

LE GLOMERULONEFRITI PARANEOPLASTICHE NELLE NEOPLASIE SOLIDE

Leonardo Cagnoli

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale degli Infermi, Rimini

Solid tumors and paraneoplastic glomerulonephritis

Neoplastic diseases can cause renal damage directly or indirectly. Also their treatment can provoke renal damage. The incidence and prevalence of paraneoplastic glomerulonephritis, especially associated with solid tumors, are a matter of debate and the causal link between cancer and glomerular diseases remains unclear. Paraneoplastic glomerulonephritis is a rare occurrence, with a slightly higher prevalence in the elderly. The most common cancer types associated with paraneoplastic glomerular disease are carcinoma of the lung and the gastrointestinal tract. Membranous nephropathy is the most frequent but not the only presentation of paraneoplastic glomerulonephritis. Patients with unexplained nephrotic syndrome, especially if older than 60 years, with membranous nephropathy and/or with their own risk factors for malignancies should be screened for occult cancer at diagnosis and be followed up carefully after the diagnosis. The primary treatment of paraneoplastic glomerulonephritis must be aimed at the cancer and immunosuppressive treatment must obviously be avoided.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Paraneoplastic glomerulonephritis, Solid tumors, Nephrotic syndrome, Membranous glomerulonephritis, IgA nephropathy, Crescentic glomerulonephritis

PAROLE CHIAVE:

Glomerulonefrite da depositi mesangiali di IgA, Glomerulonefrite extracapillare, Glomerulonefrite membranosa, Glomerulonefriti paraneoplastiche, Sindrome nefrosica, Tumori solidi

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Leonardo Cagnoli
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale degli Infermi
Via Settembrini 2
47900 Rimini
e-mail: lcagnoli@auslrn.net

INTRODUZIONE

Le neoplasie possono indurre un danno renale con meccanismi diversi, diretti o indiretti e anche il loro trattamento può provocare un danno renale.

Tra le cause dirette ricordiamo l'infiltrazione del parenchima renale da parte della neoplasia, l'uropatia ostruttiva (fibrosi retroperitoneale), la compressione della massa neoplastica su arteria o vena renale; tra le cause indirette la nefrocalcinosi, la *myeloma cast nephropathy*, la coagulazione intravascolare disseminata e la microangiopatia trombotica; la sindrome da lisi neoplastica, la litiasi e la nefropatia uratica, la nefropatia da radiazioni, le nefropatie tubulo-interstiziali da farmaci (cisplatino, antibiotici, FANS, ecc.) possono essere indotte dal trattamento di una neoplasia.

C'è poi un aspetto della possibile interrelazione tra neoplasie e danno renale che è più sfuggente, più difficile da delineare con precisione, ancora oggi spesso oggetto di discussione: esso è il capitolo delle

glomerulonefriti paraneoplastiche. In generale, le sindromi paraneoplastiche sono un insieme di manifestazioni cliniche che insorgono in corso di neoplasie e che non sono direttamente correlate a massa tumorale, invasione neoplastica o metastasi ma che sono attribuibili alla secrezione di sostanze da parte delle cellule tumorali (ormoni, fattori di crescita, citochine, antigeni tumorali, ecc.). In questo capitolo cercheremo di valutare i dati della letteratura finora pubblicati allo scopo di cercare di capire se ci sono sufficienti evidenze dell'esistenza di nefropatie glomerulari paraneoplastiche, in particolare in presenza di tumori solidi, di esaminare se alcuni tipi di glomerulopatia siano più frequenti di altri in questo contesto e di considerare i possibili meccanismi patogenetici che possono legare i due eventi patologici cioè tumore solido e malattia glomerulare. Il tema è stato affrontato negli ultimi anni in due importanti pubblicazioni di Ronco et al. (1) e Bacchetta et al. (2).

