

Trattamento della sindrome nefrosica idiopatica corticosensibile

CARLA ROMANELLO

Clinica Pediatrica, Policlinico Universitario di Udine

La sindrome nefrosica idiopatica, la vecchia nefrosi lipoidea, è una malattia pediatrica rara (2:100.000), ad elevata mortalità se non trattata, ma oggi sostanzialmente curabile, autolimitata, a prognosi molto buona. Sperimentazioni cliniche controllate e revisioni sistematiche della letteratura hanno permesso di uniformare la terapia su protocolli standard ottimizzati.

La Sindrome Nefrosica Idiopatica (SNI) è una malattia caratterizzata da un'alterazione della permeabilità glomerulare che porta a una perdita di proteine nelle urine e conseguente ipoprotidemia ed edema generalizzato. Ha un'incidenza approssimativa in Europa e negli USA di 2 ogni 100.000 bambini. In più dell'80% dei casi si tratta di una "minimal change nephrotic syndrome" in cui le lesioni istologiche alla microscopia ottica sono minori o assenti. Circa il 90% dei pazienti sono corticosensibili. La tendenza alle ricadute è una caratteristica della storia naturale della SNI e solo una piccola percentuale di pazienti, inferiore al 10%, esaurisce la malattia con un unico episodio.

Gli obiettivi del trattamento della SNI sono: 1) indurre la remissione il più presto possibile, dato che lo stato di nefrosi è associato a un alto rischio di complicanze gravi e potenzialmente fatali (infezione, shock ipovolemico, tromboembolismo); 2) prevenire le ricadute, perché ogni ricaduta porta a rischio di nuove complicanze; 3) evitare gli effetti tossici del trattamento, in particolare nelle forme a decorso prolungato (scarsa crescita, obesità, osteoporosi ecc.).

CORTICOSTEROID TREATMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

(Medico e Bambino 2005;24:580-586)

Key words

Steroid-sensitive nephrotic syndrome, Prednisone, Levamisole, Cyclophosphamide, Cyclosporin, Mycophenolate mofetil

Summary

The steroid treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome (ISN) should be continued for at least 3 months, as there is evidence of an inverse correlation between the duration and the total dosage of steroids and the risk of relapses. The tendency to relapses is a characteristic of the natural history of ISN and only less than 10% of patients experience one attack. In contrast with what happens in the treatment of the first episode, the intensity of the therapy during relapses does not influence the recurrence rate. There are two initial therapeutic options for frequent relapsing and steroid-dependent ISN: 1) repeated treatments according to the standard therapeutic regime for relapses or 2) the "discontinued prolonged corticosteroid therapy". Well-tolerated steroid therapy can be maintained for as much as 10-15 years, without the necessity of other drugs. Alternative therapy should be considered in the following cases: severe adverse effects of prednisone, treatment during puberty, when the risk of steroid toxicity is higher, major complications during severe relapses, inadequate follow-up and poor compliance. Drugs effective in reducing the relapse rate, as demonstrated in randomised controlled trials, are cyclophosphamide (CYC), chlorambucil (CHL), cyclosporin (CyA) and levamisole. The latter can be considered the first choice alternative to steroids as it is well tolerated and rarely induces adverse effects. Most authors recommend not introducing CyA before trying CYC, as there is the possibility of definite and long-term remission with CYC. Mycophenolate mofetil (MMF) is a promising drug, although more controlled and multicentric trials to confirm its advantages on CyA, especially in terms of adverse effects are needed.

CORTICOTERAPIA ALL'ESORDIO

Che i corticosteroidi inducessero la remissione nella maggioranza dei bambini con sindrome nefrosica è noto

fin dagli anni Cinquanta quando la mortalità per questa patologia, dopo l'introduzione degli steroidi, era crollata dal 35% al 3%. Nel 1970 il gruppo collaborativo dell'*International Study*

Trattamento della sindrome nefrosica idiopatica corticosensibile

of *Kidney Disease in Children* (ISKDC) aveva pubblicato il primo studio clinico controllato sull'utilizzo del prednisone, dimostrandone l'efficacia e proponendo poi arbitrariamente un protocollo che diventerà lo standard di riferimento del trattamento della SNI all'esordio, adottato in tutto il mondo¹. Il protocollo standard prevedeva un trattamento d'attacco di durata totale di 2 mesi: 4 settimane di terapia continua con prednisone a 60 mg/m²/die (max 80 mg) in 2 somministrazioni, seguite da 4 settimane di terapia intermittente con prednisone a 40 mg/m² (max 60 mg) per 3 giorni consecutivi su 7. Successivamente il protocollo standard ISKDC ha subito una modificazione: il secondo mese di terapia intermittente è stato sostituito con la terapia a giorni alterni, dato che c'erano ormai evidenze in letteratura della maggior efficacia della terapia a giorni alterni rispetto alla terapia intermittente nel ridurre le ricadute. Inoltre, la terapia a giorni alterni aveva il vantaggio di dare minor soppressione surrenalica e quindi minor ripercussione sulla crescita².

