



# LA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA SECONDARIA AL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI: RASSEGNA DELLA LETTERATURA

**Gisella Vischini<sup>1</sup>, Pasquale Niscola<sup>2</sup>, Michele Ferrannini<sup>2</sup>, Luca Cupelli<sup>3</sup>, Andrea Tendas<sup>3</sup>, Laura Scaramucci<sup>3</sup>, Marco Giovannini<sup>3</sup>, Teresa Dentamaro<sup>3</sup>, Paolo de Fabritiis<sup>3</sup>, Roberto Palumbo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ambulatorio di Nefrologia ed Emodialisi, Cassino (FR)

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

<sup>3</sup>U.O.C. Ematologia, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

## Membranous glomerulonephritis secondary to allogeneic stem cell transplant: review of the literature

*Renal injury associated with hematopoietic stem cell transplant (HSCT) may be related to a combination of factors. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is the most common complication of allogeneic HSCT. Although the kidneys are not considered the primary target organs for GVHD, chronic impairment of renal function may occur in 20% to 60% of HSCT patients. Membranous glomerulonephritis (MG) is the most frequent renal complication observed in patients who develop nephrotic syndrome after allogeneic HSCT. In this setting, the pathogenesis of MG is not clearly understood and the most appropriate treatment approach has not been established. In order to summarize the current knowledge on this issue, a review of the pertinent literature has been performed. The available data on MG diagnosed in patients submitted to allogeneic HSCT were identified using the MEDLINE database (last accessed: Jan 30, 2012). Fifty-nine patients with allogeneic HSCT-related MG with a median age of 43 years were identified. MG occurred at a median time of 17 months after allogeneic HSCT. A history of acute or concomitant clinically apparent cGVHD was present in 69% and 31% of cases, respectively. cGVHD, nonmyeloablative conditioning regimens, immunosuppression withdrawal, and the use of peripheral blood stem cell grafts were identified as risk factors. Among the 53 patients with available outcome data, complete remission, partial response, and inefficacy of treatment were recorded in 65%, 22% and 13% of cases, respectively. MG after allogeneic HSCT seems to be etiologically related to subclinical or overt cGVHD, which flares up after discontinuation of immunosuppression. The available measures can induce sustained long-term remission in about two-thirds of affected patients.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Stem cells,  
Glomerulonephritides,  
GVHD,  
Membranous

### PAROLE CHIAVE:

Cellule staminali,  
Glomerulonefriti,  
GVHD,  
Membranosa

### Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Gisella Vischini  
Ambulatorio di Nefrologia ed Emodialisi  
Piazza S. Scolastica  
03043 Cassino (FR)  
e-mail: vischini.gisella@gmail.com

## INTRODUZIONE

Il trapianto allogenico di cellule staminali rappresenta una procedura largamente applicata per il trattamento di numerose emopatie neoplastiche. Tale procedura consiste nell'infusione endovenosa di cellule staminali

ematopoietiche (CSE), raccolte dal sangue periferico o dal midollo osseo di un donatore, in un paziente precedentemente sottoposto a radio/chemioterapia (terapia di condizionamento), somministrata per ottenere una mieloablazione totale (condizionamento *standard*) o parziale (condizionamento non mieloablativo o a in-

tensità ridotta). I regimi di condizionamento *standard* comportano elevate tossicità e morbilità, mentre quelli a ridotta intensità sono una procedura meno aggressiva con conseguente beneficio sulla mortalità a breve termine. Tuttavia, se una diminuita intensità dei regimi di condizionamento ha ridotto la mortalità correlata al trapianto, d'altro canto la mieloablazione parziale del ricevente è stata associata a un tasso di recidiva neoplastica più elevata. Per tale motivo, sono state elaborate diverse procedure di immunomodulazione volte a eliminare la quota residua dell'emopoiesi midollare del ricevente nella fase post trapianto, attraverso la sospensione precoce della terapia immunosoppressiva seguita o meno dall'infusione dei linfociti del donatore. L'impiego di cellule staminali allogeniche per trapianto e dei linfociti del donatore come terapia cellulare della recidiva neoplastica non è scevro da complicanze a breve e a lungo termine. Tali complicanze sono la conseguenza dell'utilizzo di elevati dosaggi di chemioterapici e/o di radioterapia e di farmaci immunosoppressori come profilassi per la malattia del donatore contro il ricevente (GVHD) o per la sua stessa terapia.

Le complicanze a breve termine si definiscono tali quando la loro comparsa avviene entro 100 giorni dal trapianto. Durante questo periodo, infatti, sia le cellule epiteliali sia quelle endoteliali sono sottoposte a un'importante citotossicità farmacologica. Il danno endoteliale, per esempio, rappresenta la base patogenetica di diversi quadri clinici come la malattia veno-occlusiva e la microangiopatia trombotica, oltre ad avere un ruolo nel mancato attecchimento delle cellule staminali (1).

Le complicanze a lungo termine invece si manifestano generalmente dopo tre mesi dal trapianto ma alcuni eventi avversi possono palesarsi anche dopo diversi anni o decenni. Queste complicanze sono generalmente dovute al regime di condizionamento, alla comparsa della GVHD e/o al suo trattamento, alle complicanze infettive e alle comorbilità pre-esistenti (2). La GVHD cronica è considerata la complicanza a lungo termine più frequentemente riscontrabile nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico (3). Il coinvolgimento renale secondario al trapianto allogenico non è un evento comune. I dati attuali della letteratura indicano, infatti, un'incidenza cumulativa del 30-50% di insufficienza renale acuta e del 17-66% di progressione verso un'insufficienza renale cronica. Il danno renale acuto è generalmente causato dalla tossicità legata ai farmaci utilizzati nel regime di condizionamento al trapianto allogenico (immunosoppressori, antibiotici, chemioterapici), dall'instaurarsi di una sindrome da lisi tumorale o da un processo ischemico (spesso legato a stati ipovolemici, a patologie veno-occlusive, ecc.), dalla comparsa di uno stato settico o infettivo (batterico, virale o fungino) o è l'effetto della radioterapia, quando que-

