

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 1
1.1 Definizione	pag. 1
1.2 Funzione glomerulare e patogenesi	pag. 1
1.3 Classificazione	pag. 2
1.4 Epidemiologia	pag. 4
1.5 Clinica	pag. 4
1.6 Biopsia renale: diagnosi e prognosi	pag. 5
1.6.1 <i>IgA Nephropathy</i>	pag. 7
1.6.2 <i>Membranous Nephropathy</i>	pag. 10
1.7 Terapia immunologica	pag. 12
1.7.1 <i>IgA Nephropathy: terapia</i>	pag. 16
1.7.2 <i>Membranous Nephropathy: terapia</i>	pag. 17
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO	pag. 19
3. METODI	pag. 19
3.1 Pazienti e metodi	pag. 19

3.2 Monitoraggio dei pazienti al follow-up	pag. 22
3.3 Analisi statistica	pag. 24
4. RISULTATI	pag. 25
4.1 <i>IgA Nephropathy: risultati</i>	pag. 32
4.2 <i>Membranous Nephropathy: risultati</i>	pag. 35
5. DISCUSSIONE	pag. 37
6. FIGURE E TABELLE	pag. 43
7. BIBLIOGRAFIA	pag. 56

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione

Il termine glomerulonefrite descrive una condizione patologica dei glomeruli, conseguente ad un processo infiammatorio immuno-mediato che coinvolge in maniera variabile le cellule che costituiscono il glomerulo: cellule epiteliali, mesangiali ed endoteliali.

Le glomerulonefriti rientrano nella classe patologica più ampia delle glomerulopatie, affezioni dei glomeruli renali, unificate dalle sindromi cliniche che possono manifestare, ma diversificate in termini anatomico-patologici e di patogenesi. Da un punto di vista patogenetico tutte le forme di glomerulonefrite risultano da un meccanismo immunologico. [1; 2]

1.2 Funzione glomerulare e patogenesi

La barriera di ultrafiltrazione del glomerulo si occupa della creazione di una soluzione di acqua e soluti a basso peso molecolare a partire dal sangue, trattenendo in esso cellule e proteine di peso molecolare elevato. [3] Il microcircolo glomerulare è particolarmente vulnerabile al danno immunologico visto il notevole flusso di sangue che giunge al rene e le elevate pressioni di parete che si vengono a creare in corrispondenza del glomerulo per garantire la produzione dell'ultrafiltrato. [4]

Il danno immuno-mediato che si verifica sul rene può essere di tipo diretto o indiretto. Il danno diretto è mediato da autoanticorpi diretti verso un antigene localizzato a livello glomerulare, come accade per il collagene IV nella glomerulonefrite extracapillare (anti-GBMD) o per PLA2R e THSD7A nella glomerulopatia membranosa. Il danno indiretto invece è causato da un processo sistemico che consiste nella formazione di immunocomplessi che si depositano a vario livello nel nefrone e/o nell'iperattivazione del sistema del complemento, con una predominanza della via alterna. [5]

Gli elementi target di questo meccanismo di danno sono i costituenti della barriera di ultrafiltrazione: le cellule endoteliali glomerulari specializzate, la membrana basale su cui esse poggiano, le cellule mesangiali che si intercalano tra i capillari glomerulari e i podociti che formano un epitelio a contatto dello spazio di Bowman. Lesioni immuno-mediate ad una qualsiasi di queste strutture può causare la perdita di proteine del siero nelle urine o interrompere la filtrazione. Il sistema immunitario svolge inoltre un ruolo nella progressione del danno renale non immuno-mediato sia nel contesto della malattia renale acuta (AKI) che della malattia renale cronica (MRC). [6]

A seconda dell'acuità del processo immunitario, il quadro clinico si presenta come una malattia cronica, subacuta o iperacuta. Per esempio, alcuni stimoli infettivi o autoimmuni possono portare ad un'attivazione massiccia del complemento o al rilascio di NET (Neutrophil extracellular traps) all'interno dei glomeruli, causando necrosi dell'ansa e compromissione della filtrazione glomerulare, portando ad un rapido declino della funzione escretoria dei reni. [7; 8]

In questo contesto, ci sono varie condizioni patologiche come diabete mellito, ipertensione arteriosa e obesità che fungono da acceleratori del danno aumentando il valore basale di pressione di filtrazione (concetto di barotrauma glomerulare): questo comporta ad un'evoluzione rapida della patologia anche di fronte a meccanismi immunologici meno gravi. [9]

1.3 Classificazione

Una prima distinzione eziologica distingue le glomerulonefriti in primitive e secondarie: le forme primitive si identificano in una forma infiammatoria localizzata esclusivamente a livello renale; nelle forme secondarie i reni sono coinvolti nel contesto di una patologia infiammatoria ad interesse sistemico (Lupus Eritematoso Sistemico, Porpora di Schoenlein-Henoch, Crioglobulinemia mista, Sindrome di Goodpasture, Vasculiti, Sarcoidosi).

Nelle forme primitive si descrivono:

- Glomerulonefrite a deposito mesangiale di IgA (IgA Nephropathy, IgAN)

- Glomerulonefrite membranoproliferativa (Membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)
- Nefropatia membranosa (Membranous Nephropathy, MN)
- Glomerulonefrite extracapillare (Pauci-immune glomerulonephritis, PIGN)
- Glomerulonefrite a lesioni minime (Minimal Change Disease, MCD)
- Glomerulonefrite proliferativa essudativa post-infettiva (Post-streptococcal Acute Glomerulonephritis, PSAGN)
- Glomerulosclerosi focale e segmentaria (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS) [1]

Da un punto di vista isto-patologico/patogenetico, si distinguono 5 classi di glomerulonefriti:

- Glomerulonefrite da immunocomplessi
- Glomerulonefrite pauci-immune
- Glomerulonefrite da anticorpi anti-GBM
- Glomerulonefrite da Ig Monoclonali
- Glomerulopatia C3

La classificazione si basa sullo studio bioptico e, in particolare, i risultati della microscopia a immunofluorescenza (IF) e dell'immunoistochimica (IHC) integrata con la microscopia ottica (LM) e la microscopia elettronica (EM).

Nella forma da immunocomplessi si identificano all'IF depositi granulari di Ig policlonali associati spesso a deposito del complemento. Rientrano in questa categoria la nefropatia da IgA, la nefrite lupica e le altre nefriti associate a malattie autoimmuni, la glomerulonefrite fibrillare e la post-infettiva. Nella forma membranosa gli immunocomplessi si formano in situ. [10]

Al contrario, nella forma pauci-immune non si riscontrano depositi di immunocomplessi ma c'è evidenza nell'80-90% dei casi di positività per anticorpi ANCA a livello sierologico, diretti principalmente verso mieloperossidasi (MPO) e proteinasi 3 (PR3). [11]

Le forme di glomerulonefrite da anticorpi diretti verso la membrana basale glomerulare (GBM) si caratterizzano per il deposito lineare di lungo la membrana accompagnato al riscontro sierologico di anti-GBM circolanti. [12]

Le forme da deposito monoclonale si associano a deposito di Ig a livello glomerulare e/o lungo la membrana basale. Rientrano in questa categoria le forme secondarie associate a gammopatia/paraproteinemia, le forme immunotattoidi e forme proliferative che si associano al deposito di Ig monoclonali.

La glomerulopatia C3 è caratterizzata dalla presenza di depositi di C3 a livello glomerulare. [10]

1.4 Epidemiologia

Secondo una valutazione complessiva di dati epidemiologici delle popolazioni di Cina, Spagna e Kuwait le forme più comuni di glomerulonefriti primitive nella popolazione adulta sono la Glomerulonefrite a deposito mesangiale di IgA (IgAN) e la Nefropatia Membranosa (MN), seguite in Cina da MCD, FSGS, MPGN, PSAGN and C3 glomerulopathy; in Spagna da FSGS, MCD e MPGN; in Kuwait da FSGS, MCD e MPGN. [13; 14; 15]

1.5 Clinica

In alcuni casi, la diagnosi di glomerulonefrite avviene a seguito di riscontro occasionale di segni clinici e laboratoristici in assenza di sintomatologia riferita dal paziente. In altri casi, il paziente si presenta con dei sintomi che potrebbero indicare una patologia renale.

L'esame microscopico del sedimento urinario è molto indicativo nel determinare ulteriori decisioni diagnostiche. Reperti urinari di frequente riscontro sono ematuria, proteinuria, ematuria associata a proteinuria: possono rappresentare il primo segno di affezione glomerulare. L'origine glomerulare dell'ematuria è supportata dal dismorfismo degli eritrociti, dalla presenza di cilindri eritrocitari, di acantociti e dall'associazione con la proteinuria.

Le manifestazioni cliniche possono schematicamente essere riassunte in:

- sindrome nefritica;
- sindrome nefrosica;
- anomalie urinarie isolate (forma asintomatica).

Nella sindrome nefritica si associano ipertensione arteriosa, proteinuria subnefrosica ($< 3,5$ g/24h), ematuria con cilindri eritrocitari e la clinica conseguente ad una riduzione del filtrato glomerulare: oliguria e edemi periferici.

Nella sindrome nefrosica sono riscontrati proteinuria $> 3,5$ g/24h, riduzione dell'albuminemia, edemi periferici (derivanti da una combinazione tra ritenzione idrosalina e ipoalbuminemia [16]) e iperlipidemia.

Le anomalie urinarie isolate sono rappresentate da microematuria e proteinuria non nefrosica, in assenza di sintomatologia e segni di insufficienza renale.

Meno frequentemente, la presentazione iniziale potrebbe essere quella di una malattia rapidamente progressiva o di una malattia renale terminale (ESRD). [1; 17]

1.6 Biopsia renale: diagnosi e prognosi

La biopsia renale rappresenta il gold standard per la diagnosi della patologia glomerulare. Il motivo principale per eseguire una biopsia renale è infatti rappresentato dalla determinazione dell'eziologia e della patogenesi della malattia renale. [10] Tuttavia, ci sono circostanze in cui si può procedere all'avvio di un trattamento in assenza di una conferma diagnostica bioptica. [18]

Ad esempio, nel sospetto di una glomerulonefrite a lesioni minime in età pediatrica l'esecuzione della biopsia renale non rappresenta il primo livello di approccio diagnostico. Questa condizione è una delle principali cause di sindrome nefrosica idiopatica (NS) in età pediatrica (70-90% nei bambini di età superiore a 1 anno). Di solito, se la presentazione è tipica e il paziente risponde alla terapia con prednisone orale a dosi convenzionali, non si esegue biopsia renale. In questo contesto, la NS sensibile agli steroidi può essere considerata sinonimo di MCD. [19]

Un'altra circostanza è quella della glomerulonefrite post-streptococcica, condizione per la quale anamnesi e clinica sono sufficientemente indicative per avviare un regime terapeutico. [20]

Negli ultimi anni sono stati studiati test sierologici che sono nel tempo diventati sempre più sensibili e specifici, se correlati al contesto clinico, per fare ipotesi diagnostica e avviare il trattamento. Un esempio di questa applicazione è il dosaggio degli anticorpi anti-PLA2R nella nefropatia membranosa. [21]

Tuttavia, è da ricordare che la biopsia renale nelle glomerulonefriti, oltre ad avere un significato diagnostico fondamentale, ricopre anche un valore prognostico. [22] Avviare un trattamento senza aver performato una biopsia renale tralascia informazioni riguardanti indici di attività e di cronicità di malattia e dati morfologici su interstizio, tubuli e componente vascolare che possono complessivamente avere un significato prognostico e terapeutico. [18] La terapia immunologica è infatti efficace sulle lesioni attive, considerate potenzialmente reversibili e non su quelle croniche. Le lesioni attive includono carioressi intravascolari dei neutrofili o NETosi, immunotrombosi e deposizione di fibrina, proliferazione delle cellule endoteliali e mesangiali, necrosi dell'ansa vascolare, mezzelune cellulari e infiltrati linfocitari periglomerulari. Depositi glomerulari di IgM, IgG, C1q, C3c e C4d o una combinazione di questi supportano l'attivazione del complemento. Solo glomerulonefriti con queste evidenze istologiche di attività immunologica possono trarre beneficio dall'immunoterapia. [7]

Diversi studi hanno valutato come le lesioni istopatologiche studiate alla biopsia renale forniscano un dato prognostico complementare all'informazione clinica e laboratoristica. Questo dato rappresenta un predittore indipendente di progressione della malattia renale. [23] Una recente analisi di 654 biopsie renali comprendenti casi di Nefrite Lupica, Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA, Nefropatia Diabetica e altri hanno mostrato un'associazione indipendente delle lesioni istopatologiche con l'evoluzione della malattia renale. [22]

Glomerulosclerosi globale e segmentaria (GS), atrofia tubulare (TA), fibrosi interstiziale (IF) e arteriosclerosi/arteriolosclerosi sono le lesioni di cui stiamo parlando. Queste possono comparire nel corso di settimane o mesi dopo l'evento acuto di malattia o

svilupparsi progressivamente in assenza di un danno acuto riconosciuto clinicamente. [24]

Attraverso studi eseguiti su popolazioni interessate sono stati delineati diversi score di cronicità di cui il seguente è stato proposto da Sethi et al. nel 2017: GS da 0 a 3 di cui 0 = <10%, 1 = 10-25%, 2 = 26-50%, 3 = >50%; TA da 0 a 3 di cui 0 = <10%, 1 = 10-25%, 2 = 26-50%, 3 = >50%; IF da 0 a 3 di cui 0 = <10%, 1 = 10-25%, 2 = 26-50%, 3 = >50%; e infine arteriolosclerosi da 0 a 1 di cui 0 = ispessimento dell'intima < spessore della media e 1 = ispessimento dell'intima > spessore della media.

Nello score finale risulta che la severità delle lesioni croniche si descrive come:

- 0-1 minima
- 2-4 lieve
- 5-7 moderata
- 8 severa

Queste lesioni non sono specifiche di una singola patologia glomerulare, possono avere un valore prognostico e terapeutico generale. [25]

D'altro canto, esistono valutazioni diagnostiche e prognostiche specifiche riguardanti la singola affezione glomerulare: verranno trattate di seguito quelle riguardanti IgA Nephropathy e Membranous Nephropathy perché sono le patologie su cui si è focalizzata attenzione durante lo svolgimento di questo studio.

1.6.1 IgA Nephropathy

La glomerulonefrite a deposito mesangiale di IgA rappresenta la più comune forma di glomerulonefrite nel mondo. L'esordio è tipicamente durante la seconda e la terza decade con una predominanza maschile 2:1 (statistica USA). L'impatto sulla popolazione affetta è significativo: la nefropatia da IgA è in grado di condurre a ESRD circa il 50% dei pazienti, l'evoluzione è in media a 20-25 anni dall'esordio. [18; 26]

È considerata una forma sporadica di malattia renale, tuttavia sono stati identificati polimorfismi non mendeliani nel complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) che si assocerebbero ad un maggiore rischio, così come alcuni alleli non-MHC. [27]

Le evidenze attuali suggeriscono che IgAN sia una patologia a base autoimmune che si instaura a seguito di un meccanismo multi-hit. [28] È caratterizzata dall'anomala produzione e glicosilazione di IgA1 che comporta un aumento in circolo del complesso polimerico ipogalattosilato Gd-IgA1. Questo primo evento è stato attribuito ad una risposta immunitaria disregolata delle cellule T a virus, batteri e antigeni alimentari che favorirebbe la produzione di IgA da parte della mucosa. Lo stesso complesso polimerico ipogalattosilato fungerebbe in seguito da autoantigene, generando la formazione di autoanticorpi e infine immunocomplessi (Gd-IgA1-CIC). [29] Questi immunocomplessi, nella componente di Gd-IgA1, contengono una regione cerniera con ponti disulfidici che ha un'elevata affinità verso il collagene di tipo IV rappresentato in maniera estesa a livello glomerulare. [30] Di conseguenza, i complessi si depositeranno a livello mesangiale sia per un meccanismo di intrappolamento sia per l'elevata affinità di Gd-IgA1 per i componenti della matrice extracellulare. I complessi depositati e quelli in circolo hanno la tendenza ad attivare il complemento (via alterna e della leptina) con conseguente innesco di un processo infiammatorio a livello glomerulare e tubulo interstiziale. [29; 31]

Clinicamente, le manifestazioni di esordio sono eterogenee, esistono forme asintomatiche in cui la diagnosi è incidentale. Classicamente i pazienti si presentano con macroematuria che segue un'infezione del tratto respiratorio superiore. Altri presentano ematuria glomerulare microscopica, proteinuria non nefrosica e ridotta funzionalità renale. Meno comunemente si riscontra un decorso progressivo con insorgenza di danno renale acuto e ipertensione, in presenza o meno di sindrome nefrosica. [27]

La biopsia renale è di fondamentale importanza sia diagnostica che prognostica. La valutazione del prelievo istologico viene eseguita in microscopia ottica, microscopia elettronica e immunofluorescenza. La dimostrazione di un deposito di IgA a livello della membrana basale rappresenta il gold standard per la diagnosi. [32]

Il sistema più ampiamente accettato per classificare le lesioni istologiche dell'IgAN è la Oxford Classification che si basa sul MEST-C score. Quest'ultimo rappresenta uno strumento valido per predire l'outcome dei pazienti al momento della biopsia in maniera indipendente dai parametri clinici. Lo score include 5 componenti da valutare nel pezzo istologico: ipercellularità mesangiale (M0-M1), ipercellularità endocapillare (E0-E1), sclerosi segmentale (S0-S1), fibrosi interstiziale/atrofia tubulare (T1-T2) e semilune (C0-