Alla fine degli anni Ottanta il gruppo di studio tedesco di Nefrologia Pediatrica *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie* (APN), ha sperimentato un protocollo "short" di durata totale di circa 1 mese (prednisone in terapia continua fino alla remissione, poi a giorni alterni per 2 settimane) con risultati deludenti. Infatti, con questo protocollo breve la percentuale dei bambini che ricadevano entro 12 mesi dalla sospensione della terapia era dell'81%, rispetto al 55% con il protocollo standard³.

Nel 1993 è stato pubblicato il lavoro storico dell'APN che, in uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato, confrontava un nuovo protocollo "long" di durata totale di 3 mesi con quello standard ISKDC di 2 mesi. Nel protocollo "long" sia la terapia continua con prednisone che quella a giorni alterni venivano prolungate da 4 a 6 settimane, ottenendo una percentuale di bambini che ricadevano a 12 mesi del 36% rispetto al 62% con il protocollo standard. Le remissioni persistenti erano significativamente maggiori, in qualsiasi momento del follow-

up, con il trattamento lungo rispetto al trattamento standard, che a sua volta era più vantaggioso del protocollo breve. Il numero di pazienti che presentavano ricadute frequenti era maggiore per il trattamento "short", intermedio per lo standard e minore per il trattamento "long". Gli effetti secondari della terapia steroidea erano maggiori con il protocollo lungo, ma gli Autori sottolineavano come questi segni di tossicità fossero moderati e comunque reversibili, concludendo che i vantaggi a lungo termine del trattamento lungo superavano gli svantaggi anche in termini di effetti collaterali⁴.

Già cinque anni prima di questa pubblicazione dell'APN uno studio giapponese aveva dimostrato che un trattamento steroideo a lungo termine a scalare, di durata totale di 7 mesi (1 mese di prednisone in terapia continua, seguito da 6 mesi a giorni alterni), era considerevolmente più vantaggioso rispetto alla terapia standard in termini di minor incidenza di ricadute e minor numero di pazienti con frequenti ricadute o corticodipendenza, in assenza di un aumento clinicamente significativo della tossicità steroidea⁵.

L'opportunità di non interrompere bruscamente il prednisone è stata raccomandata anche da Ponticelli che ha ipotizzato che l'effetto rebound possa favorire la ricaduta⁶. Conferme della maggior efficacia dei trattamenti più lunghi sono venute in seguito da diversi gruppi di studio; tra questi, uno studio polacco che ha dimostrato i vantaggi di un trattamento di 6 mesi rispetto a quelli di 2 e 3 mesi⁷, e il protocollo della Società Francese di Nefrologia Pediatrica di durata totale di 4 mesi e mezzo. Questo schema terapeutico si differenzia dagli altri protocolli perché non utilizza dosaggi superiori ai 60 mg/die di prednisone, e perché mantiene la terapia a giorni alterni a 60 mg/m² per 8 settimane invece che per 4 settimane, prima di cominciare a scalare.

I trattamenti "lunghi" per la terapia iniziale della SNI possono essere classificati in 2 gruppi: i "Long daily regimen", in cui la terapia continua viene prolungata fino a 6 settimane, seguita da altre 6 settimane di terapia a giorni alterni, e i "Long alternate-day regi-

men", in cui si mantengono le 4 settimane di terapia continua e si prolunga il trattamento a giorni alterni a dosi decrescenti fino a 6 mesi. Un recente studio giapponese multicentrico, randomizzato e controllato ha messo a confronto i due regimi terapeutici stratificando i bambini per età, maggiore e inferiore a 4 anni, dimostrando nessun beneficio significativo per il "Long daily regimen" con maggiori effetti collaterali e in particolare un maggior rallentamento della crescita nei bambini di età inferiore ai quattro anni. Il "Long alternate-day regimen" ha invece dimostrato un maggior numero di remissioni persistenti nei bambini di età inferiore ai quattro anni⁸.

Nonostante le molte evidenze sui vantaggi dei trattamenti lunghi, un'inchiesta condotta su 130 nefrologi pediatri in USA e Canada pubblicata nel 2000 ha rilevato che la maggioranza di loro non utilizzava i protocolli lunghi ma applicava ancora il vecchio protocollo standard ISKDC, prolungandolo eventualmente solo con un breve scalo del prednisone prima della sospensione della terapia. C'era inoltre molta variabilità nei regimi terapeutici utilizzati⁹. Filler nella sua metanalisi condotta su 22 studi clinici randomizzati e controllati, pubblicata nel 2003, conclude con questa frase: "è sorprendente che solo pochissimi Paesi abbiano adottato la somministrazione di 12 settimane di prednisone nonostante l'evidenza "...della maggiore efficacia¹⁰. Altre recenti metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati, concludono che c'è una relazione lineare dose-risposta tra il rischio di ricadute, la durata e la dose totale del trattamento cortisonico all'esordio, e che il trattamento iniziale deve essere di almeno 3 mesi con un progressivo maggior beneficio dimostrato prolungando la terapia fino a 7 mesi¹⁰⁻¹³ (Figura 1).

