

## Nefrologia pediatrica

# Terapia della sindrome nefrosica idiopatica: presente e futuro

Andrea Pasini  
Elena Monti  
Giovanni Montini

Programma di Nefrologia  
e Dialisi Pediatrica,  
Azienda Ospedaliero  
Universitaria Sant'Orsola-  
Malpighi, Bologna

Gli steroidi rappresentano da sempre la terapia elettiva della sindrome nefrosica idiopatica (SNI), ma le dosi ottimali da utilizzare per il trattamento del primo episodio e delle ricadute, che avvengono nell'80% dei soggetti malati, non sono ancora definite. In Italia, uno studio recente ha evidenziato un'estrema disomogeneità di trattamento, all'esordio, più evidente nei centri pediatrici (60%) rispetto a quelli di nefrologia pediatrica. Non esistono linee guida internazionali uniformemente condivise; anche le recenti raccomandazioni KDIGO (2012) non hanno risolto alcune aree di controversia e d'incertezza (durata del trattamento steroideo, definizione di steroide-resistenza e scelta degli immunosoppressori di seconda linea). Studi in corso sull'identificazione di indicatori precoci di cortico-dipendenza (tempo di risposta agli steroidi, età all'esordio) e studi di farmacogenetica sui recettori dei glucocorticoidi permetteranno di adottare terapie immunosoppressive "personalizzate", allo scopo di ridurre la dose totale di steroide e i conseguenti effetti collaterali. L'uso del rituximab nei pazienti corticodipendenti che richiedono una significativa immunosoppressione ha dato ottimi risultati, ma necessita di studi a lungo termine. L'ofatumumab è invece il farmaco più interessante nel trattamento dei soggetti corticoresistenti non affetti da forme genetiche.

Il nostro contributo si focalizzerà quindi sui dati più recenti della letteratura, con l'intento di fornire informazioni utili per un approccio terapeutico razionale e condiviso a questa patologia e per una valutazione critica delle linee di ricerca attualmente in atto.

## Riassunto

*Steroids have always been the therapy of choice for idiopathic nephrotic syndrome (INS), yet optimal doses for first episodes and relapses (80% subjects) remain undetermined. In Italy, a recent study has highlighted an alarming lack of homogeneity in INS treatment regimens at onset, which is more evident in pediatric units compared to pediatric nephrology units. Incongruences can also be seen internationally as although numerous guidelines exist, they are contradictory. The 2012 KDIGO recommendations failed to resolve several controversial issues (duration of steroid treatment for first episodes/relapses, definition of steroid resistance, choice of second-line immunosuppressive drugs), which influence INS-related complications. Possibly, the identification of early indicators of steroid dependence (total steroid dose, response to treatment time, age of onset) and pharmacogenetic studies on glucocorticoid receptors (showing that clinical response and side effects may not be exclusively dose-related, rather they also depend on an increased constitutional sensitivity or resistance) will eventually lead to tailored regimens. The use of rituximab in steroid-dependent subjects requiring powerful immunosuppressive treatment has given excellent results, however longer follow-up is needed to confirm them. Ofatumumab, however, offers a more interesting treatment option for steroid-resistant subjects not affected by genetic forms of the disease. Our contribution will therefore focus on the most recently published data, with the intention of providing useful information regarding a rational and shared therapeutic approach for this disease and for a critical evaluation of the current lines of research.*

## Summary

## Abbreviazioni

CD: corticodipendenti  
 CNIs: inibitori delle calcineurine  
 CR: corticoresistenti  
 FR: frequenti recidive  
 GSSF: glomerulosclerosi segmentaria focale  
 IS: immunosoppressori  
 ISKDC: *International Study of Kidney Disease in Children*  
 KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*  
 PDN: prednisone  
 RCTs: studi randomizzati controllati (*randomized controlled trials*)  
 RR: rare recidive  
 SNI: sindrome nefrosica idiopatica

## Metodologia della ricerca effettuata

La ricerca degli articoli rilevanti degli ultimi 5 anni è stata condotta sul motore di ricerca PubMed, utilizzando come parole chiave: *Idiopathic nephrotic syndrome, steroid regimen, immunosuppressive drugs, rituximab, steroid dependent, steroid resistant, ofatumumab*. Sono stati inclusi solo articoli in lingua inglese. Sono stati inoltre considerati altri articoli rilevanti pubblicati negli anni precedenti a conoscenza degli autori e altri ricavati dalla bibliografia delle pubblicazioni tratte da PubMed.

## Introduzione

La sindrome nefrosica idiopatica (SNI) è una malattia rara (2-7 casi/anno/100.000 soggetti di età 0-14 anni), caratterizzata da proteinuria elevata, ipoalbuminemia ed edemi. Presenta una eziopatogenesi multifattoriale, su base immunologica, coinvolgente i linfociti T e B, l'immunità innata (*toll like receptors*) e modificazioni epigenetiche (Elie et al., 2012). Le forme corticoresistenti (CR) presentano alterazioni delle proteine del citoscheletro podocitario e/o fattori circolanti che interagiscono con la membrana basale glomerulare (Sinha e Bagga, 2012). L'età media all'esordio è 3-4 anni, con il 90% dei casi < 7 anni. È solitamente idiopatica, però esistono forme congenite (esordio <6 mesi di vita) o secondarie a patologie sistemiche e glomerulo nefriti (Tab. I). Solitamente si associa a un quadro istologico di lesioni minime (85%); dopo i 10 anni di età aumenta l'incidenza di forme a prognosi meno favorevole (glomerulosclerosi segmentaria focale, GN membranosa) (Eddy e Symons, 2003). La Tabella II mostra come vengono classificati i pazienti in base alla risposta alla terapia steroidea. L'80-90% di essi è cortico-sensibile (CS); però circa la metà di loro avrà frequenti recidive (FR) o sarà corticodipendente, con la possibilità che la malattia continui anche dopo i 18 anni di età nel 15-25% dei casi, a seconda delle casistiche considerate. La prognosi comunque rimane eccellente, con normale funzione

**Tabella I.** Cause di sindrome nefrosica in età pediatrica (mod. da Eddy e Symons, 2003).

### Cause di SINDROME NEFROSICA PEDIATRICA\*

#### Cause genetiche

Sindrome nefrosica tipica  
 Sindrome nefrosica congenita (finnish type)  
 Glomerulosclerosi segmentaria focale (GSSF)  
 Sclerosi mesangiale diffusa  
 Sindrome di Denys-Drash  
 Displasia immuno-ossea di Schimke  
 Sindrome di Nail-patella  
 Sindrome di Alport  
 Sindromi multisistemiche  
 Sindrome di Galloway-Mowat  
 Malattia di Charcot-Marie-Tooth  
 Sindrome di Jeune  
 Sindrome di Cockayne  
 Sindrome di Laurence-Moon-Biedl-Bardet  
 Disordini metabolici  
 Sindrome di Alagille  
 Deficit di alfa-1 antitripsina  
 Malattia di Fabry  
 Acidemia glutarica  
 Malattia da accumulo di glicogeno  
 Sindrome di Hurler  
 Disordini del metabolismo delle lipoproteine  
 Malattie mitocondriali  
 Drepanocitosi

### SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA

**Malattia a lesioni minime**  
**Glomerulosclerosi segmentaria focale (GSSF)**  
**Glomerulonefrite membranosa**

#### Cause secondarie

Infezioni  
 Epatite B-C  
 HIV-1  
 Malaria  
 Sifilide  
 Toxoplasmosi  
 Farmaci  
 Penicillamina  
 Oro, mercurio  
 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)  
 Pamidronato  
 Litio  
 Eroina  
 Interferone  
 Malattie immunologiche o allergiche  
 Malattia di Kastleman  
 Malattia di Kimura  
 Puntura d'ape  
 Allergie alimentari  
 Associata a malattie maligne  
 Linfoma  
 Leucemia  
 Iperfiltrazione glomerulare  
 Oligomeganefronemia  
 Obesità patologica  
 Adattamento alla riduzione dei nefroni

\* Può essere anche conseguente a patologie infiammatorie glomerulari, solitamente associata a un quadro di glomerulo nefrite (vasculiti, nefrite lupica, GN membranosa-proliferativa, nefropatia da IgA)

**Tabella II.** Definizioni correlate alla Sindrome nefrosica.

Diagnosi SNI	Edema, PrU/CrU $\geq$ 2 mg/mg, ipoalbuminemia $\leq$ 2,5 g/dL
Remissione completa	PrU/CrU $<$ 0,2 mg/mg o Albumina allo stick urine $<$ 1+ per 3 giorni consecutivi
Remissione parziale	Riduzione della proteinuria $\geq$ 50% PrU/CrU compreso tra 0,2 e 2 mg/mg
Remissione assente	Riduzione della proteinuria $<$ 50% PrU/CrU persistentemente $>$ 2 mg/mg
Corticoresistenza (CR)	Mancata remissione dopo 8 settimane di terapia steroidea
Recidiva	Ricomparsa di PrU/CrU $\geq$ 2 mg/mg
Rare recidive (RR)	$<$ 2 recidive nei primi 6 mesi o $<$ 4 recidive in un successivo periodo di 12 mesi
Frequenti recidive (FR)	$\geq$ 2 recidive nei primi 6 mesi o $\geq$ 4 recidive in un successivo periodo di 12 mesi
Corticodipendenza (CD)	2 recidive consecutive in terapia steroidea o $<$ 2 settimane dalla sua sospensione

PrU: proteinuria; CrU: creatinuria

renale e remissione stabile a 10 anni nell'85%. Per evitare gli effetti collaterali legati all'uso prolungato degli steroidi (ipertensione, obesità, osteoporosi, etc.) negli anni sono stati migliorati gli schemi terapeutici e introdotti immunosoppressori (IS) risparmiatori di steroidi. Le dosi ottimali di steroidi all'esordio e nelle recidive non sono state tuttavia ancora definite.

I soggetti CR hanno invece una prognosi severa, con rischio elevato di insufficienza renale già a 5-10 anni dalla diagnosi. Devono essere sottoposti a biopsia renale, test genetici e, nei casi senza mutazioni, a terapia con IS.

Il nostro contributo si focalizzerà sulla terapia steroidea all'esordio e in corso di recidiva, sui farmaci risparmiatori di steroidi (in particolare il rituximab) e sul trattamento dei soggetti CR. Verranno inoltre brevemente presentate le novità nel campo della ricerca e della terapia steroidea personalizzata, sulla scorta di studi di farmacogenomica.

## Trattamento steroideo all'esordio

L'anamnesi e la valutazione clinica e laboratoristica permettono di escludere le forme secondarie a patologie sistemiche e a glomerulonefriti, che necessitano di un approccio terapeutico legato alla patologia di base. La biopsia renale va eseguita solo in casi selezionati (Tab. III).

Gli steroidi rappresentano la terapia d'elezione. Il primo protocollo (ISKDC), proposto nel 1966, prevedeva prednisone (PDN) giornaliero per 4 settimane, seguito da 4 settimane a giorni alterni. L'elevato numero di recidive ha portato a utilizzare schemi con durata e dose totale di PDN maggiori (APN, 1988). Una revisione sistematica della letteratura (Hodson et al., 2000) ha dimostrato che terapie protratte per 3-6 mesi riducevano del 30% il rischio di recidiva. In realtà, un recente RCT su 150 bambini ha chiarito che prolungare la durata della terapia, mantenendo la stessa

**Tabella III.** Indicazioni per l'esecuzione della biopsia renale e per l'invio al nefrologo pediatrico.

Indicazioni per la biopsia renale	Indicazioni per l'invio al nefrologo pediatrico
<b>All'esordio</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Età <math>&lt;</math> 1 anno</li> <li>SN secondaria (porpora di Schonlein-Henoch, LES, etc.)</li> <li>Bassi livelli di C3 e C4, macroematuria o ipertensione marcata</li> <li>Insufficienza renale non attribuibile all'ipovolemia</li> <li>SN associata a sindromi (Denys Drash, Frasier, etc.) e tumore di Wilms.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esordio <math>&lt;</math> 1 aa di vita; storia di familiarità per SN</li> <li>SN con ipertensione, macro/microematuria persistente, ridotta funzione renale, e segni extrarenali (artrite, sierosite, rash, etc.)</li> <li>Complicanze: edema refrattario, trombosi, infezioni severe, steroide-tossicità</li> <li>Corticoresistenza</li> <li>Forme a frequenti recidive o corticodipendenti</li> </ul>
<b>Dopo il trattamento iniziale</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Steroido-resistenza</li> </ul>	

dose totale di PDN, non riduce la frequenza delle recidive (Teeninga et al., 2013). Rimane da verificare l'efficacia di protocolli con dosi più elevate di PDN. Con questa finalità sono in corso due RCTs, in Gran Bretagna (PREDNOS/2010) e in India (CTRI/2010) che paragonano protocolli con dosi totali diverse di PDN (Hodson e Craig, 2013). Nel frattempo le linee guida internazionali suggeriscono all'esordio schemi terapeutici di 12-18 settimane, con dosi totali di PDN più elevate del protocollo ISKDC (Tab. IV). In Italia non esistono linee guida condivise. Uno studio eseguito in 9 regioni ha mostrato un'estrema disomogeneità di trattamento, più evidente nei centri pediatrici rispetto a quelli di nefrologia pediatrica (Pasini et al., 2014) (Fig. 1). Ciò ha portato all'adozione di un protocollo condiviso dalla Società Italiana di Nefrologia Pediatrica per il trattamento del primo episodio di SNI, riassunto nella Tabella IV.