sta è inclusa nel regime di condizionamento. Il coinvolgimento cronico del parenchima renale (che generalmente si evidenzia dopo 3-6 mesi dal trapianto) si manifesta spesso attraverso una sindrome emolitico-uremica con tipici elementi istopatologici di una microangiopatia trombotica. Questa complicanza è spesso conseguente al danno endoteliale esercitato dagli agenti chemioterapici oppure a un danno immunomediato o secondario alla tossicità dei farmaci utilizzati per la profilassi della GVHD. Altre forme di coinvolgimento renale sono rappresentate dalle glomerulonefriti a lesioni minime, membrano-proliferative, focali e segmentali e membranose. Tuttavia, in caso di comparsa di sindrome nefrosica, pochi casi di riscontri bioptici sono riportati in letteratura, a causa delle gravi condizioni cliniche dei pazienti caratterizzate spesso da un importante rischio di sanguinamento (4). Tuttavia, l'analisi dei dati disponibili ha evidenziato come il coinvolgimento renale in seguito al trapianto allogenico sia maggiormente caratterizzato da un modello anatomopatologico riconducibile a una forma di glomerulonefrite membranosa (5, 6). Diversi studi hanno tentato di cercare un nesso tra la frequente comparsa di GVHD cronica e il coinvolgimento renale in senso nefrosico. Tuttavia, sebbene nei modelli animali tale associazione sia attesa con chiare caratteristiche istopatologiche di glomerulonefrite membranosa, nell'uomo questo riscontro è meno evidente (3).

Da un punto di vista squisitamente nefrologico, la GM è la causa più comune di sindrome nefrosica (SN) nell'adulto e, nel 20% dei casi, si manifesta come processo secondario ad altre condizioni cliniche quali le infezioni, le patologie autoimmuni, come le tiroiditi, l'abuso di farmaci, i tumori solidi e le neoplasie ematologiche. Contrariamente alle GM primitive, in cui evidenze sempre maggiori hanno ormai avvalorato l'ipotesi eziopatogenetica di un'attivazione a livello locale di un processo immunomediato (7), gli aspetti patogenetici delle GM secondarie non sono stati del tutto chiariti.

Già dal 1988 la GM era stata diagnosticata come complicanza tardiva potenzialmente grave, benché infrequente, del trapianto allogenico (10-42) e della terapia di salvataggio con infusione dei linfociti del donatore (20, 32). Quindi, una stretta sorveglianza clinica e uno stretto monitoraggio nefrologico sono da ritenersi assolutamente fondamentali nella gestione di questi pazienti.

Questa rassegna si propone di riassumere i dati e le acquisizioni più recenti della letteratura concernenti questa complicanza nefrologica che, nella maggior parte dei casi, può essere risolta con un trattamento tempestivo e appropriato.

## EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'incidenza globale di complicanze renali fra i pazienti sottoposti a trapianto di CSE allogeniche, come riportato da uno studio del 2007, è pari al 92%; tuttavia, fra queste, la SN è stata riportata in un numero molto limitato di casi (42). Il primo di questi quadri fu descritto nel 1988 (8) in un paziente che sviluppò una GM in corso di rigetto del trapianto di CSE allogeniche dopo la sospensione della ciclosporina A (CSA); da allora sono stati identificati altri 58 casi (Tab. I) di cui 44 maschi e 14 femmine con un'età media di 43 anni (8-42). La SN si è manifestata nel 69% dei casi in concomitanza con la GVHD in forma acuta (entro cento giorni dal trapianto) e, nel 31% dei casi, in corso di GVHD cronica. In questi ultimi casi la diagnosi nefrologica è stata posta dopo un periodo medio di 17 mesi dall'infusione delle CSE allogeniche. Alcuni studi hanno cercato di identificare i fattori di rischio per l'insorgenza della SN in questa categoria di pazienti. In uno studio condotto su 279 pazienti (27) affetti da patologie ematologiche e sottoposti a tale procedura terapeutica, il 38% presentò una GVHD cronica; tra questi la SN comparve nel 6% dei pazienti dopo circa 100 giorni dalla procedura; a un *follow-up* di 56 mesi, tale prevalenza raggiunse l'8%, con una predisposizione maggiore nei pazienti che avevano ricevuto CSE allogeniche raccolte da sangue periferico rispetto a quelle di midollo osseo (24% vs il 3%). D'altra parte, un'associazione indiretta tra comparsa di SN e GVHD è stata evidenziata anche da altri lavori in cui è stata notata una relazione tra l'interruzione della terapia immunosoppressiva, la comparsa di GVHD e il danno renale (27, 31, 33, 35). Da una prima analisi della letteratura è, quindi, suggestiva l'ipotesi di una correlazione patogenetica fra la terapia di condizionamento, la GVHD cronica, la sospensione dei farmaci immunosoppressori, il trapianto di CSE allogeniche da sangue periferico e la comparsa del danno renale. Dati recenti indicano che il condizionamento di tipo non mieloablativo (25, 44) è associato a una maggiore incidenza di SN. Tuttavia, in uno studio su 163 pazienti in cui la GM fu diagnosticata tramite procedura biptica, non è stata dimostrata alcuna correlazione fra il coinvolgimento renale e la GVHD cronica in pazienti sottoposti a condizionamento non mieloablativo (25). Tuttavia, una corretta valutazione epidemiologica della letteratura riguardante il tipo di coinvolgimento renale nei pazienti sottoposti a trapianto con CSE allogeniche è difficoltosa, con evidenze spesso contraddittorie, a causa della mancanza di criteri uniformi per la diagnosi di danno e/o di disfunzione renale, poiché la biopsia renale non è sempre eseguibile in questa tipologia di pazienti, fragili e ad altissimo rischio di sanguinamento (5, 44, 45). Probabilmente, i soli criteri

della proteinuria in range nefrosico e dei bassi livelli di albuminemia dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva potrebbero non aver consentito la diagnosi di quelle forme di GM non conclamate e non caratterizzate dalla piena espressione di questi segni clinici patognomonici (25).