LE PRIME OSSERVAZIONI DI GLOMERULONEFRITI ASSOCIATE A NEOPLASIA

Già nel 1922 Galloway (3) aveva descritto in un articolo pubblicato sul *British Medical Journal* una associazione tra sindrome nefrosica e linfoma di Hodgkin, ma solo nel 1966 Lee et al. (4) in un loro lavoro avevano riportato dati di una casistica più numerosa tendenti a sottolineare la possibile associazione tra cancro e sindrome nefrosica. In particolare, gli Autori avevano osservato che l'11% delle sindromi nefrosiche insorte in soggetti adulti era associata a tumori maligni (11/101 pazienti studiati), che nei 2/3 dei casi la sindrome nefrosica aveva preceduto la scoperta della neoplasia, che l'associazione tra i due eventi era maggiore con il crescere dell'età e che ben 8 dei 10 pazienti biopsiati erano affetti da glomerulonefrite membranosa. Si affacciava dunque, già oltre 40 anni fa, l'ipotesi che almeno alcuni tipi di glomerulonefrite con sindrome nefrosica potessero essere collegati alla presenza di un tumore e che addirittura la malattia renale potesse essere il primo sintomo di una neoplasia ancora occulta. L'ipotesi dell'esistenza di glomerulonefriti paraneoplastiche prendeva allora per la prima volta vigore, ma il nesso causale tra i due eventi era lungi dall'essere dimostrato.

A distanza di tanti anni dal lavoro di Lee et al. (4), i criteri su cui ci si basa per definire una glomerulonefrite come paraneoplastica sono ancora sostanzialmente solo clinici e di relazione temporale fra i due eventi.

I criteri consistono, infatti, nel determinarsi di una remissione clinica e, ove possibile documentarla, di una guarigione istologica della glomerulopatia dopo la guarigione del tumore, nella ricomparsa di sintomi urinari parallelamente ad una successiva recidiva della neoplasia e nella dimostrazione, ove possibile, di un legame fisiopatologico tra le due entità morbose. Meno forte, come criterio probatorio della correlazione tra i due eventi, è da considerarsi il nesso temporale tra insorgenza della glomerulopatia e del tumore anche se si può pensare ad una loro interdipendenza se la comparsa dei reperti patologici urinari precede o segue la diagnosi di neoplasia di 6-12 mesi.

In base a quanto appena detto, è più facile stabilire l'esistenza di una associazione forte tra glomerulopatia e neoplasia quando quest'ultima sia una emopatia perché in questo caso è più frequente l'osservazione di fasi di remissione della malattia neoplastica e sono possibili successive riprese di attività della malattia con andamento parallelo del quadro renale. In queste situazioni inoltre è spesso identificabile un legame tra produzione di una sostanza da parte delle cellule neoplastiche della malattia ematologica, ad esempio catene leggere monoclonali o loro frammenti, e quadro renale (vedi malattia da depositi di catene leggere

o amiloidosi AL). Più difficile è affrontare il problema dei rapporti tra glomerulopatie e tumori quando questi ultimi siano dei tumori solidi.

LE GLOMERULOPATIE PARANEOPASTICHE IN CORSO DI TUMORI SOLIDI

Il problema dei rapporti tra neoplasie solide e glomerulopatie può essere affrontato partendo da due punti di vista opposti: a) la prevalenza di segni di interessamento renale in pazienti affetti da neoplasie; b) la prevalenza di neoplasie in pazienti con glomerulopatie.

a) La prevalenza di segni di interessamento renale in pazienti affetti da neoplasie

I dati della letteratura al proposito sono scarsi e derivano da studi autoptici e da studi clinici ormai datati (5-8). Essi si proponevano di ricercare all'autopsia lesioni istologiche renali in soggetti affetti da neoplasia al momento del decesso o di valutare la presenza di eventuali reperti patologici urinari in vita in pazienti affetti da neoplasia.

Gli studi autoptici condotti da Pascal et al. (5) nel 1976 e Beaufils et al. (6) nel 1985 hanno evidenziato lesioni glomerulari lievi o del tutto assenti al microscopio ottico e depositi di immunoglobuline in sede mesangiale e sottoendoteliale nel 17-55% dei casi dei pazienti portatori di tumori giunti al tavolo autoptico. I depositi glomerulari, mai a livello sottoepiteliale, si osservavano soprattutto nei pazienti portatori di neoplasia del tratto digestivo (6).