TERAPIA DELLE RICADUTE

La sensibilità agli steroidi è simile per il primo episodio e per le ricadute, e in media il tempo necessario per indurre la remissione è di 12 giorni. Numerosi studi hanno dimostrato che,

Aggiornamento monografico

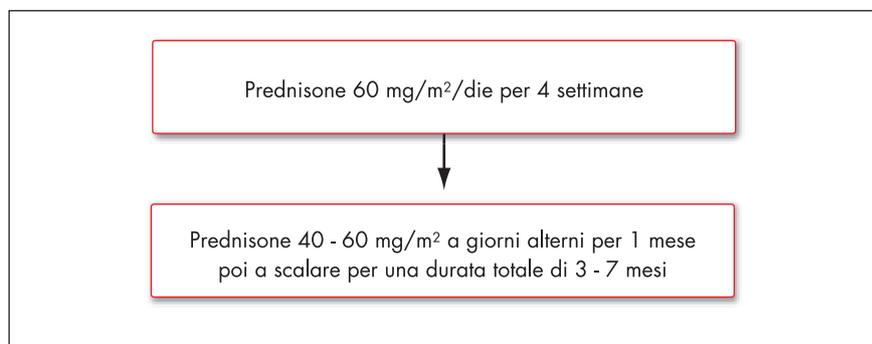


Figura 1. Schema terapeutico del 1° episodio.

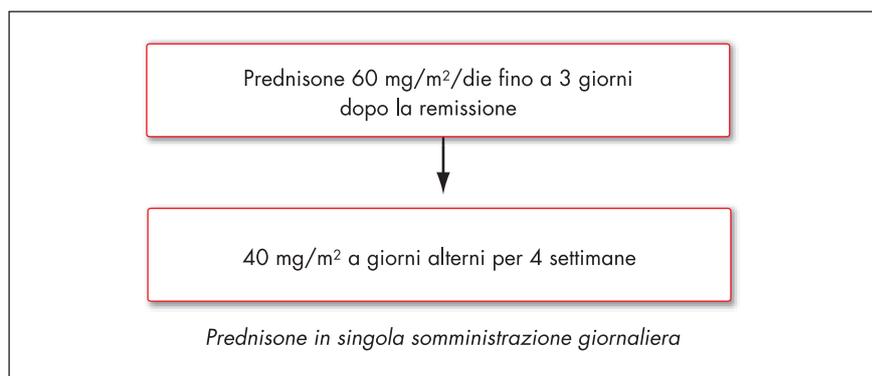


Figura 2. Protocollo standard della ricaduta.

contrariamente a quanto avviene per il primo episodio, l'intensità del trattamento della ricaduta non influenza la frequenza delle ricadute successive. Il protocollo standard ISKDC della ricaduta prevede il prednisone a 60 mg/m² fino a tre giorni dopo la remissione, seguito da prednisone a 40 mg/m² a giorni alterni per 1 mese¹⁴. Non è necessario prescrivere il prednisone in più somministrazioni quotidiane, in quanto si è visto che la monosomministrazione ha la stessa efficacia nell'indurre la remissione (Figura 2)¹⁵.

Il trattamento delle ricadute deve essere avviato rapidamente, prima che si sviluppino gli edemi, cioè se una proteinuria abbondante, 3+/4+ allo stix (>1 g/die), persiste oltre i 3 giorni consecutivi. Al contrario, è importante non trattare eventuali proteinurie modeste e transitorie che non vanno considerate ricadute. I genitori devono essere istruiti a eseguire a domicilio il controllo dell'Albustix e a tenere un diario giornaliero. Va ovviamente trattato rapidamente un eventuale focolaio infettivo batterico, possibile causa scate-

nante di ricaduta. La frequenza delle ricadute viene ridotta significativamente se nei bambini corticodipendenti il prednisone viene somministrato quotidianamente, piuttosto che a giorni alterni in corso di infezione delle alte vie respiratorie¹⁶.

RICADUTE FREQUENTI E CORTICODIPENDENZA

Il bambino che ricade è classificabile come "infrequent relapser" se fa meno di due ricadute in 6 mesi, "frequent relapser" (SNFR) se presenta due o più ricadute nei primi 6 mesi dopo la sospensione della terapia del 1° episodio, o "corticodipendente" (SNCD) se fa due o più ricadute durante la terapia standard o entro 15 giorni dalla sospensione. Circa la metà dei bambini che ricadono appartengono a queste due ultime categorie.

Le opzioni terapeutiche iniziali in chi presenta ricadute frequenti o corticodipendenza sono due: 1) ripetuti trattamenti delle ricadute secondo lo

schema standard oppure 2) la "corticoterapia discontinua prolungata", cioè il prednisone a giorni alterni, mantenuto a lungo termine per non meno di 1 anno. Il protocollo della Società di Nefrologia Pediatrica Francese applica questa seconda strategia terapeutica, cioè prevede, dopo l'induzione della remissione, il passaggio a giorni alterni a scalare ogni 15 giorni fino a raggiungere un plateau se possibile a 0,25-0,5 mg/kg o un dosaggio appena superiore a quello a cui il bambino ricade. Il tentativo di sospensione degli steroidi viene fatto dopo i 18 mesi di trattamento. Questo secondo protocollo terapeutico ha il vantaggio di ridurre la frequenza delle ricadute e gli effetti collaterali della corticoterapia (Figura 3)¹⁷.

