

ERBE: NEFROTOSSICITÀ E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Mauro Dugo¹, Renzo Gatto², Riccardo Zagatti¹, Pierluigi Gatti¹, Carmelo Cascone¹

¹Nefrologia, Dialisi e Trapianti Renali, Ospedale "Ca' Foncello", Treviso

²Farmacista-Fitoterapeuta, Treviso

Herbal remedies: nephrotoxicity and drug interactions

The first reports of interstitial fibrosis leading to rapidly progressing chronic renal failure (CRF) in young women undergoing slimming treatment appeared at the beginning of the 1990s in Belgium. These slimming pills erroneously contained powdered roots of plants – picked in China – belonging to the Aristolochia instead of Stephania tetrandia family. In the following years, after new cases had occurred worldwide, the term aristolochic acid nephropathy (AAN) came into use. Despite numerous warnings from various post-marketing surveillance institutes, products containing aristolochic acid are still widely used by Asiatic herbal practitioners and easily available on the Internet, where they are marketed without being subject to any regulations. In 2002 the IARC (International Agency for Research on Cancer) conclusively recognized the urothelial carcinogenicity of aristolochic acid. Because of the globalization and the growing use of phytotherapy worldwide, nephrologists should take into account AAN as a possible cause of CRF. In addition to assessing the direct kidney toxicity caused by some products used in phytotherapy, the authors conclude that it is necessary to research more closely possible drug interactions and side effects of commonly used herbs such as Echinacea, Gingko biloba, St. John's wort, ginseng, and garlic, which patients consider to be natural, non-toxic and self-prescribed remedies and whose use they therefore seldom disclose to their doctors.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Garlic,
Echinacea, St.
John's wort,
Gingko
biloba,
Ginseng,
Aristolochic
Acid
Nephropathy

PAROLE CHIAVE:

Aglio,
Echinacea,
Erba di
S. Giovanni,
Gingko biloba,
Ginseng,
Nefropatia
da Acido
Aristolochico

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mauro Dugo
Via Ferretton 12
31100 Treviso
e-mail: maurodugo59@gmail.com

INTRODUZIONE

Il termine *fitoterapia* deriva dal greco *phyton* (pianta), *therapeia* (cura) e rappresenta in assoluto la più antica forma di medicina utilizzata dall'uomo. I primi indizi dell'impiego terapeutico delle piante risalgono a 8000-4000 anni a.C. in Cina e riguardano droghe vegetali come l'oppio, la mandragora, il giusquiamo. Nei millenni a seguire la fitoterapia fu utilizzata da Egizi, Ebrei e Fenici (3000-2000 a.C). Successivamente la conoscenza delle piante medicinali si diffuse ai Greci e quindi nel mondo occidentale antico. Se nel continente Asiatico la Medicina Tradizionale è da sempre considerata come "la cura", negli ultimi 20 anni è cresciuto il numero di persone che utilizza i preparati a base di erbe anche nei paesi Occidentali. In Europa il fatturato annuo dell'industria fitoterapica ha raggiunto i 5.8 miliardi di € in Germania, 3.8 miliardi di € in Francia, 2.3 miliardi di € in Gran Bretagna e

1.7 miliardi di € in Italia dove si stimano 16 milioni di consumatori nel 2009. Nel nostro Paese tali prodotti sono distribuiti come integratori alimentari mentre in altri Stati sono considerati farmaci etici. I fitoterapici sono commercializzati da erboristerie, parafarmacie, farmacie, grossa distribuzione e sono facilmente reperibili tramite internet. La diffusione dell'uso delle erbe ha comportato un'aumentata segnalazione di effetti indesiderati e tossici, tanto da mettere in discussione la reputazione di innocuità e sicurezza d'impiego che la fitoterapia vanta da secoli. La tossicità dipende dai costituenti chimici della pianta (fattori intrinseci) oppure dalla presenza di contaminanti (fattori estrinseci) quali i metalli pesanti (piombo, mercurio e cadmio), pesticidi, erbicidi, microorganismi, tossine microbiche (aflatossine) e isotopi radioattivi. Il primo passo per impostare un trattamento efficace e sicuro consiste nel

valutare con attenzione proprietà e indicazioni dei prodotti a base di erbe, nonché i possibili effetti avversi dovuti al dosaggio e all'associazione con farmaci convenzionali. Per questi motivi la terapia deve essere consigliata da medici e farmacisti preparati.