Lo studio clinico di Puolijoki et al. (7) del 1989 su 600 pazienti con cancro bronchiale ha evidenziato la presenza di una proteinuria superiore al valore soglia considerato come normale dagli Autori nel 10% dei casi ed una ematuria nel 7% dei casi. L'altro studio clinico di Sawyer et al. (8), che aveva preso in esame una popolazione di 504 pazienti affetti da neoplasie e 529 soggetti sani di controllo, aveva evidenziato la presenza di una proteinuria considerata patologica nel 34% dei primi e nel 7% dei secondi.

I risultati di questi studi autoptici e clinici, pur interessanti, non permettono di trarre conclusioni definitive circa una correlazione sicura tra presenza di neoplasia e comparsa di glomerulopatia. Ciò soprattutto se si tiene conto che, per quanto riguarda gli studi autoptici, è molto difficile attribuire un significato patologico certo a depositi di immunoglobuline riscontrati alla immunofluorescenza in preparati ottenuti *post mortem*, in particolare quando, come nella casistica riportata dagli Autori, essi sono solo mesangiali e sottoendoteliali e non sottoepiteliali. Anche il fatto che a questi reperti

all'immunofluorescenza corrispondessero, al microscopio ottico, assenza di lesioni glomerulari o solo una lieve ipertrofia mesangiale, rende difficile attribuire un significato degno di nota alle lesioni descritte dagli Autori. Per quanto riguarda i risultati degli studi clinici c'è da considerare che i valori di proteinuria riscontrati dagli Autori e considerati come patologici, erano sempre appena superiori alla norma, che l'ematuria era stata valutata solo con dipstick qualitativo e che i reperti patologici urinari, anche quando presenti, non potevano essere attribuiti in maniera inequivocabile alla presenza di una glomerulopatia.

b) La prevalenza di neoplasie in pazienti con glomerulopatia

Alcuni Autori hanno affrontato il tema delle possibili correlazioni tra neoplasia e glomerulopatie andando a ricercare quale fosse l'incidenza di neoplasie in pazienti affetti da glomerulonefriti. Gli studi al riguardo sono poco numerosi e solo alcuni di essi raggiungono un elevato livello di validità. Sicuramente importante è quello pubblicato da Birkeland e Storm (9) nel 2003. Gli Autori hanno confrontato i dati di due registri Nazionali Danesi, quello delle glomerulonefriti e quello dei tumori, sono andati a verificare quale fosse l'incidenza di neoplasie nel corso del *follow-up* post biptico in un gruppo di pazienti biopsiati per la presenza di una glomerulopatia e senza segni di neoplasia al momento della biopsia e hanno confrontato i dati ottenuti con quelli di una popolazione generale non affetta da glomerulonefriti. Gli Autori hanno osservato che 102 dei 1958 pazienti biopsiati perché affetti da glomerulopatia e senza segni di neoplasia al momento della biopsia, hanno successivamente sviluppato un tumore nel corso del *follow-up*. Questo dato eccedeva di 2-3 volte a 1 anno e a 1-4 anni il risultato atteso nella popolazione generale. A 5 anni ed oltre non c'era più una differenza significativa. Non c'era un comportamento differente tra popolazione di sesso maschile e femminile. Nella popolazione maschile si evidenziavano durante il *follow-up* più frequentemente tumori del polmone, della pelle, del tessuto linfatico ed emopoietico; nella popolazione femminile tumori del colon, sigma e retto e del tessuto linfatico ed emopoietico. I quadri istologici glomerulari più frequenti erano nei maschi le glomerulonefriti membranose, membranoproliferative e proliferative endocapillari e nelle femmine le glomerulopatie a lesioni istologiche minori. Lo studio di Birkeland e Storm (9) confermava dunque, con una migliore metodologia, quanto già suggerito negli anni precedenti da numerosi Autori (10-20) e cioè che è possibile osservare una associazione tra glomerulopatie, spesso con sindrome nefrosica e neoplasie, che più spesso la glomerulopatia è una glomerulonefrite

membranosa ma che possono esserci associazioni tra tumori e altri tipi istologici di glomerulonefriti, che, infine, l'associazione è più frequentemente osservata nei pazienti di età più avanzata.