IL TRATTAMENTO NON CORTICOSTEROIDEO

Un trattamento con steroidi ben tollerato può essere mantenuto anche per 10-15 anni senza ricorrere ad altri farmaci. Vanno invece considerate terapie diverse dal prednisone: 1) quando gli effetti collaterali sono severi, principalmente il ritardo di crescita; 2) in pubertà, quando è alto il rischio di tossicità steroidea; 3) quando si sono già verificate ricadute severe con complicazioni maggiori; 4) quando non c'è la possibilità di fare un follow-up adeguato o c'è una cattiva compliance.

I farmaci di cui è stata dimostrata l'efficacia nel ridurre le ricadute con studi clinici randomizzati e controllati sono la ciclofosfamida (CYC), il clorambucil (CHL), la ciclosporina (CyA) e il levamisolo.

Dalle più recenti metanalisi emerge che, considerando solo criteri di efficacia, non ci sono dati che dimostrino un chiaro vantaggio di uno di questi farmaci sugli altri¹⁸. Pertanto la scelta è guidata dalle raccomandazioni ufficiali delle principali società di Nefrologia Pediatrica e dalla possibilità di approvvigionamento del farmaco.

Ciclofosfamida

Da più di trent'anni gli agenti alchilanti sono utilizzati per il trattamento

Trattamento della sindrome nefrosica idiopatica corticosensibile

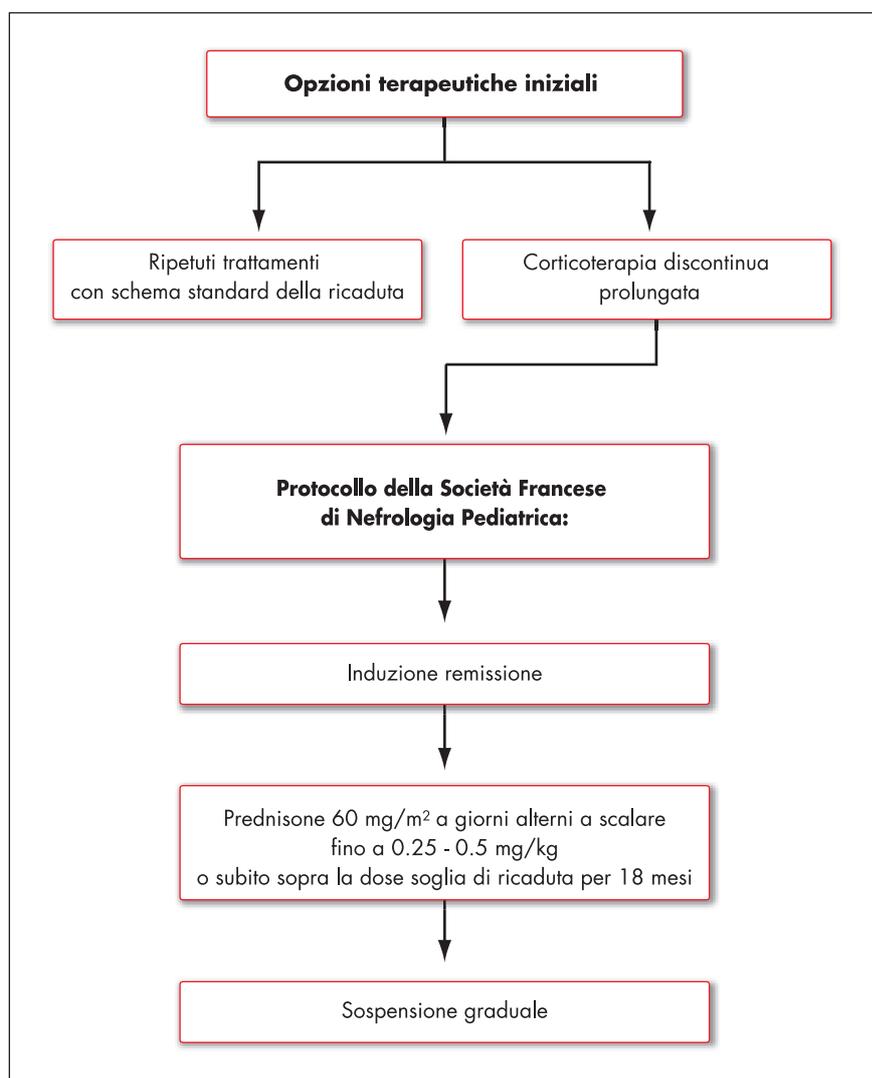


Figura 3. Ricadute frequenti e corticodipendenza.