Lo scopo di questo lavoro è quello di focalizzare l'attenzione su alcune piante che possono direttamente causare nefropatia ed altre in grado di determinare pericolose interazioni farmacologiche.

Negli ultimi anni, grazie alla globalizzazione, giungono talvolta all'attenzione del nefrologo pazienti provenienti dal continente Asiatico affetti da insufficienza renale cronica (IRC) ad eziologia sconosciuta. In Asia, le piante del genere *Aristolochia* sono ancora molto utilizzate per il trattamento di patologie assai diffuse quali il diabete, malattie cardiovascolari, disturbi gastrointestinali e urinari per cui, tra le varie ipotesi eziopatogenetiche dell'uremia, va considerata anche la nefropatia da acido aristolochico (AAN).

D'altra parte, come già accennato, in Europa si utilizzano preparati a base di erbe per la prevenzione delle malattie da raffreddamento, infezioni delle vie urinarie, stati di affaticamento, disturbi circolatori centrali e periferici, depressione. Non di rado il paziente ricorre all'autoprescrizione in quanto ritiene i fitoterapici "innocui" perchè "naturali" e per tale motivo la loro assunzione può non essere dichiarata al Medico di Medicina Generale o allo specialista ospedaliero. Un'attenta anamnesi farmacologica (erbe comprese) può permettere di evidenziare interazioni tra "tossici" responsabili di gravi effetti collaterali quali la compromissione del trapianto renale, per ridotta efficacia degli immunosoppressori, o prevenire pericolose complicanze emorragiche. Ad esempio, quando si programma una manovra chirurgica quale l'allestimento di un accesso vascolare o l'esecuzione della biopsia renale, è diffusa consuetudine sospendere alcuni giorni prima la terapia antiaggregante/anticoagulante orale nonché i FANS. Questa precauzione sarebbe vanificata ed il rischio di sanguinamento resterebbe elevato se il paziente, ad insaputa del nefrologo, facesse uso di aglio, *Gingko* o *Ginseng*.

PATOLOGIE RENALI INDOTTE DA ERBE MEDICINALI

a) Nefropatia da acido aristolochico (AAN)

Risalgono al 1993 le prime segnalazioni di casi di IRC da nefropatia interstiziale (NI) a rapida evoluzione in giovani donne di Bruxelles sottoposte a regime dietetico (1). Una nota clinica locale aveva trattato senza complicanze oltre 200 donne/settimana dal 1975 al 1990 con uno schema basato sulla somministrazione di estratto di carciofo ed eufillina, piccole dosi di

anfetamine ed una miscela di acetazolamide/estratti animali o vegetali. Nel maggio del 1990 furono apportate alcune modifiche terapeutiche includendo nelle pillole dimagranti, oltre ad estratti di Belladonna (contenenti atropina e scopolamina), polveri di radici di *Stefania tetranda* e *Magnolia officinalis*, raccolte in Cina e quindi distribuite alle farmacie del Belgio senza essere sottoposte ad alcun particolare controllo. Uno studio epidemiologico condotto da sette centri nefrologici di Bruxelles evidenziò negli anni 1991-1992 nove casi di IRC da NI nelle pazienti sottoposte a trattamento dietetico (1). Nonostante il sospetto di una nefropatia da acido aristolochico (AA) contenuto "per errore" nelle pillole dimagranti, fu solo nel 1996 che si riuscì a dimostrare con l'HPLC la presenza degli acidi aristolochici I e II (AAI e AAII) nella miscela dietetica nonché degli addotti DNA-AAI nel tessuto renale dei pazienti uremici mediante post-marcatura con ³²P. Si comprese che il drammatico errore era stato determinato dall'utilizzo dei nomi vernacolari da parte della popolazione indigena deputata alla raccolta delle erbe, fonte di confusione in quanto molto simili tra loro (*Han Fan Ji* per la *Stefania tetranda*, *Guan Fan Ji* per l'*Aristolochia fangchi*). Nonostante i prodotti a base di piante del genere *Stefania* e *Magnolia* fossero già stati banditi dal commercio a partire dal 1992, nel 1998 il numero di pazienti affette da NAA in Belgio salì a 128, gran parte delle quali giunse all'uremia (2). Nel 2008 lo stesso gruppo Belga definì la NAA come un "problema mondiale", decisamente sottostimato se riferito alla popolarità della Medicina Tradizionale in paesi come l'India, Taiwan, Cina e Giappone (3).

