

# AFERESI TERAPEUTICA NELLA SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA

**Luigi Moriconi**

Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale degli Infermi, San Miniato, Azienda USL 11, Empoli

## Therapeutic apheresis in idiopathic nephrotic syndrome

*Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is characterized by diffuse foot process effacement on electron microscopy and minimal changes (called minimal-change nephropathy [MCN]), focal segmental glomerular sclerosis (FSGS), or the mesangial variant with proliferation on light microscopy. No evidence of immune deposits is seen. MCN is the most common form of INS in children and is sensitive to corticosteroid therapy in 90% of cases. FSGS accounts for 20-30% of biopsy-proven glomerulopathies in adult patients. Fifty percent of drug-resistant patients develop terminal renal failure in 6-8 years. Moreover, FSGS reappears in 15-50% of cases after the first transplant and in a higher percentage after the second graft. Genetic forms of INS, with mutation of the NPHS1 and NPHS2 genes encoding nephrin and podocin, are mostly steroid resistant and very rarely recur in the transplant. On the basis of any clinical pattern they are indistinguishable from idiopathic forms. Sera from patients with FSGS may contain some proteinuric or permeability factors (PFs), which have been partially identified and are predictive of recurrence in kidney grafts. Removal of PFs by means of plasmapheresis or plasma immunoadsorption by protein A or LDL apheresis has been associated with proteinuria reduction in cases of FSGS both of native and transplanted kidneys, in small series or cohort studies described by many authors. In this review of the main studies we will analyze the results of the apheretic treatments and the role of some clinical, serological and histological parameters in determining the outcome of patients.*

Conflict of interest: None

Financial support: The author received no financial support for the preparation of this article.

## KEY WORDS:

FSGS,  
Immunoadsorption,  
PFs,  
Plasmapheresis,  
Proteinuria

## PAROLE CHIAVE:

FSGS,  
Immunoadsorbimento,  
PFs,  
Plasmaferesi,  
Proteinuria

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Luigi Moriconi  
U.O.C. Nefrologia e Dialisi,  
Ospedale degli Infermi  
Piazza XX Settembre  
56027 San Miniato (PI)  
e-mail: l.moriconi@usl11.tos.it

## DEFINIZIONE E PATOGENESI

La dizione sindrome nefrosica idiopatica (indicata comunemente con l'acronimo inglese INS, *Idiopathic Nephrotic Syndrome*) fa riferimento a due malattie: la Glomerulopatia a lesioni Glomerulari Minime (*Minimal Change Nephropathy*, MCN) e la Glomerulosclerosi Focale Segmentale (*Focal Segmental Glomerular Sclerosis*, FSGS). La classificazione delle nefropatie glomerulari primitive comprende, oltre alle due sopraindicate, anche la Glomerulonefrite acuta post infettiva,

Mesangiale a depositi di IgA, Membrano-proliferativa e Membranosa e alcune forme rare (glomerulonefrite a membrane sottili, a depositi IgM o C1q. fibrillare/immunotattoidi); tra le forme con *crescents* solo quelle negative per anti GBM e per ANCA dovrebbero essere considerate primitive. Tutte queste glomerulonefriti sono associate più o meno frequentemente alla sindrome nefrosica, ma la definizione "idiopatica" viene riservata solo alla MCN e alla FSGS. Se queste due patologie siano da considerare come un'unica entità in fasi diverse di evoluzione o, comunque, come due entità, due "fenotipi", per intenderci, correlati nella

patogenesi, oppure se siano due malattie distinte è un argomento controverso. Anche se manca la prova certa, gli indizi a favore di una patogenesi comune sono numerosi: le due malattie sono caratterizzate, dal punto vista istologico, da un'alterazione dei podociti con fusione dei pedicelli alla ME e dall'assenza di depositi glomerulari di Ig e complemento con un *pattern* che consenta di identificare una classica patogenesi immunitaria da anticorpi o immunocomplessi circolanti. Viceversa, in tutte e due le condizioni, sarebbero presenti alterazioni dei linfociti T che indurrebbero la produzione di piccole proteine circolanti (fattori di permeabilità glomerulare) capaci di provocare la proteinuria. Inoltre, una percentuale di casi di FSGS e di MCN è familiare, legata a una mutazione dei geni NPHS1 e NPHS2 che codificano la sintesi di Nefrina e di Podocina. In biopsie seriate è stato osservato un "passaggio" da MCN a FSGS, anche se, in questi casi, si potrebbe dubitare che la prima diagnosi sia stata indotta dalla difficoltà di reperire, in un campione biopsico non abbondante, la lesione segmentale che avrebbe consentito una diagnosi diversa.