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Le complicanze renali in corso di trapianto di CSE allogeniche compaiono:

- Nel 10% dei pazienti
- Nel 20-30% dei pazienti
- Raramente
- Fin nel 90% dei pazienti
- Nessuna delle precedenti.

#### 2) In uno studio condotto su 279 pazienti, la comparsa di sindrome nefrosica dopo trapianto di CSE allogeniche era:

- Del 6% a circa 100 giorni dal trapianto
- Del 50% a circa 1 mese dal trapianto
- Rarissima
- Dell'8% a 56 mesi dal trapianto
- Del 6% a circa 100 giorni e dell'8% a 56 mesi dal trapianto.

#### 3) Dalla revisione dei dati presenti in letteratura sembrerebbe esserci un'associazione patogenetica tra la comparsa del danno renale e:

- Terapia di condizionamento, GVHD cronica, sospensione dei farmaci immunosoppressori, trapianto di cellule staminali periferiche
- Trapianto di cellule staminali dal midollo osseo
- Trapianto di cellule staminali periferiche e uso di ciclofosfamide
- Trattamento a lungo termine con gli immunosoppressori
- Nessuna terapia di condizionamento pre-trapianto.

## MECCANISMI PATOGENETICI ED ELEMENTI DIAGNOSTICI

Diverse entità nosologiche di nefropatia sono state descritte nei pazienti sottoposti a questa procedura terapeutica (25, 44, 45). Fra queste, la GM è la forma secondaria di nefropatia più comune che, nel caso di forme severe, può condurre il paziente trapiantato a una perdita progressiva e irreversibile della funzione renale (25). Nelle forme classiche di GM, questa si presenta con un quadro di proteinuria in range nefrosico (anche maggiore di 20 gr/die) e con il caratteristico quadro della SN; esistono, tuttavia, presentazioni differenti, a insorgenza talvolta subdo-

**TABELLA I** - CARATTERISTICHE CLINICHE, PATOLOGICHE E TERAPEUTICHE DEI CASI RIPORTATI IN LETTERATURA DEI PAZIENTI AFFETTI DA GM SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CSE ALLOGENICHE

Paziente	Bibliografia (anno)	Età/sexo	Malattia ematologica primitiva	Profilassi per la GVHD	Storia di GVHD acuta/cronica	Trattamento della GVH	Tempo di insorgenza tra la GM e la GVHD, mesi	Segni di GVHD al momento della diagnosi della GM	Trattamento della GM	Outcome
1	8 (1988)	44/M	CML	CSA	+/+	CS, AZA	14	+	CSA	RP
2	9 (1989)	20/M	AA	CSA	+/+	ND	7	+	CS, CSA, CHL	RP
3	10 (1992)	43/M	CML	CSA	+/+	CS, CSA	24	+	CS, CSA	RC
4	11(1995)	20/M	ALL	CSA	+/+	CS, CSA	13	+	CS	RP
5	12(1998)	39/M	CML	ND	+/+	ND	11	+	CS, CTX, CSA	RP
6	13 (1999)	26/M	AA	CSA, MTX	-/+	CS	14	+	ND	RC
7	14 (1999)	30/F	CML	CSA	-/+	CS, CSA	12	+	CS, CSA	RC
8	15 (2000)	44/M	CML	CSA	-/-	NOT APP	9	-	ND	ND
9	16 (2001)	56/F	CML	CSA, MTX, CS	+/+	CS, CSA	17	+	CS	RP
10	16 (2001)	23/M	CML	CSA, MTX, CS	+/+	CS, CSA	18	+	CS, CSA, MMF, CTX	NR
11	17 (2001)	54/M	MM	CSA, MTX	+/-	ND	22	-	CS, CSA	RC
12	18 (2002)	21/F	AA	CSA, MTX, CS	-/+	CSA	21	-	CS, CSA	RC
13	19 (2003)	48/M	MM	ND	+/+	CSA, TACR	ND	+	CS, MMF, RIT	RP
14	20(2003)	50/F	AML	CSA, MTX	-/+	CS, CSA	18	+	CS	RC
15	21 (2003)	59/M	AA	CSA, MTX	ND	ND	15	++	CS, CSA	RC
16	22 (2003)	22/F	PNH	CSA	+/+	CS	26	-	TACR	RC
17	23 (2004)	16/M	CML	CSA, MTX	-/+	ND	12	+	CS	RC
18	23 (2004)	18/M	ALL	TACR, MTX	+/+	ND	14	+	CS	RP
19	24 (2005)	41/M	AML	ND	-/+	CS, CSA	8	-	CS, CSA	ND
20	25 (2005)	32/M	CML	ND	+/+	CS, CSA	24	+	CS, CSA	RP
21	25 (2005)	43/F	AML	CSA	+/+	ND	40	+	CS, CSA	NR(+)
22	26 (2005)	5/F	MDS	CSA, MTX, ATG	+/+	CS	14	+	CS, CSA	RC
23	26 (2005)	11/M	ALL	CSA, MTX	-/-	NOT APPL	7	-	CS, CSA	RC
24	27 (2006)	57/M	ALL	CSA, MTX	+/+	CS, CSA	14	+	CS, CSA	RC
25	27 (2006)	57/M	AML	CSA, MTX	+/+	CS, CSA	18	+	CS, CSA	NR(+)
26	27 (2006)	33/M	AML	CSA, MTX	+/+	CS, CSA	56	+	CS, CSA	RP
27	27 (2006)	55/M	CML	CSA, MTX	+/+	CS, CSA	14	+	CS, CSA	RC
28	28 (2006)	49/M	AML	CSA	+/+	CS, CSA	17	+	CS, TACR, MMF	RC
29	29 (2006)	57/M	MF	TACR, MTX	-/+	TACR, MTX, MMF	47	+	CSA, MMF	RC
30	29 (2006)	57/M	MM	TACR, MTX	+/+	TACR, MTX, MMF	16	+	CSA, MMF	RC
31	29 (2006)	39/F	CLL	TACR, MTX	+/+	TACR, MTX, MMF	25	+	CSA, CS, MMF, CTX	RC
32	29 (2006)	49/F	MM	TACR, MTX	+/+	TACR, MTX, MMF	14	+	CS, MMF, SIROL	PR
33	29 (2006)	56/M	MDS	TACR, MTX	-/-	TACR, MTX, MMF	13	-	CS, RITUX	RC
34	30 (2008)	13/M	ALL	CSA, MTX	-/+	CS, CSA	11	+	CS, CSA	ND
35	31 (2007)	14/M	x-linked ALD	CSA	-/-	NOT APPL	13	-	CS	RC
36	31 (2007)	24/M	ALL	CSA	+/+	CS, CSA	20	+	CS	RC
37	31 (2007)	54/M	AML	CSA	-/+	CS, CSA	28	+	CS, CSA	RC
38	32 (2007)	27/M (DLI)	CML	CSA	+/-	CS, MMF, CSA	18	-	CS, MMF, CSA	RC

