

SUPPLEMENT TO

kidney
INTERNATIONAL

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY



Abordare clinică a glomerulopatiilor - Ghidul KDIGO 2021 -

Coordonatorii ediției în limba română
Gener ISMAIL, Ina Maria KACSO



KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

VOLUME 100 | ISSUE 45 | OCTOBER 2021

www.kidney-international.org

Editura **MP**
2024

COMITETUL EXECUTIV KDIGO

Abordare clinică a glomerulopatiilor - Ghidul KDIGO 2021

Coordonatorii ediției în limba română

Gener Ismail

Ina Maria Kacso

Editura MVP

CLUJ-NAPOCA

©EDITURA MVP CLUJ-NAPOCA

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Abordare clinică a glomerulopatiilor : ghidul KDIGO 2021 / coord. ed.

în lb. română: Gener Ismail, Ina Maria Kacso. - Cluj-Napoca : Editura MVP, 2024

Conține bibliografie

Index

ISBN 978-606-95871-6-4

I. Gener, Ismail (coord.)

II. Kacso, Ina Maria (coord.)

616

Toate drepturile acestei ediții sunt rezervate autorului. Nici o parte din această lucrare nu poate fi reprodusă sub nicio formă, prin mijloace mecanice sau electronice, sau stocată într-o bază de date fără acordul prealabil, în scris, al autorului.

Copyright© 2024

© Editura MVP

400012 Cluj-Napoca

Str. Victor Babeș, nr. 9

Tel: 0745-557.142; 0743-109.662

www.mvpcopycenter.ro

Coperta și tiparul executat la SC.MVP COPY CENTER SRL,

Cluj-Napoca, 400012 Cluj-Napoca, Str. Victor Babeș, nr. 9, Tel: 0745-557.142; 0743-109.662

PRINTED ÎN ROMANIA

KDIGO EXECUTIVE COMMITTEE

Garabed Eknayan, MD

Norbert Lameire, MD, PhD

Founding KDIGO Co-Chairs

Wolfgang C. Winkelmayer, MD, MPH, ScD Immediate Past Co-Chair

Michel Jadoul, MD KDIGO Co-Chair

Morgan E. Grams, MD, PhD, MHS KDIGO Co-Chair Gloria E.

Ashuntantang, MD Sunita Bavanandan, MBBS Irene de Lourdes Noronha, MD, PhD Michelle

R. Denburg, MD, MSCE Joachim H. Ix, MD, MAS Vivekanand Jha, MD, DM, FRCP, FAMS Holly

Kramer, MD, MPH Adrian Liew, MD, MBBS, MRCP, FAMS, FASN, FRCP, MClInEpid Reem A.

Mustafa, MD, PhD, MPH Michelle M. O'Shaughnessy, MB, BCh, BAO, MS, MD Patrick

Rossignol, MD, PhD Paul E. Stevens, MB, FRCP Rita S. Suri, MD, MSc Irma Tchokhanelidze, MD

Marc G. Vervloet, MD, PhD, FERA Wolfgang C. Winkelmayer, MD, MPH, ScD Motoko Yanagita,

MD, PhD

KDIGO Staff

John Davis, Chief Executive Officer Danielle Green, Executive Director Melissa Thompson,

Chief Operating Officer Michael Cheung, Chief Scientific Officer Amy Earley, Guideline

Development Director Jennifer King, Director of Medical Writing Tanya Green, Events Director

Coral Cyzewski, Events Coordinator Kathleen Conn, Director of Communications

Versiunea în limba română

Andreea Andronesi

Andreea Berechet

Andreea Burcea

Gener Ismail

Ina Maria Kacso

George Dimofte

Ștefan Lujinschi

Valentin Mocanu

Diana Moldovan

Bogdan Obrișcă

Alina Ramona Potra

Crina Claudia Rusu

Dacian Tirinescu

Maria Țicală

Traducere realizată cu permisiunea KDIGO și efectuată la inițiativa Societății Române de Nefrologie

Capitolul 1: Principii generale de management al bolilor glomerulare

Principiile generale de management prezentate în acest capitol se aplică pentru majoritatea sau toate formele histologice de boli glomerulare. Vom discuta pe larg aceste principii generale cu scopul de a limita repetarea în ghidurile care urmează și care sunt dedicate diverselor afecțiuni. Atunci când există aplicații specifice sau excepții de la aceste principii generale, se vor oferi date suplimentare sau explicații pentru diversele variațiuni și/sau recomandări în capitolele specifice. Evidența ce stă la baza acestor principii generale este diversă și adesea de calitate joasă sau moderată, deoarece studiile clinice randomizate (SCR) relevante sunt rare sau s-au desfășurat doar cu pacienți cu diverse boli glomerulare (inclusiv nefropatie diabetică) și în boli specifice, așa cum este enunțat în capitolul care urmează. De aceea, principiile generale prezentate în această secțiune nu sunt în general însoțite de gradele de evidență bazate pe dovezi.

1.1. Biopsia renală

Biopsia renală este obligatorie pentru diagnosticul adulților cu sindrom nefrotic (SN) atunci când cauza nu este evidentă după evaluarea inițială, cum se întâmplă de altfel în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, în cazul copiilor sub 12 ani cu SN cortico-sensibil (SNCS; Capitolul 4) și în glomerulonefrita poststreptococică (GN; Capitolul 7), tabloul clinic este de obicei suficient de caracteristic pentru a permite tratamentul fără biopsie. La adulții non-diabetici, din cauza spectrului mai larg de posibile boli glomerulare, biopsia este adesea necesară înainte de a iniția tratamentul. În ultimii ani, testarea serologică pentru anumite boli glomerulare a devenit suficient de sensibilă și specifică, atunci când este interpretată în contextul prezentării clinice și a studiilor de laborator extinse, astfel încât este posibil să se elaboreze un diagnostic prezumtiv și un tratament chiar și la adulți în absența biopsiei renale (un exemplu este nefropatia membranoasă; Capitolul 3) (1). Deși această abordare nu a fost analizată formal pentru toate situațiile, în prezența contraindicațiilor sau a refuzului pacientului, este rezonabil să se renunțe la evaluarea histologică înaintea inițierii terapiei.

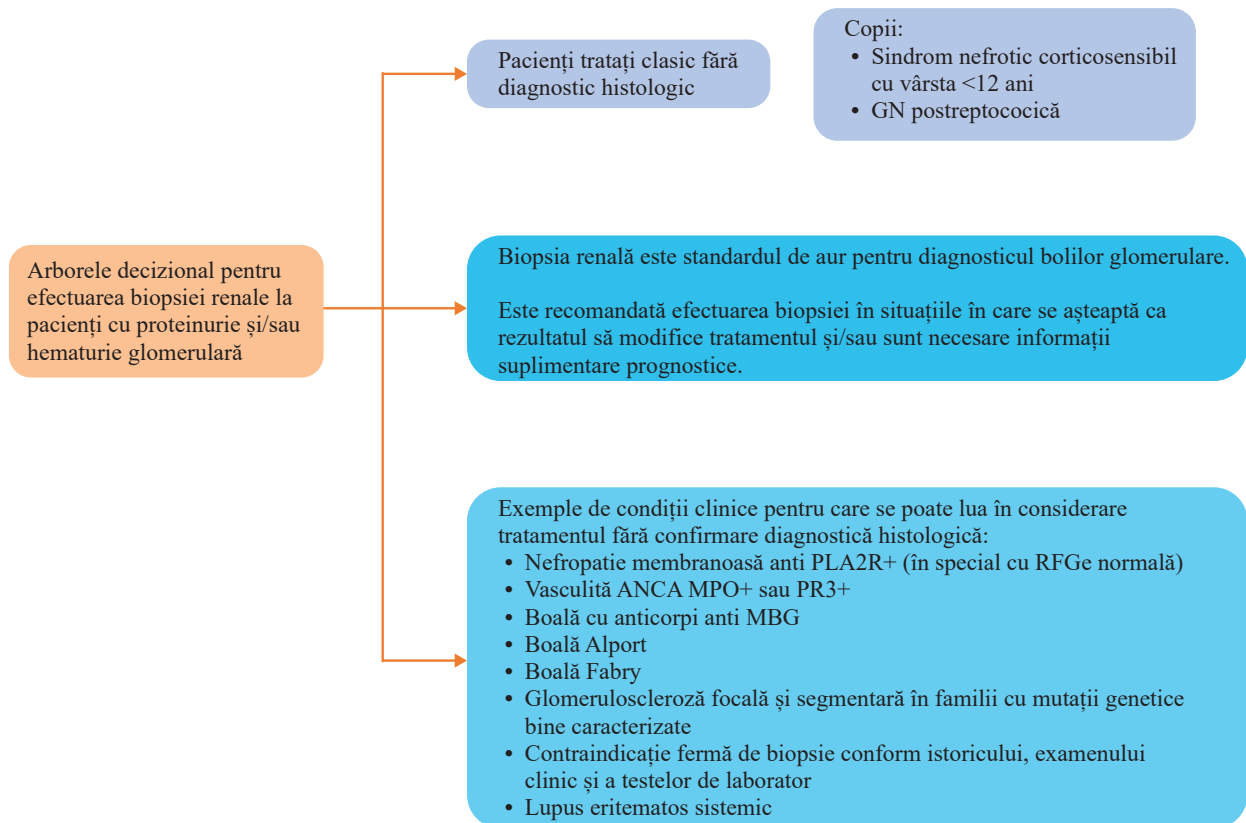


Figura 1: Considerații pentru efectuarea biopsiei renale la pacienți cu proteinurie și/sau hematurie glomerulară. ANCA, anticorpi anti-citoplasmic de neutrofil; RFGe- rata de filtrare glomerulară estimată; GN, glomerulonefrită; MPO, mieloperoxidază; PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; MBG, membrană bazală glomerulară; PR3, proteinaza 3

Abordare clinică 1.1.1: Biopsia renală este „standardul de aur” pentru evaluarea diagnostică a bolilor glomerulare. Cu toate acestea, în anumite situații, tratamentul poate fi început fără o confirmare histologică a diagnosticului (Figura 1).

Tratamentul în absența diagnosticului histologic nu se poate baza pe alte informații oferite de biopsie, precum activitatea, cronicitatea și alte leziuni glomerulare, vasculare și/sau tubulointerstițiale care nu sunt suspectate (precum microangiopatia trombotică sau nefrita interstițială) care au semnificație prognostică sau chiar terapeutică. Biopsia renală trebuie efectuată atunci când valoarea informativă depășește potențialele riscuri. Pacienții (sau părinții) pot să acorde o valoare variabilă certitudinii crescute a diagnosticului și prognosticului înainte de a începe un plan terapeutic care adesea implică medicație cu efecte adverse serioase, versus potențialele complicații ale biopsiei însăși. Resursele locale vor influența de asemenea practica curentă.

Abordare clinică 1.1.2: Evaluarea țesutului renal trebuie să îndeplinească standardele de biopsie corespunzătoare (Figura 2).

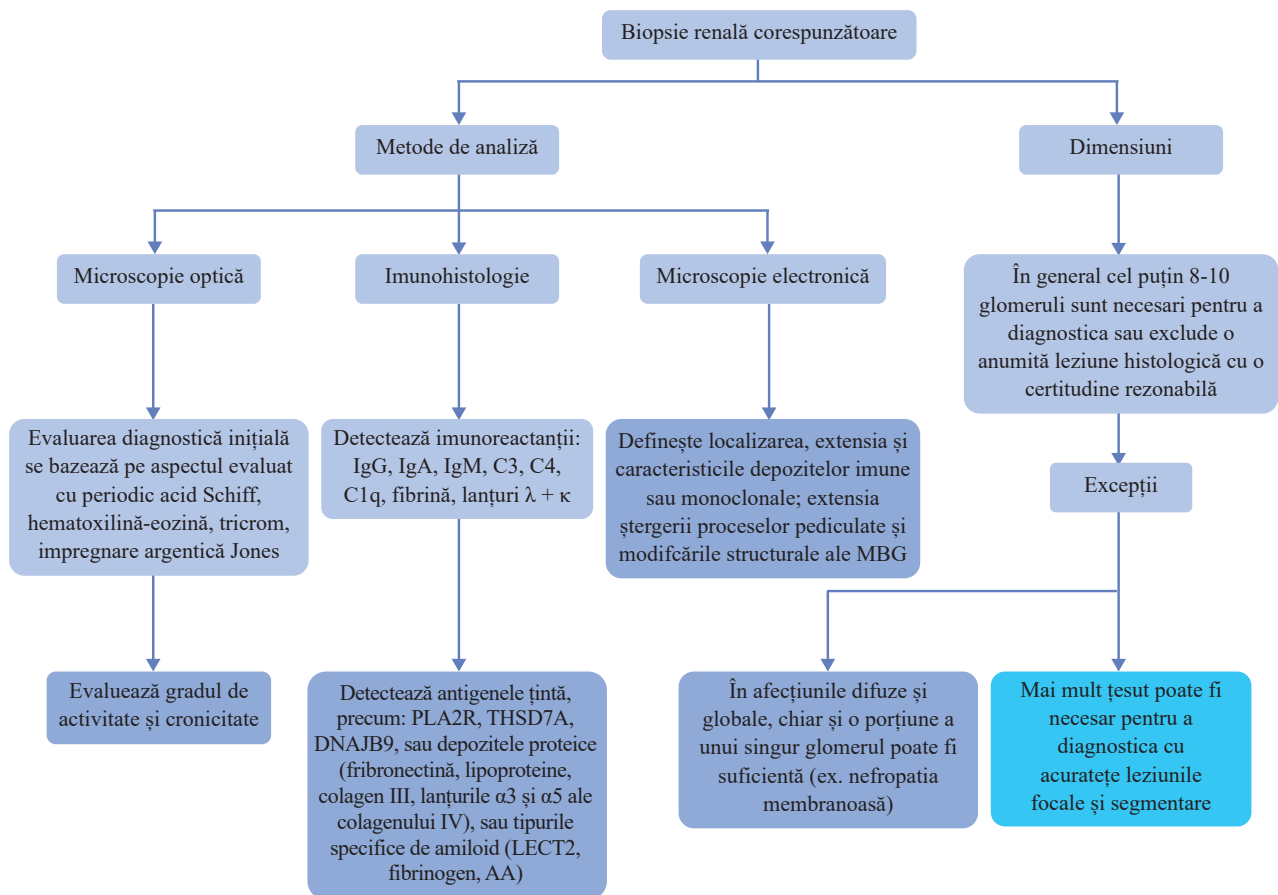


Figura 2: Evaluarea țesutului renal. AA, amiloid A; MBG, membrană bazală glomerulară; DNAJB9, membrul homolog 9 al subfamiliei B; IgA, imunoglobulina A; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; LECT 2, chemotoxina 2 derivată din celulele leucocitare; PLA2R, receptorul de tip M al fosfolipazei A2; THSD7A, trombospondina de tip I ce conține domeniul 7A.

Dimensiunea fragmentului de biopsie (evaluat prin numărul de glomeruli extrași) necesar pentru a diagnostica sau exclude cu certitudine rezonabilă o anumită leziune histologică este în general de 8-10 glomeruli (2) (3). În unele boli, de exemplu glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) și GN necrotizantă asociată anticorpilor anticitoplasmă de neutrofil (ANCA), leziunile sunt prezente doar în unele segmente glomerulare. În aceste situații este important ca biopsia să fie examinată prin microscopie optică la diverse niveluri, pentru a nu fi ratate leziunile. În cazul leziunilor difuze și globale, precum nefropatia membranoasă, se pot accepta mai puțini glomeruli, chiar și o porțiune a unui singur glomerul putând fi suficientă.

Optim, fragmentele ar trebui analizate de un nefropatolog cu experiență, în microscopie optică, imunofluorescență și microscopie electronică.

Examenul în microscopie optică ar trebui să ofere cel puțin un diagnostic inițial bazat pe tipul morfologic observat pe secțiunile histologice colorate cu periodic acid Schiff, hematoxilină eozină, tricrom și impregnare argentică Jones. Imunofluorescența și/sau imunoperoxidaza sunt necesare pentru a identifica imunoreacții: imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM), C3, C4, C1q, fibrina și lanțurile ușoare λ și κ . Aceste metode pot fi utilizate și pentru identificarea antigenelor țintă, precum receptorul de tip M al fosfolipazei A2 (PLA2R), trombospondina de tip I ce conține domeniul 7A (THSD7A), membrul homolog 9 al subfamiliei B (DNAJB9- observat în GN fibrilară), fibronectina, lipoproteinele, colagenul III, lanțurile $\alpha 3$ și $\alpha 5$ ale colagenului IV și tipurile specifice de amiloid. Metodele de punere în evidență a antigenelor, precum digestia cu protează a țesutului inclus la parafină, pot ajuta diagnosticul.

Ideal, toate biopsiile renale ar trebui evaluate prin microscopie optică, imunohistologie și microscopie electronică. Din cauza costului și a limitărilor impuse de echipament, se recunoaște că microscopia electronică nu este accesibilă peste tot. Microscopia electronică definește localizarea, extensia și caracteristicile specifice, inclusiv tipul de organizare substructurală a depozitelor imune sau monoclonale, extensia ștergerii pedicelilor podocitare, alterări structurale ale MBG și depozitele de glicoproteine sau lipide. Unele diagnostice, incluzând glomerulopatia cu leziuni minime (GLM) și GN imunotactoidă, sunt dependente de microscopia electronică. În altele, microscopia electronică aduce informații semnificative descriptive și semi-cantitative despre podocite și MBG, contribuind la certitudinea diagnostică. În centrele în care microscopia electronică nu este disponibilă trebuie să se ia în considerare dezvoltarea de relații de cooperare pentru a beneficia de microscopia electronică în anumite situații.

Leziunile „active” sunt acute și potențial responsive la terapiile specifice. Leziunile „cronice” sunt în general ireversibile și netratabile. Glomeruloscleroza se asociază cu atrofie tubulară în aval și fibroză interstițială. Gradul leziunilor cronice ireversibile este cel mai ușor apreciat prin extensia atrofiei tubulare și fibrozei interstițiale. Evaluarea leziunilor cronice pe biopsie trebuie întotdeauna interpretată împreună cu datele clinice pentru a evita etichetarea greșită dacă biopsia a fost luată (din întâmplare) dintr-o cicatrice focală corticală. Valoarea informativă derivată din histologia renală variază substanțial în diversele tipuri de boli glomerulare; atunci când are relevanță specială, acest aspect este tratat în Capitolele corespunzătoare.

Clinicienii trebuie să acorde atenție nu numai diagnosticului, ci și conținutului și descrierii detaliate a caracteristicilor histologice active sau cronice din raportul de biopsie. Sisteme de scor validate internațional au fost dezvoltate pentru anumite entități (ex. MEST-C- hipercelularitatea mezangială (M) și endocapilară (E), scleroza segmentară (S); fibroza interstițială/atrofia tubulară (T) și semiluni (C) în nefropatia IgA [IgAN]; clasele de nefrită lupică elaborate de Societatea Internațională de Nefrologie și Societatea de Patologie Renală [ISN/RPS]) care de asemenea trebuie luate în considerare atunci când se discută un tratament.

Abordare clinică 1.1.3: Repetarea biopsiei renale trebuie efectuată dacă informația ar putea modifica planul terapeutic sau contribui la estimarea prognosticului.

Repetarea biopsiei poate fi necesară când biopsia renală nu este suficient de mare pentru a avea certitudinea diagnosticului. Ocazional, poate exista suficientă incertitudine în ceea ce privește răspunsul la tratament sau progresia bolii renale pentru a se impune repetarea biopsiei, chiar și la pacienți cu diagnostic bine stabilit.

Repetarea biopsiei este adesea luată în considerare în boli care au tendința la recădere sau transformarea în alte tipuri histologice, precum GLM/GSFS. Cu toate acestea nu sunt dovezi că repetarea biopsiei în SNCS cu o biopsie inițială ce a arătat GLM sau GSFS aduce vreun beneficiu în ceea ce privește managementul (Capitolele 5 și 6). Repetarea biopsiei poate fi luată în considerare, chiar și atunci când biopsia inițială a fost suficientă pentru diagnostic, în următoarele circumstanțe:

- Evaluarea pentru o degradare neașteptată de funcție renală care nu este concordantă cu evoluția naturală cunoscută pentru boala respectivă;
- Când răspunsul la tratament este nesatisfăcător, în special când se ia în considerare schimbarea terapiei;
- Pentru evaluarea modificărilor parametrilor clinici sau de laborator care sugerează schimbarea tipului de leziune în cadrul aceleiași diagnostic (ex. transformarea nefritei lupice membranoase în formă proliferativă) (4);
- Pentru reconfirmarea diagnosticului morfologic și re-evaluarea contribuției leziunilor active și cronice, pentru a determina dacă se intensifică, menține, reduce sau modifică terapia; sau pentru a se defini „un moment de inutilitate terapeutică/ punctul fără întoarcere”.

Dat fiind natura invazivă a procedurii, repetarea biopsiei trebuie realizată atunci când se așteaptă ca informația să nu poată fi obținută din datele clinice disponibile și când e posibil ca rezultatul să schimbe tratamentul. La judecata clinică se va adăuga analiza cost-beneficiu locală. Adesea nu există TRC în sprijinul recomandării când și cât de des să se repete biopsia.

Recomandări de cercetare

- Să se determine dacă proteomica, spectrometria de masă și/sau secvențierea ARN pe materialul de biopsie poate aduce informații suplimentare sau înlocui decizia terapeutică bazată doar pe caracterizarea morfologică.

1.2. Evaluarea funcției renale

Elementele cheie pentru diagnosticul, evaluarea prognosticului și managementul decizional la pacienții cu boli glomerulare includ evaluarea funcției renale, în particular măsurarea (sau estimarea) proteinuriei și a ratei de filtrare glomerulară (RFG).

Proteinuria

Evaluarea excreției urinare totale de proteine (EUTP) utilizând colectarea urinei este metoda preferată pentru pacienții cu boli glomerulare, în special atunci când este prezentă proteinuria marcată la testele calitative (5). Ea reprezintă o medie a variației proteinuriei datorită ritmului circadian, activității fizice și posturii, și evită erorile introduse de un eșantion aleator din care se măsoară raportul proteină/creatinină (RPC). Cu toate acestea, colectarea urinei timp de 24 de ore poate de asemenea să fie supusă erorilor datorită sub sau supra-colectării. Măsurarea simultană a creatininei și proteinei dintr-un eșantion colectat timp de 12-24 de ore este un compromis bun ce poate oferi rezultate utile și de o reproductibilitate rezonabilă. Determinarea RPC din prima urină de dimineață, care este în fapt o colectare a urinei de-a lungul nopții, poate fi de asemenea utilizată, dar are tendința de a subestima EUTP cu aproximativ 20% din cauza poziției declive din cursul nopții. Acest efect este mai puțin evident la pacienții cu proteinurie marcată (de rang nefrotic).

Rata de excreție a albuminei și raportul albumină-creatinină (RAC) nu sunt folosite de rutină în bolile glomerulare non-diabetice, deși aceste determinări sunt recomandate pentru stadializarea bolii cronice de rinichi (BCR) și estimarea prognosticului cu ajutorul Ecuatiilor de risc pentru insuficiența renală (6).

Predicția ratei de excreție a albuminei sau a RAC pornind de la valorile EUTP sau RPC se realizează folosind formule de predicție, dar acestea dau erori la valori mici ale EUTP (<500 mg/zi), probabil din cauza proteinuriei tubulare, în care EUTP este formată din proteine cu greutate moleculară mică altele decât albumina (7). În medie, albumina reprezintă circa 65% din totalul proteinuriei în GN, deși valori mai mari pot fi observate în anumite afecțiuni (ex. GLM). Sexul, dieta, rasa și variațiile în condiția fizică pot modifica generarea creatininei, și pot astfel contribui și ele la discrepanțele dintre valorile RPC/RAC și EUTP/RAC.

