Iorio B, et al. A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and low-dose cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (2): 707-14. Epub 2007 Sep 21.
66. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
67. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.
68. Sepe V, Libetta C, Giuliano MG, Adamo G, Dal Canton A. Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies. *Kidney Int* 2008; 73: 154-62. Epub 2007 Nov 7.
69. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 310-7.
70. Marti HP, Frey FJ. Nephrotoxicity of rapamycin: an emerging problem in clinical medicine. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 13-5.
71. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 630-8. Epub 2008 Oct 16.
72. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 800-7. Epub 2008 Feb 13.
73. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-83.
74. Ghiggeri GM, Artero M, Carraro M, et al. Glomerular albumin permeability as an in vitro model for characterizing the mechanism of focal glomerulosclerosis and predicting post-transplant recurrence. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 339-43.
75. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 574-81.
76. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2907-12.
77. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-55.
78. Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2091-4. Epub 2008 Mar 4.
79. Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009; 9: 1081-6. Epub 2009 Mar 16.
80. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-9.
81. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 147-60.
82. Trachtman H, Greenbaum LA, McCarthy ET, et al. Glomerular permeability activity: prevalence and prognostic value in pediatric patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 604-10.
83. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003; 60: 242-7.
84. Charba DS, Wiggins RC, Goyal M, et al. Antibodies to protein tyrosine phosphatase receptor type O (PTPro) increase glomerular albumin permeability (P<sub>alb</sub>). *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F138-44. Epub 2009 Apr 29.