(segue)

TABELLA I - seguito

Paziente	Bibliografia (anno)	Età/sesso	Malattia ematologica primitiva	Profilassi per la GVHD	Storia di GVHD acuta/cronica	Trattamento della GVH	Tempo di insorgenza tra la GM e la GVHD, mesi	Segni di GVHD al momento della diagnosi della GM	Trattamento della GM	Outcome
39	33 (2007)	33/F	DLBCL	CSA, MMF	+/+	CS	33	+	CS, CSA	RC
40	33 (2007)	51/F	AML	CSA, MTX	+/+	CS, AZA	17	+	CS, AZA	NR
41	33 (2007)	58/M	CLL	CSA, MTX	-/+	CS, CSA, MMF	14	+	CS, MMF, RITUX, CSA	NR
42	33 (2007)	58/F	MDS	CSA, MTX	+/+	CS, CSA, AZA	21	+	CS, CHL	RC
43	33 (2007)	55/M	FL	CSA, MTX	+/+	CS, CSA, TACR	37	+	CS, CSA	RP
44	34 (2007)	37/M	AML	ND	ND	ND	11	+	CS, CSA	ND
45	34 (2007)	60/M	CLL	ND	ND	ND	3	ND	CS, CSA	NR
46	34 (2007)	56/M	MM	ND	ND	ND	22	+	CS, CSA	ND
47	35 (2008)	48/F	CML	CSA	+/+	ND	60	ND	ND	NR
48	35 (2008)	44/F	AML	CSA	+/+	ND	30	ND	CS, RITUX	RC
49	35 (2008)	56/F	AML	ND	+/+	ND	24	ND	CS, MMF, RITUX	RC
50	35 (2008)	46/M	WD	CSA	+/+	ND	35	ND	CS, MMF	RC
51	35 (2008)	52/F	FL	CSA	+/+	ND	21	ND	CS, MMF, RITUX	RC
52	36 (2008)	25/M	AML	CSA, MTX	-/+	CS, CSA	41	-	CS	RC
53	37 (2008)	18/M	CML	ND	+/+	ND	34	+	CS, MMF, CSA	RC
54	37 (2008)	39/M	AML	ND	ND	ND	134	-	CONSERV	RC
55	38 (2009)	22/F	FL	ND	ND	ND	ND	ND	CS, RITUX	RC
56	39 (2009)	29/M	PTCL	CSA	-/-	NOT APPL	10	-	CSA	RC
57	40 (2009)	6/M	ALL	ND	ND	ND	5	ND	CS, CSA	RC
58	41 (2010)	30/M	ALL	ND	-/+	CSA, CS	3	+	CS, CSA	DEATH
59	42 (2011)	38/M	ALL	ND	+/-	CS/MMF	17	-	CS	RP

Abbreviazioni: TCSA: trapianto di cellule staminali allogeniche; GM: glomerulopatia membranosa; GVHD: *graft-versus-host-disease*; AA: anemia aplastica; ALL: leucemia linfoblastica acuta; AML: leucemia mieloblastica acuta; CLL: leucemia linfocitica cronica; CML: leucemia mielogenica cronica; DLBCL: linfoma diffuso a grandi cellule B; FL: linfoma follicolare; MDS: sindromi mielodisplastiche; ALD: adrenoleucodistrofia; MF: mielofibrosi; MM: mieloma multiplo; PNH: emoglobinuria notturna parossistica; PTCL: linfoma delle cellule T periferiche; WD: malattia di Waldenstrom; DLI: infusione di linfociti da donatore; ND: non disponibile; CSA: ciclosporina A; MTX: *metotrexate*; ATG: globulina antimiocita; CS: corticosteroidi; Cy: ciclofosfamida; MMF: micofenolato mofetile; AZA: azatioprina; CHL: chlorambucil; RC: risposta completa; RP: risposta parziale; NR: no risposta; ESRD: *end-stage-renal-disease*; FSGS: glomerulosclerosi focale e segmentale.