della SNI, e il primo studio clinico prospettico randomizzato e controllato che ha messo a confronto la ciclofosfamida e il prednisone è stato pubblicato su *Lancet* nel 1970¹⁹. Questo studio e moltissimi altri successivi hanno confermato l'efficacia della CYC per os sia nel ridurre le ricadute che nell'ottenere remissioni persistenti. Nella SNFR si hanno remissioni persistenti in più del 70% a 2 anni e più del 35% a 5 anni, mentre nelle forme corticodipendenti i risultati sono meno buoni, ma comunque non trascurabili con il 40% di remissioni a 2 anni e il 24% a 5 anni. La CYC resta a tutt'oggi il farmaco di seconda linea per la SNI più utilizzato nel mondo. Il problema dell'uso

della CYC riguarda i potenziali effetti tossici. Il più temuto è la gonatotossicità; la dose soglia cumulativa ritenuta sicura è di 200 mg/kg, anche se ci sono delle segnalazioni occasionali di azoospermia per dosi inferiori ai 200 mg/kg. Abituamente questa dose non viene superata nella terapia della SNI. Altri effetti tossici possibili sono la leucopenia (32%), l'alopecia (18%), la cistite emorragica (2,2%), la trombocitopenia (2%), le infezioni (1,5%) e i tumori (0,2%).

L'esecuzione della biopsia renale prima dell'avvio della terapia citotossica non è indicata in quanto non è l'istologia ma il decorso clinico della malattia e gli effetti collaterali della tera-

pia steroidea, a porre l'eventuale indicazione al trattamento^{20,21}.

Ciclofosfamida per os

La classica via di somministrazione della CYC nella SNI è per os. Dopo aver ottenuto la remissione della ricaduta con il prednisone si può avviare la terapia con CYC al dosaggio di 2-2,5 mg/kg/die, in associazione al prednisone a giorni alterni. Quest'ultimo può essere sospeso rapidamente, oppure assieme alla CYC alla fine del ciclo terapeutico, o ancora può essere mantenuto a lungo termine.

C'è stato molto dibattito alla fine degli anni '90 su quale fosse la durata del trattamento con la CYC per os più vantaggiosa. Vi erano infatti due studi fondamentali che avevano confrontato la somministrazione di 12 settimane per os versus 8 settimane in bambini corticodipendenti. Lo studio tedesco dell'APN dell'87 aveva dimostrato una maggiore efficacia delle 12 settimane²², mentre lo studio giapponese di Ueda del '90 non aveva confermato questi dati²³. Oggi si ritiene che i risultati dello studio tedesco fossero viziati soprattutto dal fatto di avere studiato pochi pazienti (18 per braccio), dall'aver utilizzato controlli storici e dal fatto che l'età media del gruppo delle 12 settimane fosse più alta. Lo studio di Ueda aveva arruolato il doppio dei pazienti ed era uno studio prospettico.

Le più recenti raccomandazioni evidence-based ci dicono che la CYC per os va fatta per 8 settimane e che un secondo ciclo di CYC non va ripetuto per il rischio della gonatotossicità¹¹⁻¹⁸.

Ciclofosfamida EV

La novità degli ultimi anni per la somministrazione della CYC nella SNI è la via endovenosa a 500 mg/m², una infusione al mese, per 6 mesi. Dopo alcuni studi preliminari incoraggianti, lo scorso anno è stato pubblicato sulla rivista *Pediatric Nephrology* uno studio prospettico, randomizzato e controllato che ha confrontato l'efficacia di 12 settimane di CYC per os con la CYC per via endovenosa. Con quest'ultima sono netti i vantaggi in termini di efficacia nel breve termine, gli effetti collaterali sono meno frequenti ma soprattutto la dose cumulativa del farmaco è

nettamente inferiore (40%) rispetto alla somministrazione per os, e molto al di sotto della soglia di sicurezza²⁴.

Clorambucil

Nonostante questo agente alchilante sia sicuramente efficace quanto la CYC, non è più raccomandato di routine nel trattamento della SNI perché è più tossico (convulsioni, infezioni, malignità, mortalità), e perché la dose terapeutica è troppo vicina alla dose tossica per le gonadi maschili.

Levamisolo

Il levamisolo è stato introdotto nella terapia della SNI all'inizio degli anni '80. Originariamente utilizzato come antielmintico, è un farmaco che ha proprietà immunomodulatorie non specifiche. Lo schema posologico più frequentemente utilizzato è di 2,5 mg/kg a giorni alterni per un periodo non inferiore ai 6 mesi. Una metanalisi dei 3 studi clinici randomizzati e controllati disponibili ha dimostrato che il levamisolo riduce il rischio di ricaduta durante il trattamento, ma l'efficacia non si protrae quando la terapia viene sospesa^{18,25-28}. In Francia un protocollo nazionale prevede l'uso sistematico del levamisolo come primo step alternativo agli steroidi, in quanto il farmaco è ben tollerato e dà solo raramente effetti collaterali, sempre reversibili con la sospensione del trattamento (neutropenia non dose-dipendente, vasculite cutanea tipica che colpisce i lobi auricolari, vasculite disseminata, tossicità epatica e convulsioni)^{29,30}. In altri Paesi è molto meno utilizzato, ad esempio negli USA, probabilmente in relazione alla difficoltà di procurarsi il farmaco, dato che il levamisolo non ha la registrazione per la terapia della SNI. In Italia il suo utilizzo nella SNI è abbastanza diffuso perché sino a oggi è stato possibile ottenere il farmaco direttamente dalla casa farmaceutica che lo produce per uso compassionevole.