I prodotti a base di erbe Cinesi sono considerati più pericolosi rispetto ad altri rimedi tradizionali perchè costituiti da misture di diversi elementi, spesso associati alla presenza di metalli pesanti (es. arsenico, cadmio, mercurio). Si calcola che solo nel 2007 oltre 3000 ospedali Cinesi abbiano trattato con la Medicina Tradizionale 234 milioni di persone (3). In India, dove vengono utilizzate circa 7500 specie di piante incluso il genere *Aristolochia*, si ritiene che la situazione possa essere sovrapponibile (4). Negli ultimi 2 decenni Taiwan, il Paese con la maggiore incidenza di IRC al mondo, ha registrato un deciso incremento dell'utilizzo della Medicina Tradizionale senza un consensuale miglioramento della sicurezza, efficacia e qualità dei preparati. Questi prodotti vengono rimborsati dalla *National Health Insurance of Taiwan*; tra i 22 milioni di persone assicurate durante il periodo 1997-2002 sono stati stimati 1500 nuovi casi di IR/anno da AA (5). Anche gli erboristi Taiwanesi, la cui preparazione professionale di Medicina Cinese non si basa su corsi formativi specialistici ma viene tramandata di generazione in generazione, assumono preparati a base di erbe per migliorare il loro stato

psico-fisico. Attualmente questa professione viene considerata ad elevato rischio di morte per neoplasie del rene e delle vie urinarie rispetto alla restante popolazione (6). Dosi superiori a 30-60 g di AA assunte in periodi compresi tra 3 mesi e 3 anni espongono ad alto rischio di IRC, soprattutto donne di età inferiore ai 50 anni, e per i prossimi anni è atteso un aumento delle neoplasie uroteliali (5).

Il quadro clinico tipico della AAN è caratterizzato da IRC a rapida evoluzione in uremia, proteinuria tubulare inferiore a 1.5 g/die, normotensione arteriosa o ipertensione lieve, anemizzazione marcata e precoce. Nel 30-50% dei casi è stata descritta una insufficienza aortica da fenfluramina (aggiunta a scopo anoressizzante) non reversibile con la sospensione del trattamento e con il trapianto di rene (7). Macroscopicamente i reni appaiono ridotti di dimensioni, con profili irregolari. Microscopicamente sono caratterizzati da estesa fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare mentre gli infiltrati infiammatori interstiziali sono risultati per lo più assenti. Nei casi in cui sono stati evidenziati, si è supposto un ulteriore meccanismo immunologico di danno, e il trattamento steroideo ha permesso un rallentamento dell'evoluitività dell'IR (8). I glomeruli si presentano collassati con raggrinzimento delle membrane basali glomerulari, come da ischemia. Infine, sono stati descritti casi con ispessimento delle pareti vascolari delle arteriole interlobulari ed afferenti, attribuiti ad un danno ischemico da fenfluramina.

Altra espressione clinica della AAN è rappresentata dalla sindrome di Fanconi che si manifesta prevalentemente nella popolazione del Giappone, Taiwan e Corea (9). Viene considerata una variante meno grave della NI (anche se in alcuni casi evolve in IRC) favorita da fattori genetico-ambientali.

Infine, è stata descritta una necrosi tubulare acuta (NTA) da AA determinata dall'*Aristolochia manshuriensis* Kom (Guanmutong o GMT) molto utilizzata in Cina, ma anche negli USA e in Europa, per patologie urinarie e cardiovascolari. Questa forma di NTA è particolarmente grave in quanto non presenta segni di rigenerazione cellulare e si associa ad un danno delle cellule endoteliali dei capillari peritubulari con progressivo decorso verso l'uremia (10).

L'AA viene considerato attualmente anche uno degli agenti eziologici della Nefropatia Endemica dei Balcani (BEN) in seguito alla dimostrazione della presenza di piante del genere *Aristolochia clematitis* nei campi di frumento dalla cui mietitura si ricava la farina per la produzione di pane, alimento base della dieta di quella popolazione (11, 12). La BEN e la AAN sono sovrapponibili per quanto riguarda le caratteristiche clinico-istologiche (salvo il decorso molto lento verso l'uremia della forma endemica) mentre differiscono sostanzialmente per gli aspetti epidemiologici, come

la distribuzione geografica e la storia familiare per uremia e neoplasie uroteliali tipici della BEN (11, 12).