Măsurarea simultană a sodiului urinar din urina strânsă timp de 24 de ore poate fi utilizată pentru evaluarea posibilității ca un aport crescut de sodiu să contribuie la agravarea proteinuriei. Proteinuria de rang nefrotic nu se asociază mereu cu „sindrom nefrotic”, respectiv hipoalbuminemia nu este mereu prezentă. Acest tip de proteinurie este în mod frecvent observat la pacienții cu GSFS formă secundară și în IgAN. SN poate fi prezent la pacienți la care cuantificarea proteinuriei nu îndeplinește definiția tradițională a proteinuriei de rang nefrotic, dar la care simptomele îmbracă tabloul clasic (Figura 3) (8).

Sindrom nefrotic	Proteinurie de rang nefrotic	Proteinurie non-nefrotică
<p>Proteinuria (adulti)*</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥3,5 g pe 24 h RPC ≥3000 mg/g (≥300 mg/mmol) 	<p>Proteinuria (adulti)*</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥3,5 g pe 24 h RPC ≥3000 mg/g (≥300 mg/mol) 	<p>Nivel variabil al proteinuriei</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,3-3,4 g pe 24 h RPC <300 mg/g (<30 mg/mmol)
<p>Proteinuria (copii)*</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥40 mg/m²/h ≥300 mg/dl 3+ pe dipstick urinar RPC ≥2000 mg/g (≥200 mg/mmol) 	<p>Proteinuria (copii)*</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥40 mg/m²/h ≥300 mg/dl 3+ pe dipstick urinar RPC ≥2000 mg/g (≥200 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> Albumina serică normală Fără simptome clinice
<ul style="list-style-type: none"> Hipoalbuminemie[†] Edeme[‡] Hiperlipemie[‡] 	<ul style="list-style-type: none"> Albumina serică în general normală Edeme în general absente sau minime Lipidele serice în general normale sau ușor crescute 	

Figura 3: Definiția „sindromului nefrotic”, a „proteinuriei de rang nefrotic” și a „proteinuriei non-nefrotice”. *Esențial. †Valori specifice laboratorului: albumina serică trebuie măsurată cu bromocresol violet (BCViolet; colorimetric) prin electroforeză capilară (EC) sau prin imunonefelometrie (iNM). Metodele bazate pe bromocresol verde (BCVerde) pot da rezultate fals crescute (Clase et al) (8). Valorile pentru albumină măsurate prin BCVerde sunt mai mari decât cele măsurate prin BCViolet, EC sau iNM, astfel încât definiția gradului de hipoalbuminemie necesar pentru a defini SN variază în funcție de metoda folosită pentru cuantificarea concentrației albuminei serice. ‡Variabil

Abordare clinică 1.2.1: Obțineți urina colectată timp de 24 de ore pentru a determina excreția totală de proteine la pacienții cu boli glomerulare la care este necesară inițierea sau intensificarea imunosupresiei, sau care au o modificare în starea clinică.

Cuantificarea proteinuriei este importantă în evaluarea pacientului cu GN și este relevantă pentru majoritatea bolilor glomerulare primare și secundare discutate în acest ghid. În afară de GLM, proteinuria din GN este tipic heterogenă și constă atât din albumină, cât și din alte proteine. Majoritatea studiilor clinice pentru GN încorporează colectarea urinei timp de 24 de ore pentru a se evalua răspunsul la tratament.

Dacă urina nu poate fi strânsă timp de 24 de ore, se va folosi o metodă alternativă de cuantificare a proteinuriei. Cea mai bună opțiune este de a se determina RPC din urina strânsă timp de 12-24 ore la prima prezentare sau din prima urină de dimineață. Spotul aleator pentru evaluarea RPC nu este încurajat pentru evaluarea pacienților cu GN, cu excepția situației în care urina este strânsă în aceeași zi și în condiții similare de activitate fizică, la pacienți stabili.

Abordare clinică 1.2.2: Pentru pacienții pediatrici, colectarea urinei timp de 24 de ore nu este ideală deoarece poate să nu fie corectă și este dificil de realizat. Se va monitoriza în schimb raportul proteină-creatinină din prima urină de dimineață (RPC).

Abordare clinică 1.2.3: Colectarea unui spot aleator de urină nu este ideală, deoarece există variații în timp ale excreției de proteine și creatinină.

Abordare clinică 1.2.4: Prima urină de dimineață poate subestima excreția zilnică de proteine în proteinuria ortostatică.

Abordare clinică 1.2.5: Atunci când este posibil, un compromis rezonabil este colectarea urinei cu intenția de a fi strânsă timp de 24 de ore și măsurarea RPC dintr-un eșantion din această colectare.

Abordare clinică 1.2.6: Nu este necesară cuantificarea simultană și de rutină a excreției urinare de sodiu de fiecare dată când se colectează urina, decât dacă se suspectează non-complianța la recomandările privind restricția dietetică de sodiu (Figura 4 și Abordare clinică 1.4.2 și 1.5.9).

Măsurarea directă a funcției renale	Măsurare indirectă a funcției renale: ecuații de estimare	Limite
<ul style="list-style-type: none"> Clearance la creatinină <ul style="list-style-type: none"> – Creatinina din urina/24 ore 	<ul style="list-style-type: none"> RFGe 	<ul style="list-style-type: none"> Nicio estimare de funcție renală nu a fost în mod specific validată pentru bolile glomerulare și/sau SN Etnia influențează adesea În formulele pe bază de creatinină, hipoalbuminemia poate determina o supraestimare a RFG reale din cauza secreției tubulare crescute a creatininei⁸ Glucocorticoizii pot determina creșterea costatinei C serice, putând subestima RFG⁹ Masa musculară diminuată supraestimează RFG în formulele ce utilizează creatinina¹⁰ Injuria acută a rinichiului (IAR) influențează toate estimările, acestea fiind valabile doar în stări stabile¹¹
<ul style="list-style-type: none"> Măsurare RFG* <ul style="list-style-type: none"> – Clearance la inulină (standard de aur) – Clearance radioizotopic plasmatic¹ ¹²⁵Iotalamat; ^{99m}Tc-DTPA; ⁵¹Cr-EDTA <ul style="list-style-type: none"> – Clearance non radioizotopic plasmatic Iohexol² 	<p>Adulți</p> <ul style="list-style-type: none"> Cockcroft-Gault³ (140-vârsta)(G [kg])x0,85, pentru femei/creatinina serică (mg/dl) x 72 Modificarea dietei în bolile renale (MDRD)⁴ (nevalidată pentru RFG>60 ml/min/1,73 m²) Ecuația CKD-EPI folosind creatinina (preferată) <ul style="list-style-type: none"> – Validată pentru RFG>60 ml/min/1,73 m² Ecuația CKD-EPI folosind cistatina C⁵ (validată pentru RFG>60 ml/min/1,73 m²) Ecuația FAS pentru întregul spectru de vârstă⁷ (validată pentru RFG>60 ml/min/1,73 m²) <p>Copii</p> <ul style="list-style-type: none"> Ecuația Schwartz și modificările sale⁶ Ecuația FAS pentru întregul spectru de vârstă⁷ 	

Figura 4: Evaluarea funcției renale în bolile glomerulare. *În ml/min/1,73 m². Coeficientul de corecție pentru rasă în calculul RFG este controversat și sunt discuții în derulare pe acest subiect (9). Vă rugăm să vă referiți la ghid pentru mai multe detalii (10). ¹Perrone et al (11), ²Gaspari et al (12), ³Cockcroft și Gault (13), ⁴Stevens et al (14), ⁵Stevens et al (15), ⁶Schwartz et al (16), ⁷Pottel et al (17), ⁸Branten et al (18), ⁹Zhai et al (19), ¹⁰Levey et al (20), CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ⁵¹Cr-EDTA, crom marcat 51 acid etilendiamino tetraacetic; RFG, rata de filtrare glomerulară estimată în ml/min/1,73 m²; ^{99m}Tc-DTPA, tecnețiu acid dietilentriamino pentaacetic.

Abordare clinică 1.2.7: Cuantificați proteinuria din bolile glomerulare, deoarece are relevanță specifică bolii pentru prognostic și decizia de tratament. Evaluarea calitativă a proteinuriei poate fi utilă în anumite situații.

Referiți-vă la capitolele următoare de boli glomerulare pentru nivelul și modificările proteinuriei (EUTP sau RPC cum au fost definite anterior) care au fost utilizate pentru a încadra atât riscul de progresie a bolii, cât și definiția răspunsului clinic. Acești parametri nu sunt uniformi și variază în funcție de tipul de boală glomerulară și chiar în cadrul aceleiași boli glomerulare.

În prezent nu sunt suficiente evidențe pentru a recomanda bazarea deciziei terapeutice pe analiza calitativă mai detaliată a proteinuriei, precum electroforeza urinei (în afara GLM la copii), sau măsurarea excreției urinare fractionate a IgG, beta 2 microglobulinei, retinol-binding protein, sau a alfa 1 microglobulinei, dar în anumite boli glomerulare (precum nefropatia membranoasă sau GSFS), aceste proteine cu greutate moleculară mică pot avea utilitate clinică și prognostică.

Estimarea RFG

Majoritatea dovezilor pentru tratamentul GN s-au bazat pe estimarea funcției excretorii a rinichiului utilizând creatinina serică (CrS) sau a clearance-ului creatininei (ClCr) folosind colectarea urinei timp de 24 de ore. Foarte puține studii au raportat măsurători ale RFG folosind standardul de aur prin clearance-ul urinar al inulinei, clearance-ul radioizotopic al iotalamatului, ^{99m}Tc-DTPA, sau ⁵¹Cr-EDTA. Alte tehnici includ ajustarea CrS în funcție de vârstă, sex, greutate utilizând CKD-EPI sau alte formule și transformarea reciprocă sau logaritmică a CrS. Cistatina C serică, ca alternativă la CrS, nu a fost validată la subiecți cu GN. Toate aceste metode au limite, dar oferă informații atunci când se folosesc măsurători secvențiale la fiecare subiect (10) (11) (12) (13) (14) (16) (17). Detalii privind evaluarea RFG pot fi găsite în KDIGO

Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD (Figura 4)¹¹⁻²² (10).

Estimarea RFG folosind formula CKD-EPI bazată pe CrS este larg acceptată, deși nu a fost validată în mod specific la pacienți cu GN. Ar putea fi mai fidelă decât formulele anterioare, în special la valori peste 60 ml/min/1.73 m². Etnia, masa musculară, sarcopenia și metodele folosite pentru măsurarea creatininei pot influența acuratețea RFG pe baza CrS. Folosirea cistatinei C ca biomarker de estimare a RFG este mai puțin influențată de acești factori. În SN și hipoalbuminemie, secreția tubulară a creatininei este afectată, iar ClCr și formulele de calcul a RFG pe baza creatininei pot supraestima RFG real cu 50% sau mai mult (14) (18). Estimarea RFG nu este de asemenea utilă în timpul episoadelor de IRA și posibil să fie influențată de alterarea generării creatininei la pacienții cu miopatie cortizonică.

La copii, există formule alternative validate pentru RFG, în special formulele Schwartz și Full Age Spectrum (FAS).

Abordare clinică 1.2.8: La copii cuantificați proteinuria, dar scopul tratamentului nu trebuie să difere între diversele etiologii de boală. Un RPC <200 mg/g (<20 mg/mmol) sau <8 mg/m²/oră în urina/24 ore trebuie să fie scopul pentru orice copil cu boală glomerulară. Se poate accepta un nivel bazal mai mare doar în cazul dovezilor histologice de prezență a cicatricilor renale.

Abordare clinică 1.2.9: Estimarea RFG pe baza formulei CKD-EPI este de preferat la adulții cu boli glomerulare, iar formula Schwartz modificată este preferată la copii. Ecuația FAS poate fi utilizată atât la adulți, cât și la copii (Figura 4). Toate ecuațiile bazate pe creatinină tind să supraestimeze RFG la pacienții cu SN și hipoalbuminemie. RFG, cistatina C, sau combinația dintre RFG, cistatina C și creatinină se pot utiliza în situații speciale când se suspectează tulburări ale generării creatininei.

Recomandări de cercetare

- Evaluarea eșantionului aleator versus evaluarea urinei colectate pentru estimarea proteinuriei în boli renale specifice
- Evaluarea proteomicii urinare pentru diagnosticul și prognosticul formelor specifice de GN
- Evaluarea biomarkerilor urinari pentru detecția și cuantificarea fibrozei renale în GN
- Evaluarea posibilității ca ecuațiile de estimare a RFG validate la pacienți cu proteinurie marcată să îmbunătățească scopurile urmărite în studiile clinice și managementul pacienților.

1.3. Evaluarea hematuriei

Hematuria este una dintre manifestările cardinale ale bolii glomerulare. Detecția inițială a hematuriei se face adesea prin analiza dipstick a unui specimen urinar aleatoriu. Testele tip bandetă sunt foarte sensibile pentru identificarea hemoglobinei din urină (cu excepția pacienților cu aport exagerat de vitamină C), dar dă rezultate fals pozitive în caz de mioglobinurie sau hemoglobinurie. Hematuria macroscopică sau francă conferă adesea o colorație brună sau roșcată urinei, în funcție de pH-ul urinar. Hematuria macroscopică din GN este tipică fără cheaguri și fără simptome urinare. O bandetă urinară pozitivă trebuie confirmată prin examenul microscopic al sedimentului obținut prin centrifugarea urinei proaspete, sediment examinat cu microscopul în contrast de fază sau în câmp luminos cu mărire redusă și înaltă. Colorarea sedimentului urinar (Sternheimer-Malbin) poate ajuta la recunoașterea celulelor și a altor structuri. Tehnicile de sortare celulară asistată pot ajuta analiza automată a hematuriei. La pacienții cu GN, hematiile sunt frecvent (50-80%) dismorfice și mici (microcitare). Prezența cilindrilor hematoci sau prezența acantocitelor (>5% din toate hematiile) indică de obicei un proces inflamator glomerular. Trebuie notat că în cazul urinei normale, toate hematiile, reduse numeric, sunt dismorfice. Implicațiile prognostice ale persistenței și magnitudinii hematuriei pot avea un impact semnificativ asupra prognosticului pe termen lung al bolilor glomerulare. Descoperirea sa semnifică adesea continuarea la un nivel redus a activității inflamatorii a bolii glomerulare. Acest aspect al hematuriei ca biomarker de progresie, de exemplu în IgAN, capătă în prezent mai mare atenție. Monitorizarea periodică a prezenței și gradului hematuriei trebuie să fie, în opinia noastră, parte a procesului de îngrijire pentru toate formele de boli glomerulare.

Abordare clinică 1.3.1: Evaluarea de rutină a sedimentului urinar pentru morfologia hematiilor și prezența cilindrilor hematoci și/sau acantocitelor este indicată în toate tipurile de boli glomerulare.

Abordare clinică 1.3.2: Monitorizarea hematuriei (a gradului și persistenței) poate avea semnificație prognostică în multe forme de boli glomerulare. Acest lucru se aplică în mod special în NlgA și vasculita IgA (VlgA; Capitolul 2).

Recomandări de cercetare

- Studii prospective viitoare privind impactul hematuriei persistente asupra prognosticului formelor specifice de boli glomerulare și implicațiile sale terapeutice.

1.4. Managementul complicațiilor bolilor glomerulare

O serie de complicații ale bolilor glomerulare sunt consecința prezentării clinice, mai degrabă decât a tipului specific histologic. Managementul activ al acestor complicații trebuie mereu să aibă un impact pozitiv asupra istoricului natural al bolii și să amelioreze în mod semnificativ morbiditatea și chiar mortalitatea. Acesta include controlul edemelor, scăderea proteinuriei, tratamentul antihipertensiv, încetinirea progresiei bolii și tratarea altor complicații metabolice și trombotice ale SN (Figura 5). Aceste terapii relativ non-toxice pot preveni, sau cel puțin modula, necesarul de medicație imunosupresoare, care are efecte potențial adverse. Această terapie suportivă poate să nu fie necesară în NGLM cortico-sensibil cu remisiune rapidă, sau la pacienții cu GN și hematurie microscopică, RFG păstrată și fără proteinurie și hipertensiune (cazul comun al formelor timpurii de IgAN).

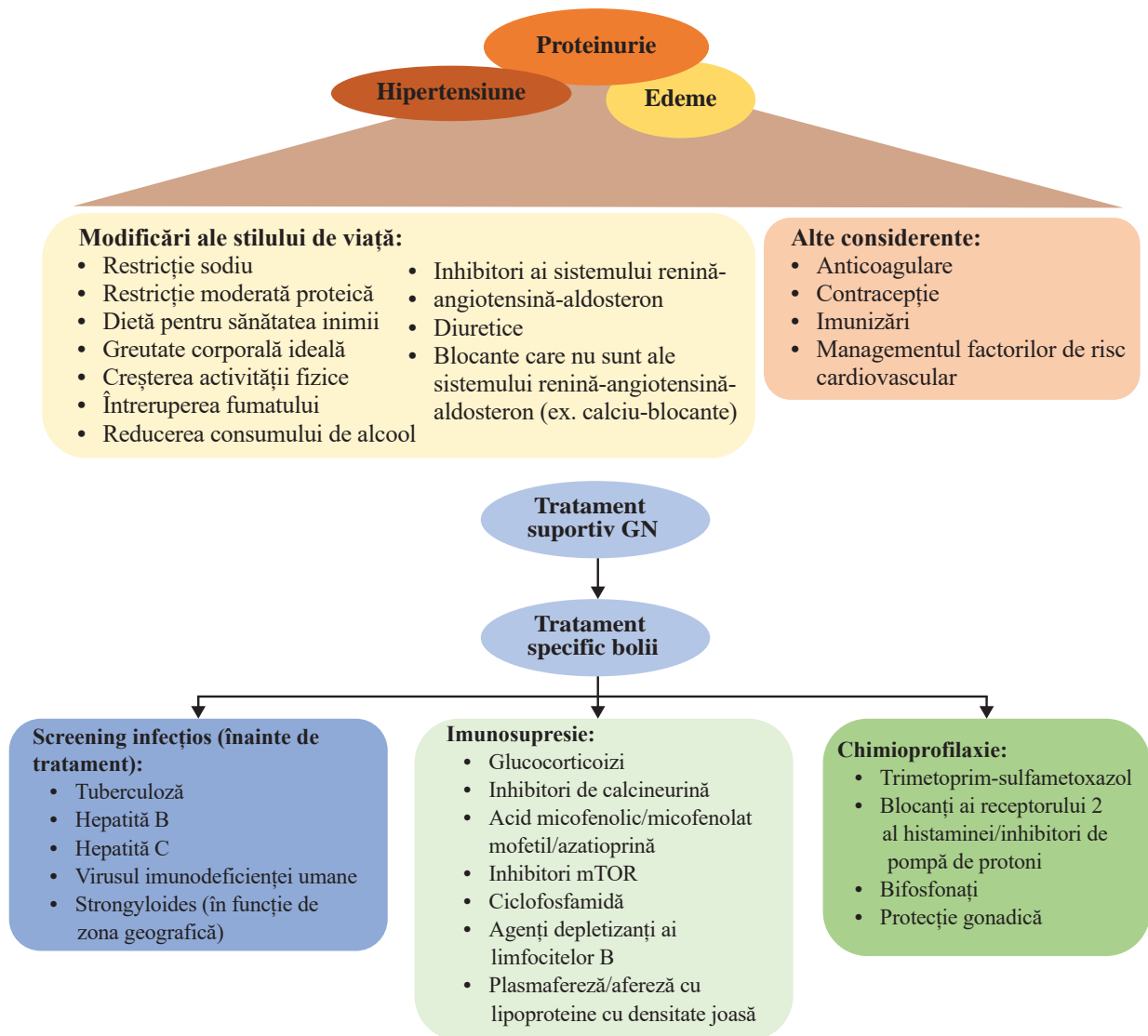


Figura 5: Terapia suportivă în bolile glomerulare. Notă: prednisonul și prednisolonul sunt echivalente, folosite în doze similare, și au fost ambele folosite în studii clinice randomizate în funcție de țara de origine. Utilizarea termenului de „prednison” mai departe în acest ghid se referă la prednison sau prednisolon. Utilizarea termenului de „glucocorticoizi”, se referă la prednison sau prednisolon, dacă nu este altfel specificat.

Edemul nefrotic

Edemele importante și creșterea ponderală sunt frecvente în SN. Această prezentare clinică poate complica simptomatologia pacientului și controlul tensiunii arteriale (TA) și poate fi mediată de un defect în excreția renală a sodiului (21). Baza terapiei este tratamentul diuretic alături de restricția moderată de sare (1-2 g/zi sau 60-90 mmoli/zi de sodiu; Figura 6). Pacienții nefrotici sunt frecvent rezistenți la acțiunea diureticelor, chiar dacă au RFG normală. Diureticele de ansă sunt considerate medicație de primă linie în tratamentul edemului nefrotic și este preferată administrarea de două ori pe zi. În general, sunt necesare doze mai mari de diuretice de ansă, datorită livrării reduse a diureticului la nivelul ansei Henle (volum mai mare de distribuție din cauza hipoalbuminemiei), sau legării medicamentului secretat de albumina filtrată. Cu toate acestea, administrarea repetată de furosemid poate induce mecanisme compensatorii pe termen scurt (fenomenul de frânare, rezistența acută la diuretice) și termen lung (absorbție tubulară compensatorie a sodiului, rezistență cronică la diuretice), mecanisme care nu sunt pe deplin cunoscute. O serie de dovezi demonstrează un profil farmacocinetic mai favorabil și o biodisponibilitate orală mai bună în cazul diureticelor de ansă cu durată lungă de acțiune) (torasemid și bumetanid), comparativ cu furosemidul (cel puțin în cazul studiilor dedicate insuficienței cardiace) (22).

Combinarea dintre un diuretic de ansă și un diuretic tiazidic (hidroclorotiazidă, metolazonă, clortalidonă) poate fi un tratament oral eficient care să combată rezistența la diuretice prin blocarea reabsorbției sodiului la mai multe niveluri ale nefronului. În doze mari, eficiența diferitelor diuretice tiazidice este similară. Se recomandă administrarea tiazidelor cu 2-5 ore înainte de diureticele de ansă pentru a atinge nivelul maxim plasmatic și a maximiza blocarea reabsorbției distale a sodiului.

Plasma din urina nefrotică poate activa canalul epitelial de sodiu, contribuind la rezistența la diuretice. Amiloridul blochează canalul epitelial de sodiu și poate fi un tratament suplimentar util pentru managementul edemelor, hipertensiunii și al hipotansiei din SN (23). Folosirea amiloridului nu a fost validată în TRC. Acetazolamida este un diuretic mai slab, dar, fiind inhibitor de anhidrază carbonică, poate fi utilă dacă este prezentă alcaloza metabolică severă.

Dacă un pacient nu răspunde la dozele maxime de diuretic de ansă, se va trece la administrarea intravenoasă, cu administrare, în funcție de preferința individuală, în bolus sau perfuzie continuă. Se va evita administrarea diureticelor de ansă în perfuzie rapidă, deoarece poate apărea toxicitatea (pierderea auzului și/sau tinitus). Administrarea diureticului în perfuzie continuă poate contracara efectele adverse și asigură o excreție continuă a diureticului.

Absorbția digestivă a diureticelor este variabilă în SN sever din cauza edemului de perete intestinal, astfel încât poate fi necesară administrarea intravenoasă a diureticelor de ansă (prin bolus sau perfuzie continuă) pentru obținerea unei diureze eficiente. Un răspuns alterat la diureticele intravenoase se poate datora reducerii volumului intravascular cu activare consecutivă neurohumorală și a sistemului renină-angiotensină (SRA). În cazul pacienților hipoalbuminemic cu rezistență la diureticele cu administrare intravenoasă, se poate adăuga albumină intravenos pentru ameliorarea volemiei, a diurezei și natriurezei. Mai multe studii cu albumină desodată cu administrare intravenoasă în asociere cu furosemid au demonstrat un beneficiu tranzitor obținut în urma terapiei combinate, dar este dificilă compararea datelor din cauza diferențelor în designul studiilor. Nu există suficiente dovezi care să susțină reducerea eficientă a edemelor din SN cu ajutorul albuminei. Efectele clinice ale albuminei par să fie mai promițătoare în cazul copiilor. Este rezonabil să se ia în considerare administrarea intravenoasă a albuminei la pacienții cu rezistență la diuretice și care nu răspund la dozele maxime intravenoase de diuretice, unice sau în combinație, și la care albumina serică este <2.0 g/dl (20 g/l). Albumina poate fi administrată premixată cu un diuretic de ansă, sau se vor administra 25-50 g albumină cu 30-60 minute înainte de diureticul de ansă (pentru a obține un efect maxim de creștere a volumului intravascular) (24). Cu toate acestea, la pacienții nefrotici, majoritatea albuminei administrate se va excreta rapid prin urină, astfel încât orice efect asupra nivelului plasmatic al albuminei va fi în cel mai bun caz tranzitor. Ocazional, pentru edemele rezistente pot fi necesare ultrafiltrarea sau hemodializa, în special dacă GN se însoțește de IRA.