## Trattamento delle recidive

L'80% dei bambini CS avrà almeno una recidiva: una metà ne avrà poche (RR), gestibili con brevi cicli di PDN; gli altri diventeranno FR o CD. Il rischio di diventare FR-CD è aumentato in caso di tardiva risposta al PDN (> 10 giorni dall'inizio), precocità della prima recidiva (< 6 mesi dall'esordio), età < 4 anni all'esordio e sesso maschile (Nakanishi et al., 2013; Vivarelli et al., 2010). In Italia è in corso uno studio multicentrico (184 soggetti) nel tentativo di persona-

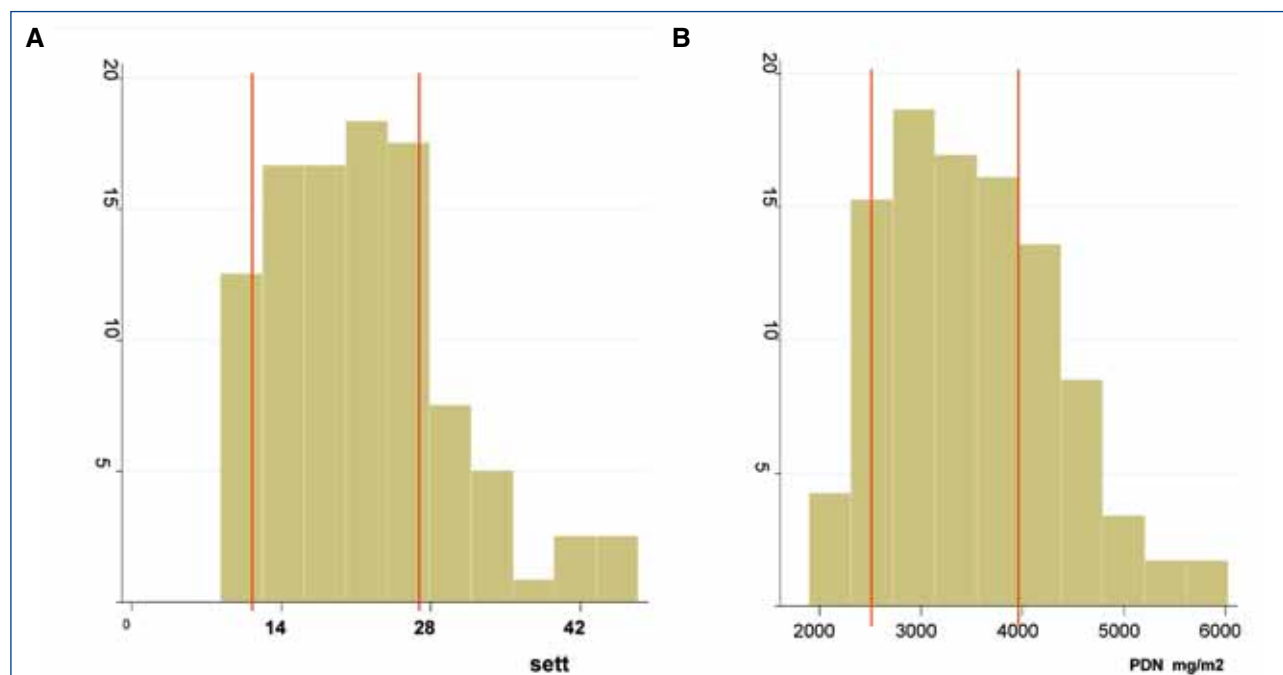
lizzare la dose totale di PDN in base al rischio di recidiva.

**Soggetti con RR:** le diverse linee guida consigliano una terapia steroidea giornaliera fino alla remissione, seguita da 4 settimane di PDN a giorni alterni (Tab. V). **Soggetti con FR e CD:** la strategia comunemente adottata, ottenuta la remissione, è quella di utilizzare PDN a giorni alterni con *decalage* prolungati (almeno 2-3 mesi) e, nei CD, di mantenerlo per 9-18 mesi al dosaggio minimo efficace senza steroido-tossicità. Le linee KDIGO nelle situazioni più severe suggeriscono anche un uso giornaliero del PDN, al dosaggio minimo efficace (Tab. V).

## Farmaci risparmiatori di steroidi

Quando la dose di PDN necessaria per mantenere la remissione è > 0,5-0,7 mg/kg a giorni alterni e/o ha comportato steroidotossicità (rallentata crescita, ipertensione, obesità, etc.), diventa necessario l'utilizzo di farmaci "risparmiatori di steroidi". Non ci sono RCTs che dimostrino l'assoluta superiorità di un farmaco rispetto agli altri e non c'è uniformità di comportamento. Posologia, vantaggi e svantaggi sono riportati in Tab. VI e commentati qui di seguito.

**Levamisolo:** in una revisione degli studi pubblicati è risultato in grado di ridurre il rischio di recidiva del 57% (Hodson et al., 2008). Va assunto per 12-24 mesi (dato l'elevato rischio di recidive dopo sospensioni precoci) e in associazione con PDN a basse dosi. È



**Figura 1.** Studio retrospettivo multicentrico italiano sul trattamento del primo episodio di SNI: durata (A) e dose totale di PDN utilizzato (B). Le linee rosse rappresentano gli intervalli raccomandati dalle recenti linee guida della KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*, 2012). Si può notare come circa il 35% dei soggetti sia stato sottoposto a trattamento steroideo di durata maggiore o con dosi totali di prednisone (PDN) più elevate rispetto quanto suggerito dalle linee KDIGO. Il 15% dei soggetti è stato sottoposto invece a trattamento con durata o dosi totali di PDN inferiori.

**Tabella IV.** SINEPE (Società Italiana di Nefrologia Pediatrica): trattamento condiviso dell'esordio di Sindrome nefrosica idiopatica e della prima recidiva.