In ogni caso, la presenza di INS impone un trattamento intensivo per indurre la remissione, perché la proteinuria elevata condiziona la sopravvivenza della funzione renale.

La comparsa di insufficienza renale terminale avviene nel 50% dei casi dopo 6-8 anni, se la proteinuria è in *range* nefrosico (>3.5 g/24 h) e in meno del 15% dei casi con proteinuria non nefrosica dopo 10 anni. Da un esame globale delle statistiche si ricava che la FSGS ricorre nel rene trapiantato con una frequenza prossima al 40% e che, nella metà dei casi, porta alla perdita della funzione renale. La recidiva in un eventuale secondo trapianto è più frequente (1, 2). Come ho già ricordato, studi iniziati negli anni '70 e proseguiti nei decenni successivi (3, 4) hanno dimostrato la presenza di fattori plasmatici definiti "proteinurici" o "di permeabilità" (*permeability factors*, PFs) nei pazienti con FSGS, ma soltanto negli ultimi 10 anni questi fattori sono stati progressivamente isolati e definiti come piccole proteine. A oggi, le loro esatte caratteristiche chimico-fisiche e il loro comportamento biologico sono ancora in corso di definitivo riconoscimento, come pure manca ancora un'esatta conoscenza della prevalenza relativa di questi fattori nei pazienti con FSGS dei reni nativi o del rene trapiantato. Comunque, la presenza dei PFs nel siero dei pazienti candidati al trapianto è ritenuta con buona approssimazione predittiva di recidiva e sono stati proposti schemi di trattamento con metodiche aferetiche per prevenire la recidiva di FSGS nel rene trapiantato (5).

## INDICAZIONI AL TRATTAMENTO AFERETICO

L'afesi terapeutica è stata impiegata nelle forme di INS nel rene nativo e, soprattutto, nella FSGS recidivante nel rene trapiantato, sia come trattamento di patologia in atto, sia come prevenzione della recidiva prima del trapianto.

Il trattamento della INS prevede, in prima istanza, l'uso di corticosteroidi e di immunosoppressori secondo il seguente schema:

corticosteroidi: costituiscono il farmaco di prima scelta per la INS nei bambini con risultati favorevoli nella maggioranza dei casi;

costituiscono la prima scelta anche nella INS dell'adulto, con risultati inferiori e cicli di terapia più prolungati;

agenti alchilanti: ciclofosfamide e chlorambucil: efficacia simile. Maggiori esperienze con ciclofosfamide orale; associazione con steroidi superiore agli steroidi in monoterapia, remissioni più prolungate;

inibitori della calcineurina: grande esperienza con ciclosporina che ha dalla sua *trials* controllati e la maggiore evidenza di efficacia. Il tacrolimus ha buoni risultati in piccoli *trials*

micofenolato mofetile: inibitore della sintesi di purine: nell'adulto pochi studi, con *case reports* o *case series*, incoraggianti ma, per adesso, non confrontabili con le evidenze degli altri farmaci.

La letteratura riporta che il 50-70% dei casi trattati va incontro a remissione totale (proteinuria <0.3 gr/die) o parziale (proteinuria fra 0.3 e 3 gr/die). La riduzione del 50% della proteinuria iniziale è comunque considerata un fattore prognostico favorevole. In alcuni casi, si verifica il fenomeno della steroido dipendenza, che si caratterizza per la comparsa di recidive multiple nella fase di riduzione graduale dello steroide o 15-30 gg dopo la sospensione. Nei casi non *responders* alla terapia farmacologica o in quelli steroido dipendenti si colloca l'indicazione al trattamento aferetico. Va detto che si ritiene comunemente che le forme ereditarie siano farmaco-resistenti e che non tendano a recidivare nel rene trapiantato, ma nessuna di queste due asserzioni è completamente vera: vi sono, infatti, alcune forme caratterizzate dalla mutazione del gene NPHS2 che possono recidivare nel trapianto (6) e che presentano PFs circolanti (7), e le forme eterozigoti di mutazione di NPHS1 e NPHS2 possono essere *responders* alla terapia (8).