Diureticele economisitoare de potasiu (precum spironolactona sau amiloridul) sunt utile pentru menținerea potasemiei normale și pot avea efect aditiv tiazidelor sau diureticelor de ansă în ceea ce privește natriureza pentru controlul tensional sau al edemelor (25).

Restricția de apă nu este în general necesară pentru managementul edemelor din SN, deoarece pacienții sunt adesea hipovolemici și predispuși la deshidratare datorită diuretizării intense. Restricția de apă poate fi necesară la pacienții hiponatremici.

Recomandări de cercetare:

- Studii clinice randomizate pentru a:
 - Evalua eficiența albuminei intravenoase în asociere cu diuretice versus doar diuretice pentru managementul edemelor din SN sever

refractare la diuretice (26)

- o Testa eficiența amiloridului versus alte diuretice pentru edemele nefrotice
- o Compara diureticele de ansă în SN (furosemid vs. bumetanid vs. torasemid) în ceea ce privește eficiența și dozele optime
- o Compara administrarea orală vs. bolus iv vs. perfuzie continuă a diureticelor în SN
- o Evalua când este indicat clinic a se trata un pacient cu rezistență la diuretice prin ultrafiltrare sau hemodializă

<p>Abordare clinică 1.4.1 Utilizați diuretice de ansă ca primă linie de tratament pentru edemele din sindromul nefrotic</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea de două ori pe zi este de preferat administrării unice (care se poate utiliza la pacienții cu RFGe redusă) • Creșterea dozelor de diuretic de ansă pentru diureză semnificativă clinic sau până la atingerea dozei maxime • Trecerea la diuretic de ansă cu durată lungă de acțiune precum bumetanid sau torasemid dacă se suspectează eșecul terapiei cu furosemid, sau dacă există suspiciunea unei biodisponibilități orale reduse
<p>Abordare clinică 1.4.2 Restricție dietetică a aportului de potasiu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea dozei de sodiu la < 2,0 g/dl (<90 mmol/zi)
<p>Abordare clinică 1.4.3 Utilizați diuretice de ansă împreună cu diuretice cu alt mecanism de acțiune pentru efectul sinergic asupra edemelor rezistente din sindromul nefrotic</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toate diureticele tiazidice în doze mari sunt la fel de eficiente, nu există preferință pentru un anumit preparat • Diureticele tiazidice administrate cu un diuretic de ansă oral sau iv, vor reduce reabsorbția distală a sodiului și ameliora astfel răspunsul la diuretice • Amiloridul poate ameliora edemele/hipertensiunea și antagonizează hipokalemia indusă de diureticele de ansă și tiazidice • Acetazolamida poate fi utilă pentru alcaloza metabolică indusă de diureză • Spironolactona poate ameliora edemele/hipertensiunea și antagonizează hipokalemia indusă de diureticele de ansă și tiazidice
<p>Abordare clinică 1.4.4 Monitorizați reacțiile adverse ale diureticelor</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia la diureticele tiazidice • Hipokalemia indusă de diureticele de ansă și tiazide • Alterarea RFGe • Depleție volemică în special la copii și vârstnici • Hiperkalemia la spironolactonă, eplerenonă, mai ales în combinație cu blocante ale SRA
<p>Abordare clinică 1.4.5 Strategii pentru pacienții rezistenți la diuretice</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amilorid • Acetazolamidă • Diuretice de ansă iv (în bolus sau infuzie continuă) • Diuretice de ansă iv în asociere cu albumină iv • Ultrafiltrare • Hemodializă • Amiloridul poate reduce pierderile de potasiu și ameliora diureza. Acetazolamida poate corecta alcaloza metabolică, dar este un diuretic slab

Figura 6: Managementul edemelor din sindromul nefrotic. RFG, rată de filtrare glomerulară; SN, sindrom nefrotic; SRA, sistemul renin-angiotensină.

1.5. Managementul hipertensiunii și reducerea proteinuriei în bolile glomerulare

Ca în orice boală cronică de rinichi (BCR), scopul controlului tensiunii arteriale (TA) este de a proteja împotriva riscului cardiovascular (CV) dat de hipertensiune (accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, boală coronariană ischemică) și a încetini pierderea de RFG. Modificările stilului de viață (restricția de sare, normalizarea greutății corporale, exercițiul fizic regulat, reducerea aportului de alcool și oprirea fumatului) trebuie să fie parte integrantă a controlului TA. Terapia antihipertensivă poate să nu fie necesară la toți pacienții cu boli glomerulare (ex. GLM cortico-sensibilă; Figura 7 și Figura 8). Scăderea proteinuriei este importantă, deoarece reflectă controlul bolii primare, scăderea hipertensiunii glomerulare și reducerea injuriei podocitare (factor major în glomeruloscleroză). Majoritatea studiilor sugerează că pierderea de funcție renală în tipurile histologice progresive discutate în acest ghid poate fi în mare măsură prevenită dacă proteinuria poate fi scăzută la valori sub 0,5 g/zi, și progresia încetinită dacă se reduce la niveluri sub 1-1,5 g/zi. Excepția este GLM și SNCS, pentru care remisiunea completă reprezintă caracteristica evolutivă a acestor boli. Proteinuria (sau factori plasmatici prezenți în urina proteinurică) poate fi de asemenea toxică asupra tubulilor și interstițiului.

În SN, reducerea proteinuriei la un nivel non-nefrotic rezultă adesea în creșterea proteinelor serice (în special a albuminei) la nivelul normal. Această creștere a albuminemiei reduce riscul tromboembolic și infecțios și ameliorează adesea multe dintre simptomele pacienților, precum și complicațiile metabolice ale SN, ameliorând astfel calitatea vieții.

Agenții antiproteinurici de elecție sunt IECA sau BRA, care pot reduce proteinuria dependent de doză cu 40-50%, în special dacă pacientul este compliant la dieta hiposodată. Există puține dovezi care să sugereze că IECA ar fi diferiți față de BRA din acest punct de vedere. Deși utilizarea concomitentă de IECA și BRA poate determina un efect aditiv antiproteinuric, combinația se asociază cu risc crescut de IRA și hiperpotasemie în studiile clinice destinate pacienților diabetici (27) (28). Deși acest lucru nu a fost demonstrat în mod direct în studii care să includă pacienți non-diabetici, datele sunt suficiente pentru a se recomanda precauție. Chiar și în monoterapie, IECA și/sau BRA reduc RFG și s-a observat frecvent o creștere cu 10-20% a CrS. Dacă această creștere este doar tranzitorie, ea reflectă efectul asupra hemodinamicii renale și nu agravarea bolii intrinseci renale, astfel încât nu se indică oprirea medicației. Cu toate acestea, dacă RFG e a unui pacient se modifică rapid, IECA sau BRA pot contribui suplimentar la insuficiența renală și nu trebuie utilizați. Dacă dozarea corectă a medicației antiproteinurice este limitată de hiperkalemia semnificativă, aceasta poate fi corectată prin utilizarea diureticelor ce scad potasiul, corecția acidozei metabolice, sau chelatori orali de potasiu. Liberalizarea aportului de sodiu poate fi până la un punct de asemenea utilă. Ca alternativă, dacă pacientul nu tolerează IECA sau BRA, se pot utiliza un inhibitor direct al reninei (IDR) sau un antagonist al receptorului de mineralocorticoizi (ARM) (29). Ca și în cazul IECA/BRA, efectele adverse ale acestor agenți medicamentoși sunt hiperpotasemia și reducerea RFG, astfel că monitorizarea analizelor de laborator de rutină este recomandată. Utilizarea combinației de IECA sau BRA și IDR nu este recomandată din cauza riscului crescut de hiperpotasemie, așa cum reiese dintr-un studiu care a inclus pacienți cu diabet (30).

<p>Abordare clinică 1.5.1 Utilizați un IECA sau BRA în doza maxim tolerată sau permisă ca primă linie de tratament la pacienții hipertensivi cu proteinurie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nu întrerupeți IECA/BRA în caz de creștere ușoară și stabilă a CrS (până în 30%) • Opriți IECA/BRA dacă funcția renală continuă să se degradeze, și/sau prezintă hiperpotasemie refractară • Combinația de IECA și BRA poate fi folosită la adulți tineri fără diabet zaharat sau boli cardiovasculare, dar beneficiile și siguranța sunt incerte. <p>Atenție: nu începeți IECA/BRA la pacienți cu debut brusc de SN. Aceste medicamente pot determina IRA în special în GLM</p>
<p>Abordare clinică 1.5.2 Ținta tensiunii arteriale sistolice la majoritatea pacienților adulți este <120 mmHg utilizând măsurarea standardizată a TA. Ținta TA medii pe 24 de ore la copii pentru monitorizarea ambulatorie este ≤percentila 50 pentru vârsta, sexul și înălțimea corespunzătoare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Folosiți ca referință Ghidul KDIGO pentru managementul hipertensiunii arteriale (https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/) • În mod formal, TAS<120 mmHg nu a fost validată în GN. Practic, se poate obține o TAS de 120-130 mmHg la majoritatea pacienților cu boli glomerulare
<p>Abordare clinică 1.5.3 Creșteți IECA sau BRA la doza maximă tolerată sau doza maximă zilnică permisă ca primă linie de tratament la pacienții cu GN și proteinurie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Este indicată în cazul proteinuriei persistente în ciuda tratamentului GN primare prin imunosupresie (atunci când aceasta e indicată) • Evitați folosirea IECA/BRA dacă funcția renală se modifică rapid
<p>Abordare clinică 1.5.4 Ținta proteinuriei este variabilă în funcție de afecțiune; tipic <1 g/zi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Este rezonabil să se amâne inițierea IECA/BRA la pacienții fără hipertensiune cu podocitopatie (GLM, SNCS, sau GSFS primară) la care se așteaptă un răspuns rapid la imunosupresie • Ținta de scădere a proteinuriei depinde de tipul bolii glomerulare

Abordare clinică 1.5.5 Monitorizați frecvent parametrii de laborator dacă se folosesc IECA sau BRA	<ul style="list-style-type: none"> • Creșterea dozelor de IECA/BRA poate determina IRA sau hiperpotasemie
Abordare clinică 1.5.6 Recomandați pacienților să oprească temporar IECA sau BRA și diureticele atunci când sunt la risc de depleție volemică	<ul style="list-style-type: none"> • Risc crescut de IRA și hiperpotasemie • Sfătuți pacientul în funcție de gradul de educație și cu atenție acordată nivelului de cultură • Luați în considerare oprirea temporară a iSRA în timpul bolilor acute
Abordare clinică 1.5.7 Folosiți diuretice pierzătoare de potasiu și/ sau chelatori de potasiu pentru a normaliza potasemia, cu scopul de a folosi medicație blocantă a SRA pentru controlul TA și reducerea proteinuriei Tratați acidoza metabolică (bicarbonat seric <22 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretice de ansă • Diuretice tiazidice • Patiromer • Sodiu zirconiu ciclosilicat (fiecare 10 g de sodiu zirconiu ciclosilicat conțin 800 mg de sodiu) • Suplimentați cu bicarbonat de sodiu oral
Abordare clinică 1.5.8 Implementați schimbarea stilului de viață la toți pacienții cu GN pentru efectul sinergic în controlul hipertensiunii și al proteinuriei	<ul style="list-style-type: none"> • Restricția aportului de sodiu în dietă <2 g/zi (<90 mmol/zi) • Normalizarea greutății corporale • Exercițiu fizic regulat • Oprirea fumatului
Abordare clinică 1.5.9 Intensificați restricția dietetică de sodiu la pacienții care nu ating ținta de reducere a proteinuriei și care sunt pe doza maxim tolerată de terapie	<ul style="list-style-type: none"> • Restricția aportului de sodiu în dietă <2 g/zi (<90 mmol/zi). Luați în considerare un antagonist de receptor de mineralocorticoizi în cazuri refractare (atenție la hiperpotasemie)

Figura 7: Managementul hipertensiunii și proteinuriei în bolile glomerulare. IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocanții receptorului de angiotensină II; TA, tensiune arterială; GSFS, glomeruloscleroză focală și segmentară; GN, glomerulonefrită; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; GLM, nefropatia glomerulară cu leziuni minime; SN, sindrom nefrotic; SRA, sistemul renină-angiotensină; iSRA, inhibitorii sistemului renină-angiotensină; TAS, tensiunea arterială sistolică; SNCS, sindrom nefrotic cortico-sensibil



Figura 8: Managementul hipertensiunii arteriale în bolile glomerulare. TAM, tensiunea arterială medie; TAS, tensiunea arterială sistolică.

Unii pacienți nu tolerează nici doză mică de IECA, BRA, ARM sau IDR. În aceste condiții, se recomandă alți agenți antihipertensivi pentru controlul tensiunii arteriale și scăderea proteinuriei. Blocantele de canale de calciu (BCC) tip nondihidropiridinic, precum diltiazem și verapamil, au un efect scăzut de reducere a proteinuriei. Beta-blocantele, diureticele și α -1 blocantele reduc de asemenea proteinuria, dar într-o măsură mai mică. BCC de tip dihidropiridinic, metildopa și guanfacina au un impact redus asupra proteinuriei, ba chiar pot determina creșterea acesteia. Pacienții la care nu s-a obținut reducerea adecvată a proteinuriei (în ciuda controlului TA) ar trebui consiliați în vederea restricției de sodiu din dietă ca metodă nonfarmacologică de scădere a proteinuriei.

Meta-analizele au sugerat că un declin susținut de 30% de la nivelul inițial al ratei de excreție a albuminei sau REP total ar putea fi un factor de prognostic surogat acceptat pentru o eventuală dublare a nivelului creatininei serice sau stadiul final al bolii cronice de rinichi ca factor de

prognostic important pentru un impact favorabil în progresia BCR (31) (32) (33).

Dovezile pentru terapia nefroprotectoare reprezintă subiectul Ghidului KDIGO de Practică Clinică pentru Evaluarea și Managementul Bolii Cronice de Rinichi (10).

Recomandări de cercetare:

- Studii clinice randomizate pentru determinarea siguranței și eficienței adăugării de ARM la monoterapia cu inhibitor de SRA (iSRA) în tratamentul afecțiunilor renale nondiabetice cu proteinurie prezentă
- Studii clinice randomizate pentru determinarea siguranței și eficienței utilizării agenților noi de reducere a potasiului în vederea maximizării terapiei cu iSRA în afecțiunile renale nondiabetice cu proteinurie prezentă

1.6. Managementul dislipidemieii în bolile glomerulare

Dislipidemia la pacienții cu boli glomerulare reflectă impactul dietei, predispoziția genetică a pacientului, prezența sindromului nefrotic și complicațiile tratamentului pentru bolile glomerulare, inclusiv glucocorticoizi, inhibitori de factor-țintă a rapamicinei la mamifere (mTOR-sirolimus și everolimus) și inhibitori de calcineurină (ICN-ciclosporina A mai frecvent decât tacrolimusul) (34) (35). Tratamentul dislipidemieii la pacienții cu sindrom nefrotic ar putea urma ghidurile aplicate în populația generală și utilizarea acelorași agenți de reducere a lipidelor, dar lipsesc dovezile asupra reducerii evenimentelor CV sau îmbunătățirii calității vieții la pacienții cu dislipidemie secundară bolilor glomerulare sau tratamentului acestora (Figura 9) (36). Factorii de risc includ istoricul familial, obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială concomitentă, RFG scăzută, albuminuria persistentă, boli cardiovasculare anterioare și fumatul. Managementul dislipidemieii este cel mai relevant la pacienții ai căror GN nu pot fi complet ameliorate și când coexistă alți factori de risc pentru boala cardiovasculară, cel mai frecvent hipertensiunea arterială și proteinuria. Persistența dislipidemieii poate conduce la accelerarea aterogenezei atât la copiii, cât și la adulți.

<p>Abordare clinică 1.6.1. Tratamentul dislipidemieii poate fi luat în considerare la pacienții cu sindrom nefrotic, în special la cei care prezintă și alți factori de risc cardiovascular, inclusiv hipertensiune arterială sau diabet zaharat</p>	<p>Evidențele de calitate înaltă lipsesc pentru un ghid de tratament la acești pacienți</p>
<p>Abordare clinică 1.6.2. Utilizați modificările stilului de viață la toți pacienții cu dislipidemie persistentă și boli glomerulare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dietă sănătoasă din punct de vedere cardiac • Creșterea activității fizice • Scădere ponderală • Oprirea fumatului 	<ul style="list-style-type: none"> • Nu au fost studiate ca măsuri primare de reducere a lipidelor în sindromul nefrotic • Pot fi utilizate ca terapie primară la indivizii cu risc scăzut cu dislipidemie ușoară sau moderată • Adiționale terapiei farmacologice a dislipidemieii • Considerate prima linie de tratament a dislipidemieii la copii • Considerați o dietă bazată pe vegetale • Evitați carnea roșie

<p>Abordare clinică 1.6.3. Considerați inițierea unei statine ca tratament de primă linie pentru dislipidemia persistentă la pacienții cu boli glomerulare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluați riscul BCVAS în funcție de nivelul LDL-C, Apo B, trigliceride și Lp(a), grupa de vârstă și factorii care cresc riscul de BCVAS • Corelați doza de statină la riscul BCVAS • Statinele pot fi inițiate la copiii > 8 ani cu istoric familial, nivel foarte ridicat de LDL-C sau Lp(a), în urma consilierii pacientului și a familiei, cu luarea deciziei în cunoștință de cauză 	<ul style="list-style-type: none"> • RFGe scăzută (<60ml/min/1.73mp) și albuminuria (RAC >30 mg/g) sunt independent asociate cu un risc crescut de BCVAS • Factorii care cresc riscul de BCVAS includ condițiile inflamatorii cronice precum lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, istoricul de preeclampsie, menopauza precoce, originea sud-asiatică, boala cronică de rinichi și virusul imunodeficienței umane/SIDA (precizia estimării factorilor de risc pentru BCVAS nu a fost validată pentru adulții cu afecțiuni inflamatorii cronice sau virusul imunodeficienței umane) • Aderența la modificarea stilului de viață și efectele medicației pentru scăderea LDL-C ar trebui evaluate prin măsurarea lipidelor à jeun și a indicatorilor de siguranță corespunzători la 4-12 săptămâni de la inițierea statinei/ajustarea dozei sau în caz de terapie modificatoare de boală inflamatorie/terapie antiretrovirală și ulterior la fiecare 3-12 luni în funcție de nevoia de evaluare a aderenței sau profilului de siguranță
<p>Abordare clinică 1.6.4. Considerați inițierea terapiei non-statină la pacienții care nu tolerează statină sau la cei cu risc crescut BCVAS și care nu au obținut nivelul țintă al LDL-C sau al trigliceridelor în ciuda dozei maxime de statină tolerate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chelatori ai acizilor biliari • Fibrați • Acid nicotinic • Ezetimib • Inhibitor de PCSK9 • Afereza lipidelor 	<ul style="list-style-type: none"> • Chelatorii de acizi biliari au o rată crescută de efecte adverse gastrointestinale, limitându-le astfel utilizarea • Studii limitate au arătat că utilizarea de chelatori de acizi biliari și fibrați reduce colesterolul seric în sindromul nefrotic • Fibrații vor crește nivelul creatininei serice în urma acțiunii directe la nivel renal • Ezetimibul are beneficii limitate vasculare și clinice, dar este folosit ca terapie de salvare la pacienții care nu tolerează statina • Acidul nicotinic și ezetimibul nu au fost studiați la pacienții cu sindrom nefrotic • Inhibitorii de PCSK9 ar putea fi benefici în sindromul nefrotic; studii în curs

Figura 9: Managementul dislipidemiei în bolile glomerulare. RAC, raport albumină-creatinină; SIDA, sindromul imunodeficienței umane dobândite; Apo, apolipoproteină; BCVAS, boală cardiovasculară aterosclerotică; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; LDL-C, colesterol tip lipoproteină cu densitate scăzută; Lp, lipoproteină; PCSK9, proprotein-convertaza subtilizină/kexină tip 9.

Restricția grăsimilor și colesterolului din dietă ca unică metodă de tratament pentru dislipidemie are efecte inconstante și minime asupra dislipidemiei în bolile glomerulare, în particular în SN, iar modificarea stilului de viață (dietă, exercițiu fizic și scădere ponderală) au fost studiate incomplet în bolile glomerulare.

Statinele sunt bine tolerate și eficiente în corecția, cel puțin parțială, a profilului lipidic anormal din SN. Nu a fost stabilit dacă terapia cu statine oferă protecție în ceea ce privește declinul RFG. Unele date sugerează că anumite statine, în particular atorvastatina, poate reduce albuminuria. Este necesară atenție atunci când statinele sunt utilizate în combinație cu alte medicamente; există un risc crescut de mialgii/miozită atunci când statinele sunt administrate în combinație cu ICN. Evidențe extrem de limitate sunt disponibile cu privire la eficiența ezetimibului sau a fibraților în scăderea lipoproteinei cu densitate scăzută (LDL) în SN. O meta-analiză recentă a concluzionat că informațiile limitate disponibile nu susțin utilizarea acestor agenți în monoterapie (36).

Afereza lipidelor, aprobată în tratamentul dislipidemiei familiale, a fost de asemenea utilizată pentru a trata dislipidemia pacienților cu sindrom nefrotic corticorezistent (SNCR). La pacienții cu SN tratați, nivelul colesterolului și al trigliceridelor a scăzut, iar la unii pacienți s-a observat remisiunea SN. Motivul pentru utilizarea inhibitorilor de PCSK9 în SN este destul de convingător (35) (37), dar există doar câteva raportări de caz care susțin utilizarea acestor agenți. Sunt necesare mai multe studii în ceea ce privește utilizarea inhibitorilor de PCSK9 în dislipidemia din SN înainte ca aceștia să fie recomandați.

Recomandări de cercetare:

- Studii clinice randomizate pentru determinarea siguranței și eficienței tratamentului farmacologic pentru dislipidemia din bolile glomerulare nefrotice sau non-nefrotice
- Studii asupra impactului modificării stilului de viață pentru reducerea dislipidemiei în SN
- Impactul statinelor asupra reducerii evenimentelor CV la pacienții cu SN; multe studii clinice randomizate arată reducerea evenimentelor CV în populația generală în tratament cu statină
- Utilizarea tratamentului pentru dislipidemie la pacienții vârstnici cu SN (peste 76 ani)
- Studii clinice randomizate pentru reducerea farmacologică a dislipidemiei și riscurile tratamentului la copiii cu SN
- Studii clinice randomizate pentru reducerea farmacologică a dislipidemiei din SN prin intermediul anticorpilor monoclonali anti-PCSK9
- Studii pentru o mai bună înțelegere a țintelor LDL-C în tratamentul cu statină la pacienții cu SN persistent

1.7. Hipercoagulabilitatea și tromboza

Riscul evenimentelor trombotice arteriale sau venoase la pacienții adulți sau copii cu SN este mai mare decât în populația generală, mai ales în primele 6 luni de la diagnostic. Tromboza este mai frecventă la adulți decât la copii, este mai frecvent venoasă decât arterială, iar frecvența variază în funcție de tabloul histopatologic subiacent. Tromboza venoasă profundă (TVP) și tromboza de venă renală (TVR) sunt cele mai frecvente. Tromboembolismul pulmonar (TEP) este de asemenea relativ frecvent și poate apărea și fără simptomatologie. Evenimentele trombotice apar cel mai frecvent în NM, dar pot apărea și în alte leziuni, precum GLM sau glomerulopatiile mediate prin complement. Diagnosticul histologic, gradul proteinuriei și albumina serică < 2.5 g/dl (25g/l; **Figura 3**) rămân cei mai buni factori predictori pentru riscul trombotic. Independent, un nivel scăzut al albuminei serice (indiferent de nivelul proteinuriei) poate crește riscul evenimentului trombotic. Tromboza arterială este rară atât la adulți, cât și la copii, dar a fost raportată practic în întregul pat arterial, incluzând aorta, circulația mezenterică, axilară, pulmonară, iliacă, renală, femurală, poplitee, oftalmică și cerebrală.