C1-C2). Il punteggio massimo attribuibile è pari a 7. [33] Quando le lesioni sono state analizzate singolarmente, sclerosi segmentale (S) e fibrosi interstiziale (T) sono risultate i predittori più affidabili di una prognosi negativa. [34] L'ipercellularità endocapillare (E) acquisisce un significato prognostico solo nei pazienti non precedentemente trattati con terapia immunosoppressiva. La stadiazione del parametro C è raccomandata in tutti i casi: C0 indica l'assenza di semilune (crescents), C1 indica la presenza di semilune in almeno un glomerulo, C2 indica la presenza di semilune in più del 25% dei glomeruli. [35] La più estesa conferma della validità dell'applicazione di questo score è stata ottenuta nello studio VALIGA, con una coorte di 1147 pazienti. All'interno dello studio è stato possibile verificare come il MEST score sia in grado di predire l'entità del declino di funzione renale e l'evoluzione verso ESRD che si prospettano al paziente sulla base delle lesioni istologiche che presenta a livello renale. [36]

Il MEST-C rappresenta di conseguenza uno strumento funzionale anche all'orientamento sulla decisione terapeutica, in particolare se integrato nel contesto dell'International IgAN Risk Prediction Tool (IGAN-RPT). Quest'ultimo rappresenta un algoritmo prognostico recentemente sviluppato che vede le sue applicazioni in ambito clinico e di ricerca. Ha il vantaggio di combinare la classificazione Oxford (score MEST) con parametri clinici per stimare il rischio di ESRD in un singolo paziente fino a 7 anni dopo la diagnosi. I fattori considerati sono: età, etnia, eGFR, proteinuria, pressione arteriosa media (MAP) valutati al momento della biopsia, il punteggio MEST (escluso il parametro C), il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS-I) al momento della biopsia e il trattamento, al momento della biopsia o precedente, con farmaci immunosoppressori. [37]

Avere questo mezzo a disposizione consente di sviluppare un approccio sempre più diretto verso la medicina personalizzata che prevede in questo caso di scegliere il trattamento più appropriato sulla base del rischio individuale di progressione di malattia. [38]

1.6.2 Membranous Nephropathy

La Nefropatia Membranosa rappresenta la più frequente causa di sindrome nefrosica nell'adulto. [39] I quadri di sindrome nefrosica che si associano alla MN nell'adulto possono condurre nel 40-50% dei casi ad ESRD nel lungo periodo. [40]

Si suddivide in forme primitive e secondarie: le forme primitive sono di natura idiopatica ma si associano alla presenza in circolo di autoanticorpi; nella maggior parte dei casi sono anticorpi diretti verso componenti podocitarie quali il recettore della Fosfolipasi A2 tipo M (PLA2R), in alternativa sono anticorpi diretti verso il fattore di crescita epidermo-neurale tipo 1 (NELL-1), la trombospondina (THSD7A), l'endopeptidasi NEP e le esotossine (EXT1, EXT2). [41] Esiste significativa evidenza che gli anticorpi sarebbero anche responsabili delle recidive di patologia su rene trapiantato nei pazienti che sono stati candidati ed hanno eseguito l'intervento. A porre le radici di questa ipotesi, furono nel 2009 Beck et al [42] che per primi descrissero, in circa il 70% dei pazienti con diagnosi di glomerulonefrite membranosa idiopatica, la presenza di tali autoanticorpi diretti contro proteine podocitarie, alla base della patogenesi della malattia primitiva e della recidiva. [43] L'espressione di tali strutture antigeniche da parte dei podociti è in grado di stimolare la produzione di autoanticorpi circolanti (soprattutto IgG4 e IgG1) e di favorire la deposizione in situ di immunocomplessi responsabili delle modificazioni strutturali della nefropatia membranosa. [44]

Le forme secondarie sono legate a infezioni, neoplasie, farmaci, disordini autoimmuni o altre condizioni meno comuni (trapianto di cellule staminali, GVHD, sarcoidosi). [45]

La patogenesi si differenzia nelle forme primitive e secondarie. Nelle forme primitive, come descritto precedentemente, gli anticorpi circolanti si legano ad antigeni espressi sulla membrana plasmatica dei podociti formando degli immunocomplessi in situ che risultano in un deposito a livello subepiteliale. Nelle forme secondarie le ipotesi sono due: la formazione degli immunocomplessi in situ segue il precedente deposito di antigeni circolanti a livello dei podociti; in alternativa la presenza di immunocomplessi circolanti crea un deposito a livello della membrana basolaterale dei podociti. In ogni caso, sia nelle forme primitive che quelle secondarie, gli immunocomplessi attivano il sistema del complemento generando il complesso di attacco alla membrana (MAC), che rilascia proteasi, citochine e ossidanti, causando danni cellulari e tissutali. Ciò compromette la

struttura dei podociti, ostacolando l'integrità fisica e chimica della barriera con conseguente proteinuria. [46]

Vista l'alta specificità degli anticorpi anti-PLA2R per le forme primarie di MN, è possibile formulare diagnosi di Nefropatia Membranosa primitiva in presenza di positività per anti-PLA2R e sindrome nefrosica in assenza di insufficienza renale senza la necessità di eseguire una biopsia renale. [47] Il test più sensibile per la ricerca degli autoanticorpi è l'immunofluorescenza (IFT). Rimane fondamentale eseguire valutazioni approfondite per escludere una forma secondaria che richiede un trattamento specifico (screening per disordini autoimmuni, dosaggio di marker neoplastici, indagini per escludere paraproteinemie e infezioni, anamnesi sull'assunzione di farmaci tossici). [48]

La biopsia renale viene eseguita laddove i titoli anticorpali risultino negativi, il decorso clinico sia insolito, in presenza di un rapido declino del filtrato glomerulare, in caso di riscontro di altri autoanticorpi a livello sierico o in assenza di risposta alla terapia immunosoppressiva. Viene considerata l'esecuzione di biopsia renale anche in quei pazienti dove sulla base della clinica si ritiene indicato iniziare una terapia immunologica. [18; 49]

Il quadro istologico di MN si delinea in quattro fasi evolutive. Nelle prime fasi di malattia (stadio I) lo spessore e l'architettura della membrana basale glomerulare e dei podociti sono normali al microscopio ottico. Al microscopio elettronico, i depositi subepiteliali sono localizzati, non diffusi. Negli stadi II e III, la membrana basale ingloba i depositi immuni e la colorazione con acido periodico-Schiff (PAS) al microscopio ottico ne mostra l'ispessimento. La colorazione con argento metenamina mostra la presenza dei caratteristici spikes. Nello stadio IV, i depositi di immunocomplessi sono completamente incorporati nella MBG. L'immunofluorescenza mostra un pattern granulare con positività per IgG e C3 (l'esame risulta negativo nello stadio IV perché i complessi non sono esposti ma inglobati nella MBG). Nelle forme primitive si osserva la predominanza di IgG4, rispetto alle forme secondarie dove predomina IgG1. [46]

Per quanto riguarda la prognosi, nelle ultime linee guida KDIGO 2021 è stato delineato un nuovo score che identifica 4 classi di rischio in base a parametri clinici e laboratoristici (Figura 1): eGFR, albumina sierica, proteinuria, indice di selettività della proteinuria, concentrazione sierica di anti-PLA2R, livelli urinari di α 1-microglobulina, β 2-

microglobulina, IgG e presenza di condizioni gravi e potenzialmente pericolose per la vita come complicanze della sindrome nefrosica. [50] Questo tipo di valutazione è funzionale alla decisione da prendere riguardo l'avvio di un protocollo terapeutico. [51]

1.7 Terapia immunologica

Il trattamento delle glomerulonefriti rientra in due categorie: trattamento di supporto e terapia immunologica. Il trattamento di supporto è rappresentato ad esempio dalla gestione dell'ipertensione arteriosa, della proteinuria o anche del rapido declino della funzione renale che si può manifestare in alcune forme di glomerulonefriti rapidamente progressive e per cui la dialisi rappresenta un salvavita. Tuttavia, il trattamento di supporto non è in grado di agire sul meccanismo patogenetico sottostante, al contrario della terapia specifica che mira a trattare l'infiammazione glomerulare e preservare nel lungo termine la funzione renale. [52]

Quando si parla di terapia immunologica nella patologia glomerulare immuno-mediata è necessario ponderare decisioni che riguardano la tempistica, l'intensità e la durata del trattamento in base all'effetto positivo che si vuole ottenere sulla funzione renale e remissione di malattia ma tenendo anche conto degli effetti avversi correlati alla terapia stessa.

Per prendere questa decisione si tiene conto dell'età del paziente, delle sue comorbidità, dei dati sierologici e istologici indicativi dell'attività di malattia e della storia naturale della malattia stessa.

Le principali sfide sono rappresentate dal discernere le tempistiche adeguate a iniziare la terapia immunosoppressiva, se è opportuno iniziarla, e per interrompere il trattamento di induzione con l'avvio di un'eventuale terapia di mantenimento, indicata laddove sia necessario prevenire recidive di malattia: in questo caso si parla di two-stage-approach.

I pathway coinvolti nella patogenesi della malattia, le comorbidità dei pazienti e i dati derivanti da studi e sperimentazioni cliniche dovrebbero informare sul trattamento immunosoppressivo adeguato da avviare nello specifico paziente. [53]

Ad esempio, anche se diffusamente prescritti per il loro effetto antinfiammatorio e immunosoppressivo, i glucocorticoidi si associano a comuni effetti collaterali quali ipertensione arteriosa, osteoporosi e diabete. [54] La terapia citotossica a base di Ciclofosfamide (CYC) o l'avvio del trattamento con Micofenolato Mofetile dovrebbero essere esclusi nelle pazienti con desiderio di gravidanza per il loro effetto mutagenico e teratogenico. [55]

La durata della terapia immunosoppressiva viene determinata dalla risposta terapeutica. La risposta al trattamento è spesso definita da criteri clinici per la remissione della malattia: stabilità o miglioramento dell'eGFR, miglioramento o risoluzione di proteinuria e/o ematuria. I dati clinici da osservare per valutare la risposta dipendono dal fenotipo di presentazione della patologia. [53]

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi sono farmaci aventi una funzione antinfiammatoria e/o immunosoppressiva; hanno in ambito clinico una vasta area di applicazione.

I meccanismi d'azione dei glucocorticoidi sono sostanzialmente tre e vengono attivati a livello cellulare in base al dosaggio utilizzato. Quando vengono utilizzati ad alti dosaggi, il complesso farmaco-recettore intracellulare viaggia nel nucleo come dimero e si lega a sequenze di DNA chiamate Glucocorticoid Responders Elements (GRE), facilitando o inibendo l'assemblaggio delle proteine. Questo come conseguenza si traduce in un effetto citolitico nei confronti di linfociti B e T. [56] Ad un più basso dosaggio, i corticosteroidi bloccano l'attività trascrizionale del Nuclear Factor kB (NF-KB) con il successivo blocco della produzione di citochine infiammatorie (TNF α , IL-1, ecc.), molecole di adesione e fattori del complemento. La riduzione delle molecole di adesione implica una maggiore difficoltà alla diapedesi leucocitaria. [57] Il terzo meccanismo d'azione consiste nei cosiddetti "non genomic pathways", cioè l'attivazione diretta di cascate enzimatiche tramite secondi messaggeri. Tali effetti giustificano la rapidità della risposta farmacologica non correlata all'interferenza con la trascrizione dei geni. [58]

Nonostante il suo ruolo antinfiammatorio e immunosoppressivo, fondamentale nella gestione delle patologie immuno-mediate, la terapia con glucocorticoidi è limitata da due

principali inconvenienti. In primo luogo, l'utilizzo di questi farmaci è associato ad effetti avversi, in particolare se somministrati a dosi elevate per lunghi periodi di tempo, come necessario nelle glomerulonefriti. Tra gli effetti collaterali si ricordano osteoporosi, iperglicemia, malattie cardiovascolari e infezioni. In secondo luogo, alcuni pazienti sono refrattari alla terapia e resistenti ai GC (GCR). [59]

Ciclofosfamide (CYC)

La Ciclofosfamide è un agente alchilante ovvero un composto in grado di inserire gruppi alchilici in composti organici come proteine o DNA, generando in quest'ultimo caso appaiamenti errati e rotture all'interno dei filamenti, che possono generare errori durante la fase di replicazione cellulare. Questo le conferisce un effetto "genotossico" con una tossicità maggiore nelle cellule in riproduzione, come le cellule della linea immunitaria. [60]

L'utilizzo del farmaco può potenzialmente associarsi a numerosi gli effetti collaterali a breve e a lungo termine. La Ciclofosfamide, infatti, determina una soppressione midollare in modo dose dipendente. I pazienti devono essere sottoposti ad un controllo dell'emocromo bi-settimanale e la dose deve essere adeguata alla formula leucocitaria. [18]

Sia i metaboliti attivi che inattivi del farmaco vengono eliminati a livello renale: il dosaggio deve essere modulato in base al grado di insufficienza renale del paziente. Sempre a riguardo della via di eliminazione, l'accumulo dei metaboliti a livello vescicale si associa ad un aumentato rischio di carcinoma infiltrante motivo per il quale il trattamento non dovrebbe mai essere proseguito per più di 6 mesi e va in ogni caso fatto con adeguata idratazione. [18; 61]

Antimetaboliti: Micofenolato Mofetile e Azatioprina

La categoria degli antimetaboliti comprende Micofenolato Mofetile e Azatioprina, molecole in grado di operare un'inibizione selettiva della sintesi de novo delle purine e quindi compromettere la replicazione del DNA. Poiché la sintesi de novo delle purine è

indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, queste molecole esercitano un maggiore effetto citostatico sui linfociti rispetto che sulle altre cellule. [62]

Essendo molecole ad azione citostatica, le loro conseguenze si ripercuotono sui distretti ad alto ricambio cellulare come quello gastrointestinale con possibili effetti collaterali quali dolore addominale, nausea, diarrea. Sono composti teratogeni quindi non possono essere utilizzati in caso di ricerca di gravidanza, gravidanza o in allattamento. [56] È presente anche in questo caso rischio di sviluppare infezioni ricorrenti per la possibile neutropenia derivante dal trattamento: se la conta assoluta dei neutrofili risulta inferiore a $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ il trattamento va interrotto. [18]

Ciclosporina

La ciclosporina è una molecola che agisce come inibitore della calcineurina, sopprimendo la risposta immunitaria attraverso la down-regulation della trascrizione di vari geni codificanti per citochine. La più significativa di queste citochine è l'interleuchina-2 (IL-2), che funge da principale fattore di attivazione per le cellule T in numerosi processi immunologici. Di conseguenza, la ciclosporina inibisce la produzione di citochine da cellule T-helper e ha anche un effetto inibitorio sulle cellule presentanti l'antigene (Langerhans e dendritiche), che sono i principali agenti della stimolazione delle cellule T. Un ulteriore effetto dell'inibizione dell'IL-2 è la riduzione dell'attivazione delle cellule B e la conseguente produzione di anticorpi. La ciclosporina potrebbe anche avere un effetto anti-proteinurico correlato al legame che si instaura tra la molecola e l'epitelio di podociti, modulando la permeabilità glomerulare. [63]

Rispetto ad altri farmaci immunosoppressori, la ciclosporina non ha attività mielosoppressiva ma, in modo totalmente paradossale, si associa a potenziale nefrotossicità, motivo per il quale i livelli sierici del farmaco andrebbero controllati serialmente per verificare il mantenimento dei valori all'interno della finestra terapeutica. [56]

Anticorpi Monoclonali: Rituximab, Belimumab, Eculizumab

Il Rituximab è un anticorpo IgG1 monoclonale chimerico che esercita i suoi effetti di deplezione delle cellule B. Esso agisce legandosi al recettore CD20 espresso sulla superficie dei linfociti B, inducendone l'apoptosi e causandone una deplezione persistente per 6-9 mesi. Considerato che le cellule B contribuiscono alla risposta immune con diversi meccanismi, ovvero maturando in plasmacellule con produzione di anticorpi, processando e presentando l'antigene ai linfociti T e contribuendo alla produzione di diverse citochine, si comprende la potenziale efficacia di questo farmaco nelle glomerulonefriti primitive e secondarie. [64]

Il Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1-lambda specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, B-Lymphocyte Stimulator). Bloccando il legame tra BLyS e i suoi recettori sulle cellule B inibisce la sopravvivenza delle cellule B stesse. Il suo utilizzo è approvato per pazienti di età pari o superiore a 5 anni con Lupus Eritematoso Sistemico, in funzione del fatto che in questi pazienti i livelli circolanti di BLyS si sono dimostrati essere elevati e si ipotizza siano coinvolti nella patogenesi della malattia. [65]

L'Eculizumab è un anticorpo monoclonale IgG umanizzato, prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante, che inibisce il complemento terminale. Dopo essersi legato alla proteina C5 del complemento, blocca la sua scissione enzimatica in C5a e C5b e previene la formazione del complesso C5b-9 del complemento terminale. È considerato come seconda linea di trattamento nei pazienti affetti da una rara forma di glomerulonefrite membranoproliferativa complemento-mediata: C3 Glomerulopathy. [18; 66]

Si descrivono a seguire le informazioni presenti in letteratura riguardanti i protocolli terapeutici di IgA Nephropathy e Membranous Nephropathy, sempre per l'attenzione che si è dedicata a queste patologie nel presente studio.