## REVISIONE DEI PRINCIPALI STUDI SU PLASMAFERESI E IMMUNOADSORBIMENTO

Dal 1992 fino ai primi anni 2000 sono stati pubblicati alcuni importanti studi che hanno evidenziato l'efficacia dell'afèresi terapeutica sia come plasmaferesi convenzionale, scambio plasmatico o *plasma exchange*, a cui farò riferimento come PE, sia come trattamento del plasma, mediante Immunoadsorbimento con la Proteina A (*immuno adsorption*, IA). Mary Artero (9), nel 1992, descriveva l'induzione di remissione in 25 casi di FSGS recidivante nel rene trapiantato, aggiungendo PE alla terapia immunosoppressiva, e ipotizzava il ruolo di fattori proteinurici circolanti. Due anni dopo, Jacques Dantal e altri del gruppo di Nantes (10) pubblicavano un confronto di efficacia nella riduzione della proteinuria in pazienti trapiantati, fra il trattamento con PE e IA; i risultati mostravano una remissione con le due metodiche, migliore con IA, con una tendenza alla risalita della proteinuria entro due settimane dalla sospensione. Nel 1996, Virginia Savin et al., in un importante studio pubblicato sul NEJM (11) dimostrava che PFs circolanti si associavano frequentemente alla recidiva di FSGS. Questi fattori erano misurati con un test di permeabilità e identificati come proteine di peso molecolare intorno a 50 kDa; la loro rimozione mediante PE si associava alla remissione della proteinuria. Nel 1998, Haas (12) pubblicava su NDT una casistica di 8 pazienti, 5 con FSGS nei reni nativi e 3 con recidiva nel trapianto, tutti trattati con IA. 4 ottenevano una riduzione di oltre il 50% della proteinuria, tutti con positività del test di permeabilità glomerulare. Nel 1999, un importante studio multicentrico che ho già ricordato (5) evidenziava come, in una casistica di 25 bambini con recidiva di FSGS nel trapianto, la presenza di fattore circolante di permeabilità aveva un valore predittivo di recidiva e che il trattamento con PE associato a terapia con ciclofosfamide induceva la remissione nella maggioranza dei casi. Nel 2001, il nostro gruppo di Pisa pubblicava i risultati del trattamento di 7 pazienti con FSGS dei reni nativi e del rene trapiantato (13) integrata in anni successivi, fino a un totale di 10 casi: 7 con malattia dei reni nativi e 3 con recidiva nel rene trapiantato, 7 trattati con IA e 3 con PE. 2 su 3 casi con recidiva e 3 su 7 con FSGS dei reni nativi ottenevano la remissione. Il ciclo di terapia aferetica era costante nei pazienti trattati, sulla base di un protocollo terapeutico da noi adottato regolarmente e proposto nel 2000, a cura del Gruppo di Studio per l'Aferesi Terapeutica in Nefrologia della SIN (11), protocollo che prevede 10 sedute in 4 settimane e poi un percorso di graduale riduzione se i risultati del primo periodo intensivo sono soddisfacenti. Il trattamento era, comunque, efficace sui livelli di PFs, ma la riduzione di questi fattori si as-

sociava o no alla remissione (Figg. 1-3).

Come si vede, i livelli di PFs circolanti si normalizzano sempre e compaiono nell'eluato della colonna di prot. A, ma la remissione della proteinuria e il miglioramento della funzione renale possono associarsi o no alla normalizzazione dei PFs. Gli Autori concludono che la prognosi del risultato dell'afèresi dipende da alcune variabili, fra cui particolarmente rilevanti:

- 1 - presenza di PFs circolanti
- 2 - prevalenza di lesioni suscettibili di regressione nello score istologico renale
- 3 - adeguatezza dell'afèresi (volume di plasma, numero di sedute)
- 4 - mantenimento della terapia immunosoppressiva durante il ciclo aferetico.