Un recente editoriale pubblicato da Autori olandesi su *Pediatric Nephrology* riporta la notizia che molto presto il levamisolo non sarà più disponibile in alcun Paese, dato che la casa farmaceutica che lo produce, la Jansen Cilag, ha deciso di interromperne la produzio-

ne. Per questo motivo è stato avviato un nuovo trial multicentrico, randomizzato e controllato, che coinvolge gli olandesi ma anche francesi e belgi, con lo scopo di produrre uno studio di potenza statistica adeguata, per ottenere la registrazione del levamisolo per il trattamento della SNI, in modo tale da suscitare l'interesse di altre case farmaceutiche³¹.

Ciclosporina

È stata introdotta nella seconda metà degli anni '80 e si è visto che induce la remissione nell'85% dei bambini con SNCD. Inoltre, consente di ridurre i cortisonici nel 40% dei casi, ma non di sospenderli, dato che questi pazienti sviluppano una ciclosporina-dipendenza: ricadono spesso già alla riduzione della dose e praticamente sempre alla sospensione del farmaco (remissione persistente nel 10% dei pazienti a 1 anno e nel 5% a 2 e 3 anni)³². La durata della terapia con CyA è pertanto sempre di diversi anni e non si sa quale sia il momento opportuno per sospenderla. Il dosaggio è di 5-6 mg/kg/die in 2 somministrazioni, con un aggiustamento della dose che non deve superare i 200 mg/m². È preferibile associare piccole dosi di cortisone per non dover salire troppo con la dose della CyA.

Il problema principale di questo farmaco è la nefrotossicità che può essere sia acuta, da vasocostrizione e tubulopatia tossica reversibili, che cronica, con sviluppo di lesioni tubulo-interstiziali e arterioliari irreversibili. Dopo 3 anni di CyA in media l'80% dei pazienti ha segni istologici di nefrotossicità, anche se il 60% sono danni minori.

La terapia con CyA è impegnativa perché sono necessari sia il monitoraggio stretto dei livelli del farmaco e della funzione renale sia le biopsie iterative, ogni 1-2 anni. Alcuni Autori raccomandano l'esecuzione della biopsia renale anche prima dell'avvio della CyA, per poter poi confrontare l'istologia delle biopsie successive. Il trattamento a lungo termine determina un lento ma progressivo deterioramento del GFR (9% dei pazienti)³³ che peraltro non è correlato al danno strutturale³⁴. Si possono avere danni istologici

importanti da CyA con una funzione renale ancora normale o poco alterata.

Altri effetti collaterali della CyA sono l'ipertensione arteriosa (4%), l'irsutismo (34%), l'ipertrofia gengivale (28%) e più raramente l'epatotossicità, i dolori addominali, il diabete, la neurotossicità, le infezioni e la possibilità di degenerazione maligna, in particolare il linfoma³³.

La maggioranza degli Autori raccomanda di non introdurre la CyA prima di aver fatto un tentativo con la ciclofosfamide, vista la possibilità di remissione definitiva o di lunga durata con quest'ultima^{11,34-36}.

Altri farmaci

In studi non controllati il micofenolato mofetil (MMF), il tacrolimus, la vincristina e il captopril hanno dimostrato di ridurre il rischio di ricadute nella SNCS.

Micofenolato mofetil

È un immunosoppressore che ha la sua indicazione formale nella prevenzione del rigetto acuto del trapianto d'organo solido. È stato empiricamente sperimentato con successo nelle malattie glomerulari immunomediate dell'adulto^{37,38}. Il ruolo potenziale del MMF nella SNI è quello del suo utilizzo come farmaco risparmiatore di steroidi senza gli effetti avversi renali, emodinamici e metabolici della CyA. Il dosaggio è di 0,5-1 g/m² per os in 2 somministrazioni/die.

Sono sempre più numerose le segnalazioni di piccole serie di pazienti pediatrici con SNI trattati con MMF con risultati positivi³⁹⁻⁴⁴, ma mancano studi randomizzati e controllati.

I benefici del MMF nei pazienti trattati in precedenza con corticoterapia e/o ciclosporina sono il miglioramento della crescita, della filtrazione glomerulare, dell'aspetto fisico, e il miglior controllo della pressione arteriosa, almeno nel breve termine. Il MMF è un farmaco ben tollerato e gli effetti collaterali sono rari, soprattutto a carico dell'apparato digerente (dolori addominali, diarrea, vomito, leucopenia, trombocitopenia). Viene utilizzato in monoterapia o più spesso in associazione a basse dosi di steroidi. Come

Trattamento della sindrome nefrosica idiopatica corticosensibile

DOSAGGIO DEI FARMACI NON CORTICOSTEROIDEI

Ciclofosfamide per os	2-2,5 mg/kg/die in 2 somministrazioni per 8 settimane
Ciclofosfamide EV	500 mg/m ² , 1 infusione/mese per 6 mesi
Levamisolo	2,5 mg/kg a giorni alterni a cicli di durata minima 6 mesi
Ciclosporina	5-6 mg/kg/die in 2 somministrazioni (max 200 mg/m ²)
Micofenolato mofetil	0,5-1 g/m ² /die in 2 somministrazioni
Tacrolimus	0,1 mg/kg/die in 2 somministrazioni (livelli sierici 5-10 µg/l)