Factori de risc suplimentari includ episod trombotic anterior, predispoziție genetică, anticorpi antifosfolipidici, imobilizare, obezitate, malignitate, sarcină sau intervenție chirurgicală. Un instrument online cu ajutorul căruia se poate calcula riscul hemoragic versus beneficiile anticoagularii în SN este disponibil accesând următorul link: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>. Heparina sau substanțele derivate și/sau agenții cumarinici (antagoniștii de vitamină K sau warfarina) sunt medicamentele de elecție pentru profilaxia și/sau tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase sau arteriale care apar în contextul SN. Nu există studii clinice randomizate care să compare eficiența și/sau siguranța heparinei cu greutate moleculară mică și a agenților cumarinici în SN. Deoarece există multe interacțiuni medicamentoase între antagoniștii vitaminei K și alte medicamente, în special agenții imunosupresori, precum ICN, medicul trebuie să aibă în vedere schema complexă de tratament a pacientului.

Anticoagulantele orale directe (ACOD) nu au fost studiate în mod sistematic la pacienții cu SN pentru profilaxia sau tratamentul trombozei. În august 2018, în literatura de specialitate se regăseau doar 4 raportări de caz și 3 dezbateri în cadrul conferințelor (38) (39). Un studiu open-label de farmacocinetică asupra apixabanului la pacienții cu SN, fără diabet zaharat este actual în curs, având ca rezultat primar obținerea informațiilor despre dozare, și nu a evenimentelor clinice (NCT02599532). Anticoagulantele orale directe pot avea mai puține interacțiuni medicamentoase comparativ cu antagoniștii vitaminei K, dar siguranța și eficiența pentru tratamentul și profilaxia tromboembolismului venos (TEV), tromboembolismului arterial (TEA) și tromboembolismului pulmonar (TEP) în SN necesită studii suplimentare. Anticoagulantele orale directe folosite în fibrilația atrială au fost asociate cu un risc hemoragic mai mic și o mortalitate de orice cauză mai scăzută comparativ cu antagoniștii vitaminei K (BCR G1-G5D) (38) (40).

Eficiența și siguranța ACOD la pacienții pediatrici nu este stabilită. Tromboembolismul venos la copii este rar, însă, incidența a crescut în ultimele 2 decade. Heparina și agenții antivitamină K au fost utilizați în mod tradițional la această populație de pacienți în urma extrapolării rezultatelor din studiile pe populația adultă.

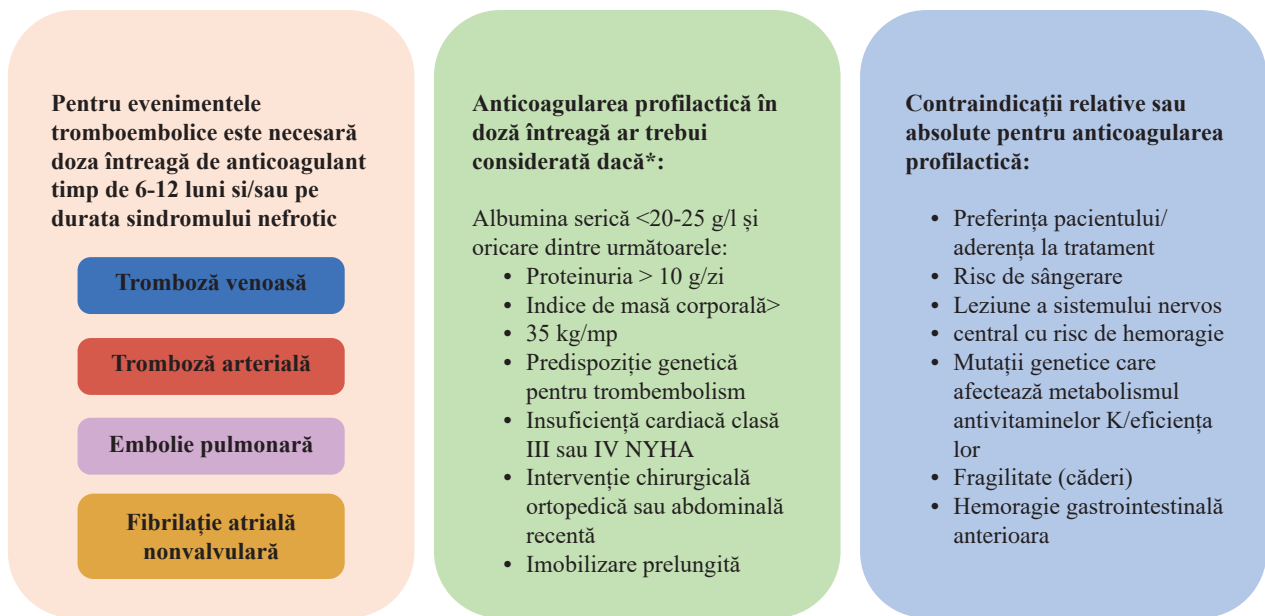


Figura 10: Anticoagularea în SN. * GN membranoasă are în mod particular un risc crescut de eveniment tromboembolic. SN, sindrom nefrotic.

Abordare clinică 1.7.1: Doza întreagă de anticoagulant este indicată pentru pacienții cu evenimente tromboembolice apărute în contextul sindromului nefrotic. Anticoagularea profilactică trebuie utilizată la pacienții cu sindrom nefrotic atunci când riscul de tromboembolism depășește riscul estimat al unei hemoragii importante induse de anticoagulant (Figura 10).

Abordare clinică 1.7.2: Considerații privind dozarea anticoagulantului la pacienții cu sindrom nefrotic (Figura 11 și Figura 12 (41)).

Recomandări de cercetare:

- Studii clinice randomizate asupra anticoagulării profilactice la pacienții cu GN și sindrom nefrotic: aceste studii trebuie să examineze siguranța și eficiența heparinei (cu greutate moleculară mică sau mare), agenților antivitamină K, ACOD versus terapia fără anticoagulant pentru profilaxia TEV sau TEA la astfel de pacienți.
- Estimări ale riscului absolut de tromboză ajustat la tipul de boală glomerulară, albumina serică, RPC, RAC, RFG, vârstă, comorbidități (ex. obezitate, trombofilie genetică, imobilizare, TVP/TEP în antecedente)
- Studii clinice randomizate pentru a testa eficiența și siguranța ACOD versus anticoagulante tip antivitamină K în vederea profilaxiei și tratamentului în SN
- Studii pentru a determina dacă o capacitate crescută de legare de proteine a ACOD -urilor conduce la pierderea urinară și la scăderea eficienței medicației
- Date observaționale pentru a stabili practica curentă în prescrierea ACOD -urilor la pacienții cu SN
- Studii observaționale care să compare ratele de tromboză arterială la pacienții nefrotici netratați versus cei care primesc anticoagulant
- Cercetări suplimentare pentru a determina dacă profilul biochimic folosit pentru a estima riscul de TEV este diferit la adulți față de copii
- Studii clinice pentru a defini durata optimă de anticoagulare la pacienții cu tromboza venoasă sau arterială sau tromboembolism pulmonar
- Un studiu clinic pentru a determina eficiența și siguranța filtrelor de venă cavă inferioară pentru tromboembolismul pulmonar la pacienții cu SN

Anticoagularea profilactică în timpul evenimentelor tranzitorii cu risc înalt

- Anticoagulant în doză mică (ex. heparină nefracționată 5000 UI subcutanat, de 2 ori pe zi)
- Heparină cu greutate moleculară mică: reducerea dozei ar putea fi recomandată la clearance-ul creatininei < 30 ml/min (neajustată la suprafața corporală); evitați în boala cronică de rinichi stadiul final

Anticoagularea cu antivitaminile K în doză întregă pentru evenimentele tromboembolice

- Este de preferat heparina pe cale intravenoasă, urmată de trecerea către anticoagulantele antivitamină K
- La pacienții cu sindrom nefrotic ar putea fi necesare doze mai mari de heparină decât în mod normal din cauza pierderii urinare de antitrombină III
- În urma experienței îndelungate, antivitamină K este anticoagulantul de elecție până când studiile de farmacocinetică vor fi efectuate pe baza altor agenți anticoagulanți noi
- Raportul normalizat internațional (INR) trebuie monitorizat frecvent, deoarece proteina de legare a antivitaminelor K poate avea fluctuații la schimbarea nivelului albuminei serice
- INR-ul țintă este între 2 și 3
- Aceste recomandări nu sunt susținute de studii randomizate controlate
- Atenție la interacțiunea dintre anticoagulantele antivitamină K și celelalte medicamente

Inhibitorii factorului Xa (iXa): nu au fost studiați sistematic la pacienții cu sindrom nefrotic

- Doza la populația generală este ajustată în funcție de nivelul seric al creatininei, clearance-ul creatininei (estimate prin ecuația Cockcroft-Gault), vârstă și greutate. Eliminarea urinară a inhibitorilor de factor Xa variază:
 - Apixaban, 27%
 - Edoxaban, 50%
 - Rivaroxaban, 66%
- Efectele hipoalbuminemiei asupra dozării medicației nu au fost studiate; acești agenți sunt intens legați de albumină, astfel că timpul de înjumătățire este probabil influențat în mod substanțial
- Legarea de proteine:
 - Apixaban, 92-95%
 - Edoxaban, 55%
 - Rivaroxaban, 92-95%
- Deși există câteva raportări de caz favorabile, proprietățile farmacologice ale acestor agenți necesită studii suplimentare atât de siguranță, cât și de eficiență, pentru a putea fi recomandate pacienților cu sindrom nefrotic

Inhibitorii direcți ai trombinei (IDT): nu au fost studiați sistematic la pacienții cu sindrom nefrotic

- Pentru dabigatran, doza în populația generală este ajustată în funcție de clearance-ul creatininei. Argatrobanul nu necesită ajustare a dozelor. Eliminarea urinară a IDT variază:
 - Argatroban, 22% (6% metaboliți și 16% medicament nemodificat)
 - Dabigatran etexilat, 7%
- Efectele hipoalbuminemiei asupra dozării medicației nu au fost studiate; acești agenți sunt legați într-o proporție mai mică de albumină, astfel că timpul de înjumătățire poate fi influențat
 - Legarea de proteine: Argatroban, 54%
 - Dabigatran etexilat, 35%
- În ciuda profilului de siguranță îmbunătățit în populația generală, proprietățile farmacocinetice ale acestor agenți necesită studii suplimentare atât de siguranță, cât și de eficiență, pentru a putea fi recomandate pacienților cu sindrom nefrotic

Figura 11: Considerații asupra dozării anticoagulantului la pacienții cu SN. SN, sindrom nefrotic.

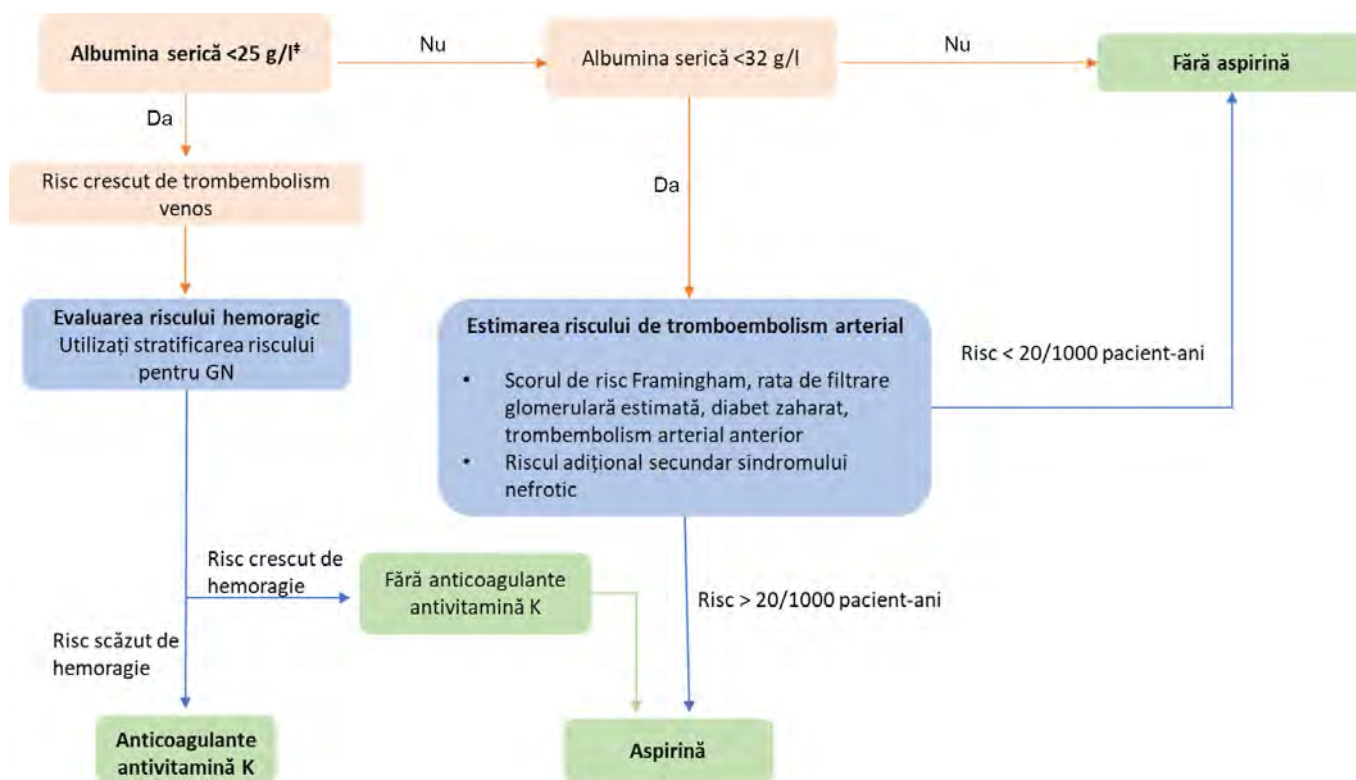


Figura 12: Anticoagularea profilactică la adulții cu GN/sindrom nefrotic. Reprodus după *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Pages 981–983, 2016, cu permisiunea Societății Internaționale de Nefrologie (44). Notă: algoritmul a fost elaborat pentru pacienții cu nefropatie membranoasă. Utilitatea sa nu este cunoscută pentru pacienții cu sindrom nefrotic secundar altor boli. La pacienții pediatrici cu glomerulonefrite (GN), considerați un consult hematologic formal pentru evaluarea tromboembolismului venos (TEV) și a riscului de hemoragie. Scorul de risc Framingham nu este validat pentru pacienții pediatrici. [†]Valoarea albuminei de 25 g/l sau 32 g/l (2.5 g/dl sau 3.2 g/dl) este măsurată prin bromcresol verde. O valoare de 20 g/l sau 30 g/l (2 g/dl sau 3 g/dl) ar trebui utilizată când se folosesc bromcresol violet sau imunotestarea pentru detectarea nivelului de albumină serică. *Accesați linkul: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>.

1.8. Riscul de infecție

Epidemiologia

La pacienții cu boli glomerulare, inclusiv sindrom nefrotic, este vital un nivel înalt de vigilență clinică pentru infecțiile bacteriene. Acest aspect este important în mod particular la copiii cu sindrom nefrotic și lichid de ascită, la care trebuie efectuată examinare microscopică și cultură pentru peritonită bacteriană spontană. Bacteriemia poate apărea chiar dacă semnele clinice rămân localizate la nivel abdominal. Viteza de sedimentare a hematiilor nu este de folos, dar un nivel crescut al proteinei C reactive poate fi informativ.

Tratamentul antibiotic administrat parenteral trebuie inițiat după recoltarea culturilor. În cazul în care apar infecții repetate, trebuie determinat nivelul seric al imunoglobulinelor. Dacă nivelul seric al IgG este $< 600 \text{ mg/dl}$ (6 g/l), există date limitate care evidențiază că riscul infecțios se reduce după administrarea intravenoasă lunară de imunoglobuline 400 mg/kg pentru a menține un nivel seric al IgG $> 600 \text{ mg/dl}$ ($> 6 \text{ g/l}$). Pacienții cu boli glomerulare tratați cu agenți imunosupresori sunt la risc pentru o varietate de infecții, inclusiv pneumonie comunitară, sepsis și alte boli infecțioase.

Screeningul pentru bolile infecțioase latente, nediagnosticate

Bolile latente, nediagnosticate și netratate se pot reactiva atunci când este inițiat tratamentul imunosupresor pentru afecțiunile glomerulare. Evaluările diagnostice pentru a le descoperi și trata înainte sau concomitent cu inițierea terapiei imunosupresoare poate reduce morbiditatea și mortalitatea. Metodele de screening sunt adaptate în funcție de expunerea specifică în cadrul riscurilor ocupaționale sau zonelor geografice diferite. Deși nu putem prezenta o acoperire exhaustivă a acestor probleme, există câteva considerații.

- Testele serologice pentru sifilis, HIV, hepatită B (VHB) și hepatită C (VHC) sunt incluse frecvent în screeningul pentru potențiale cauze nedecelate ale bolilor glomerulare (Capitolul 7). În cazul identificării unei infecții, dependente sau nu de afecțiunea glomerulară diagnosticată, tratamentul trebuie inițiat fie înainte, fie concomitent cu imunosupresia, în funcție de urgența necesității administrării terapiei imunosupresoare. Agenții imunosupresori (glucocorticoizi și/sau agenții citotoxici/imunomodulatori, rituximab) pot induce exacerbări severe ale replicării VHB și astfel pot agrava boala hepatică (Capitolul 7).
- Tuberculoza latentă (TB) apare frecvent în multe populații, astfel că trebuie efectuat un screening prin intermediul testului QuantiFERON și/sau testării cutanate cu derivat proteic purificat, iar tratamentul trebuie administrat concomitent. Un studiu recent a demonstrat că administrarea de rifampicină timp de 4 luni a fost non-inferioară administrării de izoniazidă și piridoxină timp de 9 luni pentru tratamentul TB latent (42). Rifampicina poate scădea biodisponibilitatea glucocorticoizilor, astfel că aceasta va fi prescrisă cu precauție pacienților în tratament cu glucocorticoizi.
- La pacienții cu risc infecțios crescut, trebuie efectuat screeningul și tratamentul pentru infecția parazită cu *Strongyloides stercoralis* înainte de inițierea tratamentului imunosupresor, în special cu glucocorticoizi. Recent a fost publicat un review privind diagnosticul, tratamentul și prevenția hiperinfecției cu *Strongyloides* (43). În cazul unui pacient asimptomatic dintr-o regiune endemică, eozinofilia și nivelul crescut al IgE pot ridica suspiciunea de infecție. Infecția cu *Strongyloides* se poate transforma dintr-una asimptomatică într-o boală sistemică potențial letală (sindromul hiperinfecției) după doar câteva zile de administrare de glucocorticoizi. La pacienții la risc pentru o infecție asimptomatică cu *Strongyloides* și la care este necesară corticoterapia, se recomandă screeningul infecției. Examenul coproparazitologic este cel mai puțin costisitor tip de evaluare. În cazul în care efectuarea screeningului nu este disponibilă sau este întârziată la un pacient cu risc înalt, se poate iniția tratament empiric cu ivermectină sau cu agenți de linia a doua în cazul în care ivermectina este contraindicată sau nu este disponibilă.

Vaccinări și profilaxie

Adulții și copiii cu GN și SN (la fel ca cei cu boala cronică de rinichi în general) au un risc crescut de infecție pneumococică invazivă; acestor pacienți și contacților apropiați trebuie să li se efectueze vaccinarea antipneumococică cu vaccinul conjugat heptavalent (VPC7v) și vaccinul 23-valent polizaharidic (VPP23v), dar și vaccinarea antigripală anuală. Răspunsul nu pare că este influențat de terapia cu glucocorticoizi concomitentă. Vaccinarea cu vaccinuri vii pentru rujeolă, rujeolă, oreion, varicelă, rotavirus sau febră galbenă este contraindicată în timpul administrării de agenți imunosupresori sau citotoxici și ar trebui amânată până la reducerea dozei de prednison < 20 mg/zi și/sau oprirea imunosupresiei de cel puțin 1-3 luni. După tratarea primului episod de SNCS, copiii neimunizați trebuie să fie vaccinați cu vaccinurile vii cât mai repede posibil, mai ales pentru virusul varicelo-zosterian.

La pacienții care primesc antagoniști ai complementului trebuie efectuată vaccinarea cu vaccinul meningococic conjugat și vaccinul meningococic serogrup B. Deoarece vaccinurile protejează doar parțial de infecția meningococică, Centrul pentru Controlul Bolilor recomandă luarea în considerare a profilaxiei antibiotice concomitente pentru meningococ (<https://www.cdc.gov/meningococcal/clinical/eculizumab.html>).

Expunerea la varicelă poate fi amenințătoare de viață, în special la copii. În cazul expunerii, se recomandă administrarea de imunoglobuline anti-virus varicelo-zosterian, iar la primele semne cutanate de varicelă se inițiază terapia antivirală cu aciclovir sau valaciclovir (vezi Capitolul 4, SNCS pentru detalii suplimentare în managementul la copii). Se recomandă și prevenția pentru herpes zoster. La pacienții imunodeprimați vaccinul viu atenuat Zostavax este contraindicat. Vaccinul nou recombinat Shingrix este sigur, însă tratamentul imunosupresor îi poate scădea eficiența.

Se recomandă imunizarea contacților apropiați sănătoși cu vaccinuri vii pentru a minimiza riscul infecției copilului imunodeprimat, dar expunerea copilului la secrețiile gastrointestinale, respiratorii sau urina contacților trebuie evitată timp de 3-6 săptămâni de la vaccinare.

După cum este menționat mai jos, în perioada de terapie cu doze mari de prednison, trebuie efectuată profilaxia infecției cu *Pneumocystis* prin intermediul administrării de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Această strategie se poate folosi și în cazul altor agenți imunosupresori ca rituximab.

Abordare clinică 1.8.1: Utilizați vaccinul pneumococic la pacienții cu boli glomerulare și sindrom nefrotic, la fel ca la pacienții cu boală cronică de rinichi. Pacienților și contacților apropiați trebuie să li se efectueze vaccinarea antigripală. Pacienții trebuie să primească vaccinul herpes zoster (Shingrix).

Abordare clinică 1.8.2: Efectuați screeningul pentru tuberculoză (TB), virus hepatic B (VHB), virus hepatic C (VHC), virusul imunodeficienței umane (HIV) și sifilis la pacienții corespunzători clinic (Capitolul 7).

Abordare clinică 1.8.3: Suprainfecția cu *Strongyloides* trebuie luată în considerare la pacienții cu tratament imunosupresor, care au locuit într-un mediu tropical endemic și care au eozinofilie și nivel seric ridicat de imunoglobulină E (IgE).

Abordare clinică 1.8.4: Profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) trebuie luată în considerare la pacienții cu doză mare de prednison sau alți agenți imunosupresori (rituximab, ciclofosamidă). Pentru pacienții alergici la sulfamide, se poate înlocui cu atovaquonă sau pentamidină.