1.7.1 IgA Nephropathy: terapia

Per quanto riguarda la terapia della IgA Nephropathy, ottenuti i dati dalle osservazioni descritte nel paragrafo precedente (MEST-C score, IgAN prediction tool) e dopo aver escluso forme secondarie, si valuta se il paziente è candidato ad un protocollo di terapia

immunologica o ad un protocollo supportive care, che comprende la gestione della clinica correlata alla malattia senza intervenire sulla patogenesi. Il protocollo supportive care si applica nei pazienti in cui si esclude la presenza di sindrome nefrosica e di una progressività di malattia (C0 al MEST-C, eGFR nella norma). Comprende in primo luogo la modificazione dello stile di vita con l'interruzione dell'abitudine tabagica se presente, restrizione sodica, attività fisica ed evitamento nell'assunzione di FANS. In secondo luogo, è prevista la gestione farmacologica di ipertensione arteriosa e proteinuria con farmaci inibitori del RAAS. Il target di pressione arteriosa è $< 130/80$ mmHg, il target di proteinuria è di $1 \text{ g}/24 \text{ h}$. [18; 27]

La persistenza di proteinuria $> 1 \text{ g}/24 \text{ h}$ nonostante il trattamento massimale con farmaci inibitori del RAAS indica la necessità di un trattamento immunosoppressivo con terapia steroidea per sei mesi. [29]

L'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori è discusso. L'impiego di Ciclofosfamide può essere proposto in associazione alla terapia steroidea nelle forme di glomerulonefrite rapidamente progressive. [18] È stato completato di recente un trial clinico che ha studiato l'efficacia dell'utilizzo del Micofenolato Mofetile nelle forme di IgAN rapidamente progressive nella popolazione cinese. Il trial ha dimostrato come la terapia di combinazione di MMF e steroide sia superiore rispetto alla sola terapia steroidea nel prevenire la progressione del danno renale nei pazienti analizzati. [67]

1.7.2 Membranous Nephropathy

La gestione della terapia nella Membranous Nephropathy è dipendente dalle classi di rischio alle quali appartiene il paziente, definite dalle linee guida KDIGO nel paragrafo precedente. Lo schema decisionale è illustrato in [Figura 2](#).

In assenza di proteinuria in range nefrosico, deterioramento della funzione renale e alti livelli plasmatici di anti-PLA2R è possibile astenersi dalla prescrizione di una terapia immunologica, indicando l'assunzione di farmaci inibitori del RAAS e valutando il quadro a 6 mesi dalla diagnosi (prima di 6 mesi laddove insorgano complicanze). Le linee guida KDIGO raccomandano l'inizio di una terapia immunosoppressiva in pazienti con classe di rischio moderato, alto o molto alto. In particolare, pazienti appartenenti alla

classe di rischio moderato possono ricevere una terapia sintomatica (inibitori del RAAS), Rituximab o inibitore della calcineurina associato a glucocorticoidi. Nei pazienti con classe di rischio alto è possibile selezionare un trattamento a base di Rituximab, Ciclofosfamide associata a glucocorticoidi per 6 mesi o inibitore della calcineurina associato a Rituximab per 6 mesi. [18; 51] La terapia con agenti alchilanti in prima linea è limitata alla classe di pazienti ad alto rischio in funzione degli effetti collaterali a breve e lungo termine che vi si possono associare. [68]

La risposta alla terapia va valutata clinicamente, sulla base della proteinuria, e in base al titolo di anti-PLA2R misurato a 3-6 mesi dall'inizio della terapia. In base ai risultati ottenuti si decide di proseguire, interrompere, ripetere o modificare il regime terapeutico in corso. [50]

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio monocentrico osservazionale è stato definito come valutazione nel tempo dell'andamento della malattia glomerulare dal tempo zero della diagnosi istologica, in funzione dell'avvio di una terapia immunologica ove indicata. È stato analizzato il “peso” del danno renale cronico rilevato all'analisi istologica (i.e. sclerosi glomerulare, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale) sulla decisione della “potenza” del trattamento immunosoppressivo impostato alla diagnosi di glomerulonefrite.

Questa analisi è stata effettuata in maniera approfondita su IgA Nephropathy e Membranous Nephropathy in quanto le più comuni glomerulonefriti secondo le statistiche italiane. Per quanto riguarda IgA Nephropathy, il danno renale cronico è stato misurato secondo i parametri del MEST-C score.

In secondo luogo, è stato valutato l'impatto delle comorbidità (i.e. ipertensione arteriosa e diabete mellito) nonché delle precedenti eventuali terapie immunosoppressive del paziente affetto da glomerulonefrite sull'*outcome* in termini di eventi avversi in corso di terapia immunosoppressiva impostata alla diagnosi istologica di malattia renale.

3. METODI

3.1 Pazienti e metodi

Il campione di pazienti presi in considerazione nello studio è stato selezionato a partire dai dati dell'attività biotica renale della SOD Nefrologia, Dialisi e Trapianto Rene dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche nel periodo compreso tra gennaio 2018 e dicembre 2022.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi istologica di glomerulonefrite
- Età maggiore o uguale a 18 anni
- Non portatori di trapianto renale

- Presenza di follow-up dopo la diagnosi ed eventuale avvio di terapia immunologica

Il campione inizialmente preso in considerazione corrispondeva ad un numero di 389 pazienti. Una prima selezione ha escluso pazienti di età inferiore a 18 anni, i pazienti portatori di trapianto renale e tutti i pazienti la cui biopsia è risultata non diagnostica o il cui esito ha riportato nefroangiosclerosi o una patologia non glomerulare (i.e. nefrite tubulo-interstiziale). Dopo la considerazione di questi primi criteri il numero di pazienti era pari a 140.

In secondo luogo, è stata fatta una selezione sulla base del rationale dello studio. Per questo motivo sono stati esclusi:

- I pazienti la cui biopsia ha riportato esito di Nefropatia Diabetica o Gammopatia a interesse renale per la mancata indicazione a trattare queste condizioni con una terapia immunologica (n = 16);
- I pazienti già sottoposti biopsia renale con diagnosi pregressa di glomerulonefrite: in questi pazienti manca il criterio di osservazione dal tempo zero della diagnosi istologica (n = 22);
- I pazienti persi al follow-up: di questi pazienti, infatti, non è possibile desumere l'andamento della malattia nel tempo (n = 38).

La flow chart di selezione del campione è schematizzata nella [Figura 3](#).

In conclusione, il campione selezionato è composto da 64 pazienti che rispettano le seguenti caratteristiche: età maggiore o uguale a 18 anni, non portatori di trapianto renale e che sulla base di un sospetto clinico di patologia glomerulare si sono sottoposti a biopsia renale il cui esito ha riportato una prima diagnosi di glomerulonefrite. Di questi pazienti è stato possibile seguire il decorso della patologia nel follow-up, valutando la risposta alla terapia di induzione, la comparsa di effetti avversi alla terapia e l'eventuale insorgenza di problematiche cliniche, tra cui recidive di malattia.

Per la raccolta e l'analisi dei dati sono state rispettate le seguenti considerazioni:

- Le comorbidità valutate sono state Ipertensione Arteriosa e Diabete Mellito tipo 2. L'ipertensione arteriosa rappresenta un dato clinico di frequente riscontro nei

pazienti con glomerulonefrite. [17] Il Diabete Mellito è stato considerato per tenere conto del potenziale ruolo negativo dell'iperfiltrazione glomerulare tipica dei pazienti diabetici nelle diagnosi di glomerulonefrite. [69]

- VFG (Velocità di Filtrazione Glomerulare): al momento del ricovero per la biopsia renale sono stati eseguiti esami ematici comprendenti il dosaggio della creatinina sierica in base al quale sono stati stimati i valori di Velocità di Filtrazione Glomerulare secondo formula CKD-EPI 2021. È stato calcolato il valore medio di VFG stimata nel campione generale; successivamente i pazienti sono stati suddivisi in distribuzione percentuale prendendo come riferimento classi di suddivisione ispirate agli stadi di Insufficienza Renale Cronica definiti da linee guida KDIGO 2012 descritto in Tabella 1.
- Sedimento urinario: nella valutazione del sedimento urinario sono state analizzate le percentuali di pazienti che si presentavano con assenza di proteinuria (< 0,5 g/24 h), proteinuria in range subnefrosico (0,5-3 g/24 h) e proteinuria in range nefrosico (> 3 g/24h). I dati riguardanti la proteinuria sono stati poi incrociati con quelli dell'ematuria (> 5 eritrociti in almeno 10 campi di osservazione a 400x di ingrandimento) e sono state quindi analizzate le percentuali di pazienti con: proteinuria associata a microematuria, proteinuria associata a macroematuria, proteinuria isolata, ematuria isolata.
- Il campione istologico è stato ottenuto mediante biopsie percutanee ecoguidate in real-time al polo renale inferiore con prevalenza del rene destro (95%) eseguite con ago 16G; lunghezza media del frustolo 1.4 cm. Per l'analisi in microscopia ottica (MO) il campione è stato fissato in formalina 10% neutra tamponata (formaldeide 4% m/v); per l'analisi in microscopia elettronica (ME) in glutaraldeide 2% paraformaldeide 2%; per l'analisi in immunofluorescenza (IF) il campione è stato congelato in azoto liquido.
- L'analisi istologica in Microscopia Ottica è stata eseguita mediante colorazioni Ematossilina-Eosina (EE), acido periodico - reattivo di Schiff (PAS) e impregnazione argentea con argento metenamina.

Nel referto istologico sono stati riportati i seguenti dati:

- MO: percentuali di sclerosi glomerulare (GS), atrofia tubulare (TA) e fibrosi interstiziale (IF); descrizione morfologica delle alterazioni dell'area mesangiale, della membrana basale glomerulare e delle arterie/arteriole; classificazione secondo MEST-C score per IgA Nephropathy;
- ME: descrizione fine della morfologia cellulare (alterazioni ultrastrutturali) e della presenza/sede dei depositi;
- IF: presenza e distribuzione del deposito di IgG, IgM, IgA, catene leggere Kappa, catene leggere Lambda, frazione C3 e C1q del complemento.

Gli schemi terapeutici sono stati impostati in accordo con:

- Linee guida KDIGO 2012 e successive 2021;
- Letteratura scientifica indicizzata su PubMed inclusi case report;
- Protocolli terapeutici interni alla SOD.

3.4 Monitoraggio dei pazienti al follow-up

I pazienti sono stati seguiti ai successivi controlli ambulatoriali dedicati per verificare l'andamento della patologia, la risposta alla terapia di induzione effettuata, gli eventuali effetti avversi alla terapia e la presenza di recidive di malattia.

Per analizzare la risposta alla terapia sono stati osservati nel tempo l'andamento della proteinuria, dell'ematuria e del filtrato glomerulare; è stata inoltre seguita la progressione del titolo di anticorpi anti-DNA nativo nelle Nefriti Lupiche, la progressione degli antiPLA2R nelle Nefropatie Membranose e i livelli di C3 nelle Glomerulonefriti Membranoproliferative che si associavano ad un consumo del complemento in corrispondenza della diagnosi.

Per remissione completa si è considerato:

- Proteinuria < 0,5 g/24 h, se superiore a questo valore alla diagnosi;
- Assenza di microematuria, se precedentemente presente alla diagnosi;

- Risoluzione del quadro di Insufficienza Renale Acuta se presente alla diagnosi;
- Valori di anti-PLA2R o anti-dsDNA o C3 in netto miglioramento in due determinazioni successive se alterati alla diagnosi.

Per remissione parziale si è considerato:

- Proteinuria in riduzione di almeno il 50% rispetto al valore iniziale ma comunque superiore a 0,5 g/24 h;
- Assenza di microematuria, se precedentemente presente alla diagnosi;
- Risoluzione del quadro di Insufficienza Renale Acuta se presente alla diagnosi;
- Valori di anti-PLA2R o anti-dsDNA o C3 in lieve miglioramento in due determinazioni successive se alterati alla diagnosi.

I pazienti non responders sono stati definiti come coloro in cui la proteinuria è rimasta persistentemente elevata, comparabile ai valori riscontrati al momento della diagnosi, in cui si è registrata una persistenza di microematuria se presente alla diagnosi, in cui il filtrato glomerulare non è rientrato nei valori precedenti alla diagnosi o, infine, in coloro che hanno continuato a presentare livelli elevati di anticorpi anti-dsDNA, anti-PLA2R o un persistente consumo del complemento.

Per quanto riguarda la definizione di recidiva si è tenuto conto degli stessi parametri, escludendo fattori confondenti quali infezioni o calcolosi delle vie urinarie per l'ematuria, sviluppo di danno renale da iperfiltrazione per la proteinuria o cause alternative di un'eventuale riduzione della funzione renale (cause pre-renali e post-renali di insufficienza renale).

Tenuto conto di ciò, si è definita recidiva una condizione che rispecchiava almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Rialzo di proteinuria > 1 g/24h se rientrata precedentemente a livelli di normalità o aumento oltre il 50% rispetto al valore basale se questo patologico (ultima determinazione > 1,5 g/24h), confermati entrambi in almeno due misurazioni. Nella zona grigia in cui il valore di partenza era compreso tra 0,5 e 1,5 g/24 h per analizzare la significatività del rialzo si è guardato al contesto clinico e alla presenza di altri fattori associati;

- Presenza di micro-macroematuria in due determinazioni associata a riduzione del filtrato glomerulare di oltre il 50%;
- Rialzo dei titoli anticorpali di anti-dsDNA o anti-PLA2R se precedentemente normalizzati oppure consumo significativo del complemento.

Altro dato considerato nel follow-up è stato quello dello sviluppo di effetti avversi alla terapia immunologica del regime di induzione: è stata definita una distribuzione percentuale degli effetti considerati significativi e riconducibili in maniera univoca alla terapia.

3.5 Analisi statistica

I dati analizzati sono stati rappresentati secondo un'analisi statistica descrittiva univariata, applicata sul campione generale e sui campioni di pazienti con diagnosi di IgA Nephropathy e Membranous Nephropathy.

Le curve di sopravvivenza sono state ottenute con il metodo di Kaplan-Meier: le recidive sono state considerate gli eventi per stimare la sopravvivenza libera da ripresa di malattia (curve *Event-Censored*).

L'analisi della sopravvivenza è stata effettuata sia sul campione generale sia suddivisa per categorie diagnostiche.

Sempre utilizzando il metodo Kaplan-Meier sono state sviluppate le curve che stimano il tempo di recidiva di malattia; anche in questo caso è stato valutato prima il campione generale poi le singole categorie diagnostiche (1-srv).

4. RISULTATI

Il campione selezionato è composto da 64 pazienti, sottoposti a biopsia renale per sospetto di patologia glomerulare in funzione di presenza di ematuria, proteinuria e/o riduzione della funzione renale.

Le caratteristiche generali dei pazienti al momento del ricovero per la biopsia renale sono riassunte nella Tabella 2.

L'età mediana calcolata è di 57 anni con un range complessivo 20-88. Suddivisi per fasce d'età i pazienti risultano per un 25% con meno di 40 anni, per un 37,5% con età compresa tra 40 e 60 e per un 37,5% con età superiore a 60 anni. È presente quindi una maggiore incidenza di patologia glomerulare nelle fasce di età 40-60 e > 60 anni.

Per quanto riguarda il genere la ripartizione è pressoché equa con il 53% dei pazienti di genere maschile, il 47% di genere femminile.

Studiando le comorbidità, il 56% dei pazienti è risultato iperteso al momento della diagnosi, il 5% dei pazienti invece è risultato affetto da Diabete Mellito di tipo 2. I pazienti affetti da DMT2 erano anche ipertesi. Considerando le fasce di età c'è una netta prevalenza di comorbidità nei pazienti con più di 60 anni (92% ipertesi, 8% affetti da DMT2) a fronte dei pazienti con meno di 40 anni (19% ipertesi, 0% affetti da DMT2). Le comorbidità descritte per fasce d'età sono presentate in Tabella 3.

Per quanto riguarda le determinazioni ottenute dagli esami di laboratorio, il valore medio di VFG stimata è di 68,8 ml/min per 1,73 m². La distribuzione percentuale dei valori di VFG si presenta come di seguito: il 34% dei pazienti risultava avere una VFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² e il 25% > 60 ml/min/1,73 m²: più della metà dei pazienti, quindi, aveva una funzione renale nei range di normalità o leggermente ridotta. La restante parte presentava un filtrato < 60 ml/min/1,73 m²: il 9% 45-59, l'11% 30-44, il 13% 15-29, l'8% <15.

La valutazione del sedimento urinario riporta i seguenti risultati: il 6% dei pazienti aveva microematuria isolata, il 33% proteinuria isolata, il 56% proteinuria associata a microematuria e il 5% proteinuria associata a macroematuria. Analizzando singolarmente

il dato della proteinuria, il 57% aveva una proteinuria in range subnefrosico (0,5-3 g/24h) e il 43% in range nefrosico (>3 g/24h).

Alla luce dei referti istologici delle biopsie renali si descrive la seguente distribuzione (rappresentazione grafica su Figura 4):

- 39% Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (IgA Nephropathy, IgAN)
- 14% Glomerulopatia membranosa (Membranous Nephropathy, MN)
- 11% Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa (Membranoproliferative Glomerulonephritis, MPGN)
- 11% Vasculite ANCA-associata (ANCA-associated vasculitis, AAV)
- 9% Glomerulopatia a lesioni minime (Minimal Change Disease, MCD)
- 8% Glomerulonefrite Lupica (Lupus Nephritis, LN)
- 5% Glomerulosclerosi Segmentaria e Focale (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGC)
- 3% Altro (Glomerulonefrite a depositi IgM, glomerulonefrite post-infettiva)

Per quanto riguarda l'analisi del danno glomerulare e interstiziale, la media complessiva di glomerulosclerosi è risultata 18,8% con DS di 16,8; quella di atrofia tubulare 9,6% con DS di 10,3 e quella di fibrosi interstiziale 17,5% con DS di 15,8.