Trattamento dell'esordio di SNI		
Prednisone (PDN)	Posologia	Durata
60 mg/m <sup>2</sup> (max 60 mg)	Mono o bi-somministrazione giornaliera	6 settimane
40 mg/m <sup>2</sup> (max 40 mg)	Al mattino a giorni alterni	6 settimane
Trattamento della prima recidiva		
60 mg/m <sup>2</sup> (max 60 mg)	Mono o bi-somministrazione giornaliera	Fino al 5° giorno compreso di remissione
40 mg/m <sup>2</sup> (max 40 mg)	Al mattino a giorni alterni	4 settimane

meno efficace nei CD. Non è in commercio in Italia, ma può essere procurato dalle farmacie.

**Ciclofosfamide:** in passato farmaco di prima scelta nei FR-CD, permette una remissione stabile, di durata variabile, dopo la sua sospensione. Una revisione sistematica della letteratura ha mostrato una maggiore efficacia nei FR (remissione nel 72% a 2 anni vs 40% nei CD) (Latta et al., 2001). È meno efficace nei maschi e sotto i 4 anni di età (Azib et al., 2011).

**Ciclosporina (CyA) e Tacrolimus (TAC):** la CyA garantisce una remissione stabile nel 60-90% dei bambini CD (KDIGO, 2012). Alcuni autori suggeriscono di non superare i 24 mesi di terapia, per il rischio di nefrotossicità (80% a 4 anni). Uno studio recente ha evidenziato un maggiore rischio di recidive in età adulta dopo terapia con CyA (Fujinaga et al., 2013), ma va notato che i casi trattati con CyA erano anche quelli più a rischio di continuare la malattia oltre i 18 anni. Il TAC viene usato sempre più spesso per ovviare agli effetti collaterali "cosmetici" della CyA, anche se non ci sono RCTs che dimostrino la stessa efficacia (Dotsch et al., 2006). Anche il suo uso prolungato può essere nefrotossico.

**Micofenolato Mofetile (MMF):** il suo utilizzo nei FR-CD sta aumentando, perché, pur essendo meno efficace della CyA, ha minori effetti collaterali e non è nefrotossico (Dorresteiin et al., 2008). Garantisce una remissione a 6 mesi nel 75% dei soggetti CD, con elevato rischio di recidiva alla sospensione (Baudouin et al., 2012).

**Rituximab (RTX):** rappresenta una svolta importante nella terapia dei CD. È un anticorpo monoclonale anti-CD20, che determina una deplezione temporanea dei B linfociti circolanti. Nato per il trattamento dei linfomi tipo B, numerosi lavori ne hanno dimostrato l'efficacia nella SNCD. Questo risultato conferma il ruolo dell'immunità B-cellulare nella patogenesi della SN, inizialmente considerata legata esclusivamente a disregolazione dei linfociti T. Il primo RCT è italiano: i bambini CD trattati solo con RTX avevano a 3 mesi la stessa percentuale di remissione di quelli trattati con PDN e CyA (Ravani et al., 2011). Un secondo studio italiano

prospettico (46 bambini) ha mostrato la sua efficacia nel medio termine (remissione senza altra terapia nel 50% dei casi a 6 mesi e nel 20% a 12 mesi, prolungata di 4 mesi a ogni infusione successiva) (Ravani et al., 2013). Nel 2014 su *The Lancet* è apparso uno studio su 48 bambini CD randomizzati a RTX o placebo, che ne ha dimostrato inequivocabilmente l'efficacia (Iijima et al., 2014). Nel commento editoriale si obietta che in realtà i soggetti trattati con RTX non "guariscono", ma passano dalla dipendenza agli IS a quella al RTX, con possibili rischi legati alle ripetute infusioni (Hodson and Craig, 2014). Non è chiaro quindi se il RTX debba essere riservato solo ai severi CD o possa essere un farmaco di prima linea. Non sono inoltre ancora codificati lo schema infusionale migliore (1 o più infusioni settimanali) e la necessità o meno di associare un IS. Particolare attenzione va posta infine al rischio di gravi, anche se rare, reazioni avverse, (miocardite fulminante, fibrosi polmonare fatale, colite ulcerosa, leucoencefalopatia progressiva multifocale) (Sihna e Bagga, 2013).

In attesa delle risposte da RCTs con *follow-up* prolungati, il RTX rappresenta un'interessante opzione terapeutica nei CD: le linee KDIGO lo consigliano nei FR-CD che necessitano dell'uso combinato di PDN e IS e/o presentano effetti collaterali severi.

## Trattamento dei soggetti CR

Il 10-15% circa delle SN pediatriche presenta CR, con rischio di insufficienza renale nel 50% dei casi entro 5 anni dalla diagnosi.

Non c'è accordo unanime sulla durata della terapia steroidea necessaria per definire un soggetto CR: le linee KDIGO suggeriscono un trattamento minimo di 8 settimane, altri propongono 4 o 6 settimane più tre boli di metilprednisolone. La biopsia renale è necessaria perché il quadro istologico (Lesioni glomerulari minime, Glomerulosclerosi segmentaria focale (GSSF) e GN proliferativa mesangiale le più frequenti) può orientare la terapia o definire la prognosi. Circa un terzo delle forme CR (metà dei

**Tabella V.** Confronto delle linee guida internazionali esistenti sul trattamento della sindrome nefrosica cortico-sensibile.