Tabella I

MESSAGGI CHIAVE

- La sindrome nefrosica ha una incidenza approssimativa di 2:100.000 bambini ed è dovuta, nell'80% dei casi, a lesioni glomerulari minime (ultramicroscopiche) a patogenesi incerta.
- Il trattamento corticosteroideo, progressivamente migliorato negli ultimi decenni, ne ha portato la mortalità dal 35% a meno del 3%.
- Ricerche cliniche controllate e revisioni sistematiche della letteratura consentono di definire protocolli affidabili di buona pratica clinica.
- Il trattamento del 1° episodio consiste in una monodose giornaliera di 60 mg/m² di prednisone per 4 settimane, seguito da un trattamento a giorni alterni alla stessa dose o a 40 mg/m² per un altro mese e poi a dosi decrescenti per una durata totale non inferiore ai 3 mesi.
- Trattamenti più brevi sono accompagnati da una maggiore incidenza di ricadute.
- Le ricadute restano piuttosto la regola che l'eccezione. Quelle sporadiche vanno trattate con le stesse dosi ma per periodi più brevi mentre le ricadute frequenti vengono meglio controllate dalla corticoterapia discontinua prolungata a basso dosaggio (prednisone a giorni alterni a 0,25-0,5 mg/kg per 18 mesi, poi sospensione graduale) che ha il vantaggio di dare minori effetti collaterali rispetto a ripetuti trattamenti con il protocollo standard.
- Nelle forme a elevata ricorrenza il farmaco di appoggio di prima scelta è il levamisolo; farmaci più impegnativi, come, nell'ordine, la ciclofosfamide, la ciclosporina, il micofenolato mofetil possono essere utilizzati in terza o quarta battuta.

per la CyA il problema dell'MMF è la farmaco-dipendenza. L'efficacia si perde alla sospensione della terapia e quindi il trattamento deve essere mantenuto per anni. Attualmente l'utilizzo del MMF pone un problema di costi e di sicurezza, in quanto non è ancora determinato il rischio di malattia linfoproliferativa o altri effetti collaterali a lungo termine.

Tacrolimus

Questo potente immunosoppressore appartiene alla famiglia degli inibitori della calcineurina come la ciclosporina. È utilizzato nei trapianti d'organo come trattamento preventivo del rigetto acuto e curativo del rigetto acuto cortico-resistente. Negli ultimi anni sono comparse sporadiche segnalazioni in letteratura sull'uso del tacrolimus in pazienti pediatriche con sindrome nefrosica resistente/dipendente al trattamento o con effetti collaterali secondari ad altre terapie⁴⁵. Il dosaggio è di 0,1 mg/kg/die in 2 somministrazioni con monitoraggio dei livelli sierici che vanno mantenuti tra 5 e 10 µg/l. Il tacrolimus ha un potere immunosoppressore maggiore della CyA, ne condivide la nefrotossicità e la neurotossicità, mentre è causa meno frequentemente della CyA di ipertensione arteriosa e irsutismo. Ha il vantaggio di non causare ipertrofia gengivale e lo svantaggio di un maggior rischio infettivo (CMV, EBV), di sindrome linfoproliferativa e di diabete. Uno studio recente ha confrontato il tacrolimus (10 pz) con la ciclosporina (10 pz) nel trattamento di pazienti pediatriche con SNCD severa, concludendo che entrambi i farmaci sono efficaci, ma che non vi è differen-

za tra tacrolimus e CyA nella gestione di questi pazienti⁴⁶.

I dosaggi dei farmaci non steroidei sono riportati nella *Tabella I*.

CONCLUSIONI

Il primo episodio di SNCS va trattato con prednisone per non meno di 3 mesi. Se possibile, è meglio trattare i soggetti che ricadono solo con steroidi. In caso di tossicità steroidea severa, in particolare la scarsa crescita, può essere utilizzato in prima battuta il levamisolo, ed eventualmente poi la ciclofosfamide sempre prima della CyA. Infine, il MMF è un farmaco molto promettente ma che necessita di studi clinici controllati e multicentrici che ne confermino i vantaggi sulla CyA, soprattutto in termini di effetti collaterali a lungo termine.

Indirizzo per corrispondenza:

Carla Romanello

e-mail: carla.romanello@voila.fr

Bibliografia

1. Abramowicz M, Arneil GC, Barnett HL, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephritic syndrome. *Lancet* 1970; I:959-61.
2. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; I:401-3.
3. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; I:380-3.
4. Ehrlich JHH, Brodehl J, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993;152:357-361.
5. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus long term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112:122-6.
6. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994;46:595-604.
7. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr* 1995;84:889-93.
8. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, et al. A randomised study of two long-course pred-

Aggiornamento monografico

nisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1155-62.