I seguenti paragrafi descrivono la distribuzione dei regimi terapeutici avviati.

Analizzando il campione complessivo, nel 15% dei pazienti non è stata avviata alcuna terapia immunologica. Nel 90% dei pazienti appartenenti a questa categoria è stata proseguita o intrapresa una terapia con inibitore del SRAA per gestire il quadro di ipertensione arteriosa e/o proteinuria che presentavano alla diagnosi o per rallentare l'evoluzione di danno renale. È infatti dimostrato che gli ACE-inibitori e i sartani, usati singolarmente, riducono la pressione arteriosa e la proteinuria, in più rallentano la progressione della malattia renale agendo sul meccanismo di iperfiltrazione. Una delle preoccupazioni per l'uso di ACE-inibitori e sartani, specialmente nei pazienti con malattia renale cronica, è che il livello di creatinina sierica tende ad aumentare quando si iniziano questi farmaci, sebbene diversi studi abbiano dimostrato che in realtà quel rialzo della creatinina dimostra che il rene viene ad essere protetto. Hirsch [70] ha descritto questo fenomeno come "pre-renal success", delineando come il declino della velocità di

filtrazione glomerulare sia emodinamico, secondario a una caduta della pressione intraglomerulare che deriva dalla vasodilatazione dell'arteriola efferente, e quindi non dovrebbe essere invertito. [71]

Proseguendo la valutazione dei regimi terapeutici nel campione preso in considerazione, l'85% dei pazienti ha avviato una terapia immunologica. È da segnalare che nel 33% dei casi la terapia con farmaci immunosoppressori/immunomodulanti era stata intrapresa in funzione dei dati clinici di sospetto, in epoca precedente all'esecuzione di biopsia renale. In questi scenari si è deciso di proseguire o modificare la terapia già avviata sulla base del referto istologico della biopsia. Ad esempio, i pazienti con Nefrite Lupica, che nella totalità dei casi giungevano alla diagnosi con una terapia immunologica precedentemente avviata per la gestione della malattia autoimmune sistemica, sono stati gestiti con l'utilizzo di un anticorpo monoclonale, Rituximab o Belimumab, in duplice associazione con terapia steroidea e in alcuni casi triplice con antimetabolita.

Gli schemi terapeutici avviati sono presentati graficamente in Figura 5. Complessivamente, il 31% dei pazienti ha intrapreso una terapia unicamente steroidea, il 50% una terapia di associazione, il 4% dei pazienti ha avviato un regime terapeutico con Ciclofosfamide (CYC) o con Rituximab (RTX, anticorpo monoclonale anti-CD20) in assenza di cortisonici poiché riportanti in anamnesi lo sviluppo di reazioni avverse alla terapia steroidea. Le terapie di duplice associazione vedono lo steroide (GC) abbinato in alternativa a Ciclofosfamide, ad un antimetabolita (Micofenolato Mofetile, MMF o Azatioprina, AZA) o ad un anticorpo monoclonale (Rituximab). Nelle terapie di triplice associazione la terapia steroidea è affiancata variabilmente ad antimetaboliti, Ciclofosfamide, Ciclosporina (CsA) e Rituximab. Complessivamente il Rituximab compare nel 21% delle terapie, in associazione o in singolo.

Nelle vasculiti ANCA-associate e nelle forme glomeruloproliferative, in associazione alla terapia farmacologica immunosoppressiva, è stata effettuata in alcuni casi la Plasmaferesi (PEX). La plasmaferesi (o plasma-exchange) trova indicazione nelle patologie immuno-mediate in cui vi sia un fattore patogeno circolante a livello plasmatico e laddove la funzione renale sia in rapido decadimento. [18]

I pazienti dopo l'avvio della terapia di induzione sono stati seguiti nel follow-up. Per il totale di 64 pazienti il follow-up medio calcolato è di 23 mesi.

I dati sono presentati in Figura 6. Al follow-up, secondo i criteri precedentemente descritti in paragrafo 3.4, il 94% dei pazienti risulta in remissione da malattia (60 pazienti totali), 36% in remissione parziale e 58% remissione completa. Il 6% dei pazienti è stato classificato come non responder (4 pazienti totali).

Dei 60 pazienti che avevano ottenuto remissione dalla malattia dopo la terapia di induzione 11 hanno presentato una recidiva nel follow-up (18% del totale di 60 pazienti), 49 hanno mantenuto la remissione, confermata dalla clinica e dall'andamento degli esami di laboratorio (82% del totale di 60 pazienti). Inoltre, uno dei pazienti non responder ha presentato nel follow-up una recidiva di malattia.

Le recidive di malattia sono state definite sulla base di dati clinici e, in alcuni casi, istologici: 4 dei 12 pazienti che hanno presentato recidiva di malattia si sono sottoposti a biopsia renale perché si è ritenuto necessario avere una puntualizzazione del quadro istologico di progressione di malattia.

I dati sul follow-up sono stati analizzati secondo il metodo Kaplan-Meier come descritto nei precedenti paragrafi. Quella qui rappresentata è la curva di sopravvivenza *event-censored* che fa riferimento al campione generale; a seguire sono rappresentate le curve *event-censored* suddivise per categorie diagnostiche.

Relativamente alla curva di sopravvivenza sul campione generale (Figura A) si può vedere come a 24 mesi dal tempo zero (diagnosi istologica di malattia) la probabilità di sopravvivenza libera da recidiva di malattia si avvicina al 90%, poi tende progressivamente a scendere con un picco di tendenza negativa intorno ai 48 mesi fino a raggiungere il 45%, dimezzandosi rispetto al precedente valore, a 5 anni dalla diagnosi.

La media di sopravvivenza libera da recidiva è di 46,5 mesi (IC 95% 40,4-52,7) con errore standard pari a 3,146; la mediana di sopravvivenza libera da recidiva è di 48,3 mesi (IC 95% 43-53,6) con errore standard pari a 2,709.

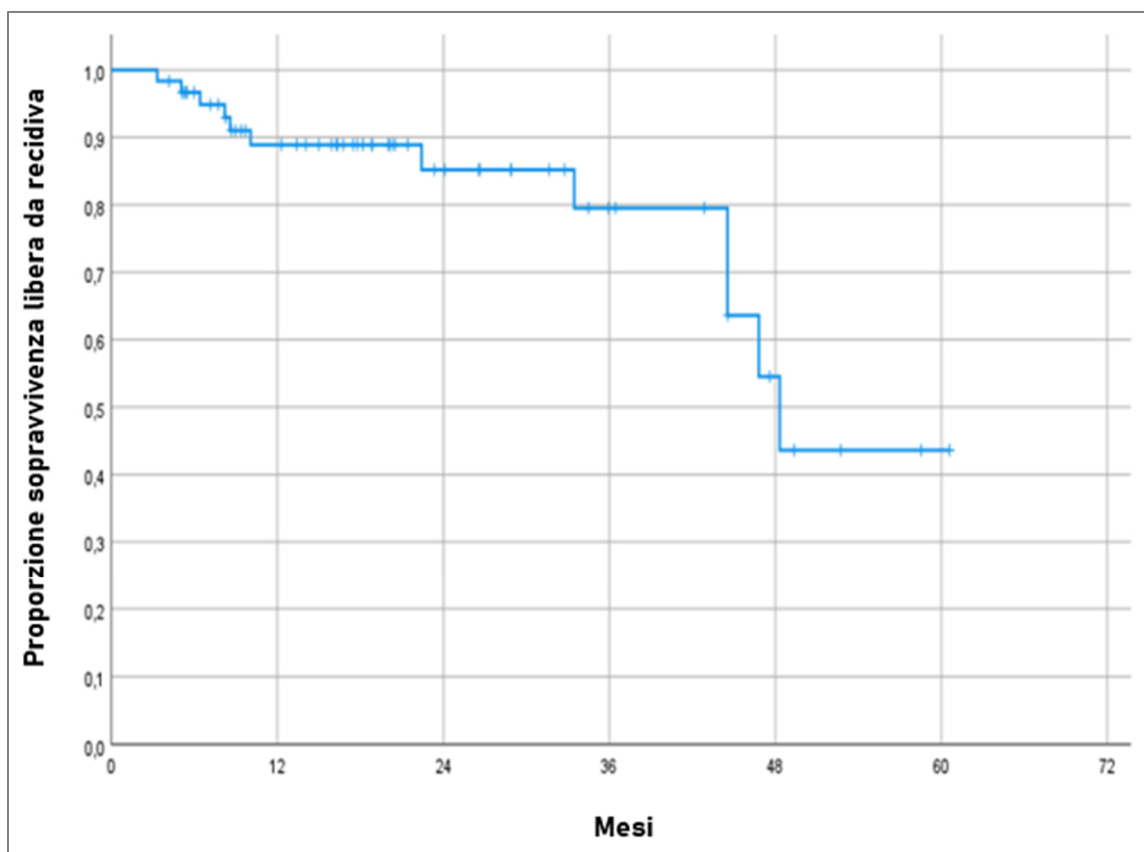


Figura A. Sopravvivenza libera da recidiva – campione generale

Per quanto concerne le curve relative alle singole diagnosi di malattia (Figura B), si ritiene opportuno concentrare l’attenzione in particolare sull’andamento della sopravvivenza nella Membranous Nephropathy e nell’IgA Nephropathy in funzione della scarsa numerosità degli altri sottogruppi.

Riguardo l’andamento della curva di sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti con IgA Nephropathy si nota come la recidiva sia stimato essere un evento molto probabile, in virtù del fatto che solo un 30% dei pazienti si stima a 5 anni essere libero da recidiva da malattia.

Nei pazienti con Membranous Nephropathy la proporzione è più favorevole: circa il 60% dei pazienti si stima essere libero da recidiva a circa 5 anni dalla diagnosi, dato promettente in funzione dell’età e delle comorbidità che spesso caratterizzano questa categoria di pazienti.

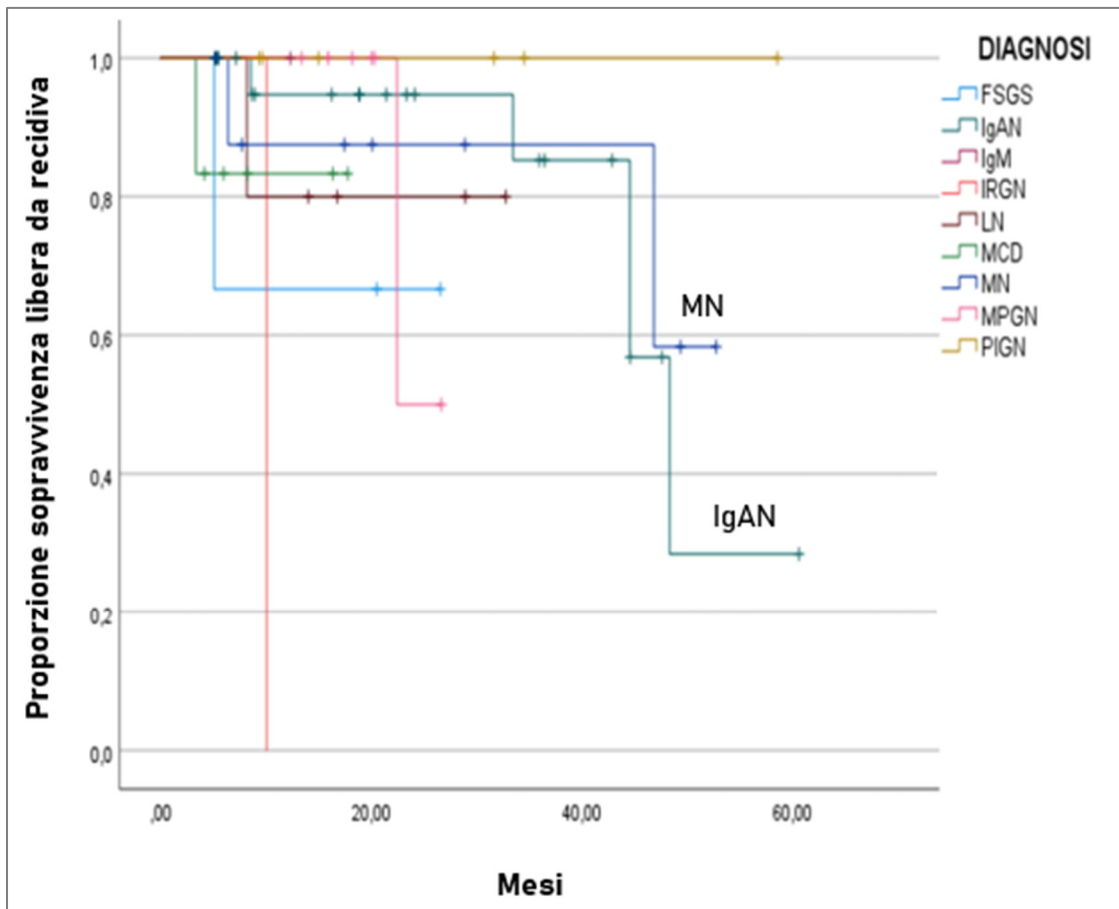


Figura B. Sopravvivenza libera da recidiva – curve per singola diagnosi istologica

Le curve sono state poi analizzate mediante funzione 1-srv così da ottenere l'osservazione sulla probabilità di recidiva di malattia, rappresentata sempre sia sul campione generale (Figura C) che per singole diagnosi istologiche (Figura D).

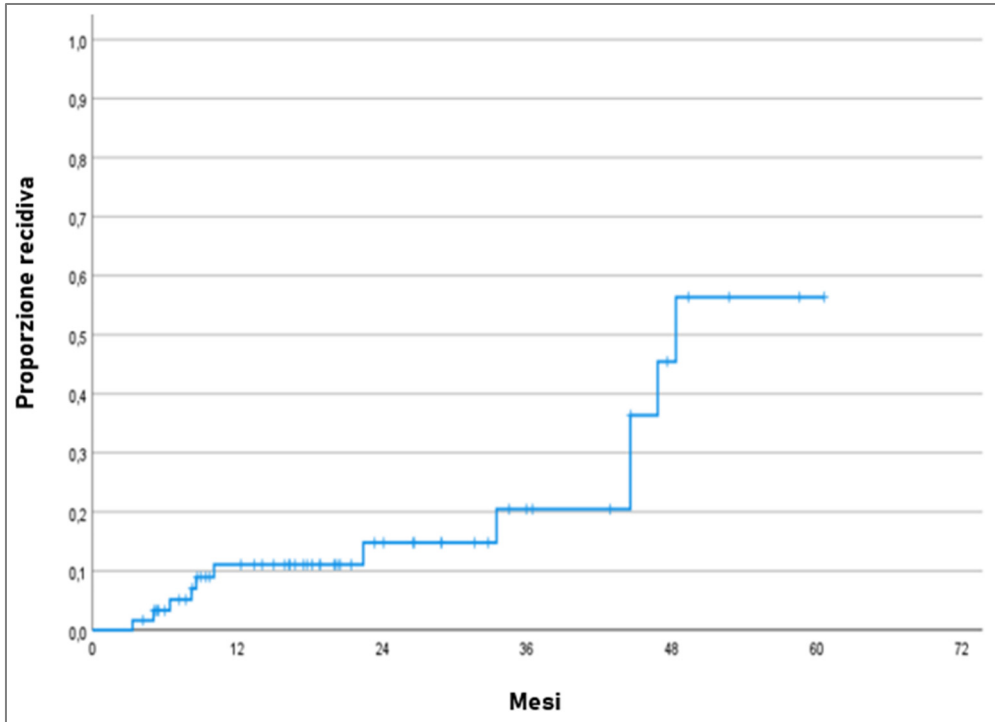


Figura C. Recidiva di malattia – campione generale

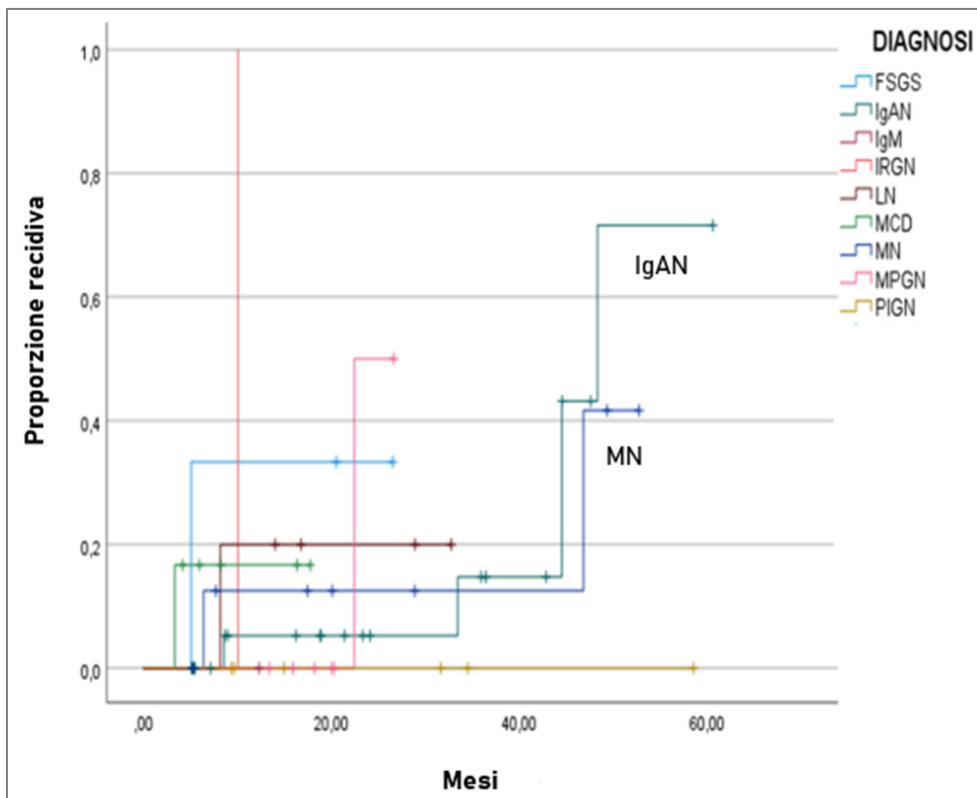


Figura D. Recidiva di malattia – curve per singola diagnosi istologica

Per quanto riguarda gli effetti avversi ai regimi di terapia immunosoppressiva 13 pazienti hanno sviluppato reazioni avverse alla terapia, valutate su base clinica e laboratoristica. In particolare, sono stati identificati:

- Infezioni;
- Disturbi gastrointestinali (dolori addominali, diarrea, nausea) attribuibili all'assunzione di Micofenolato Mofetile;
- Reazioni avverse alla terapia steroidea (Diabete Mellito indotto da steroide, necrosi asettica della testa del femore, alopecia);
- Leucopenia e/o anemia per tossicità midollare attribuibile all'assunzione di Ciclofosfamide.