Recomandări de cercetare:

- Studii viitoare cu privire la prevenirea și tratamentul infecțiilor apărute la pacienții cu boli glomerulare care primesc agenți imunosupresori
- Studii suplimentare pentru a înțelege mai bine managementul hipogamaglobulinemiei induse de imunosupresie

1.9. Modalități de evaluare a efectelor tratamentului

Remisiunea, boala cronică de rinichi în stadiul final, mortalitatea

O evaluare corectă a eficienței tratamentului pentru GN necesită demonstrarea faptului că progresia bolii cronice de rinichi spre stadiul final a fost prevenită sau întârziată substanțial, mortalitatea a scăzut sau calitatea vieții s-a îmbunătățit. Inițiativa „Ținte Standard în Nefrologie” se focusează pe aceste probleme atât din perspectiva pacientului, cât și din perspectiva medicului (44). Un alt element important al evaluării efectelor tratamentului este reprezentat de profilul de siguranță. Există un număr mic de studii în bolile glomerulare care să includă suficient de mulți pacienți și efectuat pe o durată de timp destul de îndelungată pentru a evalua corect aceste rezultate. Acest lucru nu este surprinzător având în vedere progresia lentă a multor variante histologice de boli glomerulare din acest ghid. Printre alte evenimente urmărite pentru multe dintre aceste afecțiuni este și remisiunea completă, evaluată prin dispariția completă a proteinuriei (sub 300 mg/24 ore). Însă multe studii se bazează pe alți markeri surogat ca predicatori pentru rezultatele clinice. Aceștia se referă la scăderea proteinuriei (ex. remisiunea parțială a proteinuriei), modificarea funcției renale, momentul de inutilitate a tratamentului/punctul fără întoarcere, calitatea vieții și nivelul stării de sănătate.

Modificarea proteinuriei

Modificarea cantitativă a proteinuriei (sau albuminuriei) este prezentă în majoritatea studiilor. Remisiunea completă este de obicei definită ca proteinurie <0.3 g/24 ore (RPC <300mg/g [<30 mg/mmol]), iar remisiunea parțială este definită ca proteinurie >0.3 g, dar <3.5g/24 ore sau reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială și <3.5g/24 ore. Însă, aceste definiții sunt variabile și nu sunt utilizate în mod consecvent chiar și în cadrul unui pattern specific de GN. Variațiile acestor definiții vor fi discutate la capitolul specific fiecărei afecțiuni. Un declin al proteinuriei sau albuminuriei >30% este de asemenea un factor de prognostic protector pentru progresia către boală cronică de rinichi stadiul final, având un nivel de fiabilitate moderat (32) (45).

Modificarea funcției renale

Alterarea funcției renale este de obicei evaluată prin modificări ale nivelului seric al creatininei, RFGe sau prin CICr endogen. Modificările trebuie să fie substanțiale pentru a indica o progresie a bolii (ex. dublarea nivelului seric al creatininei, înjumătățirea CICr sau a RFGe). La cei mai mulți pacienți cu GN, scăderea funcției renale este treptată, existând de asemenea numeroși factori care pot modifica valoarea serică a creatininei, în plus față de progresia bolii cronice de rinichi (vezi anterior Evaluarea RFG). În studiile recente, scăderea RFGe reprezintă un factor predictor important pentru evaluarea rezultatelor, precum boala cronică de rinichi în stadiul final. O reducere a RFGe cu $\geq 40\%$ față de valoarea inițială într-un interval de 2-3 ani poate fi un marker surogat pentru boala cronică de rinichi în stadiul final în evaluarea pacienților din studiile clinice. Utilitatea acestuia în managementul general al pacienților cu diferite forme de afecțiune glomerulară necesită studii

suplimentare. În absența bolii cronice de rinichi în stadiul final ca rezultat advers clar, panta de scădere a RFGe în timp poate reprezenta un marker adecvat și sigur pentru modificarea funcției renale, cu condiția ca să fie disponibile suficiente date la momente diferite, panta RFGe să fie suficient de liniară și să nu existe efecte acute ale agenților folosiți în tratamentul GN (46) (47).

Modificările RFGe sunt descrise frecvent ca funcție renală „în declin” sau „în declin rapid”. Acești termeni nu pot fi definiți cu precizie, însă se folosesc frecvent, în special în anumite categorii histologice precum vasculite sau NL. Acești termeni sunt descriptivi, iar eficacitatea unui anumit tratament poate fi evaluată corect doar în comparație cu tratamentul altui grup cu caracteristici clinice și histologice similare într-un studiu clinic randomizat. Când sunt disponibile, acestea sunt prezentate în fiecare Capitol.

Momentul de inutilitate a tratamentului/Punctul fără întoarcere

Acest concept nu are o definiție precisă, însă descrie situația în care progresia naturală a bolii glomerulare cronice este reprezentată de pierderea severă a funcției renale (RFGe < 20-30 ml/min/1.73mp), fiind însoțită de o injurie extensivă și ireversibilă a rinichiului (fibroză interstițială și atrofie tubulară și/sau atrofie renală bilaterală), pe care nici o strategie terapeutică nu o mai poate modifica (inutilitate terapeutică). Se presupune că astfel de pacienți ar trebui excluși din studiile clinice, fiind considerați non-responsivi și putând astfel diminua efectele tratamentului și afecta în mod negativ puterea studiului. În plus, acești pacienți cu funcție renală redusă ar putea avea risc crescut de efecte adverse la medicația testată. În absența unei definiții precise a momentului de inutilitate a tratamentului, este imposibil de știut dacă includerea sau excluderea acestor pacienți a mascat vreun beneficiu al tratamentului. Chiar și în cazul pacienților care au ajuns în punctul în care orice tratament specific este inutil, continuarea tratamentului este cu siguranță adecvată pentru a evita complicațiile non-renale, precum boala coronariană, accidentul vascular cerebral și insuficiența cardiacă congestivă.

Calitatea vieții și nivelul de sănătate

Percepția pacienților asupra calității vieții și nivelului de sănătate, dar și preferințele lor sunt elemente extrem de importante pentru evaluarea tratamentului, fiind însă frecvent niște parametri subapreciați și/sau nemăsurați în evaluarea multor studii clinice din acest ghid. Acești factori sunt relevanți în mod particular atunci când se analizează raportul riscuri-beneficii în cadrul unui tratament, cum ar fi riscurile pe termen scurt și lung ale imunosupresiei; însă, de cele mai multe ori nu se ține cont de perspectiva pacientului în relație cu impactul real sau perceput asupra calității vieții. Acești factori neevaluează au potențialul de a diminua semnificativ rezultatele tratamentului (ex. îngrijorarea femeilor tinere/fetelor asupra imaginii corpului în contextul administrării de corticosteroizi ar putea scădea aderența la tratament). Introducerea recentă a conceptului de rezultate ale tratamentului relevante pentru pacient (sistemul informațional de evaluare a rezultatelor relevante pentru pacient) permite o evaluare mai rapidă și uniformă a calității vieții, aceasta reprezentând standardul în toate bolile cronice (vezi inițiativa „Ținte Standard în Nefrologie” (44)).

Lipsa unor astfel de date este o lacună importantă în evaluarea studiilor legate de managementul bolilor glomerulare.

Abordare clinică 1.9.1: Țintele pentru reducerea proteinuriei prin intermediul tratamentului variază în funcție de cauza specifică a bolii glomerulare.

Abordare clinică 1.9.2: Declinul RFGe cu $\geq 40\%$ față de nivelul inițial pe o perioadă de 2-3 ani poate fi un marker surrogat pentru boala cronică de rinichi în stadiul final.

Acest prag a fost evaluat în contextul unor studii clinice, iar beneficiul lui în trialuri nonclinice necesită date suplimentare.

Recomandări de cercetare:

- O analiză suplimentară a markerilor surrogat specifici bolii, precum declinul RFGe, în funcție de diferențele afecțiunilor glomerulare
- Date suplimentare în ceea ce privește impactul tratamentului asupra calității vieții în bolile glomerulare

1.10. Impactul vârstei, sexului, rasei și fondului genetic

Frecvența redusă a studiilor clinice randomizate privind tratamentul GN a condus la rezultate care nu sunt general valabile (ex. dacă beneficiile demonstrate [sau lipsa eficacității] ale oricărui tratament vor apărea în continuare în cazul în care pacienții tratați provin din diferite grupuri etnice și/sau sunt de diferite vârste sau sex) comparativ cu cei incluși în studiile publicate. Exemple ale acestei probleme sunt: dacă este rezonabil să extrapolăm recomandările de tratament pentru GLM de la copii la adulți și invers; dacă așteptările privind eficacitatea diferitelor scheme terapeutice pentru NL dovedite în cazul caucazienilor pot fi extinse adecvat la cei de alte etnii; dacă profilul de siguranță observat în cazul unei cure de imunosupresie administrată pacienților tineri se aplică și la vârstnici.

În plus, puține studii clinice randomizate disponibile au puterea statistică pentru a examina efectele adverse mai puțin comune ale terapiei. Încă nu este clar dacă noi informații cu privire la aceste aspecte și la alte probleme vor apărea dintr-o mai bună înțelegere a variațiilor

farmacogenetice, care pot schimba semnificativ farmacocinetica și/sau farmacodinamica medicamentelor imunosupresoare și a altor agenți terapeutici, precum evaluarea activității tiopurin-transferazei la subiecții aleși să primească azatioprină sau evaluarea variantelor genetice care afectează proprietățile anticoagulante ale warfarinei. Cu toate că primele dovezi sugerează că astfel de trăsături genetice pot modifica rezultatul clinic, trebuie luat în calcul și costul testării farmacogenetice și, până în prezent, există puține dovezi solide care atestă că acești factori ar putea modifica tratamentul bolilor glomerulare.

Recomandări de cercetare:

- Studii viitoare privind impactul originii și etniei asupra tratamentului și rezultatelor în GN

1.11. Genomică, transcriptomică, proteomică și metabolomică

Focusarea pe medicina „personalizată” sau „de precizie” a determinat ca domeniile diverse ale genomicsii, transcriptomicii, proteomicii și metabolomicii să fie în centrul managementului bolilor glomerulare. În prezent, aceste dezvoltări sunt preliminare și la stadiul de „dovadă de concept”. Cu toate acestea, încep să apară din ce în ce mai multe dovezi (calitative și cantitative) privind impactul important asupra deciziilor de management și tratament. În unele boli glomerulare, precum GSFS, secvențierea întregului genom sau exom poate avea importanță în evaluarea formelor de GSFS rezistente la corticoizi (Capitolul 6) (48). Modelul transcriptomic a ceea ce pare a fi fenotipul patologiei glomerulare poate dezvălui noi ținte terapeutice promițătoare (49). Modelele proteomice și metabolomice serice și urinare pot oferi, de asemenea, informații importante în ceea ce privește prognosticul și diferitele opțiuni terapeutice ale bolilor glomerulare. Observațiile recente că nivelurile serice ale receptorului solubil pentru activatorul de plasminogen de tip urokinază (suPAR) și modelele proteomice urinare prezic boala cronică de rinichi sunt exemple ale acestor studii (50) (51).

Recomandări de cercetare:

- Continuarea cercetării în privința cauzelor genetice ale leziunilor glomerulare specifice (în special GSFS)
- Continuarea studiilor despre biomarkerii serici și/sau urinari care prezic prognosticul și leziunile de fibroză interstițială
- Continuarea studiilor în transcriptomică pentru noi căi ale injuriei glomerulare, care au potențial de a fi modificate

1.12. Utilizarea glucocorticoizilor și terapiei imunosupresoare

În mod ideal, medicul caută o schemă de tratament pentru a evita morbiditatea imediată cauzată de procesele primare ale afecțiunilor (ex. obținerea remisiunii SN) și a preveni progresia bolii, minimizând în același timp efectele adverse ale imunosupresiei. De asemenea, medicul trebuie să ia în calcul că durata tratamentului imunosupresor poate fi îndelungată pentru a reuși prevenirea/întârzierea progresiei BCR sau evoluția către stadiul final al bolii. Atenția în managementul patternurilor cronice de boală glomerulară s-a schimbat din vindecare spre control, fiind luate în calcul și beneficiile pe termen scurt și lung ale reducerii proteinuriei. Acest aspect a condus la utilizarea unui regim de tratament mai extensiv (sau repetat), având drept consecință o durată mai îndelungată a expunerii la toxicitatea tratamentului.

Efectele adverse specifice ale agenților imunosupresori recomandați și necesitatea măsurilor de rutină profilactice nu fac parte din scopul acestui ghid, însă în practica clinică sunt cunoscute și au fost analizate (52). Schemele de tratament specifice cu agenți imunosupresori pentru timp îndelungat se regăsesc în capitolele care urmează.

Efecte adverse

Potențialele efecte adverse ale terapiei imunosupresoare trebuie discutate întotdeauna cu pacientul și familia acestuia înainte de inițierea tratamentului. Pacientul trebuie sfătuit cu privire la riscurile specifice fiecărui medicament, precum și în ceea ce privește riscul general crescut pentru infecții și anumite cancere. Riscurile tratamentului cu multe dintre medicamente sunt semnificative și pot avea o perioadă substanțială de latență (ex. ciclofosfamida). Pericolele imediate ale imunosupresiei la pacientul altfel sănătos clinic sunt uneori dificil de conciliat cu potențialul de progresie spre BCR avansată și terminală, ambele fiind asociate cu o reducere semnificativă a speranței de viață (chiar și în context de dializă sau transplant). Medicul trebuie să fie conștient de această problemă. Când dovezile pentru tratament sunt slabe (dar potențial pot influența viața) și riscul de vătămare este mare, informarea completă a pacientului este obligatorie.

Percepțiile individuale ale pacientului cu privire la acceptabilitatea oricăror efecte adverse poate influența puternic decizia (ex. apariția hirsutismului la terapia cu ciclosporină poate fi percepută ca mai puțin tolerabilă la o femeie tânără decât la un bărbat în vârstă). Ceea ce ar putea fi văzut ca un compromis acceptabil de către medic poate să nu fie privit în mod similar de către pacient, conducând la o problemă de complianță.

Cu regimuri imunosupresoare intensive, profilaxia poate fi necesară pentru a minimiza posibilele efecte adverse (Figura 13 (53)). Recomandările specifice sunt în afara domeniului de aplicare al acestui ghid și fără o bază de dovezi specifică tratamentului bolilor glomerulare. Este rezonabil să se aprecieze potențialele complicații ale imunosupresiei pe termen lung în bolile glomerulare folosind datele din domeniul transplantului renal.

Evaluare	Măsuri
Ulcerul peptic	Blocanți H ₂ Inhibitori de pompă de protoni
Sănătatea și protecția osoasă	Evaluarea factorilor de risc individuali pentru fracturi/densitate minerală osoasă Suplimentarea cu calciu și vitamina D Bisfosfonați Hormon de creștere (populația pediatrică)
Riscul de infecție	Evaluarea istoricului medical pentru infecție herpes zoster Screening pentru virusul hepatitei B, hepatitei C, virusul imunodeficienței umane Vaccinare împotriva hepatitei B Vaccinare împotriva zoster Screening pentru tuberculoză Screening pentru strongyloides Profilaxie pneumocystis Vaccinare împotriva influenza și pneumococ* Vaccinare împotriva meningococcus (dacă se folosesc antagoniști C5) Monitorizare niveluri gamaglobuline și leucocite (rituximab, ciclofosamidă)
Protecția UV	Limitarea expunerii la ultraviolete Protecție solară cu spectru larg
Protejarea fertilității	Agonist al hormonului eliberator de gonadotropină (ex. leuprolid) la utilizarea ciclofosamidei Crioprezervare spermă/ovocite la utilizarea ciclofosamidei
Contracepția eficientă	Evaluare individuală (preferințe, risc de tromboză, vârstă)
Screening-ul neoplazic	Evaluare factori de risc individuali pentru malignitate Screening neoplazic specific vârstei Examinare dermatologică anuală Cancer de vezică urinară (doză cumulată de ciclofosamidă >36g)

Figura 13: Screening/profilaxie pentru toți pacienții cu boli glomerulare cu imunosupresie. *Nu se recomandă în timpul tratamentului cu imunosupresie moderată – înaltă (ex. prednison 10 mg/zi) din cauza răspunsului imun scăzut (Salemi și D’Amelio (53))

Alte efecte secundare pe termen lung ale imunosupresiei includ riscul de infecție, precum și supresia măduvei osoase. Anumite imunosupresoare cresc riscul de neoplazii. Pacientului ar trebui să i se ofere oportunitatea stocării/prezervării spermei sau ovocitelor (când este disponibilă) înainte de tratamentul cu agenți gonadotoxici, ciclofosamidă și clorambucil. Pentru a proteja împotriva toxicității gonadale, de exemplu în timpul terapiei cu ciclofosamidă, femeilor li se poate propune profilaxie cu agonist al hormonului eliberator de gonadotropină (leuprolid) iar bărbaților li se poate propune tratament cu testosteron (54). Screening-ul pentru infecții latente anterior inițierii unor anumite forme de imunosupresie este discutat mai sus.

Glucocorticoizi

Utilizarea cronică a glucocorticoizilor în doză mare cât și mică este asociată cu modificări fizice (creștere în greutate, ceafă de bizon, acnee, subțierea pielii, purpură, atrofie musculară, întârziere de creștere) și complicații metabolice (hiperglicemie sau dezvoltarea diabetului zaharat,

hipertensiune arterială, hiperlipidemie, pierdere osoasă, ulcere gastrice). Profilaxia uzuală în tratamentul pe termen lung cu glucocorticoizi include utilizarea de antimicrobiene pentru a scădea riscul infecțiilor oportuniste și antagoniști ai receptorilor H2 sau inhibitori de pompă de protoni (IPP) pentru a preveni ulcerul peptic. Totuși, indicația de utilizare a IPP ca primă linie în profilaxia ulcerului peptic ar putea necesita revizuire având în vedere datele retrospective recente cu privire la utilizarea pe termen lung a IPP în BCR de cauză necunoscută, precum și rapoartele de caz care leagă folosirea IPP de IRA și nefrită interstițială (55) (56) (57). Bifosfonații (exceptând cazurile de insuficiență renală) sunt utilizați pentru a reduce pierderea densității osoase în timpul tratamentului prelungit cu glucocorticoizi. Vă rugăm consultați [Ghidul de Practică Clinică KDIGO pentru Diagnostic, Evaluare, Prevenție și Tratament al Bolii Cronice de Rinichi - Tulburări Minerale și Osoase](#) (58).

Inhibitorii de calcineurină

ICN au potențial nefrototoxic, dar cu nivelurile serice scăzute utilizate în GLM și alte boli glomerulare, acest efect secundar este rar (59). Factori de risc pentru leziuni tubulointerstițiale în GLM la copii au inclus utilizarea ciclosporinei timp de >24 de luni și prezența proteinuriei importante > 30 de zile în timpul terapiei cu ciclosporină (60). Susceptibilitatea la nefrotoxicitatea ICN este de asemenea crescută la pacienții cu funcție renală redusă. ICN sunt frecvent asociați cu efecte secundare metabolice, incluzând hipertensiune arterială (ciclosporina [CSA] > tacrolimus [TAC]), hiperlipidemie (CSA > TAC) și diabet (TAC > CSA). În plus, profilul efectelor secundare ale ICN include creșterea părului (CSA), hiperplazie gingivală (CSA) și tremor (TAC > CSA).

Ciclofosfamida

Doza de ciclofosamidă trebuie redusă (cu $\geq 30\%$) la pacienții cu RFG < 30 ml/min/1,73 m² și cu 50% la pacienții dializați, cu monitorizarea atentă a efectului supresor medular. Pentru a reduce toxicitatea la nivelul vezicii urinare, durata tratamentului cu ciclofosamidă nu trebuie să depășească 6 luni, iar în cazul tratamentului oral medicamentul trebuie administrat dimineața, iar pacienții sfătuiți să consume lichide din abundență. 2-mercaptoetan sulfonatul de sodiu (Mesna) poate fi prescris după caz, dacă doza de ciclofosamidă este evaluată ca fiind crescută. Riscul de cancer de vezică urinară (și alte tipuri de cancere) este mai mare dacă doza totală cumulată de ciclofosamidă depășește 36 grame (aproximativ 500 mg/kg la adulți) pe parcursul vieții unui pacient. Depășirea acestui prag trebuie evitată cu scrupulozitate. La pacienții cu risc crescut se recomandă screening urologic anual.

Rituximab (terapii anti CD-20)

Rituximabul este asociat cu reacții în timpul perfuziei, care pot fi uneori severe, incluzând anafilaxia. Utilizarea prelungită a rituximabului poate fi asociată cu hipogamaglobulinemie, mai ales la vârste înaintate și la cei cu hipogamaglobulinemie preexistentă. Când hipogamaglobulinemia este severă (<200-400 mg/dl), aceasta poate favoriza riscul de infecție bacteriană. Administrarea de imunoglobuline policlonale intravenos (fără sucroză) poate fi indicată, dar eficacitatea nu a fost dovedită într-un SCR. Leucopenia sau pancitopenia cu debut tardiv pot fi observate la pacienții tratați cu rituximab. Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (FSC-G) poate fi indicat la pacienții cu risc crescut de infecție.

1.13 Aspecte farmacologice ale imunosupresiei

Terapiile imunosupresoare cu un indice terapeutic îngust includ ICN, ciclosporina și tacrolimusul, precum și inhibitorii mTOR, sirolimus și everolimus. Din păcate, nu există SCR care să compare răspunsul la tratament în bolile glomerulare și niveluri sangvine diferite ale acestor tratamente imunosupresoare. Dozarea și nivelurile țintă din sânge sunt bazate pe practica consacrată în transplantul renal. Scopul principal al monitorizării nivelului sanguin este de a evita toxicitatea datorată nivelurilor ridicate de medicamente, cu păstrarea concomitentă a eficacității. Monitorizarea nivelului sanguin al medicamentelor poate fi de asemenea utilizată pentru a evalua compliancea. Răspunsul la tratament poate fi deseori evaluat prin reducerea proteinuriei, care poate uneori fi atinsă cu niveluri ale ICN considerate sub-terapeutice în transplantul de organe solide.

Deși măsurarea expunerii la acidul micofenolic (MPA) nu este necesară la majoritatea pacienților, măsurarea nivelului sanguin sau aria de sub concentrație-versus-curba de timp a MPA poate furniza informații importante la pacienții selectați, precum cei cu NL și recăderi repetate sau cei care dezvoltă complicații legate de tratament în ciuda folosirii unor doze convenționale de micofenolat. Este un instrument bun pentru evaluarea compliancei și ar trebui să fie utilizat mai frecvent ([Figura 14](#)).

Recomandări de cercetare

- Identificarea celor mai potrivite niveluri țintă specifice pentru a atinge remisiunea în GN
- Elaborarea unor ghiduri pentru screening-ul/profilaxia pierderii osoase în utilizarea pe termen scurt a glucocorticoizilor în doze mari la pacienții cu GN
- SCR pentru utilizarea profilactică a imunoglobulinei intravenoase (Ig i.v.) la subiecții hipogamaglobulinemici tratați cu rituximab

<p>Abordare clinică 1.13.1 Alegeți un protocol de tratament al glomerulonefritei care previne morbiditatea imediată a bolii primare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Intensitatea terapiei de inducție este bazată pe severitatea simptomatologiei la prezentare și tipul de glomerulonefrită • Nivelul RFG trebuie luat în considerare pentru determinarea dozei sigure
<p>Abordare clinică 1.13.2 Alegeți un protocol de tratament al glomerulonefritei care previne progresia bolii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Remisiunea clinică completă poate să nu fie realizabilă în toate formele de glomerulonefrite cronice • Imunosupresia prelungită sau reprize multiple de imunosupresie pot fi necesare pentru prevenirea sau încetinirea progresiei bolii cronice de rinichi sau dezvoltarea insuficienței renale • Scăderea proteinuriei este un obiectiv surrogat în tratamentul glomerulonefritelor
<p>Abordare clinică 1.13.3 Alegeți un protocol de tratament al glomerulonefritei care scade riscul efectelor secundare adverse ale imunosupresiei</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicați efectele secundare ale fiecărui medicament (atât pe termen scurt cât și lung) • Aveți în vedere opinia pacientului în luarea deciziilor • Efectuați screening pentru infecții latente, după caz, înainte de inițierea anumitor protocole de imunosupresie • Monitorizați nivelurile terapeutice ale medicamentelor când există indicație clinică • Prescrieți profilaxie pentru efectele secundare specifice ale imunosupresiei • Verificați statusul vaccinal și actualizările necesare • Propuneți prezervarea fertilității, după caz • Monitorizați dezvoltarea de cancer sau infecții • Imunosupresia prelungită sau reprize multiple de imunosupresie sunt asociate cu mai multă expunere la medicamente toxice de-a lungul timpului

Figura 14: Reducerea riscului efectelor adverse legate de imunosupresie, RFG, rată de filtrare glomerulară

1.14 Managementul alimentar în bolile glomerulare

După cum este menționat mai sus, restricția alimentară a sodiului până la <2 g/zi (<90 mmol/zi) este un principiu esențial pentru controlul TA și edemelor (în special la pacientul nefrotic) și pentru a îmbunătăți excreția urinară de proteine (EUP), independent de medicamentele care reduc proteinuria (Figura 15).