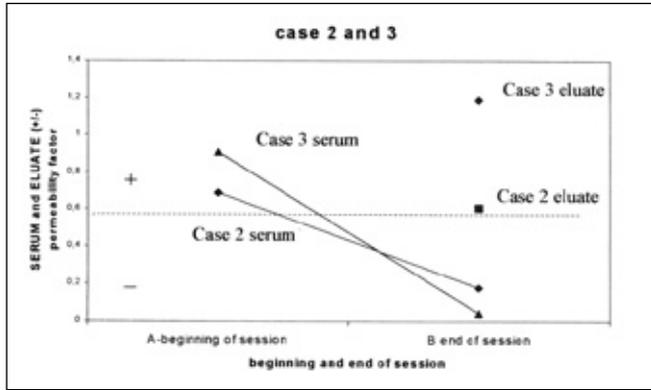
Il meccanismo d'azione dell'afèresi terapeutica nella INS non è semplicemente riferibile a un'azione immunosoppressiva classica (rimozione di anticorpi, immunocomplessi, mediatori della flogosi), anche perché, come già osservato, in questa malattia non si evidenzia una classica patogenesi da deposizione di proteine con competenza immunologica nei glomeruli e i PFs non sono anticorpi. Il meccanismo d'azione del trattamento aferetico non è completamente chiarito e alcuni Autori, in uno studio pubblicato sul JASN nel 1999 (15) hanno ipotizzato un effetto antiproteinurico dell'IA dovuto alla rimozione di soluti che alterano la permeabilità o l'emodinamica del glomerulo, definendolo "aspecifico", in quanto rilevato in nefropatie di varia eziologia e patogenesi.

Gli Autori descrivono la riduzione della proteinuria in corso di IA in 9 pazienti, 4 con GN Membranosa, uno con Nefropatia diabetica, 2 con IgA Nephropathy e 2 con Amiloidosi.

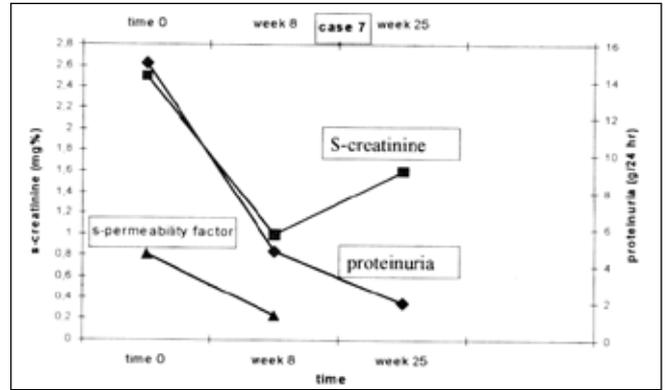
La proteinuria scendeva al di sotto del range nefrosico (3.5 g/die) in 5 casi e subiva una riduzione superiore al 50% negli altri casi.

La concezione che una tecnica di rimozione abbia un effetto aspecifico di riduzione della proteinuria è interessante perché noi conosciamo già un effetto aspecifico antiproteinurico di una classe di farmaci, inibitori della calcineurina, a cui viene riconosciuta una grande efficacia antiproteinurica legata sia all'immunodepressione, ma legata anche all'azione enzimatica di inibizione della defosforilazione della sinaptopodina, che ha come effetto la stabilizzazione del citoscheletro del podocita (16).