9. Lande MB, Leonard MB. Variability among pediatric nephrologists in the initial therapy of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14: 766-9.

10. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (suppl 6): vi75-vi78.

11. Bargman MJ. Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence based recommendations. *Kidney Int* 1999;55(70):s3-s16.

12. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2000;83:45-51.

13. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2): CD001533.

14. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991;35:s8-15.

15. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:597-9.

16. Matoon TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 85: 343-5.

17. Broyer M. La néphrose idiopathique de l'enfant et son traitement. *Arch Franç Pediatr* 1988; 45:1-4.

18. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, et al. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD002290.

19. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2:479-82.

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

21. Standermann MB, Lilien MR, van de Kar NC, et al. Is biopsy required prior to cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome? *Clin Nephrol* 2003;60(5):315-7.

22. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of

steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987;62:1102-6.

23. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 weeks courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65:1147-50.

24. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:494-8.

25. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991;337:1555-7.

26. Rashid HU, Ahmed S, Fatima N, et al. Levamisole in the treatment of steroid dependent or frequent relapsing nephrotic syndrome in children. *Bangladesh Renal Journal* 1996;15:6-8.

27. Weiss R. Randomized double-blind placebo controlled trial of levamisole for children with frequently relapsing/steroid dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:289.

28. Dayal U, Dayal AK, Shastry JC, et al. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994;66:408-12.

29. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1994;8:263-4.

30. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, et al. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 1999;13:602-3.

31. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005; 20:10-4.

32. Niaudet P. Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 1992;6(1):1-3.

33. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59:1919-27.

34. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Europ J Pediatr* 1991;150:380-7.

35. Report of a Workshop by the British Asso-

ciation for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:151-7.

36. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1326-32.

37. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-114.

38. Briggs WA, Choi MJ, Scheel JP. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(2):213-7.

39. Hogg R, Fitzgibbons L, Bruick J, et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18 suppl 4:261.

40. Bagga A, Hari P, Moudgil A, et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1114-20.

41. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, et al. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:482-5.

42. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 101-4.

43. Barletta G-M, Smoyer WE, Bunchman TE, et al. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:833-7.

44. Chandra M, Susin M, Abitbol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000;14: 224-6.

45. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281-7.

46. Sinha MD, Macleod R, Rigby E, et al. Treatment of severe steroid dependent nephrotic syndrome (SDNS) in paediatrics with tacrolimus therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:C72.



10 ANNI DI PEDIATRIA: COSA SAPIAMO E COSA VOGLIAMO ANCORA SAPERE

Palermo-Mondello, 17-18 marzo 2006 - Hotel Splendid La Torre



Venerdì 17 marzo

Presentazione: F. Panizon, B. Amoroso

1ª Sessione Conducono: G. Corsello, B. Rinaudo

Le pietre miliari negli ultimi dieci anni in:

9.00 Neuropsichiatria infantile (S. Millepiedi, Pisa)

9.50 Epatologia (G. Maggiore, Pisa)

2ª Sessione Conducono: G. Longo, D. Ferrara

Le pietre miliari negli ultimi dieci anni in:

11.00 Genetica (G. Corsello, Palermo)

11.50 Dieci anni di pediatria in ordine alfabetico (A. Ventura, Trieste)

3ª Sessione Conducono: A. Ventura, F. Grassa

Le pietre miliari negli ultimi dieci anni in:

14.00 Oncoematologia (M. Aricò, Palermo)

14.50 Gastroenterologia (G. Magazzù, Messina)

15.40 Vaccinazioni (G. Bartolozzi, Firenze)

4ª Sessione Conducono: G. Maggiore, N. La Macchia

Le pietre miliari negli ultimi dieci anni in:

17.00 Allergologia/Asma (G. Longo, Trieste)

17.50 Immunologia (L.D. Notarangelo, Brescia)

Sabato 18 marzo

5ª Sessione Conducono: G. Magazzù, G. Primavera

La pratica clinica

9.00 Endocrinologia pediatrica: attese e illusioni!

(P.N. Garofalo, Palermo)

9.50 Le novità... non vere (S. Miceli Sopo, Roma)

10.40 Le domande all'ortopedico pediatrico (G. Maranzana, Trieste)

6ª Sessione Conducono: G. Bartolozzi, A. Spataro

La pratica clinica

11.50 Quiz iconografici in dermatologia pediatrica

(F. Arcangeli, Cesena)

12.20 Cosa è cambiato in Pediatria, cosa non deve cambiare,

la semeiotica dimenticata (F. Panizon, Trieste)

13.10 Verifica di apprendimento (test ECM)



**PER QUESTO CONGRESSO SARANNO RICHIESTI
I CREDITI FORMATIVI ECM**

PRESIDENTI DEL CONGRESSO: F. Panizon, G. Corsello

SEGRETARIA SCIENTIFICA: A. Aloisio, B. Amoroso, A.M. Barresi,
C. D'Andrea, B. Rinaudo, S. Spedale



SEGRETARIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas

via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE

Tel. 040 773737-363586 Fax 040 7606590

e-mail: congressi@quickline.it; http://www.quickline.it