la e ad andamento meno aggressivo. Diversi meccanismi patogenetici sono stati riportati riguardo all'instaurarsi della GM post trapianto di CSE allogeniche; tuttavia, i processi fisiopatologici che sottendono l'instaurarsi di tale patologia restano ancora non del tutto chiariti. Brukamp (35) ha suggerito che la GM fosse una manifestazione glomerulare della GVHD cronica. Tuttavia, la sporadica comparsa di una GM secondaria anche al trapianto di cellule staminali au-

tologhe, in cui per definizione non può essere attesa una forma di GVHD per assenza di somministrazione di cellule estranee, impedirebbe l'associazione univoca della GVHD con la GM. In tal senso, si potrebbe ipotizzare che un ruolo comune nello sviluppo di GM, sia nel trapianto autologo che in quello allogenico, possa essere sostenuto dal danno renale indotto dai vari agenti farmacologici impiegati nel corso della procedura terapeutica (antibiotici, chemioterapici

ecc.). La GM post trapianto allogenico, come detto in precedenza, è spesso associata all'interruzione della terapia immunosoppressiva e, quindi, a un aumentato rischio di insorgenza di GVHD cronica; alla base della glomerulopatia vi sarebbe, pertanto, un danno immunologico dovuto a una risposta alloimmune contro gli antigeni del ricevente. I linfociti T del donatore, anche attraverso la loro cooperazione funzionale con i linfociti B, eserciterebbero un ruolo fondamentale nell'innescare il processo di danno immunologico contro i tessuti del soggetto ricevente tramite la produzione di specifici anticorpi e l'attivazione dei processi dell'infiammazione, caratterizzati da fenomeni di citolisi diretta a livello degli antigeni glomerulari (43, 46-48). Le risposte cliniche ottenute con l'utilizzo di un anticorpo monoclonale anti CD20 nei pazienti affetti da GVHD cronica (51, 52) e in quelli affetti da GM post trapianto allogenico (38) sembrano rafforzare il ruolo patogenetico dei linfociti B e il significato immunopatologico delle manifestazioni renali secondarie a questa procedura terapeutica. Questo meccanismo spiegherebbe l'associazione riscontrata nell'83% dei casi di GM con la GVHD cronica. Tuttavia, altre ipotesi eziopatogenetiche sembrerebbero imputare il danno renale alla terapia di condizionamento, sia radiante sia farmacologica, pre-trapianto; secondo questa ipotesi, alla base della nefropatia vi sarebbe, a seguito del danno radio/citotossico delle strutture glomerulari, un cambiamento della specificità degli antigeni glomerulari che diverrebbero, quindi, esposti all'aggressione da parte dei linfociti T del donatore. In sintesi, alla luce delle varie ipotesi eziopatogenetiche, si potrebbe quindi affermare che la GM post trapianto allogenico derivi da una disregolazione immunitaria dovuta alla reattività dei linfociti del donatore verso gli antigeni della membrana glomerulare del ricevente che, a sua volta, sarebbe modificata dal danno renale indotto dal regime di condizionamento pre-trapianto. Per quanto riguarda la GM osservata in pazienti sottoposti a condizionamento non mieloablativo, sono state proposte diverse ipotesi eziopatogenetiche. La prima ipotesi riguarderebbe (25) i linfociti B e le plasmacellule del ricevente che, sopravvissute al regime di condizionamento non mieloablativo, sarebbero coinvolti nella produzione di immunocomplessi ad azione nefropatica con conseguente sviluppo della GM (53). Un'altra ipotesi, di minore risonanza, farebbe risalire la comparsa della GM al disordine ematologico sottostante (40). Da un punto di vista diagnostico, l'esame che permette una descrizione corretta del danno glomerulare sottostante alla SN post trapianto allogenico è la biopsia renale con lo studio dei preparati in microscopia ottica e in immunofluorescenza.

Nelle forme di GM temporalmente riconducibili alla

comparsa di GVHD cronica, gli elementi tipici che si repertano dopo la valutazione dei preparati biotici sono rappresentati da quadri tipici di danno anticorpo-mediato (55). Lo studio in microscopia ottica permette di evidenziare un ispessimento della membrana basale glomerulare, con coinvolgimento di tutti i glomeruli, in assenza di segni macroscopici di ipercellularità. La progressione del danno renale si manifesta, invece, con una sclerosi glomerulare e con alterazioni tubulo-interstiziali; è possibile anche il riscontro di infiltrati linfocitari; la matrice e il mesangio appaiono normali nella maggior parte dei casi. All'immunofluorescenza si possono osservare diffusi depositi sottoepiteliali di IgG e C3 a livello della membrana basale glomerulare e del mesangio; molto spesso le immunoglobuline dimostrate *in situ* mostrano lo stesso isotipo di quelle circolanti. Le tecniche di microscopia elettronica possono essere di grande utilità nello studio della GM all'esordio, in cui gli elementi patologici caratteristici sono non diagnosticabili con certezza con gli esami di microscopia ottica e di immunofluorescenza. La diagnosi differenziale fra le forme di GM primitive e secondarie a trapianto può essere posta grazie al supporto degli elementi dimostrabili dall'immunofluorescenza e dalla microscopia elettronica. Nella forma primitiva, la microscopia elettronica, infatti, consente di rilevare depositi elettrondensi esclusivamente a livello sottoepiteliale e intramembranoso, mentre, nelle forme secondarie, si ritrovano frequentemente depositi a livello mesangiale e/o sottoepiteliale, suggerendo l'ipotesi della presenza di immunocomplessi circolanti (56). Inoltre, un riscontro comune nelle forme secondarie è dato dalla presenza di depositi di IgG a livello della membrana basale tubulare, reperto raramente osservato nelle forme primitive.

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) La forma più frequente di glomerulonefrite post trapianto allogenico è:

- La glomerulonefrite con depositi mesangiali di IgA
- La glomerulonefrite membrano-proliferativa
- La glomerulonefrite membranosa
- La glomerulonefrite a lesioni minime
- Nessuna delle precedenti.