Recentemente Bacchetta et al. (2) hanno effettuato una ricerca sistematica dei lavori pubblicati che riportavano casi di associazione tra tumori solidi e glomerulonefriti. Da questa ricerca sono emersi 344 casi. Le glomerulonefriti di più frequente riscontro erano le glomerulonefriti membranose (159 casi), seguite dalle glomerulopatie a lesioni istologiche minime (64 casi), dalle glomerulonefriti extracapillari (48 casi), dalle glomerulonefriti mesangiocapillari (29 casi), dalle glomerulopatie a depositi mesangiali di IgA (25 casi) e dalle glomerulosclerosi focali (19 casi). I tumori solidi più frequentemente associati alle glomerulonefriti interessavano il tratto gastrointestinale e il polmone, ma anche i timomi e i carcinomi renali erano osservati con una certa frequenza.

LA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA COME GLOMERULONEFRITE PARANEOPLASTICA

Un dato che emerge dalla stragrande maggioranza degli studi finora pubblicati è che la glomerulonefrite membranosa è la glomerulonefrite più spesso associata alla presenza di un tumore solido. La prevalenza di neoplasie in varie casistiche costituite da pazienti con glomerulonefrite membranosa oscilla tra l'1 e il 22% dei casi (10, 12-16, 20, 21) e, come già accennato in precedenza, essa è maggiore nei pazienti di età superiore ai 60 anni che non nei pazienti di età inferiore ai 60 anni al momento della diagnosi. Un lavoro recente al proposito è quello pubblicato da Lefaucher et al. (20) nel 2006: essi in una casistica di 240 pazienti con glomerulonefrite membranosa hanno riportato una prevalenza di cancro pari al 10% dei casi; essa era 10 volte superiore a quello osservato nella popolazione generale; questo comportamento era simile qualunque fosse la fascia di età considerata e ciò valeva sia per i maschi che per le femmine. Il dato era molto più elevato di quello riportato da Birkeland e Storm (9) nel lavoro precedentemente citato che riguardava le glomerulonefriti paraneoplastiche in generale: ciò risente verosimilmente di una diversa selezione dei pazienti oggetto dello studio. Da segnalare, infatti, che, in uno studio analogo a quello di Birkeland et al. (9), ma condotto su una popolazione Norvegese, Bjørneklett et al. (22) nel 2007, confrontando i dati tratti dal registro delle biopsie renali con quelli del registro dei tumori in Norvegia e prendendo in considerazione i pazienti con glomerulonefrite membranosa, hanno confermato i dati di Birkeland e Storm (9) evidenziando un rapporto di incidenza standardizzata di cancro

nei pazienti con glomerulonefrite membranosa pari a 2.25 rispetto alla popolazione generale (rapporto di incidenza standardizzato uguale al numero di casi osservati nella popolazione affetta da glomerulonefrite membranosa diviso il numero dei casi attesi nella popolazione generale). Da segnalare che questa maggiore associazione tra glomerulonefrite membranosa e cancro rispetto alla popolazione generale si manteneva, al contrario di quanto riportato da Birkeland e Storm (9) anche nel lungo periodo (5-15 anni dopo la diagnosi di glomerulonefrite membranosa). Nella casistica riportata da Bjørneklett et al. (22), i pazienti con glomerulonefrite membranosa che sviluppavano cancro durante il *follow-up* erano mediamente più anziani rispetto a quelli che non lo sviluppavano (65 vs 52 anni; $P < 0.001$) e il rischio assoluto di cancro aumentava con l'aumentare dell'età. Interessante il fatto che il maggiore rischio di sviluppare cancro negli anni successivi alla biopsia renale era indipendente dalla presenza o meno di sindrome nefrosica e dal sesso.