	Children's NS Consensus Conference USA, 2009	Haute Autorité de Santé France, 2008	Indian revised guidelines, India 2008	KDIGO international guidelines 2012
Prednisone al 1° episodio	2 mg/kg/die x 6 sett 1,5 mg/kg/gg alterni x 6 sett  No <i>decalage</i> Durata: 12 sett	60 mg/m <sup>2</sup> /die x 4 sett 60 mg/m <sup>2</sup> /gg alterni x 8 sett  <i>Decalage</i> di 15 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 sett Durata: 18 sett	2 mg/kg/die x 6 sett 1,5 mg/kg/gg alterni x 6 sett  No <i>decalage</i> Durata: 12 sett	60 mg/m <sup>2</sup> /die (o 2 mg/kg/die) x 4-6 sett 40 mg/m <sup>2</sup> (o 1,5 mg/kg) gg alterni x 2-5 mesi Con <i>decalage</i> Durata minima: 12 sett
Prednisone nei pz con RR	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione  1,5 mg/kg/gg alterni x 4 sett	60 mg/m <sup>2</sup> /die fino al 6° gg di remissione  60 mg/m <sup>2</sup> /gg alterni x 4 sett <i>Decalage</i> 15 mg/m <sup>2</sup> /gg alt ogni 4 sett	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione  1,5 mg/kg/die x 4 sett	60 mg/m <sup>2</sup> /die (o 2 mg/kg/die) fino al 3° gg di remissione  40 mg/m <sup>2</sup> (o 1,5 mg/kg) gg alterni x 4 sett
Prednisone nei pz FR e CD	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione  1,5 mg/kg/gg alterni x 4 sett  <i>Decalage</i> di 0,5 mg/kg/gg alt in 2 mesi	60 mg/m <sup>2</sup> /die fino al 6° gg di remissione  60 mg/m <sup>2</sup> /gg alterni x 4 sett  <i>Decalage</i> di 15 mg/m <sup>2</sup> /gg alterni ogni 4 sett fino a 15 mg/m <sup>2</sup> x 12-18 mesi	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione  1,5 mg/kg/die x 4 sett  <i>Decalage</i> di 0,5-0,7 mg/kg/gg alterni e continuare x 9-18 mesi	60 mg/m <sup>2</sup> /die (o 2 mg/kg/die) fino al 3° gg di remissione  40 mg/m <sup>2</sup> (o 1,5 mg/kg) gg alterni con <i>decalage</i> per ≥3 mesi minima dose a gg alterni o giornaliera per mantenere la remissione
Farmaci risparmiatori di steroidi	Nei pz FR: 1. CPA 2 mg/kg/die x 12 sett 2. MMF 25-36 mg/kg/die x 1-2 anni 3. CyA 3-5 mg/kg/die o TAC 0,05-0,1 mg/kg/die x 2-5 anni  Nei pz SD: 1. CyA 3-5 mg/kg/die o TAC 0,05-0,1 mg/kg/die 2. MMF 24-36 mg/kg/die 3. CPA 2 mg/kg/die x 12 sett	Nei pz FR e CD: 1. Lev 2,5 mg/kg/gg alterni 2. CPA 2 mg/kg/die per 8-12 sett 3. CyA 150 mg/m <sup>2</sup> /die 4. MMF 1200 mg/m <sup>2</sup> /die	Nei pz FR e CD: 1. Lev 2-2,5 mg/kg/gg alt (1-2 aa) 2. CPA 2-2,5 mg/kg/die per 12 sett 3. CyA 4-5 mg/kg/die o TAC 0,1-0,2 mg/kg/die x 1-2 anni 4. MMF 800-1200 mg/m <sup>2</sup> /die x 1-2 anni	Nei pz FR e CD: 1. CPA 2 mg/kg/die x 8-12 sett 2. Clorambucile 0,1-0,2 mg/kg/die x 8 sett 3. Lev 2,5 mg/kg/gg alterni x ≥1 anno 4. CyA 4-5 mg/kg/die x ≥1 anno 5. TAC 0,1 mg/kg/die x ≥1 anno se eccessivi effetti estetici di CyA 6. MMF 1200 mg/m <sup>2</sup> /die x ≥1 anno

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; RR: rare recidive; FR: frequenti recidive; CD: cortico-dipendenti; CPA: ciclofosfamide; MMF: micofenolato mofetile; CyA: ciclosporina; TAC: tacrolimus; Lev: levamisolo

casi familiari e il 25% di quelli sporadici) è dovuto a mutazioni genetiche coinvolgenti struttura o funzione del podocita (NPHS1, NPHS2, ACTN4, etc.), l'attività di canali ionici (TRPC6) (Grahammer et al., 2013) o deficit enzimatici (Diomedi-Camassei, 2007) (Fig. 2). Queste forme mostrano generalmente un precoce esordio della proteinuria, resistenza a steroidi e IS e progressione verso l'insufficienza renale. Uno studio genetico precoce può evitare terapie

inefficaci e dannose e fornire a pazienti e famiglie un *counseling* genetico e informazioni sulla prognosi. (Giglio et al., 2015)

L'approccio terapeutico suggerito dalle linee KDIGO per i soggetti CR è riportato in Figura 3.

CyA e TAC sono gli IS di prima scelta e la loro efficacia va valutata dopo almeno 6 mesi di cura. In caso di remissione, anche parziale, la terapia dovrebbe proseguire per almeno 12 mesi. In letteratura c'è una

**Tabella VI.** Posologia, monitoraggio, vantaggi e svantaggi dei farmaci “risparmiatori di steroidi” utilizzati nel trattamento dei soggetti con SN cortico-sensibile a frequenti recidive o cortico-dipendente.

Farmaco	Dose	Monitoraggio	Vantaggi	Svantaggi
Levamisolo	2-2,5 mg/kg/gg alterni	Emocromo dopo 2 settimane, poi ogni 3-6 mesi	Remissioni prolungate nei FR Poco costoso Pochi effetti collaterali a breve e lungo termine	Necessità in molti casi di associazione con steroidi a basse dosi Meno efficace nei soggetti CD Ricadute alla sua sospensione Problemi di reperimento
Ciclofosfamide	2 mg/kg/die in 2 dosi per 12 sett (dose max 168 mg/kg)	Emocromo ogni 2 settimane per monitoraggio neutropenia	Remissioni prolungate nei FR Breve durata della terapia Poco costoso	Meno efficace nei soggetti CD Potenziali effetti collaterali a breve e lungo termine (alopecia, nausea, cistite emorragica) Non ripetibile per rischio gonadotossicità
Ciclosporina	Dose iniziale: 3-5 mg/kg/die in 2 dosi	Livelli ematici 2-12 h dopo l'assunzione (target 400-600 e 40-120 mcg/L)	Remissioni prolungate nei CD	Terapia prolungata per mantenere la remissione Nefrotossicità Ipertricosi e ipertrofia gengivale
tacrolimus	Dose iniziale: 0,05-0,1 mg/m <sup>2</sup> /die in 2 dosi	Livelli ematici 12 h dopo l'assunzione (target 4-7 ng/mL)	Remissioni prolungate nei CD	Terapia prolungata per mantenere la remissione Nefrotossicità, rischio diabete Non approvato per SN in alcuni paesi
Micofenolato mofetile	I sett 400 mg/m <sup>2</sup> /in due dosi II sett 800 mg/m <sup>2</sup> /in due dosi da III sett 1200 mg/m <sup>2</sup> /in 2 dosi	Livelli ematici 12 h dopo l'assunzione (target 1,5-3,5 mcg/mL)	Remissioni prolungate nei CD Pochi effetti collaterali (gastrointestinali, diminuzione Hb)	Terapia prolungata per mantenere la remissione Probabilmente meno efficace degli CNIs Aumentato rischio di infezioni

SN: sindrome nefrosica; FR: pazienti con frequenti recidive; CD: pazienti cortico-dipendenti, CNIs: inibitori delle calcineurine (ciclosporina, tacrolimus).

debole evidenza sull'efficacia dell'associazione con steroidi, mentre ACE-inibitori e/o sartanici sono raccomandati. In caso di insuccesso vengono proposti MMF e/o boli di steroidi, mentre la ciclofosfamide andrebbe evitata, mancando un'evidenza di efficacia e per la sua tossicità. Alcuni *reports* mostrano risultati positivi con il RTX, ma un RCT italiano su 31 pazienti in CyA non ha evidenziato miglioramenti nei soggetti randomizzati a ricevere anche 2 infusioni di RTX (Magnasco et al., 2012).