##### 5) L'ipotesi eziopatogenetica circa l'insorgenza di una glomerulopatia post trapianto allogenico più suggestiva è:

- L'attivazione del sistema immune del ricevente in seguito al riscontro in circolo di antigeni glomerulari del donatore
- L'attivazione dei linfociti T e B del donatore contro le strutture glomerulari del ricevente

- c. L'attivazione dei linfociti T e B del donatore e del ricevente contro le strutture glomerulari del ricevente danneggiate dal regime di condizionamento pre-trapianto
  - d. L'attivazione dei linfociti T e B del donatore e/o del ricevente contro le strutture glomerulari del ricevente danneggiate dal regime di condizionamento pre-trapianto
  - e. Nessuna delle precedenti.
- 6) In microscopia elettronica e all'immunofluorescenza, la GM secondaria post trapianto allogenico si differenzia da quella primitiva per:**
- a. Presenza di depositi a livello mesangiale
  - b. Presenza di depositi sottoepiteliali
  - c. Frequente presenza di IgG a livello della membrana basale tubulare
  - d. Presenza di depositi a livello mesangiale + presenza di depositi sottoepiteliali + frequente presenza di IgG a livello della membrana basale tubulare
  - e. Nessuna delle precedenti.

## GESTIONE CLINICA

Il trattamento della GM post trapianto allogenico si basa sull'impiego di farmaci in grado di "spegnere" o attenuare l'attivazione immunologica. È stato riportato l'uso di numerosi farmaci immunosoppressori (corticosteroidi, ciclosporina A, micofenolato mofetile, anticorpi monoclonali, ciclofosfamide, tacrolimus, chlorambucil, sirolimus e azatioprina), talvolta in combinazione nel trattamento dei casi refrattari (Tab. II), con tassi di remissione completa fino al 66%. Tuttavia, un terzo circa dei pazienti trattati con terapia immunosoppressiva tradizionale non solo non ha ottenuto la remissione dei segni nefrologici ma ha presentato una progressione del danno d'organo fino alle fasi dell'insufficienza renale terminale (Tabb. I e III). Tra i farmaci immunosoppressori tradizionali, il più noto e di più frequente utilizzo è rappresentato dal cortisone. Tuttavia, tale terapia non è attualmente raccomandata, almeno nelle forme primitive, se somministrata come unico farmaco immunosoppressore (57).

Il trattamento della GM secondaria a trapianto di CSE allogeniche è, quindi, ancora non ben chiarito, né sono disponibili Linee Guida dedicate alla gestione di questi pazienti.

Tale problematica è da ascrivere alla scarsità di dati epidemiologici e alla mancanza di studi controllati. Inoltre, non sono stati ancora sviluppati algoritmi terapeutici basati sulla presenza e sul peso di fattori predittivi noti di progressione verso l'insufficienza renale

**TABELLA II - AGENTI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DEI 59 PAZIENTI AFFETTI DA GM POST TRAPIANTO DI CSE ALLOGENICHE**

Agente	Pazienti trattati
Corticosteroidi	51
Ciclosporina A	33
Micofenolato Mofetile	13
Rituximab	7
Ciclofosfamide	3
Tacrolimus	2
Chlorambucil	2
Sirolimus	1
Azatioprina	1
Approccio conservativo	1

**TABELLA III - OUTCOME DEI 53 PAZIENTI AFFETTI DA GM POST TRAPIANTO DI CSE ALLOGENICHE**

Tipologia di risposta clinica	Pazienti
Risposta completa	34 (65%)
Risposta parziale	12 (22%)
Mancata risposta	7 (13%)
Totale	53 (100%)

terminale, quali il sesso maschile, l'età superiore ai 60 anni, un livello di creatinina sierica superiore a 1.5 mg/dL, la presenza di un danno tubulointerstiziale e i livelli di escrezione urinaria della  $\beta_2$  microglobulina (58, 59). In aggiunta, tale complicanza è stata considerata tendenzialmente benigna nei pazienti non trattati, come riportato da uno studio prospettico eseguito su 100 pazienti con GM diagnosticata con biopsia renale: il 65% di questi presentò una remissione spontanea e l'88% conservò una funzione renale nella norma (60).

Quindi, il trattamento della GM post trapianto allogenico si è avvalso di diversi schemi terapeutici, derivati in gran parte da quelli adottati per le forme primitive e spesso dettati dalla specifica esperienza del Centro. Attualmente, oltre ai farmaci tradizionali come gli agenti alchilanti, l'azatioprina, la ciclofosfamide e i glucocorticoidi, nuovi agenti come il micofenolato mofetile, l'ormone adrenocorticotropo e l'anticorpo monoclonale anti CD20, seppur in via sperimentale, sono stati introdotti per il trattamento dei casi resistenti (61) ai trattamenti convenzionali. Fra questi nuovi farmaci, l'anticorpo monoclonale anti CD20 (rituximab)

merita una menzione particolare (62, 63); questo agente immunoterapico è largamente impiegato in numerose patologie autoimmuni. Sono stati, infatti, riportati buoni risultati in seguito all'impiego del rituximab nel trattamento sia delle forme di GM primitiva (63) sia delle forme secondarie (38-63). Tuttavia, la mancanza di trial clinici controllati, legata forse anche allo scarso numero di pazienti affetti da GM, non consente di porre indicazioni universali né Linee Guida sul suo utilizzo nel trattamento di queste patologie, né, tantomeno, di considerarlo per la terapia di prima linea. Oltre al trattamento immunosoppressivo, altri aspetti clinici inerenti al controllo della pressione arteriosa e dell'iperlipemia, dello stato nutrizionale, del monitoraggio della proteinuria e della profilassi antitrombotica rivestono un ruolo critico nella gestione globale di questi pazienti, a prescindere dalla tipologia del danno glomerulare.

#### TEST DI VERIFICA

##### 7) Il trattamento della GM post trapianto di CSE allogeniche si basa su:

- Immunosoppressori
- Sartani
- Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
- Calcio antagonisti
- Solo cortisone.

##### 8) In caso di GM secondaria a trapianto refrattaria al trattamento con immunosoppressori tradizionali:

- Il paziente deve iniziare subito il trattamento sostitutivo dialitico
- Si deve mantenere solo il cortisone
- La patologia renale si risolve dopo l'esecuzione di un nuovo trapianto allogenico
- Si possono utilizzare nuovi agenti alternativi come terapia di salvataggio
- Nessuna delle precedenti.