<p>Abordare clinică 1.14.1 Restricționați aportul de sodiu pentru reducerea edemelor, controlul presiunii arteriale și controlul proteinuriei</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sodiu în alimentație <2 g/zi (< 90 mmol/zi)
<p>Abordare clinică 1.14.2 Restricționați aportul de proteine în funcție de gradul proteinuriei</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie de rang nefrotic: aport proteic 0,8-1 g/kg/zi* • Adăugați câte 1g pentru fiecare g de pierderi proteice (până la 5 g/zi) • Siguranța restricției proteice nu a fost demonstrată la copii • Dietele pe bază de plante pot fi preferate

Abordare clinică 1.14.3 Restricționați aportul de proteine ținând cont de funcția renală	<ul style="list-style-type: none"> • Rata de filtrare glomerulară estimată < 60ml/min/1,73m² cu proteinurie de rang nefrotic • Limitați aportul la sau țintiți spre 0,8 g/kg/zi • Evitați < 0,6 g/kg/zi din motive de siguranță și din cauza riscului de malnutriție • Accentul pe sursele proteice vegetale (plante) este adecvat
Abordare clinică 1.14.4 Restricționați aportul caloric pentru obținerea unui indice de masă corporală normal și limitarea obezității centrale, în vederea reducerii progresiei bolii cronice de rinichi, dezvoltării insuficienței renale, a evenimentelor cardiovasculare și mortalității	<ul style="list-style-type: none"> • Aport caloric țintă 35 kcal/kg/zi • Rata de filtrare glomerulară estimată < 60ml/min/1,73m²: 30-35 kcal/kg/zi
Abordare clinică 1.14.5 Restricționați aportul de grăsimi la pacienții cu colesterol seric crescut pentru prevenția complicațiilor cardiovasculare	<ul style="list-style-type: none"> • Dietă sănătoasă pentru inimă • Grăsimi în alimentație < 30% din totalul kaloriilor • Grăsimi mono- sau polinesaturate 7%-10% din totalul kaloriilor

Figura 15: Sugestii nutriționale în bolile glomerulare. * Greutate corporală ideală. GN, glomerulonefrită

Asigurați un aport proteic adecvat la pacientul cu proteinurie (0,8–1,0 g/kg pe zi), cu un conținut ridicat de carbohidrați (35 kcal/kg greutate corporală ideală, cu excepția cazurilor de obezitate), pentru a maximiza utilizarea proteinelor respective. În studiul MDRD, până la 5 g de proteine au fost reintroduse în dietă, gram cu gram, pentru a compensa în parte proteinuria abundentă a pacienților nefrotici. Se recomandă prudență în ceea ce privește dieta hiperproteică în SN deoarece aceasta poate agrava proteinuria. La pacienții cu RFG <60 ml/min/1,73 m², restricția suplimentară de proteine poate avea un impact pozitiv pe funcția renală și acidoza metabolică. Totuși, o dietă foarte săracă în proteine ar trebui evitată, deoarece crește riscul de malnutriție. Folosirea de proteine din surse vegetale (plante) ar trebui încurajată oricând este posibil.

Se recomandă restricționarea calorică la pacienții cu RFG redus și indice de masă corporală (IMC) mai ridicat decât ideal pentru a facilita pierderea în greutate și a preveni complicațiile CV și renale (ex. o rată mai rapidă de progresie a BCR și insuficiență renală). Pacienți cu RFG <60 ml/min/1,73 m² ar trebui să consume 30-35 kcal/kg/zi. Pacienții cu valori crescute ale colesterolului și cu risc de complicații CV ar trebui să urmeze o dietă sănătoasă pentru inimă. În plus, grăsimile ar trebui restricționate la <30% din totalul kaloriilor, cu grăsimi saturate <10%.

Recomandări de cercetare

- Studii suplimentare privind beneficiile dietei asupra progresiei bolii glomerulare și asupra calității vieții
- SCR cu privire la utilizarea dietelor sărace în proteine, pe bază de plante, la pacienții cu boli glomerulare

1.15 Sarcina și sănătatea reproducerii la femeile cu boală glomerulară

În cazul femeilor aflate la vârsta fertilă, riscurile sarcinii asupra pacientului, asupra fătului și asupra bolii renale de bază trebuie luate în considerare. Îngrijirea gravidelor cu GN necesită coordonare și planificare alături de un medic obstetrician-ginecolog (OB-GIN) și medicină materno-fetală, cum este detaliat în [Figura 16 \(61\) \(62\)](#). Un review vizând femeile diagnosticate cu GN a arătat că multe paciente s-au prezentat în timpul sarcinii cu complicații, iar aceasta poate fi o oportunitate pentru furnizorii de servicii medicale să acționeze precoce în evoluția bolii (63).

Înălta de sarcină	<ul style="list-style-type: none"> • Discuțați planificarea contracepției • Sfaturi cu privire la contracepție, după caz • Evaluarea fertilității la nevoie 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea activității bolii cu confirmare prin repetarea biopsiei dacă este necesar • Optimizați controlul presiunii arteriale 	<ul style="list-style-type: none"> • Înlocuiți tratamentul cu medicamente non-teratogene și reasigurați despre continuarea medicamentelor sigure în timpul sarcinii 	<ul style="list-style-type: none"> • Explicați riscurile complicațiilor în sarcină și necesitatea intensificării evaluărilor
Antenatal	<ul style="list-style-type: none"> • TA țintă < 140/90 mmHg • Test oral de toleranță la glucoză (în special în tratamentul cu glucocorticoizi sau inhibitori de calcineurină) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inițiați aspirină în doză redusă • Considerați suplimentarea vitaminei D și calciului • Monitorizare fetală frecventă dacă există îngrijorări cu privire la starea de bine fetală • PBF până la de două ori pe săptămână • Doppler de placentă până la săptămânal • Ecografii de creștere q2 săptămâni 	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina de bază și determinări seriate, proteinuria (raport albumină-creatinină sau proteine-creatinină sau probe pe 24h) și markeri de activitate a bolii • Monitorizați nivelurile de calcineurină după caz 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerați profilaxia evenimentelor tromboembolice venoase în prezența factorilor de risc, ex. sindrom nefrotic, evenimente tromboembolice venoase în antecedente, indice de masă corporală crescut
Naștere	<ul style="list-style-type: none"> • Naștere în prezența decompensării fetale sau materne • NU la vârsta de gestație prestabilită • Administrare de glucocorticoizi pentru maturarea pulmonară fetală cu cel puțin 24h și până la 7 zile înainte de momentul anticipat al nașterii dacă vârsta de gestație < 34 săptămâni 	<ul style="list-style-type: none"> • Vizați nașterea vaginală când este posibil • Doză de stres de hidrocortizon dacă este necesar 		
După sarcină	<ul style="list-style-type: none"> • Încurajați alăptarea 	<ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere atentă pentru glomerulonefrită activă • Nivelul inhibitorului de calcineurină dacă doza a fost modificată în sarcină 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia continuă a evenimentelor tromboembolice venoase pentru cel puțin 6 luni dacă este necesar 	<ul style="list-style-type: none"> • Suport emoțional

Figura 16: Îngrijire coordonată a pacientelor cu boală glomerulară, însărcinate. Adaptat cu permisiune din Bloom K, Odotayo A, Bramham K, et al. Sarcina și boala glomerulară: un review sistematic al literaturii cu ghiduri de management. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1862–1872 (61). Copyright © 2017 by the American Society of Nephrology. TA tensiune arterială; PBF, profil biofizic; q2, la fiecare 2.

Contracepția este, de asemenea, un aspect important. iSRA și multe alte tratamente pentru GN sunt cunoscute ca fiind medicamente Categoria X (potențial teratogene sau embriotoxice). În plus, tratamentul imunosupresiv, cum este ciclofosfamida, poate avea un impact asupra fertilității pe termen lung. Contracepția ar trebui să fie continuată cel puțin 6 săptămâni după oprirea micofenolatului. La bărbații tratați cu micofenolat, se recomandă utilizarea prezervativului în timpul actului sexual cu o femeie care ar putea rămâne însărcinată și această practică ar trebui să fie continuată cel puțin 90 de zile după oprirea micofenolatului. Aceste aspecte și impactul psihologic al tratamentelor asupra pacientului trebuie luate în considerare. Mai jos este prevăzut un rezumat despre considerații în bolile glomerulare, cu subtipuri de contracepție (Figura 17 (62) (64) și Figura 18 (62)).

Metoda contraceptivă	Rata sarcinilor neintenționate în primul an de utilizare (%) [†]		Contraindicații în boala glomerulară	Alte considerente
	Utilizare perfectă	Utilizare obișnuită		
Metode ce utilizează estrogenul (pilulă, pasture, inel)	0,3	9	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus • Tromboembolism venos • Boală vasculară 	<ul style="list-style-type: none"> • Risc de cancer mamar • Risc de cancer cervical cu imunosupresie • Risc de tromboembolism venos în sindromul nefrotic

Pilulă numai cu progesteron	0,3	9	• Niciunul	<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai lung interval de re-administrare cu desogestrel (poate îmbunătăți utilizarea obișnuită) • Posibil risc de cancer mamar, în special la >40 ani
Dispozitiv intrauterin cu progesteron (Mirena)	0,2	0,2	• Niciunul	<ul style="list-style-type: none"> • Posibil risc de cancer mamar, în special la >40 ani • Eficient cu imunosupresie, fără dovezi de risc crescut de infecție
Implant cu progesteron (Nexplanon)	0,05	0,05	• Niciunul	<ul style="list-style-type: none"> • Posibil risc de cancer mamar, în special la >40 ani
Dispozitiv intrauterin din cupru	0,6	0,8	• Niciunul	• Fără risc hormonal asociat
Prezervativ masculin	2	18	• Ineficient în utilizarea pe termen lung	• Protejează împotriva virusului imunodeficienței umane și bolilor cu transmitere sexuală
Prezervativ feminin	5	21		
Niciunul	85	85		

Figura 17: Contracepția la femeile cu boală glomerulară. Reprodus din *Kidney International Reports*, volumul 3, numărul 2, Wiles K, Lightstone L. Bolile glomerulare la femei, paginile 258–270, [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(18\)30017-2/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(18)30017-2/fulltext), Copyright © 2018, International Society of Nephrology (62). Acesta este un articol cu acces deschis, sub licența CC BY NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). † Trussell (64).

Aspecte ale sănătății	Etiologie glomerulară	Impact	Detalii
Prevalența bolii	Toate	Oportunități sporite de diagnostic la femei	Utilizarea sporită a îngrijirilor medicale primare de către femei, cu oportunități de screening urinar și al TA
	LES	Preponderență feminină	Ipo-teza modulării sistemului imun de către hormonii sexuali
	Preeclampsie	Afectează 3%-5% din femei	Estimată a fi cea mai comună boală glomerulară la nivel mondial. Prevalență subestimată de datele histologice, biopsierea fiind rară
Fertilitate	Toate	Redus	Efecte ale BCR pe profilul hormonal reproductiv. Lipsa voluntară de procreare poate contribui
	LES	Redus	Boală activă, anticorpi anti corpus luteum, endometrioză, rezervă ovariană redusă
	LES	Redus	Insuficiență ovariană prematură dependentă de doză și vârstă, secundară ciclofosfamidei. Considerați conservarea fertilității la femeile în premenopauză
	Toate	Necesar de tehnici reproductive artificiale	Risc de TEV și hiperstimulare ovariană Transfer embrionar unic în BCR
Contracepție	Toate	Necesară cu riscul teratogen al medicației	Includ micofenolat, ciclofosfamidă, metotrexat. Preparatele doar cu progesteron sunt sigure și eficiente în LES și BCR.

Sarcină	Toate	Opriiți teratogenii înainte de sarcină	Recomandați 3 luni pentru washout și asigurarea stabilității bolii. ICN, AZA, HCQ, glucocorticoizii sunt considerați siguri în sarcină
	Toate	Evenimente adverse legate de sarcină	Risc crescut cu BCR, hipertensiune, proteinurie
	Toate	Preeclampsie	Profilaxie cu doză scăzută de aspirină (75-150 mg). Nu există criterii pentru preeclampsie suprapusă. Suprapunere clinică cu semne și simptome ale GN. Supraveghere de către o echipă clinică de experți. Utilizarea viitoare de biomarkeri anti/angiogenici este preconizată
	Toate	Risc de TEV în sarcină cu proteinurie crescută	Nivel necunoscut pentru HGMM profilactică
	Toate	TA	Țintă < 140/90 mmHg
	Toate	Deficit de vitamina D	Suplimentare dacă 25-hidroxi vitamina D < 20 ng/ml (50nmol/l). Continuați analogii de vitamină D activată ca în pre-sarcină
	Toate	Anemie	Necesar crescut de eritropoietină. Poate necesita suplimentare sintetică
	Toate GN cu recidivă-remisiune	Activitatea bolii se asociază cu evenimente adverse în sarcină	Țintiți remisiunea timp de 6 luni înainte de concepție. HCQ pentru toate femeile cu nefrită lupică
	LES	Risc de recădere	Risc de ~ 15% în timpul sarcinii și ~ 15% în primul an postpartum
	LES	Transfer placentar de anticorpi materni	Risc de lupus cutanat neonatal și bloc atrioventricular congenital cu anticorpi anti-SSA (Ro)/SSB (La) Tromboprofilaxie în sindromul antifosfolipidic
	Membranoasă	Anti PLA2R	Rol necunoscut în diagnosticul / prognosticul matern și fetal
	Evoluție pe termen lung	Membranoasă și GSFS	Rată de declin a funcției renale mai scăzută
Toate cu istoric de preeclampsie		Risc crescut de boală vasculară și renală ulterior	Cauzalitate versus asociere nedeterminată
IgA		Progresia bolii renale	Nu este afectată de sarcină dacă funcția renală este prezervată

Figura 18: Prezentare generală a impactului bolii glomerulare la femei. Adaptat din *Kidney International Reports*, volumul 3, numărul 2, Wiles K, Lightstone L. Boala glomerulară la femei, paginile 258–270, [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(18\)30017-2/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(18)30017-2/fulltext), Copyright © 2018, International Society of Nephrology (62). Acesta este un articol cu acces deschis, sub licența CC BY NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). AZA, azatioprină; TA, tensiunea arterială; BCR, boală cronică de rinichi; ICN, inhibitor de calcineurină; GSFS, glomeruloscleroza focală și segmentară; GN, glomerulonefrită, HCQ, hidroxichlorchină; HGMM, heparină cu greutate moleculară mică; PLA2R, receptorul tip M al fosfolipazei A2; LES, lupus eritematos sistemic; SSA/SSB, anticorpi sindrom Sjögren; TEV, tromboembolism venos.

Frecvența prezenței bolii glomerulare în timpul sarcinii variază în funcție de tipul de afectare. NIGa a fost cea mai frecventă GN raportată, cu mai puține cazuri pentru GSFS, GLM și NM. Numărul de pacienți din multe dintre aceste review-uri este mic (61). Controlul bolii glomerulare și al TA sunt recomandate înainte de planificarea sarcinii. Un predictor major al prognosticului sarcinii este RFG la momentul concepției (65) (66) (67) și la mijlocul perioadei de sarcină (68).

Din cauza riscului ridicat de preeclampsie sugerat la pacientele cu boală glomerulară, aspirina în doză mică (60-150 mg) ar trebui luată în considerare după primul trimestru, pentru a reduce riscul și apariția unor importante probleme de sănătate perinatale, însă nu au fost efectuate studii mari (69).

Riscul pentru mamă și făt în timpul sarcinii poate varia în funcție de tipul de boală glomerulară. Un review recent a arătat că nu există risc matern de progresie în NIGa, dar sunt prezente un risc crescut de evenimente adverse legate de sarcină și de făt.

S-a demonstrat că riscul este ridicat în lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul antifosfolipidic, dar riscul exact nu este cunoscut

(70). La pacienții cu LES, o analiză de meta-regresie a arătat asocieri pozitive între rata nașterilor premature și nefrita activă și rate mărite ale hipertensiunii arteriale și preeclampsiei la subiecții cu nefrită activă sau cu antecedente de nefrită (71). Anticorpii antifosfolipidici au fost asociați cu hipertensiunea arterială, nașterea prematură și o rată crescută de avort indus. Boala stabilă a părut să prezică cel mai bine evoluția (72) (73). Mesajul de luat acasă din toate aceste studii este că femeile cu boală activă ar trebui să fie puternic descurajate să conceapă până când lupusul lor este controlat (74) (75) (76) (77).

Utilizarea testosteronului trebuie descurajată la bărbații cu GN.

Abordare clinică 1.15.1: Îngrijirea pacientei gravide cu boală glomerulară necesită coordonare între nefrologie și obstetrică și, în mod ideal, o astfel de planificare ar trebui să fie luată în considerare înainte de sarcină.

Recomandare de cercetare

- Studii suplimentare privind efectele specifice ale fiecărei boli glomerulare asupra evoluției materne și fetale

1.16 Costuri de tratament și aspecte conexe

Aceste ghiduri au fost elaborate cu scopul de a oferi recomandări de tratament bazate pe dovezi pentru bolile glomerulare, care pot fi utilizate de medicii din întreaga lume. Cele mai multe dintre medicamentele recomandate sunt disponibile la un preț redus în multe părți ale lumii. Acestea includ comprimate de prednison, azatioprină și ciclofosfamidă. Monitorizarea (ex. prin controale regulate ale hemoleucogramei) este, de asemenea, ieftină și disponibilă pe scară largă.

Costul anumitor medicamente (ex. ICN, micofenolat, rituximab, Acthar® gel și eculizumab) rămâne ridicat, dar dezvoltarea și comercializarea de medicamente generice și biosimilare reduce rapid costurile în prezent. Cu toate acestea, trebuie acordată atenție pentru a se asigura că variațiile de biodisponibilitate ale acestor medicamente generice mai puțin scumpe nu compromit eficacitatea sau siguranța.

Plasmaferiza rămâne indisponibilă în unele părți ale lumii, legat nu numai de costul ridicat și de disponibilitatea limitată a fluidelor de înlocuire (inclusiv albumina umană și plasma proaspătă congelată), dar și de cheltuieli cu echipamentele și personalul.

Unele tratamente propuse ca potențiale terapii de „salvare” în acest ghid (ex. rituximab) rămân prohibitiv de scumpe în majoritatea părților lumii și, ca atare, sunt o altă mărturie a necesității urgente de a dezvolta studii care să ofere dovezi solide ale eficacității acestor terapii. Incertitudinea cu privire la valoarea unor astfel de medicamente cu costuri ridicate ar fi de asemenea atenuată dacă ar exista registre naționale sau internaționale care să colecteze date observaționale complete privind utilizarea acestora; din păcate, nu există un astfel de registru. Cercetarea în acest domeniu a început, însă datele sunt încă puține.

Abordare clinică 1.16.1: Pacienților cu boală glomerulară ar trebui să li se propună participarea într-un registru al bolii și în studii clinice, ori de câte ori acestea sunt disponibile.

Recomandare de cercetare

- Analize suplimentare ale rentabilității medicamentelor, inclusiv biosimilare, în bolile glomerulare

1.17 Obiectivele tratamentului bolii glomerulare

Obiectivele generale ale tratamentului bolii glomerulare sunt:

1. Asigurarea remisiunii de durată a manifestărilor clinice ale bolii glomerulare. O remisiune completă este dezirabilă, dar o remisiune parțială poate fi suficientă în multe cazuri. Pentru acele boli care au tendința de a recădea, scopul este de a reduce frecvența și severitatea recăderilor în cea mai mare măsură posibilă. Alegerea tratamentului ar trebui să se facă ținând cont de riscurile de insuficiență renală și complicații extrarenale, dar și de estimări, atât ale eficacității probabile cât și ale inutilității.

2. Să asigure beneficiile de mai sus în moduri care să evite sau să reducă riscul de a dezvolta evenimente adverse legate de tratament, în special cele care pot pune viața în pericol sau cele care pot afecta negativ calitatea vieții pacientului.

3. Administrarea terapiei în moduri care să crească la maxim confortul pacientului și calitatea vieții.

1.18 GN post-transplant

Practic, toate variantele histologice discutate în acest ghid (cu posibila excepție a GLM) pot recidiva după transplant. Boala recurentă este recunoscută ca a doua sau a treia cea mai frecventă cauză de eșec al transplantului renal. Trebuie făcute încercări de a evalua riscul de recurență a bolii înainte de transplant, deoarece acesta ar putea influența alegerea donatorului și managementul post-transplant. Câteva situații ar putea justifica evitarea transplanturilor de la donatori vii din cauza unui risc extrem de ridicat de recidivă (a se vedea capitolele specifice bolilor). În prezent, nu există strategii dovedite pentru prevenirea recidivelor bolii glomerulare la pacienții cu transplant renal. În ciuda ratei ridicate de boală recurentă, supraviețuirea greței pe termen lung este încă foarte bună în majoritatea cazurilor, iar transplantul rămâne cea mai bună opțiune de tratament pentru pacienții cu insuficiență renală secundară bolii glomerulare. Acolo unde există recomandări specifice, în variante particulare ale bolii glomerulare care se referă la managementul înainte de transplant, acestea sunt discutate în capitolul respectiv.

Bibliografie

1. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM și Society, Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol.* 2004, Vol. 17, 12, pg. 1555-63.
2. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988, Vol. 8, 2, pg. 85-9.
3. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016, Vol. 11, 2, pg. 354-62.
4. Rovin BH, Parikh SV, Alvarado A. The kidney biopsy in lupus nephritis: is it still relevant? *Rheum Dis Clin North Am.* 2014, Vol. 40, 3, pg. 537-52, ix.
5. RJ, Glasscock. Evaluation of proteinuria redux. *Kidney Int.* 2016, Vol. 90, 5, pg. 938-940.
6. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, Chodick G, Collins AJ, Djurdjev O, Elley CR, Evans M, Garg AX, Hallan SI, Inker LA, Ito S, Jee SH, Kovesdy CP, Kronenberg F, Heerspink HJ, Marks A, Nadkarni GN, et al și Consortium, CKD Prognosis. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016, Vol. 315, 2, pg. 164-74.
7. Weaver RG, James MT, Ravani P, Weaver CGW, Lamb EJ, Tonelli M, Manns BJ, Quinn RR, Jun M, Hemmelgarn BR. Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements. *J Am Soc Nephrol.* 2020, Vol. 31, 3, pg. 591-601.
8. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromeresol green- and bromeresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001, Vol. 16, 9, pg. 1925-9.
9. Diao JA, Wu GJ, Taylor HA, Tucker JK, Powe NR, Kohane IS, Manrai AK. Clinical Implications of Removing Race From Estimates of Kidney Function. *JAMA.* 2021, Vol. 325, 2, pg. 184-186.
10. Stevens PE, Levin A și Members, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013, Vol. 158, 11, pg. 825-30.
11. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1990, Vol. 16, 3, pg. 224-35.
12. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, Daina E, Remuzzi G. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 1995, Vol. 6, 2, pg. 257-63.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976, Vol. 16, 1, pg. 31-41.
14. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006, Vol. 354, 23, pg. 2473-83.
15. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008, Vol. 51, 3, pg. 395-406.
16. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009, Vol. 20, 3, pg. 629-37.
17. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glasscock RJ, De Souza V, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Mariat C, Flamant M, Ebert N. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin

C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017, Vol. 32, 3, pg. 497-507.

18. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005, Vol. 20, 4, pg. 707-11.

19. Zhai JL, Ge N, Zhen Y, Zhao Q, Liu C. Corticosteroids Significantly Increase Serum Cystatin C Concentration without Affecting Renal Function in Symptomatic Heart Failure. *Clin Lab*. 2016, Vol. 62, (1-2), pg. 203-7.

20. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988, Vol. 39, pg. 465-90.

21. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleyman TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015, Vol. 22, 3, pg. 179-84.

22. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010, Vol. 56, 19, pg. 1527-34.

23. Stæhr M, Buhl KB, Andersen RF, Svenningsen P, Nielsen F, Hinrichs GR, Bistrup C, Jensen BL. Aberrant glomerular filtration of urokinase-type plasminogen activator in nephrotic syndrome leads to amiloride-sensitive plasminogen activation in urine. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015, Vol. 309, 3, pg. F235-41.

24. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. *Cells*. 2015, Vol. 4, 4, pg. 622-30.

25. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2014, Vol. 15, 5, pg. 605-21.

26. Ho JJ, Adnan AS, Kueh YC, Ambak NJ, Van Rostenberghe H, Jummaat F. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, Vol. 7, 7, p. CD009692.

27. Investigators, ONTARGET și Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008, Vol. 358, 15, pg. 1547-59.

28. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, Guarino P, Fried LF și Group, VA NEPHRON-D Study. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015, Vol. 10, 12, pg. 2159-69.

29. Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017, Vol. 26, 1, pg. 50-55.

30. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, HParving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA și Investigators, ALTITUDE. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012, Vol. 367, 23.

31. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. și Collaboration, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019, Vol. 7, 2.

32. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, Chan TM, Hou FF, Lewis JB, Locatelli F, Praga M, Schena FP, Levey AS, Inker LA și Collaboration, Chronic Kidney Disease Epidemiology. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019, Vol. 7, 2.

33. Thompson A, Carroll K, A Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, W Major R, I Schimpf J, Barratt J, Cattran DC, S Gillespie B, Kausz A, W Mercer A, Reich HN, H Rovin B, West M, Nachman PH. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019, Vol. 14, 3.

34. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017, Vol. 14, 1.

35. ND, Vaziri. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016, Vol. 90, 1.

36. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 12.

37. AW, Morris. Nephrotic syndrome: PCSK9: a target for hypercholesterolaemia in nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016, Vol. 12, 9.

38. Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother*. 2013, Vol. 47, 5.

39. Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, McHugh T, Magee C, Conlon PJ, O'Seaghda CM. Direct-Acting Oral Anticoagulants as Prophylaxis Against Thromboembolism in the Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018, Vol. 3, 4.

40. Makani A, Saba S, Jain SK, Bhonsale A, Sharbaugh MS, Thoma F, Wang Y, Marroquin OC, Lee JS, Estes NAM, Mulukutla SR. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019, Vol. 73, 9.

41. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016, Vol. 89, 5.
42. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.* 2018, Vol. 379, 5.
43. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2012, Vol. 25, 4.
44. Carter SA, Lightstone L, Cattran D, Bagga A, Barbour SJ, Barratt J, et al. S-Initiative, SONG-GD. Standardized Outcomes in Nephrology-Glomerular Disease (SONG-GD): establishing a core outcome set for trials in patients with glomerular disease. *Kidney Int.* 2019, Vol. 95, 6.
45. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020, Vol. 75, 1.
46. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, Chang AR, Inker LA, Kenealy T, Kovesdy CP, Lee BJ, Levin A, Naimark D, Pena MJ, Schold JD, Shalev V, Wetzels JFM, Woodward M, Gansevoort RT, Levey AS, Coresh J. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol.* 2019, Vol. 30, 9.
47. Greene T, Ying J, Vonesh EF, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Herrick JS, Imai E, Jafar TH, Maes BD, Perrone RD, Del Vecchio L, Wetzels JFM, Heerspink HJL, Inker LA. Performance of GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Statistical Simulation. *J Am Soc Nephrol.* 2019, Vol. 30, 9.
48. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019, Vol. 380, 2.
49. Hamidi H, Kretzler M. Systems biology approaches to identify disease mechanisms and facilitate targeted therapy in the management of glomerular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018, Vol. 27, 6.
50. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Trachtman H, Awad M, Wadhvani S, Altintas MM, Wei C, Hotton AL, French AL, Sperling LS, Lerakis S, Quyyumi AA, Reiser J. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2015, Vol. 373, 20.
51. Siwy J, Mischak H, Zürlig P. Proteomics and personalized medicine: a focus on kidney disease. *Expert Rev Proteomics.* 2019, Vol. 16, 9.
52. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol.* 2019, Vol. 32, 6.
53. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol.* 2010, Vol. 29, pg. 247-269.
54. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril.* 2012, Vol. 98, pg. 1266-1270 e 1261.
55. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol.* 2019, Vol. 32, pg. 851-870.
56. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016, Vol. 176, pg. 238-246.
57. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016, Vol. 27, pg. 3153-3163.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017, Vol. 7, pg. 1-59.
59. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int.* 1994, Vol. 45, p. 1446-1456.
60. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002, Vol. 61, pg. 1801-1805.
61. Blom K, Odutayo A, Bramham K, et al. Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017, Vol. 12, pg. 1862-1872.
62. Wiles K, Lightstone L. Glomerular disease in women. *Kidney Int Rep.* 2018, Vol. 3, pg. 258-270.
63. Oliverio AL, Zee J, Mariani LH, et al. Renal complications in pregnancy preceding glomerulonephropathy diagnosis. *Kidney Int Rep.* 2019, Vol. 4, pg. 159-162.
64. J., Trussell. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011, Vol. 83, pg. 397-404.

65. Davison JM, Katz AI, Lindheimer MD. Kidney disease and pregnancy: obstetric outcome and long-term renal prognosis. *Clin Perinatol*. 1985, Vol. 12, pg. 497-519.
66. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, et al. Chronic kidney disease and pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1986, Vol. 15, pg. 103-141.
67. Lindheimer MD, Katz AI. Gestation in women with kidney disease: prognosis and management. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1994, Vol. 8, pg. 387-404.
68. Park S, Lee SM, Park JS, et al. Midterm eGFR and adverse pregnancy outcomes: the clinical significance of gestational hyperfiltration. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017, Vol. 12, pg. 1048-1056.
69. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 2015, Vol. 35, pg. 487-499.
70. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, et al. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun*. 2017, Vol. 79, pg. 91-98.
71. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010, Vol. 5, pg. 2060-2068.
72. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015, Vol. 163, pg. 153-163.
73. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016, Vol. 74, pg. 6-12.
74. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2005, Vol. 28, pg. 1988-1994.
75. Ahmed SB, Kang AK, Burns KD, et al. Effects of oral contraceptive use on the renal and systemic vascular response to angiotensin II infusion. *J Am Soc Nephrol*. 2004, Vol. 15, pg. 780-786.
76. Kang AK, Duncan JA, Cattran DC, et al. Effect of oral contraceptives on the renin angiotensin system and renal function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001, Vol. 280, pg. R807-R813.
77. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012, Vol. 366, pg. 2257-2266.

CAPITOLUL 2: NEFROPATIA IgA (NIgA)/VASCULITA IgA (VIgA) NEFROPATIA IgA

Nefropatia IgA (NIgA) este cea mai frecventă glomerulopatie primitivă la nivel global și o cauză importantă de boală cronică de rinichi. Adeseori, NIgA este asimptomatică și are o evoluție lentă, aproximativ 25-30 % dintre pacienți evoluând către stadiul final de boală cronică de rinichi în 20-25 de ani de la diagnostic. Spre deosebire de majoritatea bolilor glomerulare incluse în acest ghid, managementul NIgA se concentrează asupra strategiilor care nu includ imunosupresie, așa numitul tratament suportiv, pentru a încetini rata de progresie a bolii. Acesta include control riguros al TA, inhibare adecvată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, și modificări în stilul de viață, care includ scăderea ponderală, oprirea fumatului, și restricții ale aportului de sodiu din dietă (Vezi Capitolul 1).

Deși NIgA este caracterizată printr-un singur criteriu histopatologic al dominanței sau co-domanței depozitelor de IgA pe biopsia renală, astăzi este bine cunoscut faptul că această „boală” prezintă o heterogenicitate marcată în ceea ce privește caracteristicile sale clinice și patologice. Există dovezi că epidemiologia, prezentarea clinică, progresia bolii, și prognosticul pe termen lung în NIgA diferă în funcție de grupul etnic. NIgA are o prevalență mai mare și progresează către necesitatea TSFR mai des în populațiile de origine în Asia de est, apoi la caucazieni, și este relativ rară la cei de origine africană.

Acest Capitol face recomandări de tratament pentru adulții cu NIgA și prezintă o abordare clinică pentru cum să fie aplicate aceste recomandări la copiii între 1-18 ani. Unde este posibil, am evidențiat posibile diferențe rasiale în ceea ce privește scheme de tratament particulare.

Vasculita IgA (purpura Henoch-Schönlein) este abordată la finalul acestui capitol.

2.1 Diagnostic

Abordare clinică 2.1.1: De avut în vedere pentru diagnosticul de nefropatiei IgA (NIgA):

- NIgA poate fi diagnosticată doar prin biopsie renală.
- Determină scorul MEST-C (hipercelularitate mezangială [M] și hipercelularitate endocapilară [E], scleroză segmentară [S], fibroză interstițială/atrofie tubulară [T], și semilune [C] în concordanță cu Clasificarea Oxford revizuită (Bartosik et al., 2001).
- Nu există biomarker serologic sau urinar cu rol diagnostic validat pentru NIgA.
- Toți pacienții trebuie investigați pentru cauze secundare de NIgA.

2.2 Prognostic

Diverse scoruri de risc au fost dezvoltate pentru a asista în evaluarea prognosticului renal în NIgA. Sisteme mai vechi de prognosticare au inclus o varietate de scheme de clasificare patologică în cohorte uniforme rasial și din aceeași locație geografică (Bartosik et al., 2001; Berthoux et al., 2011; Goto et al., 2009; Pesce et al., 2016; Wakai et al., 2006; J. Xie et al., 2012). Mai recent, scorul standardizat MEST-C a fost încorporat în dezvoltarea scorurilor de risc (Tanaka et al., 2013) și în cadrul programelor de învățare computerizate utilizate pentru a selecta variabilele predictoare (Chen et al., 2019). Cel mai mare studiu efectuat până la acest moment a dezvoltat un scor prognostic pe o cohortă multi-națională și multi-rasială, care a inclus o populație de derivare și una de validare, incluzând peste 4000 de subiecți (Barbour et al., 2019). Scorul de prognostic pentru evaluare riscului la 5 ani de scădere a RFGc cu mai mult de 50% sau progresia către necesar de TSFR încorporează scorul histologic MEST-C și variabilele clinice măsurate la momentul biopsiei renale. Acest algoritm este disponibil sub forma unui calculator online pentru a asista în discuțiile cu pacienții în ceea ce privește evaluarea prognosticului renal. Pentru viitor se va determina dacă datele clinice înregistrate la distanță de momentul biopsiei pot fi utilizate într-o manieră asemănătoare. De asemenea, acest algoritm nu poate fi utilizat pentru a stabili indicația de tratament. Cu toate acestea, pe viitor putem lua în considerare utilizarea acestei unelte pentru a planifica și analiza studiile clinice. Variabilele din acest algoritm de predicție sunt enumerate în [Figura 20](#).

Abordare clinică 2.2.1: De luat în considerare pentru evaluarea prognosticului în NIgA primitivă:

- Datele clinice și histologice de la momentul biopsiei pot fi utilizate pentru stratificarea riscului de progresie al pacienților.
- „The International IgAN Prediction Tool” este o resursă valoroasă pentru a cuantifica riscul de progresie.
 - [Calcularea prin QxMD \(de inserat link\)](#)
- „The International IgAN Prediction Tool” încorporează datele clinice de la momentul biopsiei și nu poate fi folosită pentru a determina impactul probabil al vreunui regim de tratament.
- Nu există biomarker serologic sau urinar cu rol prognostic pentru NIgA cu excepția RFGc și proteinuriei.

2.3 Tratament

Abordare clinică 2.3.1: De luat în considerare pentru tratamentul tuturor pacienților cu NIGa care nu prezintă o forma particulară de NIGa primitivă:

- **Tratamentul suportiv optimizat ar trebui să fie ținuta primară a managementului. Evaluarea riscului cardiovascular și inițierea măsurilor adecvate unde este necesar.**
- **Acordă sfaturi despre stilul de viață, care să includă informații despre restricția aportului de sodiu alimentar, renunțarea la fumat, controlul greutateii și exerciții fizice, acolo unde este adecvat.**
- **Pe lângă restricția aportului de sodiu alimentar, nu există alte măsuri dietetice care să fi influențat prognosticul în NIGa.**
- **Formele particulare de NIGa: Depunerea de IgA cu glomerulopatie cu leziuni minime (GLM), NIGa cu insuficiență renală acută (IRA), și NIGa cu evoluție rapid progresivă (GNRP) pot necesita tratament specific urgent.**

RFG estimat la biopsieml/min/1.73 m ²
Tensiune arterială sistolică la biopsiemm Hg
Tensiune arterială diastolică la biopsiemm Hg
Proteinurie la biopsieg/zi
Vârsta la biopsieani
Rasă Caucasiană Chineză Japoneză Alta
Utilizarea inhibitorilor ECA sau BRA la momentul biopsiei Nu Da
MEST scor-M 0 1
MEST scor-E 0 1
MEST scor-S 0 1
MEST scor-T 0 1 2
Utilizare imunosupresie la moment biopsie sau anterior Nu Da

Figura 20: Datele incluse în „The International IgAN Prediction Tool”. Utilizând datele clinice și histologice la momentul biopsiei, utilizatorii pot determina riscul pentru un declin de peste 50 % a RFGe sau necesității TSFR la intervale de date selecționate. Acest algoritm nu este validat pentru a fi utilizat folosind date obținute la distanță de momentul biopsiei. IECA, enzima de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorului de angiotensină II; RFG, rată de filtrare glomerulară; MEST, hiper celularitate mezangială (M) și hiper celularitate endocapilară (E), scleroză segmentară (S), fibroză interstițială/atrofie tubulară (T).

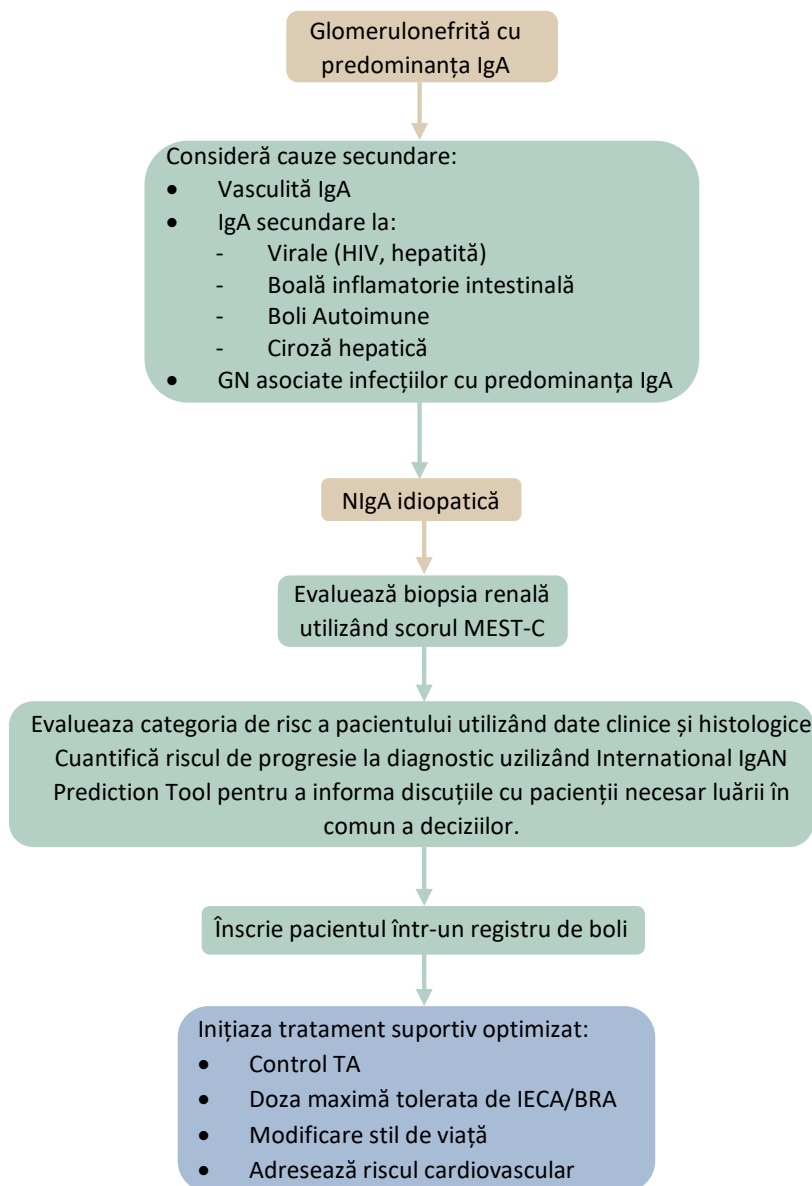
Abordare clinică 2.3.1: Algoritm pentru evaluarea și managementul inițial al pacientului cu NIgA (Figura 21)

Figura 21: Evaluarea și managementul inițial la pacientul cu NIgA. IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorului de angiotensină II; TA, tensiune arterială; GN, glomerulonefrită; HIV, virusul imunodeficienței umane; NIgA, nefropatia cu imunoglobulina A; MEST-C, hiper celularitate mezangială (M) și hiper celularitate endocapilară (E), scleroză segmentară (S), fibroză interstițială/atrofie tubulară (T), și semilune (C).

Recomandare 2.3.1: Recomandăm ca toți pacienții să aibă tensiunea arterială controlată, vezi Capitolul 1. Dacă pacientul are proteinurie peste 0.5 g/zi, recomandăm ca terapia inițială să fie cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanți ai receptorului de angiotensină II (BRA) (1B).

Această recomandare se bazează pe dovezi extensive care arată faptul că hipertensiunea și proteinuria sunt factori de risc majori pentru progresia BCR și că tratamentul hipertensiunii și reducerea proteinuriei reduc riscul de progresie către necesar de TSFR. Datele specifice în NIgA, deși nu sunt extensive, sunt consistente cu aceste observații. Nu există studii care să arate că blocarea dublă cu IECA și BRA este superioară blocării cu un singur agent în NIgA. O analiză post-hoc al studiului STOP-IgAN a demonstrat că blocarea dublă nu aduce beneficii adiționale (Lennartz et al., 2020). Conform opiniei acestui grup de lucru, această recomandare este justificată având în vedere beneficiile consistente ale tratamentului hipertensiunii și proteinuriei observate în întregul spectru al bolilor renale, riscul în general scăzut al tratamentului antihipertensiv și antiproteinuric, și lipsa unor contraargumente pentru alte recomandări specifice pentru NIgA.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Controlul TA și reducerea proteinuriei încetinesc progresia BCR și reduc riscul CV în populația generală cu BCR (Jafar et al., 2003; X. Xie, Atkins, et al., 2016). Beneficiile tratamentului depășesc substanțial riscurile potențiale (de ex. hipotensiunea ortostatică și efectele adverse ale medicației). Nu există dovezi cum că beneficiile și riscurile sunt diferite pentru pacienții cu BCR asociată NIGa, și există dovezi cum că ar fi similare.

Calitatea dovezilor. Informații de calitate superioară susțin beneficiile controlului TA și reducerii proteinuriei pentru încetinirea progresiei BCR la toate populațiile cu BCR (X. Xie, Liu, et al., 2016). Datele specifice NIGa sunt limitate, dar nu există un motiv a priori pentru a suspecta faptul că dovezile extensive nu pot fi generalizate și la pacienții cu NIGa.

Calitatea dovezilor pentru populația cu NIGa este intermediară datorită dependenței pe dovezi indirecte din studii generale ce implică pacienți cu BCR. De asemenea, numărul redus de TCR care au evaluat medicația antihipertensivă la pacienții cu NIGa au raportat rareori obiective principale de tipul mortalitate de orice cauză, TSFR, sau remisiunea completă. Pentru alte tipuri de obiective, dovezile sunt de calitate intermediară datorită limitărilor studiilor (lipsa secretizării alocării, randomizare inadecvată și evaluarea inadecvată a evenimentelor clinice) sau impreciziei [un singur studiu sau puține evenimente; Tabel Suplimentar S4 (Coppo et al., 2014; Li et al., 2006; Nakamura et al., 2000; Reid et al., 2011) și tabel Suplimentar S5 (Horita et al., n.d.; Nakamura et al., 2000; Praga, 2003; Reid et al., 2011; Shi et al., 2002; Woo et al., 2000)].

Valori și preferințe. Grupul de lucru a considerat că majoritatea pacienților ar atribui o valoare ridicată beneficiilor potențiale ale tratamentului antihipertensiv și antiproteinuric comparativ cu potențialele riscuri asociate tratamentului.

Utilizarea resurselor și costuri. Conform bazei de date a „Global Health Observatory” (WHO), IECA (și BCC) sunt disponibili, dar nu uniform, în regiunile cu prevalență crescută a NIGa. Există o variabilitate mult mai mare în ceea ce privește abordarea holistică care să se adreseze și modificărilor în stilul de viață, care să includă oprirea fumatului, scăderea ponderală/modificarea dietei, și stabilirea de programe de exercițiu fizic pentru controlul hipertensiunii, atât între regiuni cât și în cadrul diferitelor țări.

Observații pentru implementare. Controlul TA implică inițial modificări ale stilului de viață urmat de medicație la cei ce prezintă hipertensiune persistentă (Vezi Capitolul 1). Pacienților ar trebui să li se ofere acces la programe care să asiste în scăderea ponderală, implementarea modificărilor în dietă, și programe de exerciții fizice, acolo unde este adecvat, ca parte din abordarea holistică a controlului TA. Țintele pentru controlul TA în NIGa nu diferă de cele stabilite în Capitolul 1. În mod particular, nu există dovezi care să sugereze că ținta TA ar trebui să fie diferită între bărbați și femei sau între cei de rase diferite.

Motivare

Spre deosebire de alte boli glomerulare, care pot fi asociate cu recăderi ale bolii, episoade de SN, sau IRA, NIGa este o boală lent progresivă. În NIGa, strategiile de control ale TA și minimizare a proteinuriei sunt privite actual ca fiind în prim-plan în asociere cu încercările de a trata mecanismul patogenic al bolii de bază utilizând medicație cu efect imunosupresor (Rauen et al., 2015).

Studii epidemiologice din America de Nord, Asia, și Europa pe cohorte mari cu NIGa identifică hipertensiunea și proteinuria ca factori de risc independenți pentru progresia NIGa (Coppo et al., 2014; Le et al., 2012; Reich et al., 2007). În studiul efectuat de Le et al., care a evaluat evoluția a 1155 de pacienți, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea renală la 10 ani la pacienții cu proteinurie susținută de 0.5-1 g/zi comparativ cu >1 g/zi, cu supraviețuire la 10 ani fără TSFR de 94 % (95 % CI: 90-98 %), și la 20 ani fără TSFR de 89 % (95 % CI: 82%-96%) (Le et al., 2012). Într-un TCR care a inclus 49 de pacienți cu NIGa, obținerea unei TA medii de 129/70 mm Hg a stabilizat RFGc timp de 3 ani, iar la pacienții la care s-a obținut o TA medie de 136/76 mm Hg s-a evidențiat un declin al RFGc de 13 ml/min în decursul a 3 ani (Kanno et al., 2000). Datele retrospective din registre mari arată că pacienții cu NIGa tratați cu un IECA pentru controlul TA au avut un declin mai lent al funcției renale comparativ cu pacienți similari care nu au fost tratați cu IECA* sau BRA (Reich et al., 2007). Un TCR care a inclus 44 de pacienți cu NIGa a demonstrat beneficiul IECA (enalapril) în ceea ce privește progresia bolii renale (supraviețuire renală mai bună și reducerea proteinuriei), comparativ cu același control al TA obținut cu alți agenți (nifedipină, amlodipină, atenolol, diuretice și doxazosin) (Praga, 2003). Un SCR care a inclus 109 pacienți asiatici cu NIGa a evidențiat o reducere semnificativ mai mare a proteinuriei și o ameliorare a ratei de declin a funcției renale cu un BRA (valsartan) în comparație cu placebo (Li et al., 2006).