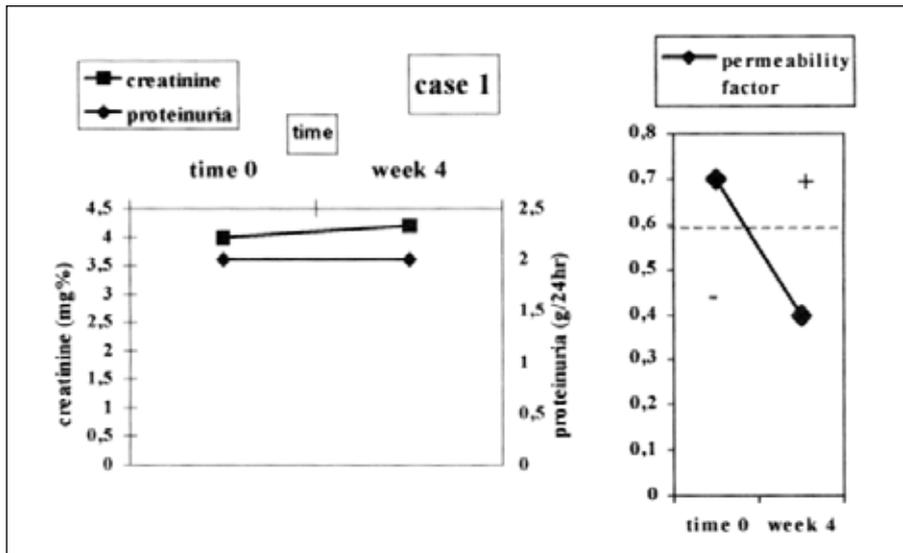
Per una valutazione complessiva dell'efficacia delle tecniche di PE e IA nel trattamento della INS, è particolarmente importante la review pubblicata nel Gennaio 2010 da Claudio Ponticelli (6). Questo studio focalizza i fattori di rischio per la recidiva nel rene trapiantato, la patogenesi con riguardo anche alla presenza di PFs, i rapporti con la mutazione del gene NPHS2, il trattamento farmacologico e la possibile efficacia dei



**Fig. 1** - Comportamento del fattore di permeabilità prima di una singola sessione di IA e dopo in due pazienti: in ambedue i casi si normalizza nel siero e compare nell'eluato delle colonne. Tratto con permesso da: *Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach*. Moriconi L, et al. *Renal Failure* 2001; 23: 533-41.



**Fig. 2** - Follow-up di un paziente con remissione indotta da IA: riduzione di proteinuria, fattore di permeabilità, creatininemia. La biopsia renale mostrava una prevalenza simile di lesioni suscettibili di regressione e lesioni croniche. Tratto con permesso da: *Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach*. Moriconi L, et al. *Renal Failure* 2001; 23: 533-41.



**Fig. 3** - Paziente non responder in termini di funzione renale e proteinuria al ciclo di IA, nonostante la normalizzazione dei livelli sierici di PFs. Caso con recidiva di FSGS associata a rigetto cronico in trapianto. Tratto con permesso da: *Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach*. Moriconi L, et al. *Renal Failure* 2001; 23: 533-41.

trattamenti aferetici.

Un'ipotesi è che i fattori di permeabilità potrebbero alterare o ridurre l'espressione di Nefrina e Podocina e compromettere, così, la struttura dello *slit diaphragm*.

Viene fatta una breve metanalisi di 12 studi condotti su una casistica pediatrica e di 10 su pazienti adulti, riguardanti l'associazione di plasmaferesi e immunoadsorbimento con i farmaci tradizionali. La casistica era composta da 70 bambini nei 12 studi e da 77 adulti nei 10 studi analizzati. I risultati mostrano che 49 bambini (70%) e 49 adulti (63%) ottenevano una remissione della FSGS recidiva nel trapianto.

## LA LDL AFERESI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA

L'altra metodica che compare in letteratura con una notevole mole di studi riferiti al trattamento della INS, è la LDL Aferesi (LDL-A), e la metodica maggiormente impiegata è la plasma separazione seguita da adsorbimento su colonne di Destrano Solfato. Gli Autori più impegnati in questa attività sono giapponesi. Il primo studio importante è pubblicato da Muso E, della scuola di medicina dell'Università di Kyoto, nel 2001 (17). In questo studio, gli Autori esaminano gli effetti dell'aggiunta della LDL-A in 17 casi con ipercolesterolemia e FSGS alla terapia steroidea, confrontati con 10 casi simili, trattati con la sola terapia steroidea. I risultati

mostrano che il gruppo con terapia combinata ottiene una remissione della proteinuria in un tempo significativamente inferiore rispetto al gruppo in monoterapia steroidea. Questo effetto antiproteinurico è associato a una altrettanto rapida normalizzazione della lipemia nel gruppo con terapia combinata.

Lo stesso gruppo di Autori (18) pubblica alcuni anni dopo uno studio multicentrico retrospettivo sull'*outcome* a 5 anni di 41 pazienti, una parte dei quali era stata descritta nel precedente studio con i risultati a breve. Tutti trattati con LDL-A e prednisone.

A 2 anni e a 5 anni il 62% e l'87% dei casi era in remissione completa o parziale.