Si è cercato di chiarire se uno studio attento dei reperti della biopsia renale potesse essere utile a distinguere, attraverso alcuni aspetti peculiari, le glomerulonefriti membranose secondarie a neoplasie da quelle idiopatiche. Lefaucher et al. (20) nel 2006, hanno osservato un maggiore numero di cellule mononucleate al microscopio ottico (più di 8 per glomerulo) in pazienti con glomerulonefrite membranosa e neoplasia che non nei pazienti con glomerulonefrite membranosa primitiva. Ohtani et al. (23), hanno osservato alla immunofluorescenza depositi più intensi di IgG1 e IgG2 nelle forme associate a tumore che non nelle forme primitive. Tuttavia, le casistiche riportate sono numericamente esigue e i dati necessitano di ulteriori conferme.

Il fatto che ci sia un aumentato rischio di cancro in pazienti con glomerulonefrite membranosa nel *follow-up* post biopsia non prova che ci sia una relazione causale tra presenza di cancro e malattia renale ma certamente una associazione tra i due eventi è forte e nell'esperienza di ciascuno di noi ci sono sporadiche osservazioni di casi in cui la cura del tumore ha portato alla remissione clinica della malattia renale.

È anche possibile che la terapia immunosoppressiva utilizzata spesso in pazienti con questo tipo di glomerulonefrite possa costituire uno stimolo ad innescare o a stimolare la crescita di una neoplasia. Tuttavia gli schemi terapeutici più spesso utilizzati prevedono un uso di farmaci a dosi considerate non oncogene e lo studio di Bjørneklett et al. (22), riporta una maggiore incidenza di cancro nel *follow-up* rispetto alla popolazione generale anche in pazienti senza sindrome nefrosica nei quali generalmente non viene utilizzata una terapia immunosoppressiva. Anche il fatto che l'aumentato rischio di cancro è evidenziabile fin dai

primissimi anni dopo la diagnosi di glomerulonefrite può far ritenere che un nesso fra i due eventi possa essere indipendente dalla terapia utilizzata per la cura della malattia renale. Certamente a tutti i pazienti con glomerulonefrite membranosa, indipendentemente dall'età e dalla presenza o meno di una sindrome nefrosica, va riservato un controllo attento al momento della diagnosi e nel successivo *follow-up* alla ricerca di segni di insorgenza di neoplasie. Nei pazienti di età più avanzata e/o con fattori di rischio personali o familiari di neoplasia, trovano indicazione, a nostro avviso, un esame radiologico del torace, una esofagogastroduodenoscopia ed una ricerca del sangue occulto nelle feci. È inoltre auspicabile che nella stessa tipologia di pazienti si valutino con la massima attenzione l'opportunità di praticare una terapia immunosoppressiva e la posologia dei farmaci con potenziale oncogeno.

ALTRE GLOMERULOPATIE ASSOCIATE A NEOPLASIA

Mustonen et al. (19) nel 1984, hanno pubblicato una casistica nella quale il 3% dei 184 casi con nefropatia da IgA presentavano un'associazione con tumore. Quando si consideravano i 26 pazienti di età superiore ai 60 anni, in 6 (23%) si documentava una neoplasia intercorrente; nessuna neoplasia si osservava invece nei 158 pazienti di età inferiore ai 60 anni. Le neoplasie più frequentemente osservate interessavano la bocca, il tratto respiratorio, il naso-faringe. Gli Autori suggerivano che una invasione delle mucose da parte delle cellule neoplastiche inducesse un aumento del livello delle IgA circolanti e un possibile successivo loro depositarsi a livello del mesangio glomerulare. Da segnalare tuttavia che depositi di IgA mesangiali e tumori delle alte vie respiratorie potrebbero trovare una causa comune in una elevata assunzione di alcool da parte di questi pazienti.

È stata segnalata anche una associazione tra glomerulonefrite da depositi di IgA e carcinoma renale. In uno studio su 60 reni asportati per carcinoma renale Magyarlaki et al. (24), hanno evidenziato in 11 casi (18%) la presenza di depositi mesangiali di IgA, un dato difficile da ritenere fortuito. In 6 degli 11 casi la nefrectomia ha comportato nel successivo immediato *follow-up* la regressione di proteinuria ed ematuria.