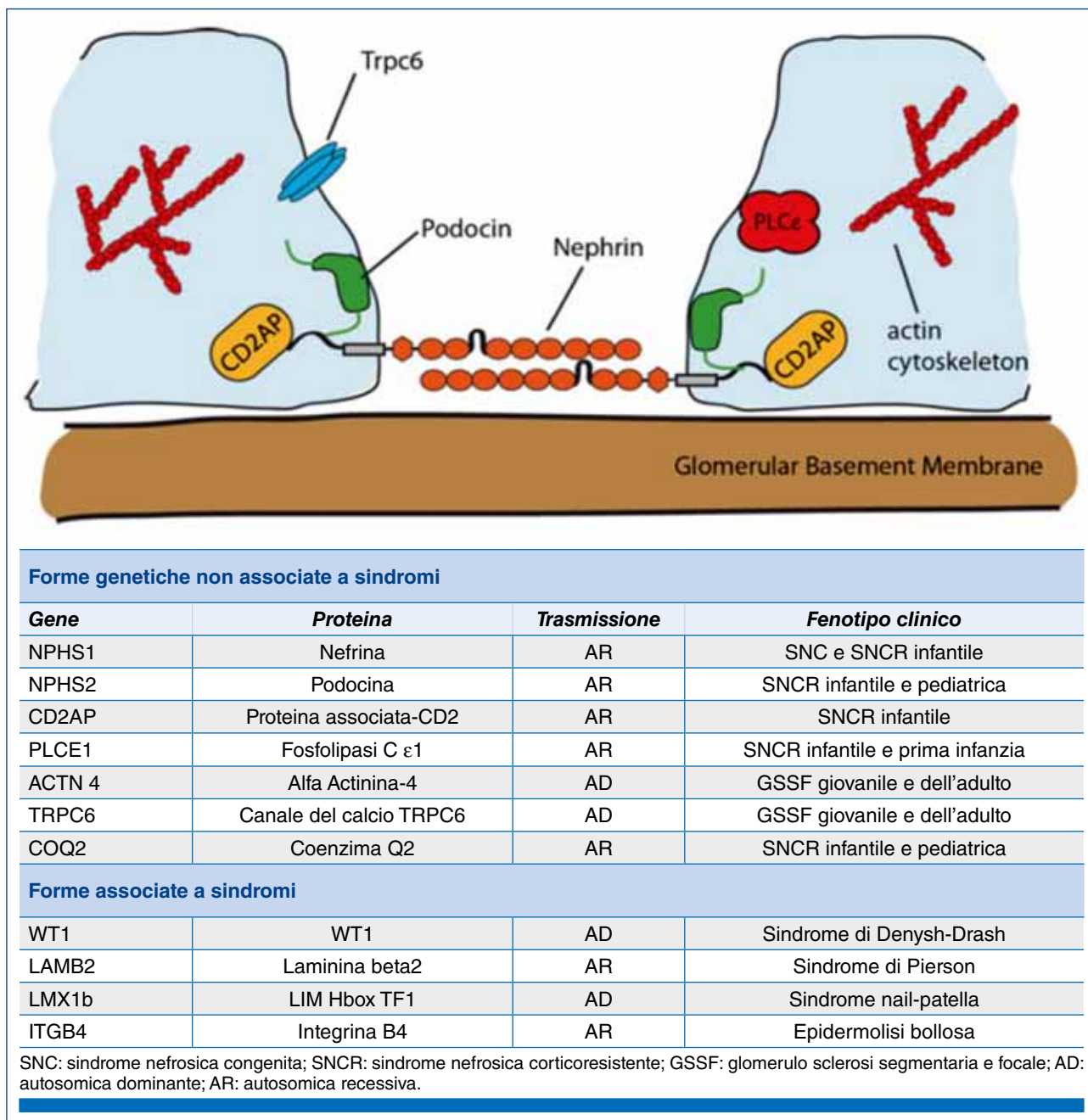
La presenza di fattori circolanti “di permeabilità” nel siero di pazienti affetti da SNCR ha indotto già dagli anni 90 all'uso di tecniche di rimozione di plasma o frazioni plasmatiche (plasmaferesi, immunoadsorbimento, LDL-Aferesi), applicate in piccole casistiche con risultati incoraggianti.

### Novità nel trattamento dei CR

Per il trattamento dei soggetti CR che non rispondono alla terapia convenzionale il farmaco più promettente

sembra essere un anticorpo monoclonale Anti-CD20 umanizzato, l'ofatumumab (Basu, 2014), ma altri farmaci sono in corso di sperimentazione: l'adalimumab (anticorpo monoclonale anti-TNF), i tiazolidinedioni (approvati dalla FDA per il trattamento del diabete tipo 2) e il galattosio. Sono attualmente in corso anche studi sull'utilizzo di cellule staminali mesenchimali per controllare i fenomeni cellulari e umorali coinvolti nella patogenesi della GSSF.

Infine da qualche anno la ricerca si sta focalizzando sull'importanza cruciale del podocita: diverse proteine e *pathways* intrapodocitari, che regolano la sua struttura e funzione, giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia. La loro manipolazione potrebbe rivelarsi un suggestivo approccio terapeutico: sono in corso di sperimentazione terapie con inibitori del signaling transmembrana (p38 MAPK) o di citokine (IL-13); o con farmaci (regolatori dell'omeostasi *redox*) in grado di ridurre lo stress ossidativo, meccanismo coinvolto nella SN (Greenbaum et al., 2012; Wang et al., 2014).