##### 9) In caso di GM secondaria a trapianto allogenico:

- Non è necessario il controllo della pressione arteriosa né della dislipidemia e dell'ipercoagulabilità in quanto, in queste circostanze, non rappresentano fattori di rischio
- Bisogna trattare le varie complicanze secondarie alla sindrome nefrosica a prescindere dalla patologia sottostante
- La pressione arteriosa deve essere ben controllata in ogni forma di glomerulonefrite

- Bisogna trattare le varie complicanze secondarie alla sindrome nefrosica a prescindere dalla patologia sottostante + la pressione arteriosa deve essere ben controllata in ogni forma di glomerulonefrite
- Nessuna delle precedenti.

#### CONCLUSIONI

Nel corso del *follow-up* clinico dei pazienti sottoposti a trapianto di CSE allogeniche, la comparsa di una GVHD cronica dovrebbe mettere in allerta il curante per il possibile sviluppo di una complicanza renale nella forma di una GM secondaria. Questa patologia, nei due terzi dei casi, risponde con successo alla terapia immunosoppressiva. Nelle forme resistenti, invece, possono essere utilizzati farmaci alternativi, come l'anticorpo monoclonale rituximab, il quale è stato considerato efficace nell'indurre remissioni complete e prolungate nella gran parte dei pochi casi riportati in letteratura. Tuttavia, un suo più ampio utilizzo, visti l'elevato costo e le possibili reazioni avverse, non è raccomandabile, vista l'assenza di evidenze provenienti da studi controllati. Inoltre, per una più approfondita comprensione eziopatogenetica, un inquadramento nosologico esauritivo e l'identificazione dei fattori prognostici predittivi dell'evoluzione clinica della GM post trapianto di CSE allogeniche, potrebbe rivestire un ruolo prezioso l'istituzione di registri dedicati. Ulteriori studi policentrici, prospettici e controllati dovranno, infatti, migliorare il valore delle indicazioni a sottoporre a terapia immunosoppressiva solo i pazienti ritenuti più a rischio di sviluppare un'insufficienza renale terminale.

#### RIASSUNTO

*Le patologie renali secondarie al trapianto di cellule staminali allogeniche sembrano derivare da vari fattori eziopatogenetici. La malattia da donatore contro l'ospite (grafi-versus-host-disease, GVHD) in forma cronica rappresenta la complicanza più frequente in corso di trapianto allogenico. Sebbene il rene non sia considerato un organo bersaglio primario in corso di GVHD, il suo coinvolgimento è riscontrato nel 20-60% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico. La glomerulopatia membranosa (GM) è la forma di glomerulonefrite secondaria più comunemente diagnosticata in seguito a GVHD cronica. Riportiamo in questo lavoro una breve revisione della letteratura riguardo alla GM post trapianto allogenico.*

*Sono stati identificati i dati disponibili riguardo alla GM post trapianto allogenico attraverso il database MEDLINE (ultimo accesso 30 Gennaio 2012).*



Sono stati identificati 59 pazienti trapiantati con GM. La GM si è manifestata dopo un tempo medio di 17 mesi dal trapianto. Una forma di GVHD acuta o cronica era riscontrabile rispettivamente nel 68% e nell'86% dei casi di GM osservate nel decorso post trapianto di questi pazienti. I fattori di rischio individuati sono la GVHD cronica, l'interruzione del trattamento immunosoppressivo, la terapia di condizionamento non mieloablativa e l'impiego delle cellule staminali allogeniche ottenute da sangue periferico. Dei 53 pazienti per i quali erano disponibili i dati circa il decorso clinico a distanza, nel 65% si è avuta una remissione completa, nel 22% una remissione parziale e nel 13% una risposta inefficace. La GM post trapianto di cellule staminali allogeniche sembra essere collegata allo sviluppo di una GVHD cronica a sua volta secondaria alla sospensione della terapia immunosoppressiva. Le attuali terapie sono in grado di indurre una remissione efficace e sostenuta in due terzi dei pazienti.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto contributi economici per la preparazione dell'articolo.

#### FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Nessuna.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Miano M, Faraci M, Dini G, et al. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: S39-42.
2. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 125-33.
3. Reddy P, Johnson K, Uberti JP, et al. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 351-7.
4. Chan GS, Lam MF, Au WY, et al. Clinicopathologic analysis of renal biopsies after haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology* 2008; 13: 322-30.
5. Kusumi E, Kami M, Hara S, et al. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2008; 87: 225-30.
6. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kambay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008; 8: 2378-90.
7. Makker SP, Tramontano A. Idiopathic membranous nephropathy: an autoimmune disease. *Semin Nephrol* 2011; 31: 333-40.
8. Hiesse C, Goldschmidt E, Santelli G, Charpentier B, Machover D, Fries D. Membranous nephropathy in a bone marrow transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 188-91.
9. Müller GA, Müller CA, Markovic-Lipkowski J, et al. Membranous nephropathy after bone marrow transplantation in cyclosporin treatment. *Nephron* 1989; 51: 555-6.
10. Barbara JA, Thomas AC, Smith PS, Gillis D, Ho JO, Woodroffe AJ. Membranous nephropathy with graft-versus-host disease in a bone marrow transplant recipient. *Clin Nephrol* 1992; 37: 115-8.
11. Sato N, Kishi K, Yagisawa K, et al. Nephrotic syndrome in a bone marrow transplant recipient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 303-5.
12. Yorioka N, Taniguchi Y, Shimote K, et al. Membranous nephropathy with chronic graft-versus-host disease in a bone marrow transplant recipient. *Nephron* 1998; 80: 371-2.
13. Oliveira JS, Bahia D, Franco M, Balda C, Stella S, Kerbauy J. Nephrotic syndrome as a clinical manifestation of graft-versus-host disease (GVHD) in a marrow transplant recipient after cyclosporine withdrawal. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 99-101.
14. Nergizoglu G, Keven K, Ateş K, et al. Chronic graft-versus-host disease complicated by membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2461-3.
15. Ohsawa I, Ohi H, Fujita T, et al. Glomerular and extraglomerular immune complex deposits in a bone marrow transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: E3.
16. Lin J, Markowitz GS, Nicolaiades M, et al. Membranous glomerulopathy associated with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. Report of 2 cases and review of the literature. *Am J Nephrol* 2001; 21: 351-6.
17. Rossi L, Cardarelli F, Vampa ML, Buzio C, Olivetti G. Membranous glomerulonephritis after haematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Nephron* 2001; 88: 260-3.
18. Kim KW, Yoon CH, Kay CS, et al. Membranous nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with aplastic anemia: a case report. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 287-9.
19. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 505-11.
20. Miyazaki Y, Mori Y, Kishimoto N, et al. Membranous nephropathy associated with donor lymphocyte infusion following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003; 78: 262-5.
21. Bernis C, Camara R, Garcia Sánchez A, Martinez MA, Selgas R. Nephrotic syndrome in a bone marrow transplant recipient after cyclosporine withdrawal. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2457.
22. Lee GW, Lee JH, Kim SB, et al. Membranous glomerulopathy as a manifestation of chronic graft-versus-host-disease after non-myceloablative stem cell transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 901-4.
23. Tsutsumi C, Miyazaki Y, Fukushima T, et al. Membranous nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: re-