Alcuni lavori hanno suggerito una possibile associazione tra glomerulonefriti rapidamente progressive e tumori. La prevalenza di cancro oscillava tra il 7 e il 9% nelle casistiche di Whitworth et al. (17) e Biava et al. (18). Tutte le neoplasie erano presenti in pazienti di età superiore ai 40 anni con una prevalenza del 20% dei soggetti appartenenti a questa fascia di età (18). Alla immunofluorescenza, nella casistica di Biava et al.

(18) non si osservavano depositi di immunoglobuline o complemento ma depositi granulari o lineari di immunoglobuline a livello glomerulare sono stati osservati da altri Autori (17, 25, 26). Il trattamento del tumore aveva indotto nella casistica di Biava et al. (18), un miglioramento della funzione renale in 4 pazienti e in 3 di essi la sola terapia praticata era stata quella chirurgica o radioterapica del tumore. Edgar et al. (27), hanno riportato una casistica di 4 pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva, segni clinici di vasculite e positività della ricerca degli ANCA ai quali era stata diagnosticata una neoplasia del tratto respiratorio o delle vie urinarie poco dopo la comparsa degli ANCA. Anche una più recente revisione retrospettiva di 200 pazienti con vasculite ANCA-associata ha permesso di mostrare in questi pazienti un rischio relativo di neoplasia significativamente superiore (6.02) a quello di popolazioni di controllo paragonabili per età (28). In conclusione i dati epidemiologici, sia pure riguardanti piccoli numeri di pazienti, e le osservazioni di Biava et al. (18) e di Edgar et al. (27), sembrano suggerire che, almeno in rari casi, le glomerulonefriti extracapillari e le vasculiti ANCA-associate possano essere di natura paraneoplastica. A favore di questa ipotesi potrebbe essere anche quanto riportato da Haskell et al. (29), che hanno osservato in un paziente con carcinoma prostatico una glomerulonefrite extracapillare con depositi glomerulari di fosfatasi acida prostatica-specifica, di antigene prostatico specifico e di immunoglobuline. Allo stato attuale il nesso causale tra neoplasie e glomerulonefriti extracapillari è comunque ancora da definire.

Anche alcuni casi di glomerulonefriti membranoproliferative, di glomerulonefriti a lesioni istologiche minime, di glomerulosclerosi focale e di amiloidosi renale sono stati riportati in letteratura associati a vari tipi di tumori solidi (in prevalenza del tratto gastrointestinale, dell'apparato urogenitale, del polmone e della pelle) ma le segnalazioni sono davvero sporadiche (riviste in Bacchetta et al., 2).

I MECCANISMI PATOGENETICI DELLE GLOMERULONEFRITI PARANEOPLASTICHE NEI TUMORI SOLIDI

Numerose ipotesi sono state fatte circa i possibili meccanismi attraverso i quali una neoplasia solida può provocare l'insorgenza di una glomerulonefrite. La mancanza di validi modelli sperimentali (l'unico modello sperimentale attualmente disponibile è quello nei ratti Buffalo-Mna) rende difficile individuare con certezza i meccanismi coinvolti.

Tra le ipotesi formulate una riguarda la possibilità che intervengano meccanismi immunologici: potrebbero verificarsi in corso di neoplasia una alterazione del-