La distribuzione percentuale degli effetti avversi alla terapia è descritta in [Figura 7](#) (le percentuali sono calcolate sul totale dei pazienti che hanno riportato effetti avversi).

4.1 IgA Nephropathy: risultati

I pazienti selezionati con diagnosi istologica di IgA Nephropathy sono 25 (39% del totale). Si presentano 64% di genere maschile, 36% di genere femminile con mediana di età corrispondente a 49 anni (range 22-79).

Analizzando dati clinici e laboratoristici, al momento della diagnosi il 52% dei pazienti era iperteso, il 4% affetto da Diabete Mellito di tipo II. Dalla stima della VFG ottenuta mediante formula CKD-EPI 2021 i risultati, presentati in [Figura 8](#), hanno riportato che nel 60% dei pazienti il filtrato era superiore a 60 ml/min/1,73 m², solo in un paziente (4%) < 15 e il restante 36% compreso tra 59 e 16. Per quanto riguarda i reperti urinari (rappresentazione grafica in [Figura 9](#)) il 6% dei pazienti aveva microematuria isolata, il 33% proteinuria isolata, il 56% proteinuria associata a microematuria e il 5% proteinuria associata a macroematuria.

I pazienti sono stati trattati con i protocolli terapeutici illustrati in [Figura 10](#). Nel 20% dei casi (5 pazienti) si è deciso di non iniziare un farmaco immunosoppressore ma proseguire/iniziare una terapia a base di ACE-inibitore per la gestione dell'ipertensione arteriosa e della proteinuria (supportive care). Nel 36% dei casi (9 pazienti) è stata avviata

una terapia a base di glucocorticoidi (GC) per 6 mesi come da linee guida KDIGO 2021, in 5 di questi pazienti secondo Protocollo Pozzi (Boli di Metilprednisolone per via endovenosa per 3 giorni al mese nei mesi 1-3-5 e Prednisone orale 0,5 mg/kg/die per 6 mesi [72]). Nel 20% dei casi (5 pazienti) la terapia con GC è stata combinata con Micofenolato Mofetile, sempre nel 20% dei casi (5 pazienti) è stata combinata con Ciclofosfamide. La scelta di avviare una terapia di associazione con MMF o Ciclofosfamide si è basata sull'identificazione di una forma rapidamente progressiva per parametri clinici (entità proteinuria e riduzione del filtrato, significativa se >50% in 3 mesi [18]) e/o istologici (T1-2, C1-2 secondo MEST-C score). Un solo paziente (4%) ha intrapreso una terapia a base di sola Ciclofosfamide poiché in funzione della storia anamnestica di problematiche cardiovascolari del paziente si è scelto di evitare la terapia steroidea.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi di osservazione sulla base della risposta alla terapia al follow-up (*follow-up medio 26 mesi*): remissione parziale, remissione completa e non responders. Sono stati considerati gli stessi criteri applicati sul campione generale per la definizione di remissione completa, parziale e non responder; e anche per la definizione di recidiva di malattia.

I risultati sono espressi in percentuale in Tabella 4. Di questi tre gruppi sono state confrontate le caratteristiche cliniche e istologiche di presentazione della malattia glomerulare: eGFR (< 60 ml/ min/1,73 m²), proteinuria delle 24 h (> 1 g), MEST-C score (M=1, E=1, S=1, T=1-2, C=1-2) [37]. I parametri descritti sono riportati in valori percentuale.

Ciò che si può osservare, seppur limitatamente alla numerosità dei 3 gruppi di confronto, è che nei pazienti che hanno ottenuto la remissione completa da malattia, al momento della diagnosi, era presente una percentuale limitata di danno tubulare (T=1-2, 43%) e complessivamente una bassa quota di cronicità (S=1, 36%; C=1-2, 21%). Nei pazienti con parziale risposta al protocollo terapeutico immunologico si evidenziava una maggiore quota di cronicità sul dato istologico alla diagnosi (T=1-2, 63%; S=1, 38%; C=1-2, 25%) fino a raggiungere una differenza significativa per i pazienti non responders. Per questa categoria, sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista istologico, la malattia mostra caratteristiche riconducibili ad un più alto tasso di cronicità già al momento della diagnosi

(eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nel 100% dei casi; proteinuria >1 g/24 h nel 100% dei casi, T=1-2, 67%; S=1, 67%; C=1-2, 67%).

Un'ulteriore analisi del sottogruppo di pazienti con diagnosi di IgA Nephropathy ha riguardato coloro che nel corso del follow-up hanno presentato una recidiva di malattia (5 pazienti, 20% del totale). L'intervallo medio di recidiva calcolato è 36 mesi con DS = 16,6. Quattro di questi pazienti avevano precedentemente raggiunto remissione da malattia, un paziente era invece stato classificato come non responder. Il dato interessante è rappresentato che nella maggior parte dei casi (4 su 5 pazienti) si è deciso di ripetere la biopsia renale a scopo di puntualizzazione della malattia anche da un punto di vista dell'evoluzione del danno renale valutato istologicamente. Si sono confrontati i dati relativi alle prime biopsie di questi pazienti con le biopsie effettuate in occasione di recidiva della malattia, i dati sono riportati in Tabella 5.

Nel primo paziente il dato istologico della prima biopsia si vede compatibile con quello della recidiva: si decide di avviare un trattamento con boli di steroide associato a una terapia di mantenimento con Micofenolato Mofetile che il paziente stava già eseguendo. Nel secondo paziente, appartenente al gruppo di non responders, il dato istologico della recidiva mostra una progressione di malattia renale per cui si decide di potenziare la terapia con Micofenolato Mofetile già in corso. Il terzo paziente rientrava nella categoria di coloro in cui si era deciso di non avviare una terapia immunologica all'esordio, per cui in occasione della recidiva di malattia si è deciso di intraprendere il Protocollo Pozzi. La gestione del quarto paziente è in linea con quella dei primi due; infatti, anche in questo caso per trattare la recidiva di malattia si decide di avviare terapia immunosoppressiva con Micofenolato Mofetile.

Al follow-up dopo la recidiva i pazienti rispondono bene alla terapia avviata, con riduzione della proteinuria e normalizzazione della funzione renale laddove risultava alterata; questo ad eccezione del paziente identificato come non responder già in precedenza alla terapia di induzione: probabilmente l'avanzata progressione del danno glomerulare testimoniato dal dato bioptico ha reso meno efficace la terapia immunologica introdotta.

4.2 Membranous Nephropathy: risultati

I pazienti selezionati con diagnosi istologica di Membranous Nephropathy sono 9 (14% del totale). Si presentano 33% di genere maschile, 67% di genere femminile con mediana di età di 60 anni (range 54-77).

Analizzando dati clinici e laboratoristici, al momento della diagnosi il 67% dei pazienti era iperteso, l'11% affetto da Diabete Mellito di tipo II. Dalla stima della VFG ottenuta mediante formula CKD-EPI 2021 i risultati, presentati in [Figura 11](#), hanno riportato che nel 77% dei pazienti il filtrato era superiore a 60 ml/min/1,73 m², nel 23% compreso tra 45 e 59 e quindi in nessun caso si riportavano valori inferiori a 45 ml/min/1,73 m². Per quanto riguarda i reperti urinari (rappresentazione grafica in [Figura 12](#)) il 12% dei pazienti aveva microematuria isolata, il 44% proteinuria isolata, il 44% proteinuria associata a microematuria e nessuno proteinuria associata a macroematuria.

I pazienti sono stati trattati con i protocolli terapeutici illustrati in [Figura 13](#). In un caso (11%) si è scelto di non avviare la terapia immunosoppressiva ma limitarsi al trattamento con Sartani a scopo anti-proteinurico. In 5 pazienti si è avviata la terapia con Rituximab (55% dei pazienti): 11% in singolo, 33% in associazione con glucocorticoide, 11% in associazione con Ciclosporina. In un paziente, in funzione di un riscontro precoce di malattia e scarsa progressività, si è deciso di avviare terapia con solo glucocorticoide. In due pazienti (22%), visto il rapido declino della funzione renale e la presenza di sindrome nefrosica severa, si è avviata terapia di associazione con Ciclofosfamide e glucocorticoide.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi di osservazione sulla base della risposta alla terapia al follow-up (*follow-up medio 27 mesi*): remissione parziale, remissione totale e non responders. Sono stati considerati gli stessi criteri applicati sul campione generale per la definizione di remissione completa, parziale e non responder; così come per la definizione di recidiva di malattia.

I risultati sono espressi in percentuale in [Tabella 6](#). Di questi tre gruppi sono state confrontate le caratteristiche cliniche e istologiche di presentazione della malattia glomerulare: eGFR (< 60 ml/ min/1,73 m²), proteinuria delle 24 h (> 3 g), percentuale di

glomeruli scleroialini, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare > 10% alla biopsia renale. I parametri descritti sono riportati in valori percentuale.

La limitazione della numerosità dei 3 gruppi di confronto è in questo caso ancora più netta ma quello che si può osservare è che tutti i pazienti hanno risposto alla terapia immunologica di induzione, nessuno risulta non responder. In coloro che hanno ottenuto la remissione completa il dato clinico e istologico alla diagnosi riportava una quota inferiore di cronicità e questo si può attribuire alla migliore risposta alla terapia avviata.

5. DISCUSSIONE

La gestione delle glomerulonefriti in termini di diagnosi e terapia rappresenta ad oggi una sfida ancora aperta su vari aspetti. Tuttavia, nonostante ci siano ancora diverse domande a cui trovare una risposta, nelle ultime linee guida KDIGO pubblicate nel 2021 si notano molti passi avanti rispetto alle precedenti pubblicate nel 2012 grazie agli studi compiuti nel corso degli anni. Sono presenti, inoltre, recenti pubblicazioni di grande interesse sul tema di diagnosi e approccio terapeutico soprattutto a riguardo delle più frequenti forme di glomerulonefrite su scala mondiale: IgA Nephropathy e Membranous Nephropathy.

Una delle considerazioni più importanti sulla diagnosi delle glomerulonefriti riguarda senz'altro il ruolo della biopsia renale. La decisione di eseguire la biopsia renale solleva questioni riguardanti appropriatezza dell'indicazione, presenza di controindicazioni, timing ottimale, scelta della tecnica, complicanze, interpretazione del materiale istologico e utilizzo delle informazioni fornite. [73] Di fronte a tutto questo, la biopsia renale rappresenta una procedura in grado di fornire informazioni sostanziali per l'avvio di una terapia diretta alla causa della malattia renale a scapito di una percentuale di rischio di complicanze del tutto accettabile. [74] A confermare questa considerazione è un importante lavoro di metanalisi guidato da Poggio et al. [75] che ha tenuto conto dei lavori pubblicati nel periodo 1983-2018 considerando le complicanze legate alla procedura su un totale di 118.064 biopsie su rene nativo. Come illustrato graficamente dalla Figura 14, la valutazione eseguita sulla letteratura dimostra come, sebbene la biopsia renale rappresenti una procedura invasiva, le complicanze quali ematomi ed ematuria siano poco frequenti, ancora meno frequenti sono i sanguinamenti severi che richiedono trasfusioni o intervento chirurgico. Lo studio dimostra inoltre come la percentuale di complicanze sia maggiore di fronte a pazienti ospedalizzati o con Insufficienza Renale Acuta: questo offre uno spunto di riflessione su come l'esecuzione della procedura in tempi precoci e quindi la definizione di malattia prima della manifestazione di complicanze rappresenti una scelta doppiamente vincente.

La biopsia renale ha certamente anche fini epidemiologici. È possibile, infatti, valutare la prevalenza di una forma di glomerulonefrite in una popolazione a confronto con altre e questo ha un significato in termini di definizione di algoritmi diagnostici e di ricerca

scientifico. La distribuzione percentuale delle glomerulonefriti ottenuta nello studio presentato facente riferimento ad una popolazione caucasica è confrontabile con altri studi eseguiti sulla medesima popolazione. Il nostro studio riporta: 39% Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA, 14% Glomerulopatia membranosa, 11% Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa, 11% Vasculite ANCA-associata, 9% Glomerulopatia a lesioni minime, 8% Glomerulonefrite Lupica, 5% Glomerulosclerosi Segmentaria e Focale, 3% Altro (Glomerulonefrite a depositi IgM, glomerulonefrite post-infettiva).

Una distribuzione simile è riportata da uno studio di Lopez-Gomez e Rivera che ha presentato il registro di biopsie renali nella popolazione spagnola nell'intervallo temporale 1994-2019 [14]. La prevalenza delle nefropatie sui dati biopatici è riportata in Figura 15. Nel nostro studio, a differenza di questa casistica, sono state escluse le biopsie riportanti Nefroangiosclerosi, Nefropatia Diabetica, Amiloidosi per cui le percentuali non possono essere sovrapposte ma si evidenzia una concordanza per le due diagnosi più comuni, Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA e Glomerulopatia Membranosa così come per la Nefrite Lupica. La dominanza di IgAN e MN in realtà è mondiale: il dato infatti è confermato da studi fatti su popolazioni della Cina e del Kuwait [13-15].

Concludendo quindi le osservazioni sul ruolo della biopsia renale si può dire che questa procedura, in presenza di un quantitativo di tessuto adeguato da analizzare e un background clinico (indagato dal nefrologo) a cui fare riferimento, è in grado di definire con certezza la diagnosi di malattia. Il commento alla biopsia dovrebbe riassumerne i risultati e discuterne le implicazioni e il modo in cui si collegano alla presentazione clinica. [10] Il contesto clinico è sicuramente ciò che consente di dirimere il patologo di fronte a quadri morfologici simili ma non è sufficiente da solo per avere la diagnosi di certezza.

Di conseguenza, gli studi scientifici che selezionano i pazienti sulla base dell'esito della biopsia e non sul dato clinico possono avvalersi di maggiore credibilità poiché non presentano nei risultati quella percentuale di incertezza che riflette l'inattendibilità derivante dalla diagnosi di malattia limitata al dato clinico.

Infatti, la selezione dei pazienti sulla base del dato istologico della biopsia rappresenta un punto di forza del presente studio così come il fatto che i pazienti oggetto dell'osservazione sono stati seguiti nel follow-up con esami clinici, laboratoristici e con

l'esecuzione, se ritenuto opportuno, di una seconda biopsia renale per il monitoraggio dell'evoluzione del danno istologico.

Per cui, di fronte ai limiti di uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico, legati alla scarsa numerosità e all'impossibilità di interagire con gli eventi, l'accurata selezione del campione ha consentito di fare un'analisi attenta della relazione tra diagnosi istologica, protocollo terapeutico avviato ed esiti nel follow-up in termini di recidiva di malattia o effetti collaterali alla terapia immunologica avviata.

A ciò si aggiunga che nella selezione non ci sono stati limiti riguardanti l'età (se non l'esclusione della popolazione minorenni) e non sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con comorbidità, con sindrome nefrosica alla diagnosi o con avanzato indice di cronicità, anzi, si è voluto vedere l'impatto di questi elementi sull'andamento della malattia glomerulare e sull'impatto in termini di eventi avversi in corso di terapia immunosoppressiva.

Di questo si deve tenere conto nell'osservazione delle curve Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da recidiva, costruite sia sul campione generale che per singole diagnosi: queste curve, limitatamente alla scarsa numerosità e alla brevità del follow-up, riportano un dato che riflette la risposta alla terapia in una popolazione reale di pazienti adulti affetti da glomerulonefriti primitive, senza limiti di età, genere o severità della malattia alla diagnosi. Valutazioni simili sono state effettuate su popolazioni di pazienti con diagnosi di AAV e IgA Nephropathy, rispettivamente dai gruppi di Salmela [76] e Laranjinha [77]. Nell'analisi della sopravvivenza dei pazienti con AAV secondo metodo Kaplan-Meier il 47% dei pazienti si considerava libero da recidiva a 5 anni dalla diagnosi (IC 95% 36.1-58.4). Nello studio effettuato nei pazienti con IgA Nephropathy i due bracci di riferimento mostrano una sopravvivenza libera da recidiva pari a 80% e circa 95% a 5 anni dalla diagnosi. In quest'ultimo caso, tuttavia, i pazienti sono stati selezionati utilizzando ad esempio come criterio di esclusione forme ad evoluzione rapidamente progressiva in quanto associate a insufficienza renale acuta e/o a presenza di semilune sul campione istologico analizzato nel momento della diagnosi: questo ha un ovvio impatto positivo sulla sopravvivenza libera da recidiva nel campione selezionato. Quello riportato rappresenta un esempio di come nella letteratura scientifica i risultati debbano essere sempre interpretati in riferimento al gruppo di pazienti che hanno partecipato allo studio

e che, in presenza di determinati criteri di esclusione, non possono rappresentare la popolazione reale. Questo propone un interessante spunto di riflessione su come nella real-life spesso ci si trovi di fronte a situazioni cliniche complesse da affrontare, spesso non contemplate negli studi scientifici quali trial perché richiederebbero una significativa quota di risorse a disposizione per includere tutte le categorie di pazienti.