- port of 2 cases. *Int J Hematol* 2004; 79: 193-7.
24. Stevenson WS, Nankivell BJ, Hertzberg MS. Nephrotic syndrome after stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 141-4.
  25. Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, et al. Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of nonmyeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 131: 74-9.
  26. Perrotta S, Conte ML, La Manna A, et al. Membranous glomerulopathy in children given allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90 (Suppl.): ECR31.
  27. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, et al. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1087-92.
  28. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 685-94.
  29. Reddy P, Johnson K, Uberti JP, et al. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 351-7.
  30. Chan GS, Chim S, Fan YS, Chan KW. Focal segmental glomerulosclerosis after membranous glomerulonephritis in remission: temporal diversity of glomerulopathy after bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 2006; 37: 1607-10.
  31. Kemper MJ, GÜngör T, Halter J, Schanz U, Neuhaus TJ. Favorable long-term outcome of nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nephrol* 2007; 67: 5-11.
  32. Lam MF, Au WY, Tse KC, et al. Late onset membranous nephropathy complicating donor lymphocyte infusion for leukaemia relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007; 82: 327-8.
  33. Terrier B, Delmas Y, Hummel A, et al. Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: clinical presentation, outcome and pathogenic aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1369-76.
  34. Chang A, Hingorani S, Kowalewska J, et al. Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1014-23.
  35. Troxell ML, Pilapil M, Miklos DB, Higgins JP, Kambham N. Renal pathology in hematopoietic cell transplantation recipients. *Mod Pathol* 2008; 21: 396-406.
  36. Cupelli L, Niscola P, Tendas A, et al. Long term follow-up of a membranous glomerulopathy as late complication of chronic graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2008; 87: 449-50.
  37. Chan GS, Lam MF, Au WY, et al. Clinicopathologic analysis of renal biopsies after haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology* 2008; 13: 322-30.
  38. Vischini G, Cudillo L, Ferrannini M, Di Daniele N, Cerretti R, Arcese W. Rituximab in post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: a case report. *J Nephrol* 2009; 22: 160-3.
  39. Sakai K, Usui J, Kai H, et al. Secondary membranous glomerulonephritis associated with recipient residual lymphoma cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 174-8.
  40. Motoyama O, Uchino Y, Tokuyama M, Iitaka K, Ohara A. A boy with membranous nephropathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 508-11.
  41. Kaminska D, Bernat B, Vakulenko O, et al. Glomerular lesion and increased cytokine gene expression in renal tissue in patients with decompensated nephrotic syndrome due to chronic GvHD. *Ren Fail* 2010; 32: 510-4.
  42. Yamane T, Ichii M, Mori K, et al. [Membranous nephropathy with nephrotic syndrome developed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia]. *Rinsho Ketsueki* 2011; 52: 556-62.
  43. Nakashima H. Membranous nephropathy is developed under Th2 environment in chronic graft-versus-host disease. *Med Hypotheses* 2007; 69: 787-91.
  44. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, Storb R, McSweeney PA, Parikh CR. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 89-94.
  45. Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 658-63.
  46. Hess AD. Modulation of graft-versus-host disease: role of regulatory T lymphocytes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 13-21.
  47. Zhang C, Todorov I, Zhang Z, et al. Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. *Blood* 2006; 107: 2993-3001.
  48. Kapur R, Ebeling S, Hagenbeek A. B-cell involvement in chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2008; 93: 1702-11.
  49. Masuya M, Drake CJ, Fleming PA, et al. Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells. *Blood* 2003; 101: 2215-8.
  50. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, Sanders CJ, van den Tweel JG, Verdonck LF. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104: 2603-6.
  51. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006; 108: 756-62.
  52. Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD, et al. Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isohaemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 668-75.
  53. Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN). *J Nephrol* 2000; 13: S96-100.
  54. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 183-91.
  55. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Current position of electron microscopy in the diagnosis of glomerular diseases. *Pol J Pathol* 2007; 58: 87-92.
  56. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20: 268-87.
  57. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-7.
  58. Hofstra JM, Deegens JK, Willems HL, Wetzels JF. Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta-glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2546-51.
  59. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
  60. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Latest treatment strategies for membranous nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 3159-71.
  61. Ruggenenti P, Cravedi P, Sghirlanzoni MC, et al. Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1652-9.
  62. Ruggenenti P, Chiurchio C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-7.
  63. Rao SP. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem transplant. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 780-5.