la immunità cellulo-mediata o la liberazione di antigeni neoplastici con conseguente produzione di anticorpi specifici, successiva formazione di immunocomplessi e loro deposizione a livello glomerulare. In alternativa antigeni tumorali con alta affinità per costituenti della membrana basale glomerulare potrebbero impiantarsi su quest'ultima e costituire il bersaglio per anticorpi specifici circolanti con conseguente formazione di immunocomplessi "in situ" sulle membrane basali. L'ipotesi di un ruolo importante di antigeni tumorali nel determinismo di una glomerulonefrite paraneoplastica è suggestivo, tuttavia antigeni neoplastici e/o loro anticorpi specifici, come ben descritto da Ronco et al. (1), sono stati dimostrati a livello glomerulare in non più di 14 casi di glomerulonefriti paraneoplastiche e solo in 7 casi erano dimostrabili contemporaneamente a livello glomerulare l'antigene neoplastico e l'anticorpo corrispondente. Inoltre in 4 di questi 7 pazienti si osservavano glomeruli normali o solo con lievi lesioni e in nessuno erano documentabili depositi sottoepiteliali. Allora si può anche ipotizzare che antigeni neoplastici e i corrispondenti anticorpi possano depositarsi passivamente a livello glomerulare in presenza di aumentata permeabilità glomerulare alle proteine e possano non giocare un ruolo di iniziazione del danno glomerulare.

In alternativa si può pensare che la perturbazione immunologica che esiste in pazienti con cancro renda questi soggetti più predisposti a sviluppare una glomerulonefrite da immunocomplessi.

È stata anche avanzata l'ipotesi che una proliferazione vascolare ed una alterata permeabilità glomerulare possano essere indotte da una disregolazione di VEGF e recettore per VEGF.

Infine, un'altra ipotesi che è stata proposta per spiegare l'associazione tra neoplasie e glomerulonefriti è quella virale. Infezioni virali, specie se da parte di virus a lunga sopravvivenza nell'ospite, potrebbero provocare da una parte, attraverso l'induzione di alterazioni dell'immunità cellulo-mediata o l'innescare di fenomeni autoimmuni, una malattia glomerulare e, dall'altra, per una attività oncogenica intrinseca specifica del virus in causa, per un'alterata clearance renale di mediatori biologici importanti per l'attività virale e per l'oncogenesi o per il concorso di entrambi i meccanismi, una malattia neoplastica. Che anche questa ipotesi patogenetica sia degna di essere soggetta a studi e verifiche risulta dalle osservazioni cliniche che alcuni virus (CMV, HBV, HCV, HIV, EBV) sono implicati nella induzione di glomerulonefriti di vario tipo e sono ritenuti responsabili dello sviluppo di neoplasie. Tuttavia, solo per alcuni, rari casi di glomerulonefrite è ipotizzabile una genesi virale e solo alcuni dei pazienti con infezioni virali anche persistenti sviluppano una neoplasia. Verosimilmente, fattori genetici, concomitanti

alterazioni del bilancio fra chinasi ciclino-dipendenti e loro inibitori e l'uso di terapie immunosoppressive giocano un ruolo importante nel determinare l'insorgenza dei due eventi patologici, glomerulonefrite e neoplasia, nello stesso paziente.

CONCLUSIONI

È molto difficile determinare quale sia la vera incidenza e prevalenza di glomerulopatie paraneoplastiche in presenza di neoplasie solide perché gli studi epidemiologici sono più spesso deboli e la diagnosi di glomerulonefrite paraneoplastica si basa su criteri unicamente clinici. L'assenza di validi modelli animali inoltre rende ancora più difficile la dimostrazione di un possibile legame fisiopatologico tra i due eventi. Certamente però, anche se in casi rari, esistono situazioni in cui i dati clinici fanno ritenere estremamente probabile che alcune glomerulonefriti siano di origine neoplastica. Ciò vale soprattutto per le glomerulonefriti secondarie ad emopatie ma anche, seppure in minore misura, per quelle associate a neoplasie solide.

Nefrologi ed oncologi devono essere consapevoli di questa problematica adeguando gli approfondimenti diagnostici, la terapia e le modalità del *follow-up* alle caratteristiche del singolo paziente.