Nel 2002 la International Agency for Research on Cancer (IARC) ha dichiarato l'AA (in modo particolare l'AAI), carcinogeno per l'urotelio (3) in quanto circa la metà dei pazienti affetti da AAN sviluppa neoplasie uroteliali a distanza di 2-6 anni dall'assunzione di AA. I pazienti colpiti da BEN hanno una mortalità specifica per carcinomi dell'urotelio superiore di 50 volte rispetto al resto d'Europa (11, 12). Le neoplasie possono essere più o meno invasive e le sedi più colpite sono rappresentate dalla pelvi e dal tratto lombare-addominale degli ureteri. Per tale motivo i pazienti affetti da AAN, candidati a trapianto di rene, devono essere sottoposti a nefroureterectomia preventiva; nonostante ciò si sono registrati alcuni casi di neoplasia vescicale a 15 anni dal trapianto. Poiché non tutti i pazienti con AAN sviluppano neoplasie uroteliali e non tutti i pazienti che hanno assunto AA hanno sviluppato nefropatia o neoplasia uroteliale, si è cercato di comprenderne le motivazioni. Un affascinante studio (13) attribuisce queste varianti cliniche al diverso destino dell'AAI, determinato dal suo metabolismo ad opera di enzimi come i citocromi epatici e le ossidoriduttasi epatiche-renali, quali la NQO1, di cui esistono numerosi polimorfismi. Potrebbe così essere favorita l'inattivazione dell'AA (nei pazienti che non sviluppano nefropatia o tumore), oppure la sua attivazione con comparsa di nefropatia (AAN e BEN) e/o della neoplasia uroteliale. In quest'ultima circostanza si formerebbero gli addotti DNA-AAI nelle cellule uroteliali, responsabili della transversione/mutazione AT-TA del gene p53. Il TP53 è un gene soppressore tumorale che gioca un ruolo fondamentale nel prevenire lo sviluppo di neoplasie inducendo un arresto del ciclo cellulare transitorio o permanente, oppure l'apoptosi (14). La mutazione indotta dagli addotti DNA-AAI determinerebbe una riduzione dell'attività antitumorale del TP53 favorendo lo sviluppo delle neoplasie uroteliali.

b) Nefropatia acuta da flavonoidi

I *flavonoidi* sono composti idrosolubili, polifenolici delle piante superiori. In Cina sono molto utilizzati per la cura del diabete (ad esempio *Taxus Celebica* che contiene la sciadopitissina) ma anche in Europa vengono commercializzati centinaia di prodotti indicati per la terapia della fragilità vascolare e di malattie epatiche. In letteratura sono stati descritti casi di insufficienza renale acuta e colostasi (istologicamente caratterizzati da nefrite interstiziale, NTA, cilindri emoglobinici a livello renale e da necrosi centrolobulare a livello epatico), anemia emolitica autoimmune, coagulazione intravascolare disseminata determinati dall'ingestione di preparati a base di *Taxus Celebica* e *Cupressus Funebri* (15, 16).

POSSIBILI COMPLICANZE DERIVATE DALL'ASSUNZIONE DI ALCUNI PRODOTTI FITOTERAPICI NEI PAZIENTI NEFROPATICI

Verranno prese in considerazione erbe facilmente reperibili in commercio e di largo utilizzo quali: l'*Echinacea*, il *Ginkgo biloba*, l'*Erba di S. Giovanni*, il *Ginseng* e l'*Aglio*.