**Figura 2.** Mutazioni genetiche nelle forme di SNC, SNCR e GSSF (da Grahammer et al., 2013, mod.).

## Indicazioni per l'invio di casi selezionati a Centri specialistici di nefrologia pediatrica

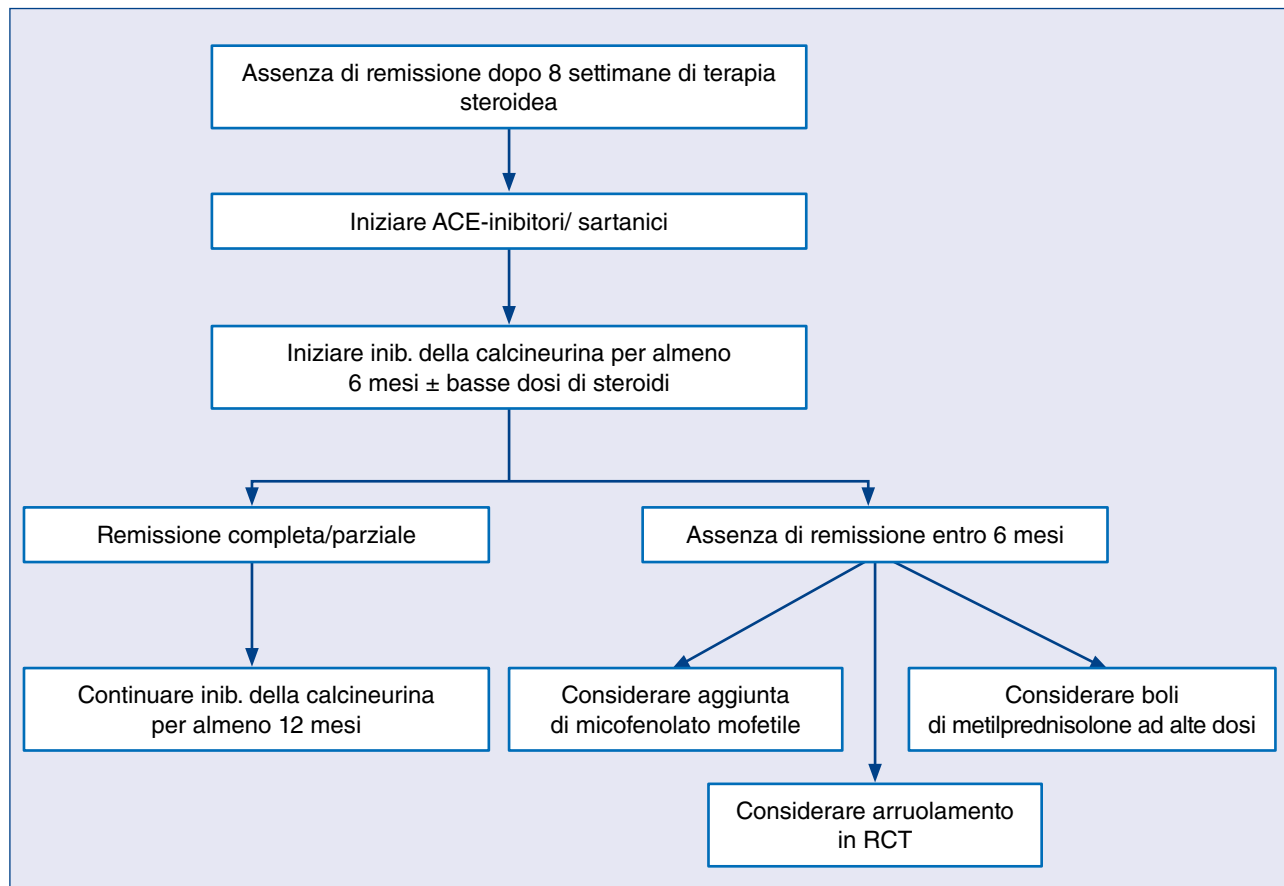
La Tabella III riassume le situazioni in cui è opportuno il parere specialistico o lo stesso riferimento del bambino con SN a centri specializzati di nefrologia pediatrica, per gli opportuni provvedimenti diagnostici e/o terapeutici.

## Nuovi orizzonti: verso una terapia "personalizzata"

La possibilità di prevedere all'esordio l'evoluzione clinica della SN, e quindi di utilizzare una terapia "personalizzata", rappresenta uno degli obiettivi più ambiziosi. I dati clinici e laboratoristici non sono a oggi fattori prognostici affidabili nel predire l'evoluzione, mentre gli studi di farmacogenomica in corso potrebbero fornire una svolta decisiva (Teeninga et al., 2014).

**Farmacodinamica.** La steroido-sensibilità dei polimorfonucleati in vitro è risultata correlata alla risposta clinica agli steroidi in diverse malattie (artrite reumatoide, LES, colite ulcerosa) (De Iudicibus et al., 2007). È attualmente in corso uno studio su 72 bambini trattati per SNI, per verificare se questa correlazione è pre-





**Figura 3.** Algoritmo del trattamento dei pazienti pediatrici con SN cortico-resistente (da Lombel et al., 2013, mod.).

sente anche nella SN, permettendoci di individuare già all'esordio i soggetti CD e CR.

**Farmacogenetica.** La diversa risposta individuale agli steroidi dipende da una aumentata sensibilità o resistenza ai glucocorticoidi su base genetica recettoriale, legata a polimorfismi nei geni che codificano proteine coinvolte nella farmacodinamica dei glucocorticoidi (Chiou et al., 2012). Lo studio di tali polimorfismi potrebbe indicarci all'esordio i soggetti CR o CS, e tra questi ultimi i FR o CD (Hammad et al., 2013).

## Conclusioni

Da oltre 50 anni gli steroidi sono il cardine del trattamento della SN, pur essendo ancora in corso studi per definirne durata e dosaggi ottimali. Non esistono linee guida uniformemente condivise; le recenti raccomandazioni KDIGO sono basate su bassi livelli di

evidenza e sulla pratica corrente. Ugualmente mancano RCTs di adeguata potenza e *follow-up* sull'efficacia degli immunosoppressori nei soggetti CD. Il RTX è la più promettente novità terapeutica nei CD, ma necessita di studi a lungo termine. I soggetti CR hanno un alto rischio di progressione verso insufficienza renale e la terapia IS spesso non è in grado di bloccare questa evoluzione, per cui la ricerca di nuovi farmaci è prioritaria. L'ofatumumab è il più interessante tra i monoclonali. Nei soggetti CR la scoperta del ruolo del podocita nella eziopatogenesi della SN ha permesso di identificare forme genetiche, per le quali le terapie con IS sono inutili e potenzialmente dannose. Per queste forme sono in corso studi per terapie specifiche. La correlazione emersa recentemente tra corticosensibilità e parametri farmacogenomici apre nuove e interessanti prospettive verso terapie farmacologiche "personalizzate".

## Box di orientamento

- **Cosa si sapeva prima**

Gli steroidi sono da sempre la terapia d'elezione per la SNI, anche se non esiste un protocollo uniformemente condiviso. L'80-90% dei soggetti è CS; di questi circa il 50% presenterà frequenti recidive o corticodipendenza, mantenendo un'ottima prognosi a distanza. I pazienti CR invece sono a rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale (il 50% circa a 5 anni dall'esordio) nel caso in cui non rispondano agli immunosoppressori.