In riferimento invece ai pazienti con diagnosi di IgA Nephropathy nel nostro studio, il follow-up mostra dei dati interessanti. Ad esempio, nel confronto tra i gruppi ‘remissione completa’, ‘remissione parziale’ e ‘non responders’, in relazione alla terapia di induzione immunosoppressiva, emerge come impattante la differenza di alcuni parametri istologici nelle tre categorie al momento della diagnosi di malattia. Le percentuali di Sclerosi Segmentale (S) e Atrofia Tubulare/fibrosi interstiziale (T) (MEST-C score) che, secondo la letteratura, si correlano ad un valore prognostico negativo [34] sono nei pazienti ‘non responders’ e in quelli in ‘remissione parziale’ effettivamente più rappresentati rispetto alla categoria dei pazienti in ‘remissione totale’. Questo dato, seppur ottenuto dall’osservazione di un limitato numero di pazienti, conferma come il “peso” del danno renale cronico rilevato all’analisi istologica incida sulla risposta alla terapia immunosoppressiva e sia per questo un fattore dirimente nella scelta del trattamento da avviare.

Un’ulteriore osservazione nei pazienti con IgA Nephropathy riguarda i protocolli terapeutici avviati, sia di fronte alla diagnosi primitiva che di fronte alle recidive di malattia. In quest’ultimo caso si può evidenziare come sia stata predominante la scelta dell’utilizzo di Micofenolato Mofetile, sia in combinazione che in singolo. D’altronde diverse evidenze dimostrano come il Micofenolato Mofetile possa essere un’ipotesi valida nella gestione della terapia immunosoppressiva dell’IgA Nephropathy. Nel 2005, un trial avviato dal gruppo di Tang [78] ha studiato pazienti con proteinuria persistente dopo trattamento conservativo con SRAA inibitori e ha dimostrato efficacia del trattamento con MMF a confronto con il gruppo di controllo che ha continuato la terapia di supporto. Uno studio più recente pubblicato nel 2022 ha confermato risultati simili: il gruppo di Hou [67] ha dimostrato superiorità del trattamento di associazione MMF e steroide rispetto al solo steroide in pazienti con persistenza della proteinuria e riduzione della funzione renale, considerando come end-point primario la riduzione di progressione della malattia renale.

Un'altra riflessione degna di attenzione riguarda la terapia immunosoppressiva nei pazienti con Membranous Nephropathy. La pubblicazione delle linee guida KDIGO 2021, come descritto nei paragrafi precedenti, ha delineato il Rituximab come terapia di prima scelta (in singolo e combinato) nelle forme di Nefropatia Membranosa appartenenti a classe di rischio moderato e alto. Nei pazienti la cui diagnosi è stata formulata prima della pubblicazione delle linee guida KDIGO 2021, il Rituximab è stato somministrato con modalità off-label poiché già presenti in letteratura numerosi studi a favore dell'efficacia del Rituximab nei confronti della Nefropatia Membranosa primitiva. Una delle evidenze più significative fu riportata dal GEMRITUX trial nel 2017 [79] in cui gli effetti della somministrazione di due dosi di Rituximab (375 mg/m²) furono comparati con la somministrazione di una terapia anti-proteinurica non immunologica in 75 pazienti. I risultati relativi a remissione parziale e totale da malattia a 17 mesi dalla terapia di induzione definirono un netto vantaggio di miglioramento nei pazienti che avevano avviato terapia con Rituximab rispetto al controllo. [80]

Nelle linee guida KDIGO 2021 in realtà, nei pazienti appartenenti a classe di rischio alto, il Rituximab si considera come prima scelta di terapia al pari del trattamento di combinazione tra Ciclofosfamide e glucocorticoidi, secondo schema ciclico o continuo. [18] Questo è in effetti dimostrato da diversi trial, tra cui il RY-CICLO trial, nel quale il gruppo di Scolari [81] evidenzia una sovrapponibile efficacia tra il trattamento a base di Rituximab e il trattamento a base di Ciclofosfamide e glucocorticoidi in schema ciclico nell'ottenere remissione completa e parziale dalla malattia. Questo studio ritiene comparabile anche la frequenza di eventi avversi incorsi nel follow-up.

La Ciclofosfamide è uno dei più antichi farmaci utilizzati nelle malattie glomerulari con riconosciuti vantaggi e un eccellente rapporto costo-efficacia. Tuttavia, il farmaco ha un indice terapeutico ristretto e può essere responsabile di grave tossicità. I principali effetti collaterali possono essere prevenuti, ma non eliminati completamente, limitandone il dosaggio cumulativo e monitorando attentamente il paziente. [82] Degne di nota sono in più le conseguenze dell'assunzione di questo farmaco sulla fertilità e sulla gravidanza, difficilmente considerate nei trial clinici, come il RY-CICLO sopracitato, che prevedeva infatti come criteri di esclusione le donne in età fertile o in gravidanza. La Ciclofosfamide è un farmaco teratogenico (promuove IUGR, malformazioni delle estremità e del cranio) e si è inoltre dimostrato in grado di alterare in modo permanente la riserva ovarica in

modo dose, durata ed età dipendente. [83] Questo apre un interessante capitolo di discussione a riguardo dei vantaggi dell'utilizzo di una linea di terapia a base di anticorpi monoclonali (es. Rituximab) a confronto di una costituita da farmaci citotossici (es. Ciclofosfamide) nella patologia glomerulare: si prevede che la crescente disponibilità di nuovi anticorpi monoclonali mirati selettivamente alle citochine, ai mediatori dell'infiammazione e a diverse popolazioni di linfociti genererà un importante cambiamento di paradigma nel trattamento delle malattie glomerulari immunomediate. [84]

In conclusione, le glomerulonefriti, pur essendo considerate patologie rare, hanno un impatto significativo sulla popolazione affetta, in quanto patologie croniche e potenzialmente invalidanti. Da qui deriva l'importanza di ottenere una diagnosi certa il prima possibile attraverso l'esecuzione della biopsia renale, la quale è in grado di valutare l'entità del danno istologico presente che, insieme ai dati clinici, dirime sulla scelta terapeutica. Il presente studio ha dimostrato come l'approccio di una diagnosi precoce e l'avvio di terapie immunologiche innovative, come quelle a base di anticorpi monoclonali, siano un'arma vincente per affrontare queste patologie e ridurre le recidive di malattia. La pianificazione di studi più ampi, multicentrici e prospettici nei quali, in aggiunta alla diagnosi del tipo di glomerulonefrite, si tenga in considerazione anche il grado istologico di cronicità e le comorbidità del paziente, sono auspicabili al fine della personalizzazione del trattamento.

6. FIGURE E TABELLE

		Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Toronto risk score	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Normal	Normal	Declining	–
	Uprot (gr/24 h)	< 4	4–8	> 8	–
KDIGO 2021	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	> 60	> 60	< 60	Rapid decline
	Salb	Normal	Normal	Low	Low
	Uprot (gr/24 h)	< 3.5	> 3.5	> 3.5	> 3.5
	Proteinuria selectivity index	< 0.2	< 0.2	> 0.2	> 0.2
	Serum anti-PLA2R (RU/ml)	< 50	< 50	> 50	> 50
	Urinary α 1-microglobulin (μ g/min)	< 40	< 40	> 40	> 40
	Urinary β 2-microglobulin (mg/d)	< 250	< 250	> 250	> 250
	Urinary IgG (μ g/min)	< 1	< 1	> 1	> 1
Severe complications		No	No	No	Yes

anti-PLA2R anti-phospholipase A2 receptor antibodies; *eGFR* estimated glomerular filtration rate; *IgG* immunoglobulin G; *N/A* not applicable; *Salb* serum albumin; *SI* selectivity index; *Uprot* proteinuria

Figura 1. Classi di rischio nella MN secondo Toronto risk score e KDIGO 2021

(Stai S et al. From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: what has changed over the last 10 years? *J Nephrol*, 2023, p. 553 DOI: 10.1007/s40620-022-01493-9)

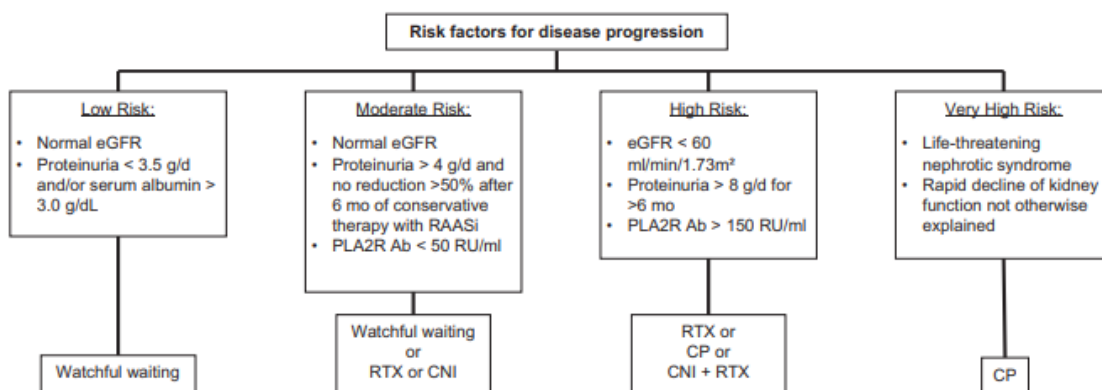


Figura 2. Algoritmo decisionale per la gestione terapeutica nei pazienti con MN sulla base della classe di rischio di appartenenza

(Alsharhan L, Beck L J Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 2021 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009)

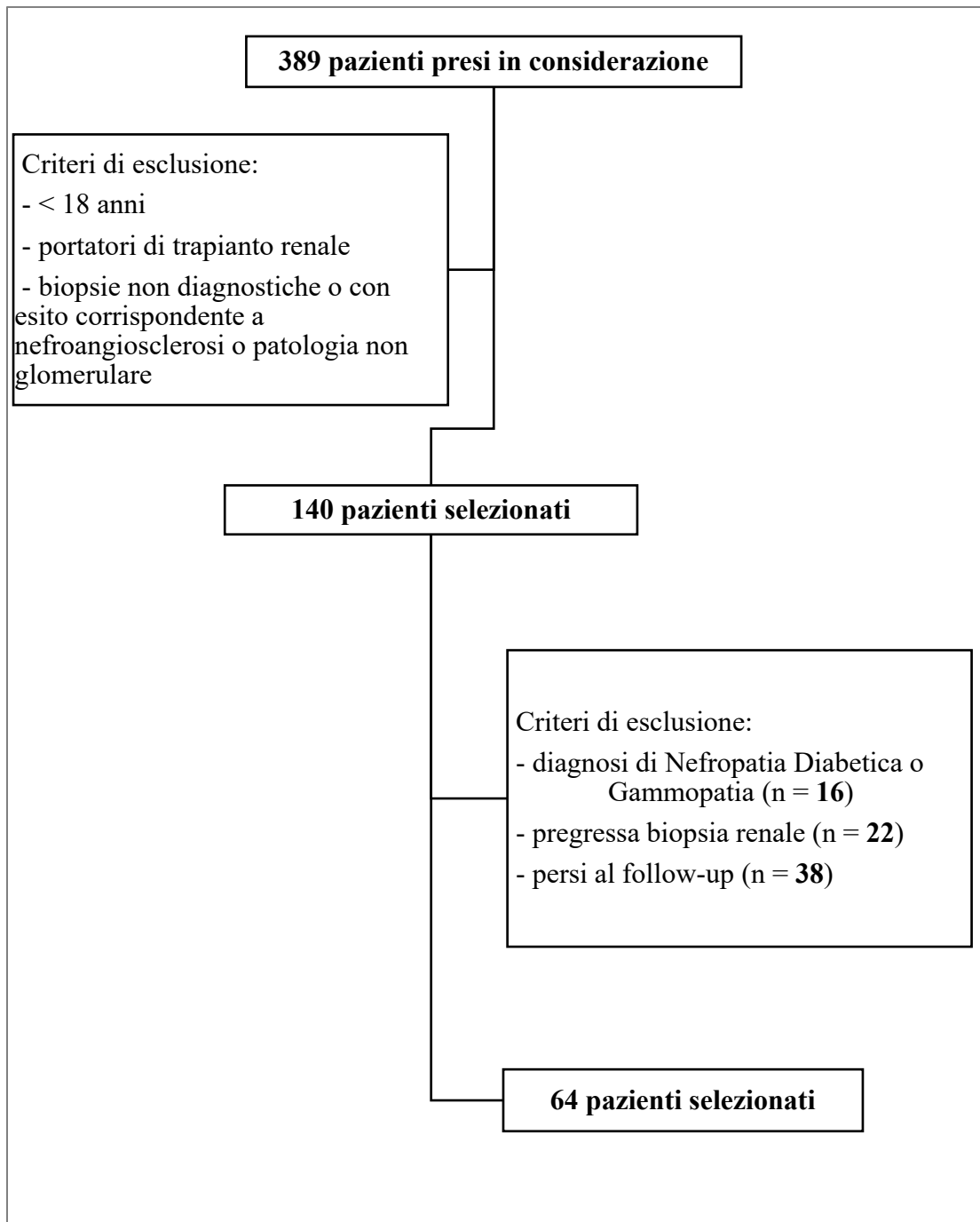


Figura 3. Flow-chart di selezione dei pazienti nello studio osservazionale

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Tabella 1. Prognosi della malattia renale cronica in funzione di VFG e albuminuria secondo linee guida KDIGO 2012

(KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int, 2021 DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021)

<i>Caratteristiche dei pazienti</i>		n= 64
Età		
Mediana (range)		57 (20-88)
Genere (%)		
M/F		53/47
Comorbidità (%)		
Ipertensione arteriosa		56
Diabete mellito		5
VFG (ml/min/1,73 m²) (%) *		
≥ 90		34
60-89		25
45-59		9
30-44		11
15-29		13
< 15		8
Reperti urinari (%)		
Microematuria isolata		6
Proteinuria (protU) isolata		33
ProtU associata a microematuria		56
ProtU associata a macroematuria		5
Diagnosi istologica (%)		
IgAN		39
MPGN		11
MN		14
AAV		11
LN		8
MCD		9
FSGS		5
Altro		3

Tabella 2. Caratteristiche generali dei pazienti al momento del ricovero per la biopsia renale (*secondo formula CKD-EPI 2021)

<i>Comorbidità dei pazienti divise per età</i>	< 40 n= 16	40-60 n= 24	> 60 n= 24
Ipertensione arteriosa (%)	19	46	92
Diabete mellito (%)	0	4	8