a) Echinacea

L'*Echinacea* (*Echinacea Angustifolia*, *Echinacea purpurea*) è stata utilizzata anticamente dagli Indiani del Nord America per la cura delle ferite cutanee. Origina dal Nord America e Messico ma attualmente viene coltivata in molti paesi a clima temperato. Viene prescritta per la prevenzione delle malattie da raffreddamento e delle infezioni del tratto urinario. In Germania, dove è considerata farmaco etico, viene utilizzata anche per il trattamento della sindrome da affaticamento cronico. Ha un'azione immunostimolante aspecifica e le cellule bersaglio sono rappresentate da macrofagi, monociti, leucociti polimorfonucleari, linfociti T (T4, T8 e NK). Stimola, pertanto, la fagocitosi e la sintesi di interleuchine (IL-1, IL-6, IL-10). L'azione immunostimolante è dovuta sia alla frazione liposolubile che a quella idrosolubile come i derivati dell'acido caffeico, in particolare l'acido cicorico. L'attività locale si basa sulla capacità dell'*Echinacea* di accelerare la rigenerazione tissutale e di localizzare l'infezione determinata principalmente dall'inibizione della ialuronidasi. Nonostante sia considerata pianta non tossica, la somministrazione deve avvenire a cicli (consigliato un mese di trattamento seguito da 15 giorni di pausa per 3 volte), al fine di evitare l'epatotossicità da accumulo. Inoltre, è sconsigliata la prescrizione di *Echinacea* ai pazienti in trattamento con amiodarone e ketoconazolo. Con particolare riferimento ai pazienti nefropatici, inibendo il CYP3A4, può aumentare i livelli sierici di farmaci come alprazolam, calcio antagonisti, inibitori delle proteasi e ridurre l'efficacia di immunosoppressori quali il tacrolimus e la ciclosporina (17). Non deve, infine, essere prescritta a pazienti affetti da patologie autoimmunitarie (es. connettiviti).

b) Ginkgo biloba

La pianta di *Ginkgo* è antichissima; si rinviene in Cina dove è prescritta da millenni dagli erboristi locali per il trattamento sintomatico dell'insufficienza cerebrale lieve o moderata e delle arteriopatie periferiche, della malattia di Raynaud, dell'acrocianosi e delle vertigini di verisimile origine vascolare. Il suo utilizzo è decisamente aumentato anche in Europa, soprattutto in Germania dove è considerato farmaco etico e viene prescritto per il trattamento del Morbo di

Alzheimer. Notoriamente il *Ginkgo* ha effetto antiossidante e riduce l'aggregazione piastrinica attraverso l'inibizione del PAF (*Platelets Activating Factor*). Per le possibili complicanze emorragiche, anche cerebrali, non va somministrato a pazienti in terapia con anticoagulanti orali e antiaggreganti quali warfarina, ASA, FANS, ticlopidina, clopidogrel, aglio (18). Inoltre, va assolutamente sospeso almeno 3-7 giorni prima di un intervento chirurgico (18).

c) Erba di S. Giovanni

L'*erba di S. Giovanni* (*Hypericum perforatum*, *St. John's wort*) è una pianta ubiquitaria, così chiamata perché ha la massima fioritura il 24 Giugno. Uno dei suoi principali costituenti è l'iperforina, inibitore dell'uptake della serotonina, della noradrenalina e della dopamina (19). Trova indicazione nel trattamento delle depressioni lievi-moderate. Ha attività ansiolitica ed antiinfiammatoria. Come topico, l'olio di iperico viene prescritto per il trattamento di ferite e ulcerazioni della cute. Mentre *in vivo* l'iperico è un induttore di alcuni isoenzimi del citocromo P450 come il CYP3A4, *in vitro* sembra essere un inibitore. Particolare attenzione deve essere posta, pertanto, nei pazienti in terapia con ciclosporina e tacrolimus (glomerulonefriti, trapianto) in quanto ne riduce i livelli sierici (19). Può ridurre a livelli sub-terapeutici anche la concentrazione di farmaci quali la digossina, l'omeprazolo, le statine, l'indinavir e altri antiretrovirali inibitori delle proteasi e della transcriptasi (19).

d) Ginseng

Al *Ginseng asiatico* (*Panax ginseng* C.A. Meyer) viene riconosciuta un'azione immunomodulante oltre alla capacità di migliorare le *performances* psicofisiche. È utilizzato nelle convalescenze, in caso di astenia, perdita di concentrazione e memoria, stati di stress. Sebbene secondo l'OMS 2002 il *Ginseng* non presenti controindicazioni assolute, dati di letteratura sconsigliano la somministrazione a pazienti già in terapia con anticoagulanti per possibili interazioni in senso sia protrombotico che emorragico (20). Potenzia, inoltre, l'effetto farmacologico di corticosteroidi, insulina, calcio-antagonisti ed estrogeni (20).

e) Aglio

L'*aglio* (*Allium sativum* L.) viene utilizzato per il trattamento dell'ipertensione lieve e come antielmintico. Riduce i livelli ematici di colesterolo, LDL-colesterolo e dei trigliceridi. Deve essere sospeso almeno 5-7 giorni prima di un intervento chirurgico in quanto aumenta il tempo di sanguinamento; per tale motivo è sconsigliato

anche in gravidanza. Non deve essere assunto da pazienti già in terapia con ASA e warfarina. Potenzia l'effetto degli ACE-inibitori determinando ipotensione (21).

