

TACROLIMUS: COMPARSA O ATTORE PRINCIPALE NELLA SINDROME NEFROSICA STEROIDO-RESISTENTE DEI BAMBINI?



Dr. Luca Semeraro

Unità di Nefrologia e Dialisi
IRCCS Fondazione S. Maugeri
Pavia
e-mail: luca.semeraro@fsm.it

Nonostante la sindrome nefrosica steroido-resistente (SNSR) sia responsabile di una piccola frazione di tutti i casi di sindrome nefrosica pediatrica, essa contribuisce in modo rilevante alla malattia renale terminale (1). Il trattamento di questa condizione continua a rappresentare, pertanto, un'importante sfida clinica. Le varie opzioni terapeutiche a disposizione in questi anni includono steroide, ciclofosfamide, ciclosporina, micofenolato mofetile e ACE-inibitori. La ciclofosfamide (CTX) e la ciclosporina (CyA) consentono vari gradi di successo

ma il loro utilizzo è gravato da problemi quali lo sviluppo di infezioni sistemiche (CTX), la frequenza di ricadute dopo la sospensione, l'insorgenza di effetti collaterali cosmetici (ipertrofia gengivale, irsutismo) e/o la nefrotossicità (CyA). Il tacrolimus (Tac) è un immunosoppressore che esplica il proprio effetto legandosi all'immunofilina FK-506 binding protein 12. Il complesso Tac-FKBP 12 inibisce la calcineurina, una fosfatasi essenziale per l'attivazione del fattore nucleare delle cellule T attivate (NF-AT). NF-AT è un fattore di trascrizione essenziale per i geni di alcune citochine nelle cellule T (IL-2, IFN- γ). In uno studio pilota del 2008 Gulati et al. (2) dimostravano come il tacrolimus rappresentasse un'efficace modalità terapeutica in 19 bambini con SNSR, incluso un sottogruppo di pazienti non responsivi a ciclofosfamide e ciclosporina. Questi risultati erano confermati da uno studio osservazionale retrospettivo (3) che riportava una remissione completa con tacrolimus in 15 bambini con SNSR (durata mediana 120 giorni). Nove bambini potevano sospendere lo steroide mentre gli altri lo reducevano. Il 47% presentava ricadute, la maggior parte delle quali steroide-sensibili. In 2 bambini, biopsie sieriate dimostravano un aumento della fibrosi tubulo interstiziale e dell'espressione di TGF- β dopo circa 24 mesi di trattamento. Questi bambini erano più giovani e presentavano trough levels di Tac più alti, ma non vi era una significativa associazione tra esposizione a tacrolimus e alterazioni istologiche. L'efficacia a lungo termine del tacrolimus veniva anche valutata in un altro lavoro condotto su 19 bambini con SNSR (10 FSGS, 4 C1q nephropathy, 2 MN, 1 MCD, 1 MPG, 1 IgAN) (4). Dopo un follow-up medio di 55 mesi si osservava una remissione completa nel 58% dei pazienti, una remissione parziale nel 32% e una non risposta nel 9%. Tra i bambini con FSGS la percentuale in remissione sostenuta era del 50%, mentre il 40% progrediva verso la malattia renale terminale. Gli Autori concludevano che tacrolimus poteva rappresentare una valida opzione terapeutica ma le ricadute e la progressione verso ESRD suggerivano comunque un attento monitoraggio di tali pazienti. Che il tacrolimus possa avere un ruolo nel trattamento dei bambini con SNSR è stato comunque confermato da un recente trial multicentrico, randomizzato e controllato (5). Sono stati valutati 131 bambini (età: 2-16 anni) con SNSR (istologia: GN a lesioni minime, FSGS e GN mesangioproliferativa). I pazienti con SNSR presentavano (spot urine) un rapporto proteinuria/creatininuria >2 ovvero proteinuria 3+/4+ al dipstick. Essi sono stati randomizzati a ricevere tacrolimus (0.12 \pm 0.03 mg/Kg/die) per 12 mesi o boli di ciclofosfamide (554.1 \pm 98.2 mg/m²/dose) per 6 mesi, entrambi in associazione a uguali dosi di metilprednisolone (0.5 mg/Kg a giorni alterni) per 12 mesi. Le remissioni parziali e complete (outcome primari a 6 mesi) erano significativamente più alte nei bambini trattati con Tac rispetto a CTX (Hazard Ratio 2.64). La remissione completa era significativamente più alta con Tac (52.4%) rispetto a CTX (14.8%). Anche l'outcome secondario a 12 mesi (remissione sostenuta o recidiva di sindrome nefrosica steroide-sensibile) era maggiore nei bambini trattati con Tac laddove, nel gruppo con CTX, si registrava una più alta interruzione del trattamento, principalmente a seguito di infezioni sistemiche. In sintesi, gli Autori dimostrano come l'associazione tacrolimus steroide sia efficace, sicura e da preferire alla ciclofosfamide come terapia iniziale nei pazienti con SNSR.

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

BIBLIOGRAFIA

1. McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2001; 31: 280-307.
2. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 910-3.
3. Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1517-23.
4. Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1117-24.
5. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; doi: 10.1038/ki.2012.238.