Tabella 3. Comorbidità dei pazienti divise per fasce d'età

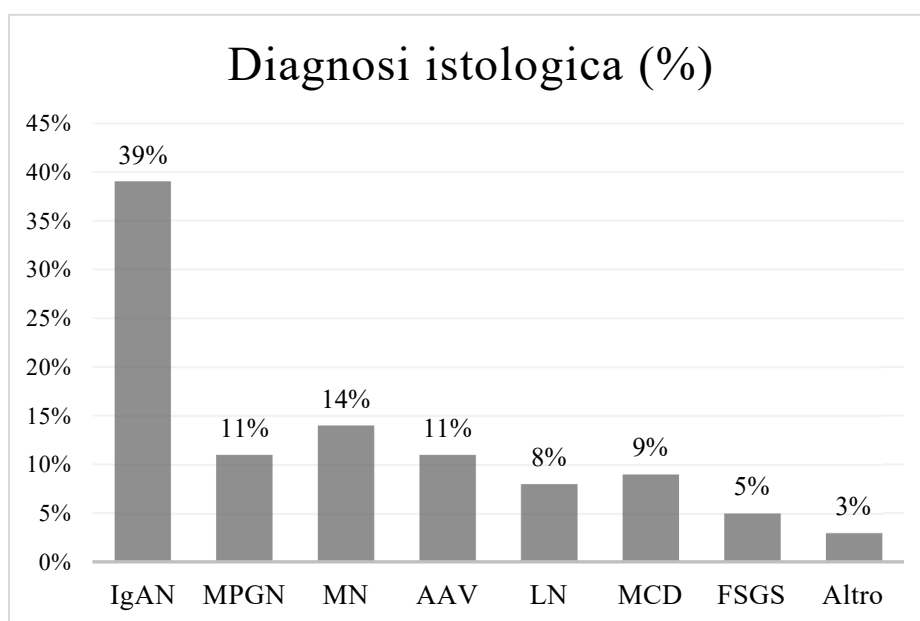


Figura 4. Distribuzione percentuale delle diagnosi istologiche

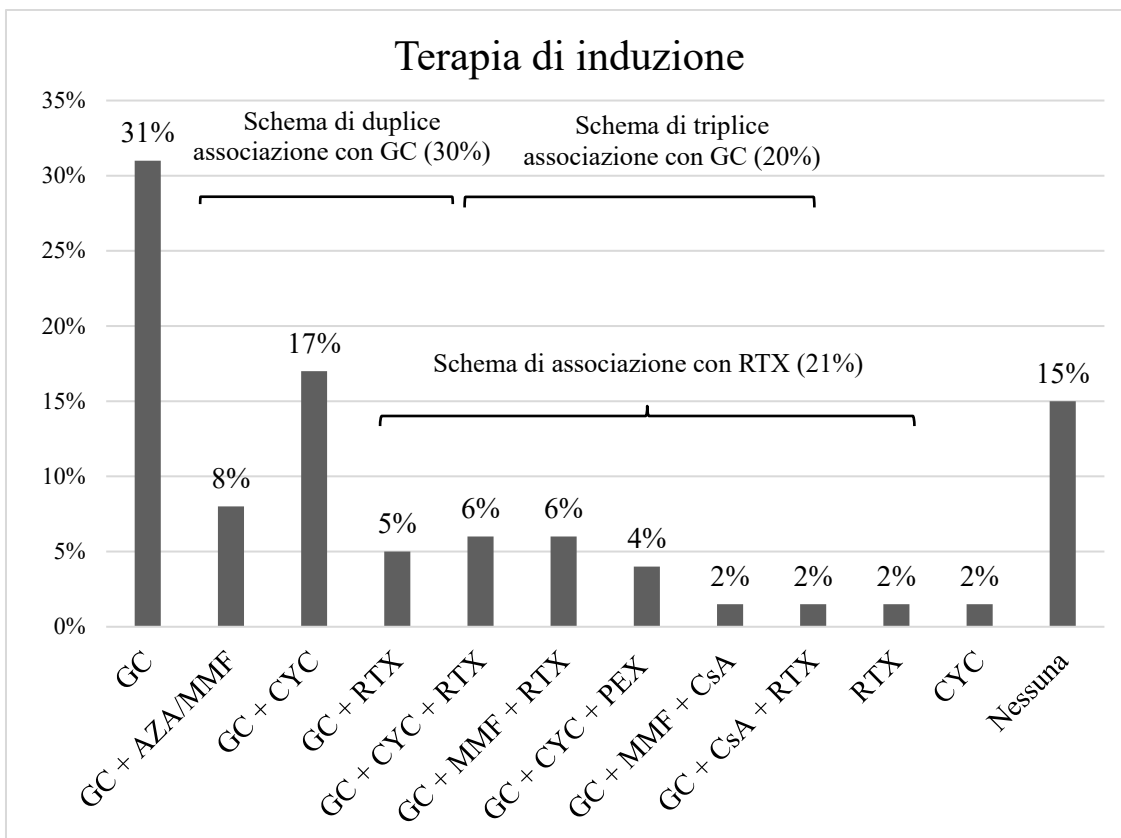


Figura 5. Schemi terapeutici di induzione avviati (in percentuale)

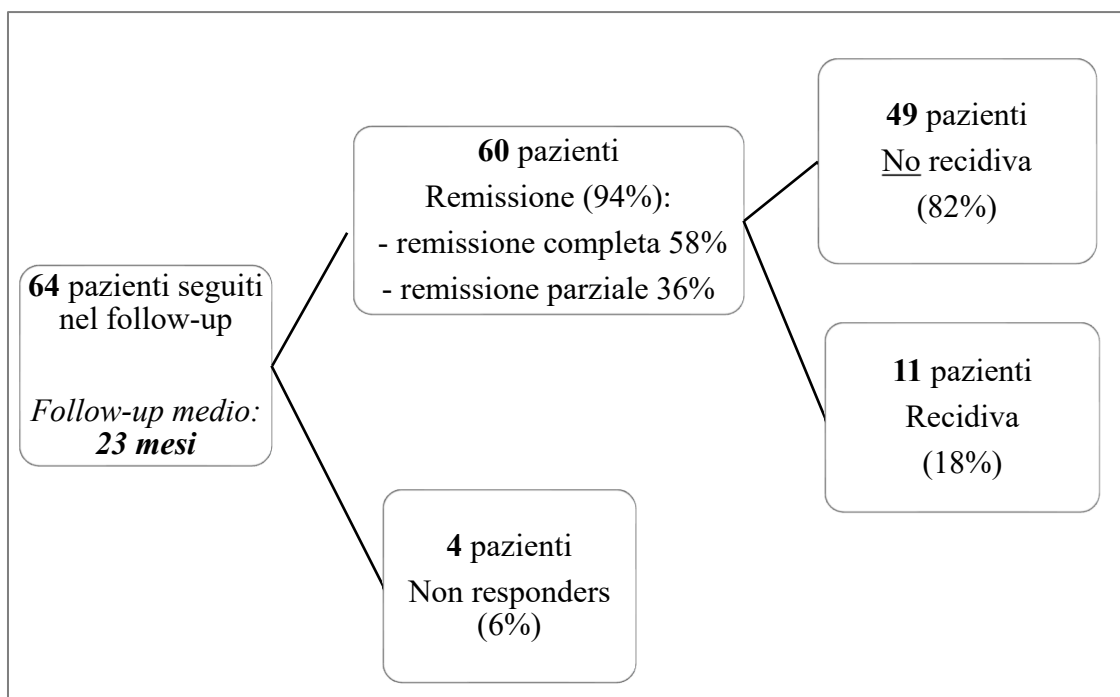


Figura 6. Andamento dei pazienti nel follow-up in risposta alla terapia di induzione

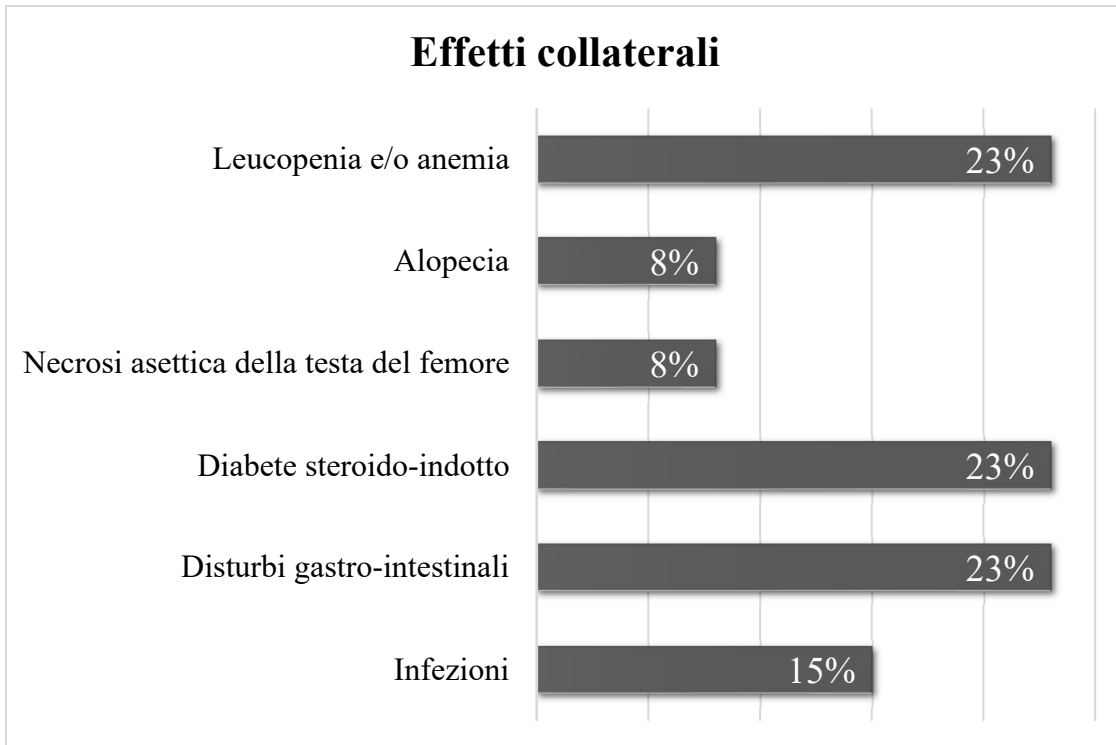


Figura 7. Effetti collaterali associati alla terapia immunosoppressiva

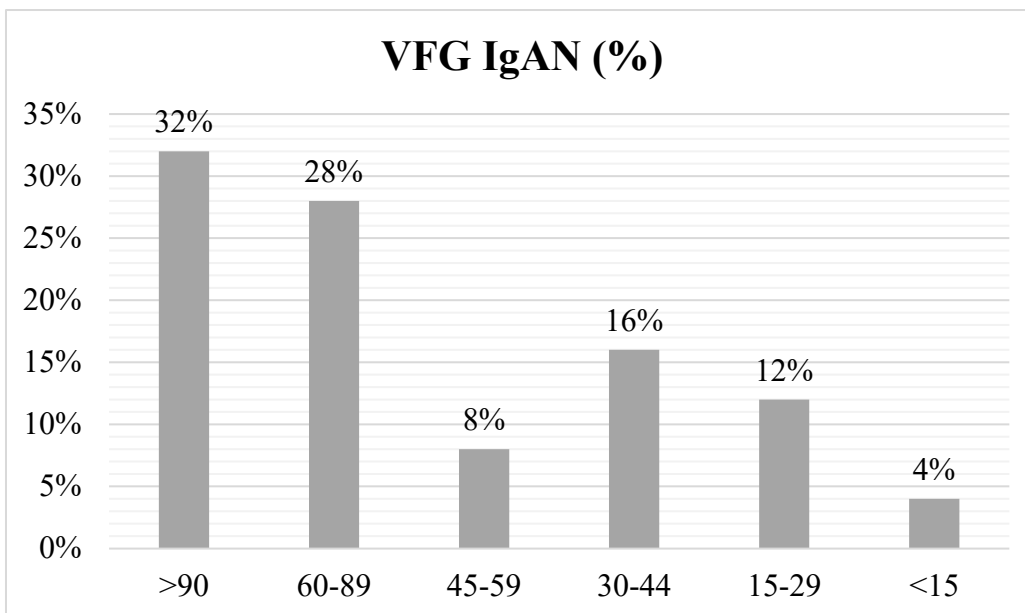


Figura 8. Distribuzione percentuale VEG nei pazienti IgAN alla diagnosi (calcolo secondo CKD-EPI 2021)

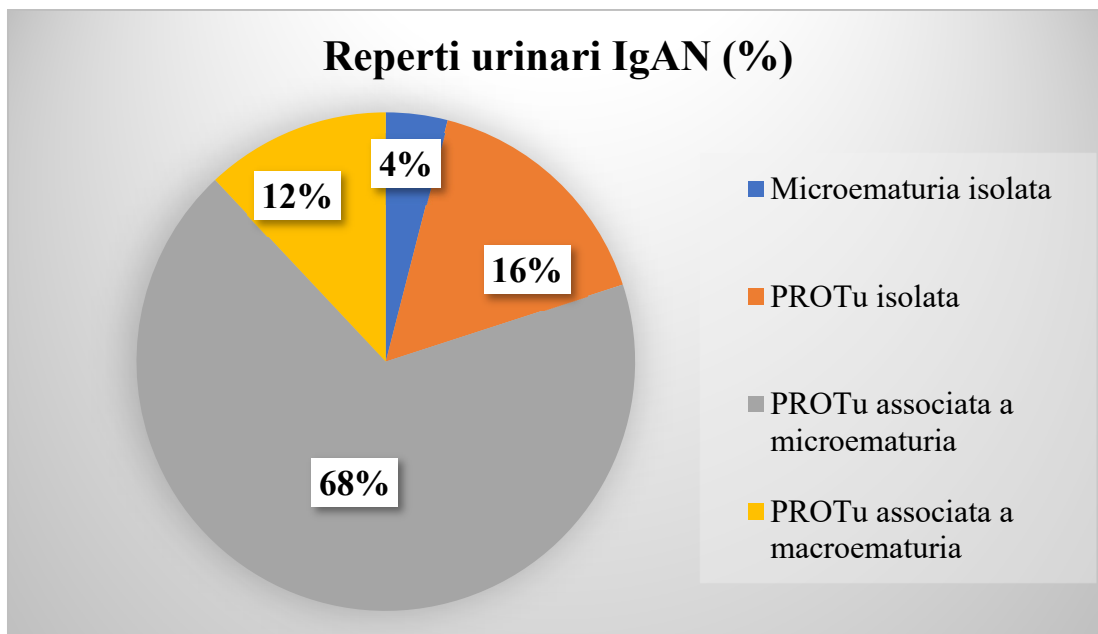


Figura 9. Distribuzione percentuale dei reperti urinari nei pazienti IgAN alla diagnosi

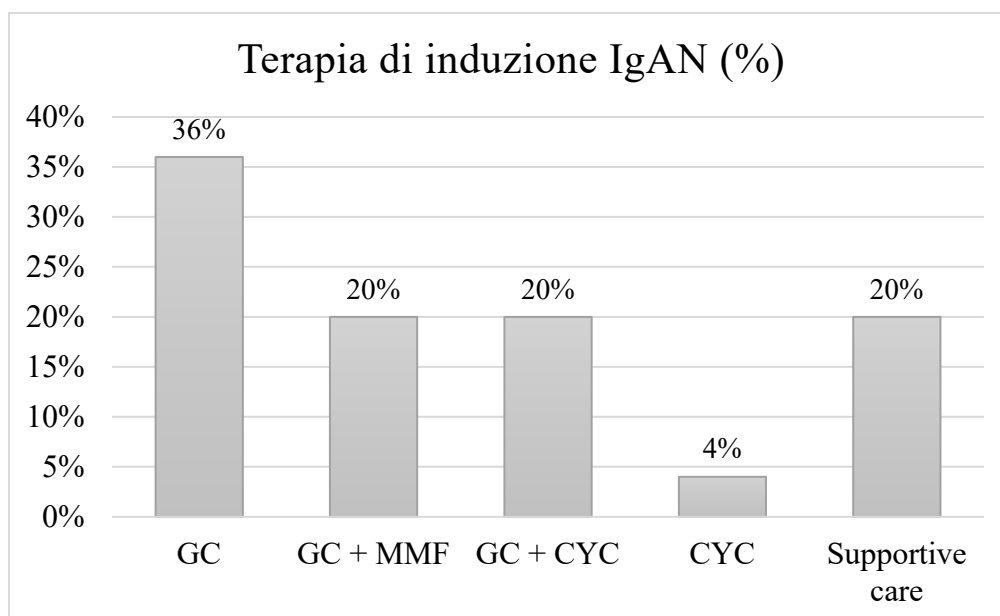


Figura 10. Schemi terapeutici di induzione avviati nell'IgAN (in percentuale)

	Remissione completa (56%)	Remissione parziale (32%)	Non responders (12%)
eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (%)	2 (14%)	5 (63%)	3 (100%)
Proteinuria 24 h > 1 g (%)	6 (43%)	7 (88%)	3 (100%)
M = 1 (%)	6 (43%)	5 (63%)	2 (67%)
E = 1 (%)	0	2 (25%)	1 (33%)
S = 1 (%)	5 (36%)	3 (38%)	2 (67%)
T = 1-2 (%)	6 (43%)	5 (63%)	2 (67%)
C = 1-2 (%)	3 (21%)	2 (25%)	2 (67%)

Tabella 4. Caratteristiche dei pazienti con IgAN suddivisi per gruppi di osservazione al follow-up

Dati alla diagnosi e alla recidiva	% GS	% IF	% TA	M	E	S	T	C
Paziente 1	30	30	15	1	0	1	1	1
	40	30	15	1	0	1	1	1
Paziente 2	33	30	40	0	0	0	1	0
	40	70	60	1	0	1	2	0
Paziente 3	10	5	5	0	0	1	0	0
	20	20	10	0	0	1	0	0
Paziente 4	17	20	5	1	0	0	0	1
	33	20	10	1	0	1	0	1

Tabella 5. Dati istologici di confronto biopsia alla diagnosi e biopsia alla recidiva nei pazienti con IgAN

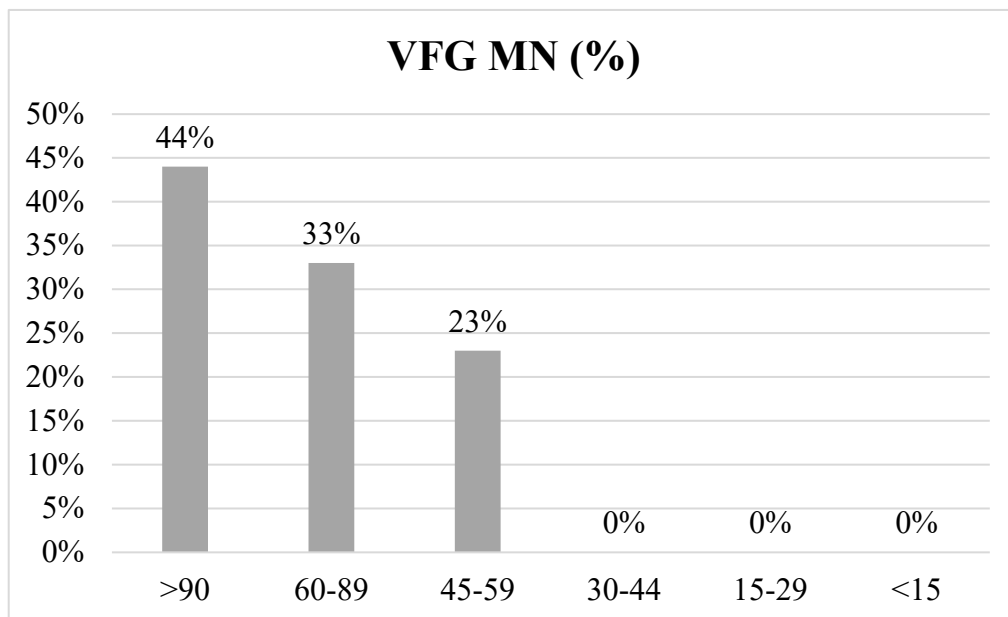


Figura 11. Distribuzione percentuale VFG nei pazienti MN alla diagnosi (calcolo secondo CKD-EPI 2021)

