

TRATTAMENTO E MONITORAGGIO DELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA: TRA PASSATO E FUTURO



Dr. Marco D'Amico

U.O.C. di Nefrologia
Ospedale Sant'Anna di Como
Como
e-mail: marco.damico@hsacomio.org

La glomerulonefrite membranosa (GNM) è la principale causa di sindrome nefrosica (SN) nell'adulto. Variabili il decorso e la progressione della nefropatia: remissioni spontanee si verificano sin nel 30% dei casi; del rimanente 70%, circa la metà sviluppa insufficienza renale.

Il trattamento immunosoppressivo tradizionale (corticosteroidi-alchilanti) consente di ottenere a 3 anni la remissione, completa o parziale, della SN nel 66-90% dei casi ed è superiore rispetto alla terapia sintomatica nel preservare la funzione renale a 10 anni; tuttavia, è gravato da significativi effetti collaterali. Dati clinici e sperimentali indicano il ruolo patogenetico svolto dai linfociti B autoreattivi, fornendo il razionale per trattare la GNM con rituximab, anticorpo monoclonale contro l'antigene CD20, espresso sui linfociti B maturi, di cui causa la deplezione selettiva. In casistiche non controllate di GNM con SN, rituximab è risultato efficace nel ridurre la proteinuria e nel migliorare la SN, con ottimo profilo di tollerabilità (1-3). Da tempo, è nota la patogenesi autoimmune della GNM, ma solo recentemente è stato possibile identificare nell'uomo alcuni *target* antigenici: il recettore della fosfolipasi A₂ di tipo M (PLA₂R), espresso a livello podocitario, costituisce il bersaglio glomerulare di specifici anticorpi di classe G, identificati nel 70% dei casi di GNM idiopatica dell'adulto (4).

Nasce, così, l'ipotesi, testata da Beck LH jr et al. (5) che i livelli sierici degli anticorpi anti-PLA₂R (anti-PLA₂R Ab) si modificano precocemente rispetto alla proteinuria, permettendo di predire precocemente la risposta alla terapia. Beck LH jr et al. hanno analizzato il titolo anticorpale anti-PLA₂R in campioni di siero di pazienti affetti da GNM e trattati con rituximab secondo 2 differenti schemi: a) 2 somministrazioni di 1 g a distanza di 15 giorni (15 pazienti con *follow-up* 12 mesi, remissione 57%) (2), b) 375 mg/m² 1 volta alla settimana per 4 settimane consecutive (20 pazienti con *follow-up* 24 mesi, remissione 89%) (3).

Venticinque/trentacinque pazienti (71%) sono risultati positivi per gli anti-PLA₂R Ab prima della terapia; 17 tra questi (68%) a 12 mesi avevano negativizzato il titolo di anti-PLA₂R Ab (gruppo 1), mentre 8 pazienti (32%) a 12 mesi rimanevano positivi per anti-PLA₂R Ab (gruppo 2).

Le remissioni della SN, complete o parziali, sono state: - a 12 mesi, 10 nel gruppo 1 (59%) *versus* 0 nel gruppo 2 (p=0.012) e - a 24 mesi, 15 nel gruppo 1 (88%) *versus* 2 nel gruppo 2 (p=0.008). La negativizzazione degli anti-PLA₂R Ab richiedeva un tempo medio di 9 mesi e precedeva di mesi la riduzione della proteinuria. Si osservava una correlazione positiva tra proteinuria a 12 mesi e anti-PLA₂R Ab a 1-3-6-12 mesi, essendo il coefficiente di correlazione massimo a 3 mesi (r=0.82).

I risultati dello studio di Beck LH jr et al. non solo mostrano che la riduzione del titolo anti-PLA₂R è predittiva della successiva riduzione della proteinuria, ma suggeriscono che il monitoraggio del titolo anticorpale anti-PLA₂R possa costituire uno strumento per valutare più specificamente l'attività immunologica della malattia rispetto alla sola proteinuria, che può essere influenzata anche da fattori non immunologici. Ciò consentirebbe di valutare meglio, in relazione al titolo di anti-PLA₂R Ab e, soprattutto, in caso di remissione parziale, l'utilità di proseguire o meno il trattamento immunosoppressivo.

Negli ultimi anni, l'orizzonte del trattamento della GNM si è allargato a terapie mirate, quali rituximab, e, ora, al monitoraggio specifico dell'attività immunologica della nefropatia.

Non bisogna, però, dimenticare che nessuno studio clinico controllato randomizzato ha ancora testato i nuovi approcci terapeutici della GNM idiopatica *versus* placebo o *versus* la terapia immunosoppressiva tradizionale: le pubblicazioni su rituximab sono costituite da casistiche senza gruppo di controllo e basate su *end-points* surrogati (remissione della SN, variazioni della proteinuria) e il *follow-up* è relativamente breve. Infine, poco noti sono gli effetti collaterali di rituximab a distanza di anni

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggenenti P, Chiurciu C, Bruségan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-7.
2. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117-25.
3. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188-98.
4. Beck LH Jr, Bonogio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
5. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-Induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543-50.