Secondo gli Autori, fattori determinanti del risultato positivo sono: la precocità del trattamento aferetico dopo la comparsa della sindrome nefrosica e la drastica riduzione dei livelli del colesterolo.

Un altro gruppo giapponese del dipartimento di nefrologia pediatrica di Tokio ha pubblicato, nel 2003, sull'*AJKD* (19), uno studio in cui viene esaminato l'*outcome* clinico di 11 bambini con FSGS farmaco-resistente, trattati con un primo ciclo di LDL-A in monoterapia e, successivamente, con un secondo ciclo di LDL-A in associazione con prednisone. Mentre la sola LDL-A non ottiene una remissione della proteinuria pur ottenendo la riduzione della lipemia, durante il secondo ciclo viene ottenuta la remissione della proteinuria nella maggioranza dei casi.

Non è possibile trarre conclusioni sicure da questi studi sull'efficacia della LDL-A, anche perché si tratta di casistiche di FSGS nei reni nativi, che sono forme meno omogenee di quelle recidive nel trapianto e con patogenesi che può essere multifattoriale. Tuttavia, è interessante rilevare che, comunque, l'effetto antiproteinurico non sembra direttamente collegato alla normalizzazione dei lipidi plasmatici che si verifica in ogni caso. Inoltre, la LDL-A sembra non essere efficace in monoterapia, ma associata allo steroide, in forme già definite steroido-resistenti, come se la rimozione dei soluti (lipoproteine, ma anche altri soluti) rendesse i pazienti sensibili alla terapia farmacologica. Non vi è alcuna certezza che l'effetto della LDL-A, in senso patogenetico, sia assimilabile a quello dell'immunoassorbimento con prot. A. E. Muso et al., in uno studio multicentrico non ancora pubblicato, che ha coinvolto una casistica di INS confrontata con pazienti con IgA *nephropathy* e volontari sani, ha ipotizzato che la LDL-A restauri la capacità di cellule fagocitiche del sangue di produrre IFN- $\gamma$  e che questa azione sia legata alla riduzione della proteinuria.

## CONCLUSIONI

La sindrome nefrosica idiopatica, nei reni nativi, non è un'entità unica ben definita, ma riconosce una pato-

genesi multifattoriale, con incidenza e prevalenza rara nella popolazione e con storia naturale diversa nei bambini e negli adulti, complicata dalla percentuale riferibile a una mutazione genetica. Le forme che recidivano nel trapianto sono una casistica più definita e omogenea, anche se inesorabilmente costituita da piccoli numeri. Per questi motivi, ancora non sono disponibili studi prospettici randomizzati e controllati sull'efficacia terapeutica di tecniche di aferesi, anch'esse di tipo diverso (PE, IA, LDL-A e altro), con possibili effetti di rimozione e di immunomodulazione diversi. È, ormai, generalmente riconosciuto che il meccanismo comune della proteinuria e della progressione del danno renale è l'alterazione di proteine che determinano la corretta struttura del podocita. Sono presenti in letteratura molti studi fortemente indicativi di efficacia antiproteinurica anche in forme farmaco-resistenti di INS, nei reni nativi e, soprattutto, nei reni trapiantati, dell'uso di tecniche aferetiche massive o selettive. Soprattutto nel trapianto renale in soggetti affetti precedentemente da FSGS, il trattamento preventivo con aferesi può contribuire a ridurre l'incidenza della recidiva. Inoltre, l'instaurazione precoce dell'aferesi in caso di insorgenza di proteinuria indice di recidiva contribuisce a indurre la remissione. Come fa notare la *review* di Ponticelli (6), presi nel loro insieme questi risultati sono assai incoraggianti, ma le casistiche sono, in genere, piccole, senza gruppo di controllo e presentate e seguite nel *follow-up* con modalità diverse e con associazioni farmacologiche diverse. Inoltre, alcuni casi *responders* alla rimozione di plasma o frazioni, divengono "aferesi dipendenti" e la proteinuria tende a recidivare quando i trattamenti vengono rarefatti o sospesi. Una valutazione più attendibile di questi trattamenti richiede che i centri di nefrologia ne implementino l'utilizzo, costruendo studi multicentrici prospettici anche in un contesto multidisciplinare (centri trasfusionali, pediatria, centri trapianto), cercando di omogeneizzare per quanto possibile le casistiche e i trattamenti. Inoltre, una valutazione significativa dell'effetto terapeutico deve essere associata a una parallela ricerca in laboratorio mirata a identificare le possibili correlazioni fra le terapie adottate e le variazioni dei fattori biologici ritenuti coinvolti nel danno renale.