RIASSUNTO

Le neoplasie possono indurre un danno renale con meccanismi diretti o indiretti. Anche il loro trattamento può provocare danno renale. Ancora discussa è l'esistenza di glomerulonefriti paraneoplastiche e la loro prevalenza, specie se secondarie a neoplasie solide, e scarsamente conosciuti sono i possibili meccanismi patogenetici che ne sono responsabili. Certamente esse sono patologie rare e i tumori solidi più frequentemente associati alla loro comparsa sono quelli del polmone e del tratto gastroenterico. Il quadro istologico glomerulare di più frequente riscontro è quello della glomerulonefrite membranosa. La prevalenza di glomerulonefriti paraneoplastiche è maggiore nei pazienti più anziani e la sindrome nefrosica è il quadro clinico di presentazione più frequente ma non unico. L'esame della biopsia renale non permette di distinguere con certezza una glomerulonefrite membranosa idiopatica da una glomerulonefrite membranosa secondaria a neoplasia. Soprattutto in pazienti di età superiore a 60 anni, affetti da glomerulonefrite membranosa e/o con propri fattori di rischio per neoplasia, è opportuno ricercare segni di neoplasia occulta specie a carico di polmoni e a tratto gastroenterico. I controlli vanno estesi anche al successivo follow-up. Ovviamente in presenza di glomerulonefriti paraneoplastiche la terapia deve essere mirata alla cura della neoplasia e non deve prevedere l'uso di farmaci immunosoppressori.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56: 355-77.
- Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 39-58.
- Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922; 2: 1201-1208.
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64: 41-51.
- Pascal RR, Iannaccone PM, Rollwagen FM, Harding TA, Bennett SJ. Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients. *Cancer Res* 1976; 36: 43-7.
- Beaufils H, Jouanneau C, Chomette G. Kidney and cancer: results of immunofluorescence microscopy. *Nephron* 1985; 40: 303-8.
- Puolijoki H, Mustonen J, Pettersson E, Pasternack A, Lahdenso A. Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 947-50.
- Sawyer N, Wadsworth J, Wijnen M, Gabriel R. Prevalence, concentration and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1295-8.
- Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003; 63: 716-21.
- Zech P, Colon S, Pointet P, Deteix P, Labeeuw M, Leitiene P. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 1982; 17: 232-6.
- Hopper J Jr. Editorial: Tumor-related renal lesions. *Ann Intern Med* 1974; 81: 550-1.
- Row PG, Cameron JS, Turner DR, et al. Membranous nephropathy: Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975; 44: 207-39.
- Chavaz A, Mignon F, Morel-Maroger L, Richet G. Extramembraneuses glomerulites. Apropos of 92 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 107: 899-907.
- Cahen R, Francois B, Trolliet P, Gilly J, Parchoux B. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 172-80.

15. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous Glomerulopathies and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5-10.
16. Kingswood JC, Banks RA, Tribe CR, Owen-Jones J, Mackenzie JC. Renal biopsy in the elderly: clinicopathological correlations in 143 patients. *Clin Nephrol* 1984; 22: 183-7.
17. Whitworth JA, Morel-Maroger L, Mignon F, Richet G. The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron* 1976; 16: 1-19.
18. Biava CG, Gonwa TA, Naughton JL, Hopper J Jr. Crescentic glomerulonephritis associated with nonrenal malignancies. *Am J Nephrol* 1984; 4: 208-14.
19. Mustonen J, Pasternack A, Helin H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. *Contrib Nephrol* 1984; 40: 283-91.
20. Lefaucher C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70: 1510-7.
21. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 1979; 66: 82-90.
22. Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 396-403.
23. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 574-9.
24. Magyarlaki T, Kiss B, Bazogány I, Fazekas A, Sükösd F, Nagy J. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 82: 127-30.
25. Mignon F, Beaufils H, Morel-Maroger L, et al. Glomérulopathies au cours des affections malignes, in *Séminaires d'uro-néphrologie Pitié-Salpêtrière*, Paris, Masson, 1982; 171-93.
26. Pai P, Bone JM, McDicken I, Bell GM. Solid tumor and glomerulopathy. *Q J Med* 1996; 89: 361-7.
27. Edgar JD, Rooney DP, McNamee P, McNeil TA. An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol* 1993; 40: 22-5.
28. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1532-5.
29. Haskell LP, Fusco MJ, Wadler S, Sablay LB, Mennemeyer RT. Crescentic glomerulonephritis associated with prostatic carcinoma: evidence of immune-mediated glomerular injury. *Am J Med* 1990; 88: 189-92.