RIASSUNTO

Agli inizi degli anni '90 comparvero in letteratura le prime segnalazioni di insufficienza renale cronica (IRC) a rapida progressione da fibrosi interstiziale in giovani donne sottoposte in Belgio ad un regime dimagrante; le pillole prescritte contenevano, per errore, polveri di radici di *Aristolochia fangchi* raccolte in Cina al posto della *Stephania Tetrandra*. Negli anni successivi, in seguito al riscontro di nuovi casi nel mondo, si iniziò a parlare di Nefropatia da Acido Aristolochico (AAN). Nonostante le grida dall'allarme dei vari istituti di farmacovigilanza i prodotti contenenti AA sono largamente utiliz-

zati dagli erboristi asiatici oltre ad essere reperibili nel web, sfuggendo così la loro commercializzazione ad ogni controllo. Nel 2002 lo IARC (International Agency for Research on Cancer) ha definitivamente riconosciuto la carcinogenicità uroteliale dell'AA. In seguito alla globalizzazione e alla progressiva diffusione della fitoterapia nel mondo, è importante che il nefrologo consideri la AAN come possibile causa di IRC e che conosca le interazioni farmacologiche ed effetti collaterali di erbe ad alto consumo, frutto talvolta di autoprescrizione, quali ad esempio l'Echinacea, il *Ginkgo biloba*, l'Erba di S. Giovanni, il Ginseng e l'aglio la cui assunzione spesso non viene dichiarata dai pazienti al medico curante perché considerate rimedi naturali, privi di ogni tossicità.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341: 387-91.
2. Vanherweghem JL. Misuse of herbal remedies: the case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy). *J Altern Complement Med* 1998; 14: 9-13.
3. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008; 74: 158-69.
4. Mani MK. Chronic renal failure in India. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 684-9.
5. Lai MN, Lai JN, Chen PC, et al. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 227-34.
6. Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC. Increased mortality risk for cancers of the kidney and other urinary organs among Chinese herbalist. *J Epidemiol* 2009; 19 (1): 17-23.
7. Unger P, Nortier J, Muniz Martinez MC, et al. High prevalence of fenfluramine-related aortic regurgitation in women with end-stage renal disease secondary to Chinese herb nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 906-10.
8. Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL. Steroid therapy in chronic interstitial renal fibrosis: the case of Chinese-herb nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2033-4.
9. Lee S, Lee T, Lee B, et al. Fanconi's syndrome and subsequent progressive renal failure caused by a Chinese herb containing aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 126-9.
10. Yang L, Li X, Wang H. Possible mechanism explaining the tendency towards interstitial fibrosis in aristolochic acid-induced acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 445-56.
11. Basmias G, Boletis J. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 606-16.
12. de Jonge H, Vanrenterghem Y. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 39-41.
13. Stiborova M, Frei E, Arlt VM, Schmeiser HH. The role of biotransformation enzymes in the development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid: urgent questions and difficult answers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153: 5-11.
14. Slade N, Moll UM, Brdar B, Zori A, Jelakovi B. p53 mutations as fingerprints for aristolochic acid: an environmental carcinogen in endemic (Balkan) nephropathy. *Mutat Res* 2009; 663: 1-6.
15. Lin JL, Ho YS. Flavonoid-induced acute nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 433-40.
16. Lee JJ, Chen HC. Flavonoid-induced acute nephropathy by *Cupressus funebris* Endl (Mourning Cypress). *Am J Kidney Dis* 2006; 48: e81-5.
17. Gatto R. Echinacea. In: *Fitoterapia: istruzioni per l'uso*. 2007; 116-9.
18. Gatto R. *Ginkgo biloba*. In: *Fitoterapia: istruzioni per l'uso*. 2007; 127-31.
19. Gatto R. *Hypericum perforatum* L. In: *Fitoterapia: istruzioni per l'uso*. 2007; 145-9.
20. Gatto R. *Panax ginseng* Meyer CA. In: *Fitoterapia: istruzioni per l'uso*. 2007; 164-8.
21. Gatto R. *Allium sativum* L. In: *Fitoterapia: istruzioni per l'uso*. 2007; 63-6.