- **Cosa sappiamo adesso**

Nei soggetti CS il rischio di recidiva sembra essere legato allo schema terapeutico iniziale e ad alcuni fattori di rischio (età all'esordio, tempo di risposta allo steroide, etc.), nonché a una "corticodipendenza" individuale. Nei soggetti CD gli effetti collaterali legati agli steroidi possono essere minimizzati con l'utilizzo precoce di farmaci "risparmiatori di steroidi". Un terzo dei pazienti CR è affetto da forme genetiche, la cui precoce diagnosi evita un inutile trattamento immunosoppressivo.

- **Quali ricadute per la pratica clinica**

Protocolli terapeutici con dosi maggiori di steroidi sono indicati nei soggetti a maggior rischio di recidive, individuabili anche grazie alla farmacogenomica. Farmaci risparmiatori di steroidi vanno introdotti precocemente nei soggetti CD; tra questi particolare aspettative sono riposte nel rituximab, la cui efficacia e sicurezza andrà valutata nel lungo termine. Nei soggetti CR è prioritario ricercare nuovi farmaci (nel campo degli anticorpi monoclonali) in grado di incrementare la percentuale di remissione.

### Bibliografia

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children*. Lancet 1988;1:380-3.

Azib S, Macher MA, Kwon T, et al. *Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol 2011;26:927-32.

Basu B. *Ofatumumab for Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome*. N Engl J Med 2014;370:1268-70.

\*\* Recentissima research letter che dimostra la promettente efficacia dell'ofatumumab in cinque soggetti CR, resistenti alle terapie tradizionali.

Baudouin V, Alberti C, Lapeyroue AL, et al. *Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial*. Pediatr Nephrol 2012;27:389-96.

Chiou YH, Wang LY, Wang TH, Huang SP. *Genetic polymorphisms influence the steroid treatment of children with idiopathic nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol 2012;27:1511-17.

\* Dimostra una correlazione tra alcuni polimorfismi di geni correlate al metabolismo degli steroidi e la steroido-resistenza, permettendone una diagnosi precoce.

De Ludicibus S, Stocco G, Martelossi S, et al. *Association of Bcl11 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus with response to glucocorticoids in inflammatory bowel disease*. Gut 2007;56:1319-20.

Diomedes-Camassee F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, et al. *COQ2 Nephropathy: a newly described inherited mitochondrialopathy with primary renal involvement*. JASN 2007;18:2773-80.

Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN et al. *Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol 2008;23:2013-20.

Dotsch J, Dittich K, Plank C, et al. *Is tacrolimus for childhood steroid dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A?* Nephrol Dial Transplant 2006;21:1761-3.

Eddy AA, Symons JM. *Nephrotic syndrome in childhood*. Lancet 2003;23:362:629-39.

Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, et al. *Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives*. Pediatr Nephrol 2012;27:1249-56.

Fujinaga S, Endo A, Ohtomo Y, et al. *Uncertainty in management of childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome: is the long-term prognosis really favorable?* Pediatr Nephrol 2013;28:2235-8.

Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, et al. *Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression*. JASN 2015;26:230-6.

\*\* La Next-Generation Sequencing permette una rapida identificazione dei pazienti con forme genetiche di corticoido-resistenza evitando inutili terapie immunosoppressive.

Grahammer F, Schell C, Huber TB. *Molecular understanding of the slit diaphragm*. Pediatr Nephrol 2013;28:1957-62.

Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. *Childhood nephrotic syndrome-current and future therapies*. Nat Rev Nephrol 2012;8:445-58.

\*\* Review sulle terapie sperimentali nei pazienti corticoido-resistenti, che potrebbero diventare in futuro terapie standard.

Hammad A, Yahia S, Gouida MS, et al. *Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol 2013;28:759-63.

Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. *Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children*. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001533.

\* Revisione sistematica sul trattamento steroideo del primo episodio di SNI, che ha dimostrato la migliore efficacia di terapie prolungate per 3-6 mesi.

Hodson EM, Willis NS, Craig JC. *Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children*. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD002290.

Hodson EM, Craig JC. *Corticosteroid therapy for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: dose or duration?* J Am Soc Nephrol 2013;24:7-9.

Hodson EM, Craig JC. *Rituximab for childhood-onset nephrotic syndrome*. Lancet 2014;384:1242-3.

Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. *Ritux-*

imab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273-81.

\*\* Studio randomizzato, in doppio cieco, che ha stabilito in modo definitivo l'efficacia del RTX nei pazienti con SNI.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.

\*\* Recenti Linee Guida internazionali sul trattamento dei pazienti CS e CR, basate su revisioni sistematiche o *trials* rilevanti.

Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. *A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children*. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.

Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. *Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome*. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1117.

Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K et al. *Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequently relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:787-96.

Pasini A, Aceto G, Ammenti A, et al. *Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality*. *Pediatr Nephrol* 2014; DOI 10.1007/s00467-014-2903-7.

\*\* Studio multicentrico retrospettivo in 9 regioni italiane che mostra una significativa disomogeneità nel trattamento della SNI, in particolare tra Pediatrie generali e Nefrologie pediatriche.

Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. *Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial*. *CJASN* 2011;6:1308-15.

\*\* Primo studio randomizzato sull'efficacia del RTX nel trattamento dei pazienti CD.

Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, et al. *Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome*. *Kidney Int* 2013;84:1025-33.

Sinha A, Bagga A. *Nephrotic Syndrome*. *Indian J Pediatr* 2012;79:1045-55.

Sinha A, Bagga A. *Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management*. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:154-69.

Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. *Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome*. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149-59.

\*\* Studio randomizzato che dimostra come a parità di dose totale di PDN, prolungare la durata della terapia non riduce la frequenza di recidive, né la percentuale di CD.

Teeninga N, Kist-van Holthe JE, Van den Akker E, et al. *Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome*. *Kidney International* 2014;85:1444-53

Vivarelli M, Moscaritolo E, Tsalkidis A, et al. *Time for Initial Response to Steroids Is a Major Prognostic Factor in Idiopathic Nephrotic Syndrome*. *J Pediatr* 2010;156:965-71.

\* Questo studio dimostra come la tardiva risposta agli steroidi all'esordio sia un importante fattore di rischio di precoci recidive e corticodipendenza.

Wang Z, Bao H, Ge Y, et al. *Pharmacological targeting of GSK3 $\beta$  confers protection against podocytopathy and proteinuria by desensitizing mitochondrial permeability transition*. *Br J Pharmacol* 2014;Sep 29. doi: 10.1111/bph.12952.

## Corrispondenza

**Andrea Pasini**

Programma di Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna - E-mail: andrea.pasini@aosp.bo.it