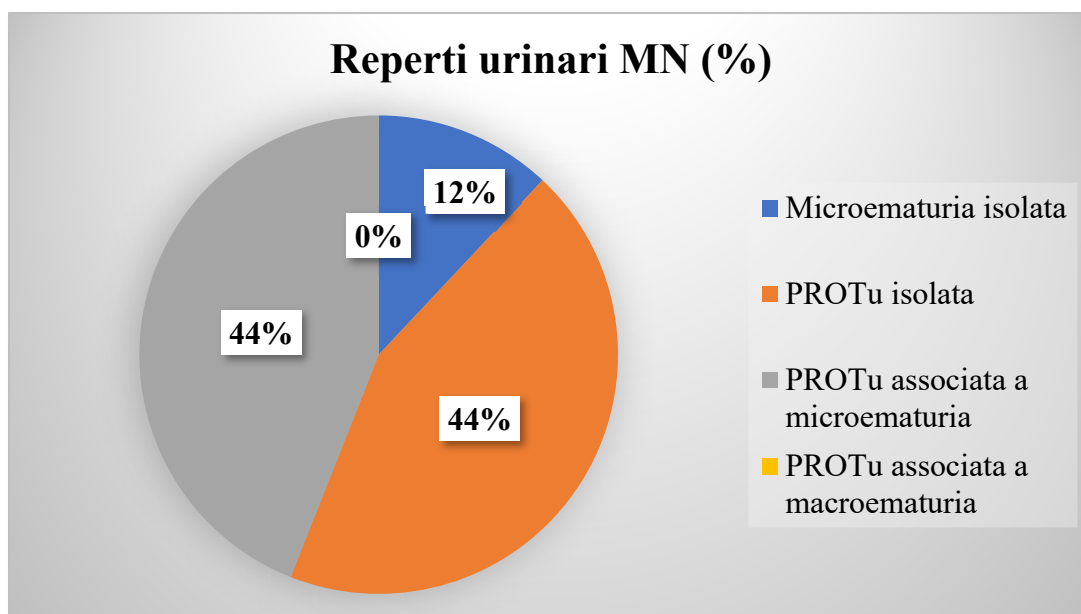


Figura 12. Distribuzione percentuale dei reperti urinari nei pazienti MN alla diagnosi

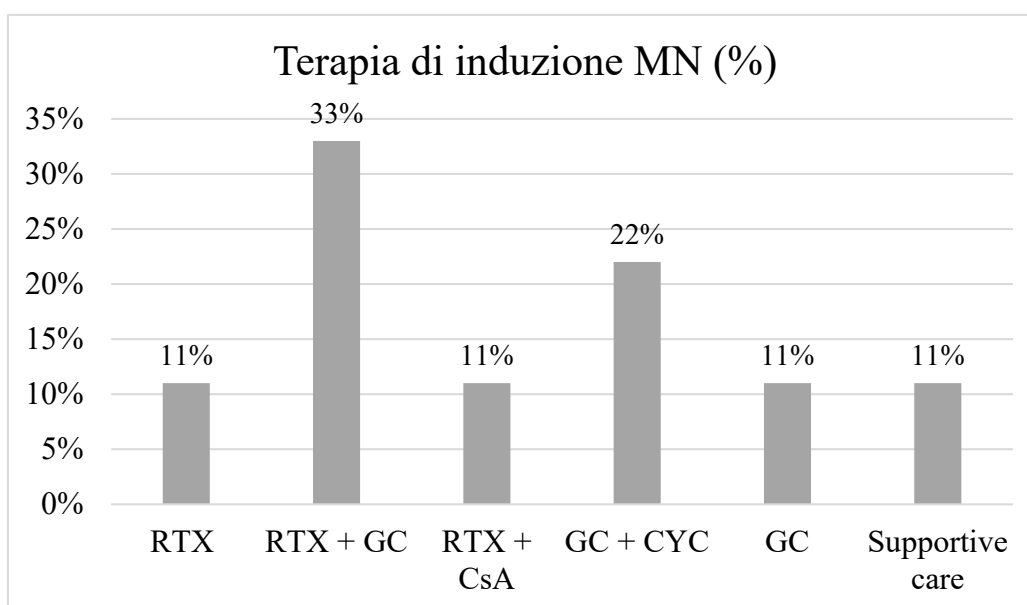


Figura 13. Schemi terapeutici di induzione avviati nella MN (in percentuale)

	Remissione completa (33%)	Remissione parziale (67%)	Non responders (0%)
eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (%)	0	1 (17%)	0
Proteinuria 24 h > 3 g (%)	1 (33%)	3 (50%)	0
Glomeruli scleroialini > 10% (%)	1 (33%)	3 (50%)	0
Fibrosi interstiziale > 10% (%)	0	2 (33%)	0
Tubuli atrofici > 10% (%)	0	2 (33%)	0

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti con MN suddivisi per gruppi di osservazione al follow-up

What are the complications associated with native kidney biopsy?

CJASN
Clinical Journal of the American Society of Nephrology

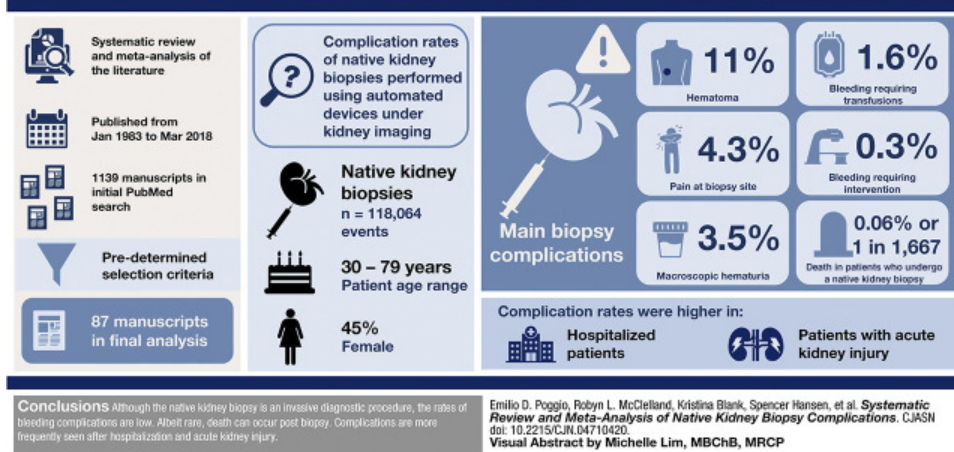


Figura 14. What are the complication associated with native kidney biopsy?

(Poggio E et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. Clin J Am Soc Nephrol, 2020 DOI: 10.2215/CJN.04710420)

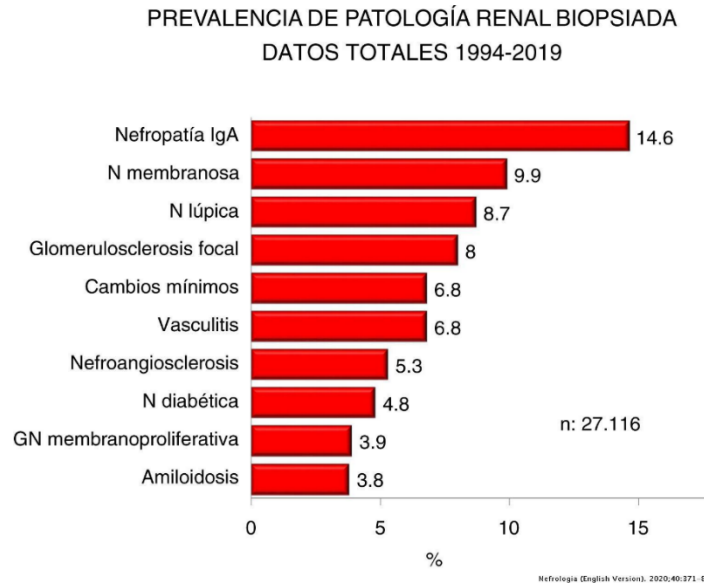


Figura 15. Prevalenza delle nefropatie specifiche su biopsia renale

(López-Gómez J M, Francisco Rivera F. Spanish Registry of glomerulonephritis 2020 revisited: past, current data and new challenges. Nefrologia (Engl Ed), 2020 DOI: 10.1016/j.nefro.2020.04.012)

7. BIBLIOGRAFIA

1. Pozzi C, Gesualdo L. Malattie Glomerulari In: Rugarli et al, Rugarli Medicina Interna Sistematica. 7a edizione, 2017
2. Couser, WG. et al. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1998 DOI: 10.1093/ndt/13.suppl_1.10
3. Kurts C et al. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol*, 2013 DOI: 10.1038/nri3523
4. Betjes M G H. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*, 2013 DOI: 10.1038/nrneph.2013.44
5. Tecklenborg J et al. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol*, 2018 DOI: 10.1111/cei.13119
6. Tedesco M, Alberici F. Rene e sistema immunitario In: *Giornale Italiano di Nefrologia*, anno 2021, Vol S80
7. Anders HJ et al. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nature Review Immunology*, 2023 DOI: 10.1038/s41577-022-00816-y
8. Kessenbrock, K. et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat. Med*, 2009 DOI: 10.1038/nm.1959
9. Cortinovis M et al. Glomerular hyperfiltration. *Nat. Rev. Nephrol*, 2022 DOI: 10.1038/s41581-022-00559-y
10. Sethi S et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*, 2016 DOI: 10.1681/ASN.2015060612
11. Eisenberger U et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: Histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 2005 DOI: 10.1093/ndt/gfh830
12. Levy J B et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*, 2004 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x
13. Hu R et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep*, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-67910-w

14. López-Gómez J M, Francisco Rivera F. Spanish Registry of glomerulonephritis 2020 revisited: past, current data and new challenges. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2020 DOI: 10.1016/j.nefro.2020.04.012
15. AlYousef A et al. Glomerulonephritis Histopathological Pattern Change. *BMC Nephrol*, 2020. DOI: 10.1186/s12882-020-01836-3
16. Wasserstein A G. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1997 DOI: 10.1681/ASN.V84664
17. Khanna R Clinical Presentation & Management of Glomerular Diseases: Hematuria, Nephritic & Nephrotic Syndrome. *Mo Med*, 2011 PMID: PMC6188440
18. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*, 2021 DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
19. Vivarelli M et al. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016 DOI: 10.2215/CJN.05000516
20. Rawla P et al. Poststreptococcal Glomerulonephritis. 2023 Bookshelf ID: NBK538255
21. Zhang P et al. A Novel Insight into the Role of PLA2R and THSD7A in Membranous Nephropathy. *J Immunol Res*, 2021 DOI: 10.1155/2021/8163298
22. Srivastava A et al. The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study *J Am Soc Nephrol*, 2018 DOI: 10.1681/ASN.2017121260
23. Rodríguez-Iturbe B et al. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*, 2005 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09915.x
24. Bellur S S et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2017 DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.029
25. Sethi S et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens *Kidney Int*, 2017 DOI: 10.1016/j.kint.2017.01.002
26. Furness PN et al. Recurrent glomerular disease in transplants. *Transplant Proc*, 2002 DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03162-7
27. Taliercio J J, Mehdi A. IgA nephropathy. *Cleve Clin J Med*, 2023 DOI: 10.3949/ccjm.90.e-s1.02

28. Suzuki H et al. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*, 2011 DOI: 10.1681/ASN.2011050464
29. Yating D et al. IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics*, 2023 DOI: 10.3390/diagnostics13020303
30. Knoppova B et al. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Front Immunol*, 2016 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00117
31. He W J et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies. *Theranostics*, 2020 DOI: 10.7150/thno.49778
32. Trimarchi H et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, 2017 DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003
33. Haci Yeter H et al. Combining clinical features and MEST-C score in IgA nephropathy may be a better determinant of kidney survival. *Rom J Intern Med*, 2020 DOI: 10.2478/rjim-2020-0025
34. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*, 2004 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.001
35. Trimarchi H et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, 2017 DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003
36. Coppo R et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*, 2014 DOI: 10.1038/ki.2014.63
37. Ebbestad R et al. Long-Term Outcomes of Patients with IgA Nephropathy Categorized by the International IgAN Risk Prediction Tool and by the Degree of Hematuria at Diagnosis. *Nephron*, 2022 DOI: 10.1159/000525001
38. Barbour S J et al. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one- or two-years post-biopsy. *Kidney Int*, 2022 DOI: 10.1016/j.kint.2022.02.042
39. Ronco P et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2021 DOI: 10.1038/s41572-021-00303-z

40. Ponticelli C, Glasscock RJ. Post-transplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010 DOI: 10.2215/CJN.06720810
41. Alok A, Yadav A. Membranous Nephropathy. 2022 Bookshelf ID: NBK559169
42. Beck LH Jr et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2009 DOI: 10.1056/NEJMoa0810457
43. Prunotto M et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol*, 2010 DOI: 10.1681/ASN.2008121259
44. Stahl R et al. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med*, 2010 DOI: 10.1056/NEJMc1003066
45. Moroni G et al. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*, 2020 DOI: 10.3389/fmed.2020.611317
46. Raza A, Aggarwal S. Membranous Glomerulonephritis. 2022 Bookshelf ID: NBK499865
47. Tesar V et al. Autoantibodies in the Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Membranous Nephropathy. *Front Immunol*, 2021 DOI: 10.3389/fimmu.2021.593288
48. Bobart S A et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*, 2019 DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.021
49. Wiech T et al. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol*, 2019 DOI: 10.1038/s41379-019-0267-z
50. Stai S et al. From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: what has changed over the last 10 years? *J Nephrol*, 2023 DOI: 10.1007/s40620-022-01493-9
51. Alsharhan L, Beck L J Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 2021 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009
52. Vinen C S, Oliveira D B G. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J*, 2003 DOI: 10.1136/pmj.79.930.206
53. Kant S et al. Principles of Immunosuppression in the Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2022 *Am J Kidney Dis*, 2022 DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.12.011
54. Hwang J L, Weiss R E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014 DOI: 10.1002/dmrr.2486

55. Leroy C et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*, 2015 DOI: 10.1186/s13023-015-0332-8
56. Polci R, Feriozzi S. Meccanismi della terapia immunologica nelle glomerulonefriti. *G Ital Nefrol*, 2011; 28 (6): 612-621
57. McKay L I, Cidlowski J A. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev*, 1999 DOI: 10.1210/edrv.20.4.0375
58. Hafezi-Moghadam A et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 2002 DOI: 10.1038/nm0502-473
59. Timmermans S, A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*, 2019 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01545
60. Hall A G, Tilby M J, Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev*, 1992 DOI: 10.1016/0268-960x(92)90028-o
61. Monach P A et al. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic disease: a data driven review. *Arthritis Rheum*, 2010 DOI: 10.1002/art.25061
62. Allison AC et al. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacology*, 2000 DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0
63. Cattran D C et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int*, 2007 DOI: 10.1038/sj.ki.5002553
64. Gauckler P et al. Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep*, 2021 DOI: 10.1016/j.ekir.2020.12.035
65. Rovin B H et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*, 2022 DOI: 10.1016/j.kint.2021.08.027
66. Welte T et al. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol*, 2018 DOI: 10.1186/s12882-017-0802-4

67. Hou F F et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2023 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54054
68. Cattran D, Brenchley P. Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant*, 2017 DOI: 10.1093/ndt/gfw404
69. Tonneijck L et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*, 2017 DOI: 10.1681/ASN.2016060666
70. Hirsch S. Pre-renal success. *Kidney Int*, 2012 DOI: 10.1038/ki.2011.418
71. Momoniat T et al. ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleve Clin J Med*, 2019 DOI: 10.3949/ccjm.86a.18024
72. Liang M et al. The effectiveness and safety of corticosteroid therapy for IgA nephropathy with crescents: a prospective, randomized, controlled study. *BMC Nephrol*, 2022 DOI: 10.1186/s12882-022-02661-6
73. Madaio M P. Renal biopsy. *Kidney Int*, 1990 DOI: 10.1038/ki.1990.236
74. Al Turk A A et al. Trends and outcomes of the use of percutaneous native kidney biopsy in the United States: 5-year data analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Clin Kidney J*, 2018 DOI: 10.1093/ckj/sfx102
75. Poggio E et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020 DOI: 10.2215/CJN.04710420
76. Salmela A et al. Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study. *Int J Nephrol*, 2018 DOI: 10.1155/2018/6369814
77. Laranjinha I et al. IgA nephropathy - Are intravenous steroid pulses more effective than oral steroids in relapse prevention? *Nefrologia (Engl Ed)*, 2018 DOI: 10.1016/j.nefro.2017.08.004
78. Tang S et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2005 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00460.x
79. Dahan K et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*, 2017 DOI: 10.1681/ASN.2016040449
80. Ruggenenti P et al. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol*, 2017 DOI: 10.1038/nrneph.2017.92

81. Scolari F et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2021 DOI: 10.1681/ASN.2020071091
82. Ponticelli C et al. Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases? *Autoimmun Rev*, 2018 DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.007
83. Leroy C et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*, 2015 DOI: 10.1186/s13023-015-0332-8
84. Manrique J, Cravedi P. Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Nefrologia*, 2014 DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12506