## RIASSUNTO

*Sindrome Nefrosica Idiopatica (INS) è una definizione attribuita a glomerulopatie caratterizzate dalla fusione dei podociti alla microscopia elettronica senza l'evidenza di processi immunitari o flogistici alla microscopia ottica e alla immunofluorescenza (Minimal Change Nephropathy [MCN]), Glomerulosclerosi Focale Seg-*

mentale (FSGS) con la variante proliferativa mesangiale. La MCN è la sindrome nefrosica più frequente nei bambini ed è sensibile alla terapia steroidea nel 90% dei casi. La FSGS si riscontra nel 20-30% delle biopsie renali di adulti con proteinuria elevata e l'insufficienza renale terminale compare dopo 6-8 anni nel 50% dei casi farmaco-resistenti. La recidiva di FSGS nel rene trapiantato avviene nel 15-50% dei casi e nei ritrapianti è molto più frequente. Esistono forme genetiche di INS, particolarmente FSGS, caratterizzate dalla mutazione dei geni che codificano la sintesi della Nefrina (NPHS1) e della Podocina (NPHS2), in gran parte farmaco-resistenti, indistinguibili, sul piano clinico, dalla forma idiopatica e che recidivano in misura molto minore nel trapianto. Fattori definiti "proteinurici" o "di permeabilità" (PFs) possono essere presenti nel siero di pazienti affetti da INS e sono predittivi di recidiva nel trapianto. La presenza di questi fattori circolanti proteinurici ha indotto all'uso di tecniche di rimozione di plasma o frazioni plasmatiche (plasmaferesi convenzionale, Immunoassorbimento, LDL-Aferesi)

che sono state applicate in piccole casistiche di soggetti farmaco-resistenti. Questa revisione degli studi principali sull'uso di tecniche aferetiche nella INS si propone di valutare i risultati del trattamento sulla proteinuria e sul danno renale, in reni nativi e trapiantati e le variabili cliniche, sierologiche e istopatologiche che influenzano l'outcome.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore non ha ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Korbet SM, Schwarz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23, 6: 773-83.
2. Tarantino A, Banfi G. Complicazioni renali del trapianto-glomerulosclerosi focale e segmentaria. In: Ponticelli C, ed. *Il trapianto renale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1995; 146-8.
3. Hoyer JR, Raij L, Vernier RL, Simmons RL, Najarian JS, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972; 2: 343-8.
4. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cells hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.
5. Dall'Amico R, Ghiggeri GM, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-55.
6. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 25-31.
7. Carraro M, Caridi G, Bruschi M, et al. Serum Glomerular Permeability Activity in Patients with Podocin Mutations (NPHS2) and Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1946-52.
8. Caridi G, Gigante M, Ravani P, et al. Clinical features and long-term outcome of nephrotic syndrome associated with heterozygous NPHS1 and NPHS2 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (6): 1065-72.
9. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992; 92: 375-83.
10. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *New Eng J Med* 1994; 330: 7-14.
11. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *New Eng J Med* 1996; 334: 878-83.
12. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, et al. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2013-6.
13. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, et al. Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail* 2001; 23 (3-4): 533-41.
14. Moriconi L, Passalacqua S, Pretagostini R, et al. Apheresis in primary focal segmental glomerulosclerosis of native and transplanted kidneys: a therapeutic protocol. *J Nephrol* 2000; 13 (5): 347-51.
15. Esnault VLM, Besnier D, Testa A, et al. Effect of Protein A Immunoabsorption in Nephrotic Syndrome of Various Etiologies. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2014-7.
16. Mathieson PW. Proteinuria and immunity – An overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2492-4.
17. Muso E, Mune M, Fujii Y, et al. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001; 98 (4): 408-15.
18. Muso E, Mune M, Yorioka N, et al. Beneficial effects of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007; 67 (6): 341-4.
19. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, et al. A combined low density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kid Dis* 2003; 42 (6): 1121-30.