Nu există date din TCR care să ateste eficacitatea sau siguranța blocării duble utilizând un IECA și BRA în NIGa. O analiză *post hoc* ale studiului STOP-IgAN nu a demonstrat vreun beneficiu suplimentar cu blocarea dublă (Lennartz et al., 2020).

Recomandare 2.3.2: Recomandăm ca toți pacienții cu proteinurie peste 0.5 g/zi, indiferent dacă au sau nu hipertensiune, să fie tratați cu IECA sau cu BRA (1B).

Această recomandare se bazează pe dovezi extensive care arată faptul că în toate nefropatiile glomerulare proteinurice, inclusive în NIGa, nivelurile înalte ale proteinuriei sunt asociate cu prognostic renal nefavorabil și că reducerea proteinuriei, independent de controlul TA, se asociază cu un prognostic renal favorabil. Nu există studii care să arate că blocarea dublă cu un IECA sau BRA este superioară blocadei cu un singur agent în NIGa. O analiză post hoc a studiului STOP-IgAN a demonstrat că nu există beneficii adiționale ale blocării duble (Lennartz et al., 2020). Conform acestui grup de lucru, această recomandare este justificată având în vedere beneficiile importante ale reducerii proteinuriei observate în întregul spectru al bolilor renale, riscul în general scăzut al tratamentului antiproteinuric, și lipsa unor contraargumente pentru alte recomandări specifice pentru NIGa.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Reducerea proteinuriei scade rata progresiei BCR și reduce riscul CV (Ruggenti et al., 1999; X. Xie, Atkins, et al., 2016). Pentru alte boli renale, beneficiile tratamentului depășesc semnificativ riscurile potențiale (d.e., hipotensiunea ortostatică și efectele adverse ale medicamentelor). Nu există dovezi care să ateste că beneficiile și riscurile ar fi diferite în mod specific la pacienții cu NIGa, existând în schimb anumite dovezi ar fi similare. La pacienții normotensivi, blocarea SRAA ar trebui inițiată cu prudență, și oferim o potențială

abordare în secțiunea *Observații pentru implementare*.

Calitatea dovezilor. Dovezile pentru efectul nefroprotector al reducerii proteinuriei la pacienții normotensivi sunt mai slabe decât dovezile care susțin tratamentul hipertensiunii. Cu toate acestea, o meta-analiză la nivel de pacient efectuată de către Inker *et al.* a inclus studii cu variații importante în ceea ce privește ținta TA și valorile obținute, și în cadrul tuturor acestor studii, reducerea proteinuriei s-a asociat cu un prognostic clinic mai bun independent de modificările TA obținute (Inker *et al.*, 2016). Această analiză a fost actualizată cu rezultatele din studiile TESTING și STOP-IgAN și au confirmat observațiile inițiale ale meta-analizei lui Inker *et al.* (Thompson *et al.*, 2019).

Dovezile din cadrul meta-analizei la nivel de pacient sunt indirecte, deoarece sunt limitate ca număr studiile care au comparat inhibarea SRAA cu alt tip de tratament la pacienții cu NIgA fără hipertensiune și proteinurie >0.5 g/zi. Cu toate acestea, 3 studii care includ această de populație de pacienți au raportat dovezi de calitate intermediară în ceea ce privesc evenimentele urmărite de tipul proteinuriei și CICr (limitele studiilor randomizarea și evaluarea evenimentelor inadecvată) și dovezi de calitate slabă în ceea ce privește evenimentul renal de tipul dublării CrS [datorită unor imprecizii foarte serioase; **Tabel Suplimentar S5** (Horita *et al.*, n.d.; Nakamura *et al.*, 2000; Praga, 2003; Reid *et al.*, 2011; Shi *et al.*, 2002; Woo *et al.*, 2000)].

Valori și preferințe. Grupul de lucru a apreciat că majoritatea pacienților ar atribui o importanță crescută beneficiilor potențiale ale tratamentului antiproteinuric comparativ cu potențialele riscuri asociate tratamentului. Cu toate acestea, pacienții tineri cu valori scăzute/normale ale TA pot atribui o importanță mai scăzută beneficiilor blocării SRAA din cauza riscului hipotensiunii ortostatice.

Utilizarea resurselor și costuri. Conform bazei de date a „Global Health Observatory” (WHO), IECA sunt disponibili aproape universal, dar nu uniform, în regiunile cu prevalență crescută a NIgA (The Selection and Use of Essential Medicines Report of the WHO Expert Committee, 2017). Trebuie avut în vedere, totuși, că în unele țări, utilizarea blocării SRAA la pacienții care sunt normotensivi dar care prezintă proteinurie importantă este implementată pe scară largă, dar nu este decontată întotdeauna de serviciile de sănătate.

Observații pentru implementare. Când se inițiază blocarea SRAA la pacienții care sunt normotensivi, este necesară inițierea terapiei cu doze mici, și creșterea treptată a dozelor astfel încât pacienții să aibă doze maxim tolerate de IECA sau BRA care să permită reducerea maximală a proteinuriei cu minimizarea efectelor adverse, în particular hipotensiunea ortostatică. Doza maxim tolerată va fi de obicei mai mică decât doza maximă recomandată pentru un anumit teritoriu.

Motivare

Severitatea proteinuriei s-a dovedit în mod constant ca fiind un factor de risc independent pentru progresia NIgA în studii din America de Nord, Europa și Asia (Coppo *et al.*, 2014; Le *et al.*, 2012; Reich *et al.*, 2007). În studiul efectuat de Le *et al.*, care a evaluat 1155 de pacienți cu NIgA, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea renală la 10 ani în rândul pacienților cu proteinurie susținută de 0.5-1 g/zi comparativ cu >1 g/zi, cu supraviețuire la 10 ani fără TSFR de 94 % (95 % CI: 90-98 %), și la 20 ani fără TSFR de 89 % (95 % CI: 82%-96%) (Le *et al.*, 2012). O meta-analiză a 8 studii clinice care au inclus 886 pacienți a evaluat efectul antiproteinuric al BRA la pacienții normotensivi cu proteinurie. Comparativ cu grupul control, utilizarea BRA a fost asociată cu o reducere semnificativă a albuminuriei la pacienții cu diabet și albuminurie moderat crescută, și la pacienții cu nefropatii proteinurice fără diabet. Efectul a fost observat atât în populațiile vestice cât și în cele asiatice (Geng *et al.*, 2014). În această meta-analiză a fost cuprins un studiu care a inclus 32 de pacienți normotensivi cu NIgA, cu vârstă între 18-54 ani, proteinurie (1-3 g/zi) și funcție renală normală (CICr > 80 ml/min) care au fost randomizați în 4 grupuri de tratament (Verapamil 120 mg/zi; trandolapril 2 mg/zi; candesartan cilexetil 8 mg/zi; și placebo) (Nakamura *et al.*, 2000). Răspunsul antiproteinuric în grupurile cu trandolapril și candesartan cilexetil au fost similare (-38 % vs. -40 %) și semnificativ mai bune decât cel în grupul cu verapamil ($P < 0.01$). Într-o meta-analiză ce a inclus 830 de pacienți din 11 TCR, reducerea proteinuriei s-a asociat cu scăderea riscului pentru evenimente renale de tipul dublarea creatininei serice, TSFR, sau deces în NIgA, cu un efect constant în aceste studii (Inker *et al.*, 2016). Acest efect a fost independent de prezența sau absența hipertensiunii. Nu există date din TCR care să ateste eficacitatea sau siguranța blocării duale utilizând un IECA și BRA în NIgA. O analiză *post hoc* a studiului STOP-IgAN nu a demonstrat vreun beneficiu suplimentar cu blocarea duală (Lennartz *et al.*, 2020).

Cu toate acestea, nu este clar, dacă blocarea SRAA ar determina un prognostic mai bun în NIgA la pacienții cu albuminurie moderat crescută (30-300 mg/zi) și TA normală, având în vedere absența TCR care să adreseze această întrebare.

2.3.1 Pacienții cu NIgA care prezintă risc înalt de progresie a BCR în pofida tratamentului suportiv maximal

Acești pacienți sunt definiți ca fiind cei cu proteinurie persistență >1 g/zi în pofida tratamentului cu o doză maxim tolerată sau permisă de blocant al SRAA pentru o perioadă de minim 3 luni și cu TA în ținta recomandată așa cum este definită în Capitolul 1, pentru minim 3 luni. Forme particulare ale NIgA pot necesita tratament specific instituit rapid.

Abordare clinică 2.3.1.1: De luat în considerare pentru tratamentul pacienților cu NIgA care prezintă risc înalt de progresie în pofida tratamentului suportiv maximal.

- **Riscul înalt de progresie în NIgA este definit în mod curent ca fiind persistența proteinuriei >0.75-1 g/zi în pofida a ≥ 90 de zile de tratament suportiv optimizat.**
- **Medicația imunosupresoare trebuie luată în considerare doar la pacienții cu NIgA care rămân cu risc înalt de progresie în pofida tratamentului suportiv maximal (Pacienții înrolați în singurul studiu randomizat controlat pe scara largă [TCR] care sugerează beneficiul imunosupresiei au avut o proteinurie medie de 2.4 g/zi).**
- **Având în vedere incertitudinea actuală în ceea ce privește siguranța și eficacitatea opțiunilor de imunosupresie disponibile, tuturor pacienților care prezintă un risc înalt de progresie a NIgA în pofida tratamentului suportiv maximal ar trebui să li se ofere oportunitatea de a participa într-un studiu clinic.**

- La toți pacienții la care se ia în considerare utilizarea imunosupresiei, o discuție detaliată despre riscurile și beneficiile fiecărui medicament trebuie avută cu pacientul cu informarea acestuia asupra riscului crescut de apariție a efectelor adverse asociate tratamentului la pacienții cu RFGe <50 ml/min pe 1.73 m².
- Nu există suficiente dovezi pentru a susține utilizarea scorului MEST-C conform Clasificării Oxford în vederea stabilirii indicației sau a necesității inițierii tratamentului imunosupresor în NlGA.
- Nu există dovezi suficiente pentru stabilirea indicației de tratament în funcție de prezența și numărul de semilune pe biopsia renală.
- „The International IgAN Prediction Tool” nu poate fi utilizat pentru a determina impactul probabil al vreunui regim de tratament.
- Evaluarea în dinamică a riscului pacienților trebuie efectuată periodic, deoarece deciziile în ceea ce privește imunosupresia se pot modifica.

Multiple studii observaționale au demonstrat că proteinuria susținută este cel mai puternic predictor al prognosticului renal pe termen lung. Indiferent de natura intervenției, reducerea proteinuriei în studiile observaționale este de asemenea asociată independent cu îmbunătățirea prognosticului renal. O analiză recentă ce a inclus multiple TCR confirmă asocierea între efectul tratamentului asupra proteinuriei și efectul tratamentului asupra supraviețuirii renale (eveniment compus din timpul până la dublarea CrS, TSFR, sau deces) (Thompson et al., 2019), stabilind astfel reducerea proteinuriei ca marker surogat al unui prognostic îmbunătățit în NlGA. Astfel, reducerea proteinuriei <1 g/zi este o țintă rezonabilă pentru intervențiile utilizate la pacienții cu NlGA care rămân cu risc înalt de progresie a BRC în pofida tratamentului suportiv maximal.

Abordare Clinică 2.3.1.2: Reducerea proteinuriei sub 1 g/zi este un marker surogat al unui prognostic renal îmbunătățit în NlGA, cu reducerea la sub 1g/zi fiind o țintă de tratament rezonabilă.

Recomandare 2.3.1.1: Sugerăm ca pacienții care rămân cu risc înalt de progresie în pofida tratamentului suportiv maximal să fie luați în considerare pentru terapie cu corticosteroizi pe o perioadă de 6 luni. Riscul important de toxicitate secundară tratamentului trebuie discutat cu pacienții, în special cu cei care prezintă RFGe <50 ml/min pe 1.73 m² (2B).

În absența evoluției rapid progresive, tratamentul conservator este de bază la adulții cu NlGA. După 6 luni de optimizare a tratamentului suportiv, un număr substanțial de pacienți cu proteinurie >1g/zi luați în considerare pentru înrolare în studiile clinice nu se mai califică pentru randomizare datorită reducerii proteinuriei (Rauen et al., 2015). Perioade mai scurte de 3 luni pot fi luate în considerare la pacienții care deja primesc blocanți ai SRAA anterior diagnosticului histologic.

Cel mai mare TCR disponibil privind tratamentul cu corticosteroizi este studiul TESTING; investigatorii au întrerupt prematur înrolarea în acest studiu datorită reacțiilor adverse asociate corticosteroizilor (Lv et al., 2017). Pacienții înrolați în acest studiu au avut un nivel mediu al proteinuriei de 2.4 g/zi în pofida tratamentului conservator intensiv; acest nivel este semnificativ mai ridicat decât al pacienților înrolați în studiul STOP-IgAN, unde pacienții aveau proteinurii de 1.6-1.8 g/zi. Analizele preliminare au sugerat eficacitatea corticosteroizilor, și astfel se susține recomandarea utilizării acestei medicații în NlGA. Cu toate acestea, au existat efecte adverse severe, inclusiv 2 decese datorate complicațiilor infecțioase. În discuțiile cu clinicienii, pacienții pot opta pentru a nu primi corticosteroizi datorită riscurilor asociate.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Aceasta este o recomandare slabă datorită riscurilor importante de efecte adverse asociate terapiei cu corticosteroizi. Luare în considerare a terapiei cu glucocorticoizi trebuie să includă o discuție în legătură cu riscurile toxicității asociate medicației și trebuie să se efectueze o evaluare individualizată a riscurilor. Eficacitatea și toxicitatea unor doze reduse de corticosteroizi în populații similare nu sunt cunoscute și sunt subiectul unor studii în desfășurare (NCT01560052).

Calitatea dovezilor. Această recomandare se bazează pe dovezi de calitate moderată. Calitatea dovezilor rezultate din urma a patru SCR care au comparat terapia cu corticosteroizi cu tratamentul conservator a fost intermediară pentru evenimente clinice critice și importante (mortalitate de orice cauză, TSFR, infecții, dublarea CrS, și declinul anual al RFGe) datorită limitărilor studiilor și impreciziilor identificate (evenimente clinice în număr redus). Cu toate acestea, calitatea dovezilor a fost scăzută pentru evenimentele de tip remisiune completă datorită limitărilor și inconsistențelor identificate în studii [$I^2 = 60\%$; Tabel Suplimentar S6 (Lv et al., 2009, 2017; Manno et al., 2009; Natale et al., 2020; Rauen et al., 2015)].

Valori și preferințe. Grupul de lucru a concluzionat că majoritatea pacienților ar atribui o valoare ridicată prezervării pe termen lung a funcției renale. Cu toate acestea, toleranța pentru efectele și evenimentele adverse pot fi limitate la pacienții cu funcție renală relativ prezervată și proteinurie asimptomatică sub 2 g/zi. Astfel, clinicienii trebuie să aibă o discuție amănunțită cu pacienții în ceea ce privește riscurile și beneficiile corticosteroizilor și să identifice caracteristicile pacienților care ar crește riscul de reacții adverse (Abordare Clinică 2.3.3).

Alocarea resurselor și costurile. Corticosteroizii sunt incluși în *WHO Model List of Essential Medicines* (2017) și sunt în general ușor accesibili și ieftini (The Selection and Use of Essential Medicines Report of the WHO Expert Committee, 2017). Resursele pentru monitorizarea riscurilor de toxicitate asociate tratamentului (ex., screening pentru infecții latente, osteodensitometrie) nu sunt, totuși, uniform disponibile.

Observații pentru implementare. Practicienii ar trebui să ofere o evaluare individualizată a riscului de progresie a NlGA și a riscului de toxicitate

asociat tratamentului. Riscurile pentru declinul funcției renale și progresia către necesarul de TSFR pot fi estimate utilizând „IgAN Prediction Tool” pentru a putea ghida discuțiile cu pacienții. Practicienii pot lua în considerare opțiunea de a nu iniția tratamentul cu corticosteroizi la pacienți cu caracteristici clinice particulare, care i-ar plasa la un risc mai înalt de apariție a toxicității asociate tratamentului (Abordare clinică 2.3.2).

Motivare

Grupul de lucru a recunoscut importanța reducerii proteinuriei și scăderea RFGe pe termen scurt ca evenimente surrogat ale prevenției pe termen lung a BCR și a TSFR (Thompson et al., 2019). O serie inițială de SCR cu număr mic de pacienți susțin o scădere mai accentuată a proteinuriei comparativ cu terapia suportivă, cu sau fără utilizarea uniformă a blocaților de SRAA (Lv et al., 2009; Manno et al., 2009; Pozzi et al., 1999). Totuși, încrederea în aceste estimări ale eficacității și toxicității pentru aceste studii este mică datorită numărului mic de pacienți înrolați.

Studiul STOP-IgAN a inclus 162 de pacienți cu NIGa și a avut obiectivul de a evalua impactul adăugării terapiei imunosupresoare la cea suportivă utilizând o serie de evenimente clinice primare ierarhizate, inclusiv proteinuria și ținte ale RFG (Rauen et al., 2015). La 3 ani, pacienții care au primit imunosupresie au beneficiat de o remisune mai frecventă a proteinuriei (17 % vs. 5 %, $P < 0.01$). Aceasta nu a fost asociată cu diferențe semnificative în ceea ce privește declinul RFGe la 3 ani. Proteinuria la randomizare a fost relativ scăzută (1.6 g/zi și 1.8 g/zi, în cele două loturi de pacienți), și pe parcursul celor 3 ani de urmărire, pacienții în grupul de tratament suportiv au prezentat un declin al RFGe de doar 4.2 ml/min pe 1.73 m², confirmând impactul benefic al unui tratament suportiv riguros în NIGa. Dar aceste rezultate sugerează și că pacienții din brațul de tratament imunosupresor au avut un declin al RFGe lent și astfel era improbabil ca aceștia să atingă evenimentele clinice urmărite în perioada relativ scurtă de urmărire de 3 ani. A existat un deces asociat imunosupresiei la un pacient. Monitorizarea pe termen lung (medie, 7 ani) a coortei STOP-IgAN a arătat că 48% dintre pacienții din studiu au atins unul din următoarele evenimente clinice: scăderea cu cel puțin 40 % a RFGe, necesar de TSFR sau deces, cu progresia către necesar de TSFR înregistrată la 25 % din participanții în acest studiu (Rauen et al., 2020). Adăugarea imunosupresiei la tratamentul conservativ maximal nu a modificat prognosticul pe termen lung.

Cel mai mare TCR ce a inclus pacienți cu risc înalt de progresie a bolii (studiul TESTING) a fost întrerupt prematur după randomizarea a 262 din cei 750 pacienți planificați, datorită unui risc cu 11 % mai mare de evenimente adverse severe în grupul cu corticosteroizi (95% CI: 4.8%-18.2%) (Lv et al., 2009). În rândul evenimentelor adverse, s-au înregistrat și 2 decese asociate complicațiilor infecțioase. La momentul analizei interimare, riscul pentru evenimentul primar compus (scăderea cu cel puțin 40 % a RFGe, TSFR, deces de cauză renală) a fost semnificativ mai mic în brațul cu corticosteroizi (HR: 0.37; 95% CI: 0.17-0.85), sugerând eficacitatea tratamentului. Nu au fost diferențe în ceea ce privește prevalența necesarului de TSFR, însă acest lucru trebuie interpretat în contextul opririi premature a studiului. Au existat diferențe între pacienții din studiul TESTING comparativ cu studiul STOP-IgAN, și asta ar putea explica unele dintre diferențe observate în ceea ce privește toxicitatea și eficacitatea corticosteroizilor. Pacienții au fost aproape în totalitate de origine asiatică, au prezentat o proteinurie mai mare (medie, 2.5 g/zi la momentul includerii în studiu), și subiecții din grupul placebo au avut o rată de declin anuală a funcției renale de -6.95 ml/min pe 1.73 m².

Studiul TESTING a inclus pacienți cu RFGe mai scăzut, chiar până la 20 ml/min pe 1.73m². Totuși, doar 26 dintre pacienții randomizați au avut un RFGe <30 ml/min pe 1.73 m², și analizele pe subgrupuri de pacienți au fost limitate datorită opririi premature a studiului. Astfel, dovada eficacității la pacienții cu RFGe foarte scăzută este slabă, iar riscul de efecte adverse asociate imunosupresiei poate fi mai mare. Studiul TESTING a continuat înrolările utilizând o schemă terapeutică cu doze modificate, iar analiza evenimentelor primare urmărite este în desfășurare. Până când aceste date devin disponibile, putem utiliza doar datele interimare actuale care sugerează o posibilă eficacitate a corticosteroizilor la pacienții cu risc înalt de progresie a bolii, cu un risc semnificativ de toxicitate.

Schemele de tratament cu corticosteroizi utilizate în cele 3 cele mai recente SCR sunt detaliate în [Figura 22](#) (Lv et al., 2009, 2017; Manno et al., 2009).

Studiu	Tratament	Doză inițială	Durata utilizare a dozei crescute	Rată reducere a dozei	Durată totală
TESTING(1)	Metilprednisolon	0.6-0.8 mg/kgc/zi, rotunjită la cea mai apropiată diviziune de 4 mg. Max 48 mg/zi.	2 luni	8 mg/lună	6-8 luni
Manno(2)	Prednison	1 mg/kgc/zi, max 75 mg/zi	2 luni	0.2 mg/kgc/lună	6 luni
Lv(3)	Prednison	0.8-1mg/kgc/zi	8 săptămâni	5-10 mg/zi la 2 săptămâni	8 luni

Figura 22 : Regimuri de corticosteroizi utilizate în cadrul studiilor clinice ce au inclus pacienți cu NIGa unde a existat utilizare uniformă a inhibitorilor sistemului renină-angiotensină (SRAA). ¹“Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global” (TESTING) (Lv et al., 2017): Studiul TESTING Low Dose Study este în desfășurare (NCT01560052), ²Manno *et al.* (Manno et al., 2009), ³Lv *et al.* (Lv et al., 2009)

RFG _e <50 ml/min/1.73 m ² *
Diabet
Obezitate (IMC >30 kg/m ²)
Infecții latente (ex., hepatite virale, TB) [†]
Boli secundare (ex., ciroză)
Ulcer gastro-duodenal activ
Boala psihiatrică necontrolată
Osteoporoză severă

Figura 23: Situații în care corticosteroizii ar trebui evitați, sau administrați cu mare prudență. *Studiul “The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global” (TESTING) (Lv et al., 2017) a inclus pacienți cu RFG_e de 20-30 ml/min pe 1.73m², dar doar 26 dintre pacienți din total au avut funcția renală în acești parametri. Analizele prespecificate pe subgrupuri de pacienți pentru a stabili existența unor semnale de eficacitate și toxicitate au fost ineficiente și nu au putut distinge pacienții cu RFG_e <30 ml/min pe 1.73 m². [†]IMC crescut în studiul TESTING nu a fost considerat în mod specific un criteriu de excludere, dar IMC mediu a fost <24 kg/m². IMC, indice de masă corporală; RFG_e, rata de filtrare glomerulară estimată; TB, tuberculoză.

Abordare Clinică 2.3.1.3: Utilizarea corticosteroizilor în NIGa:

- Beneficiul clinic al corticosteroizilor în NIGa nu a fost dovedit în totalitate și ar trebui administrați cu foarte mare prudență sau evitați complet în situațiile enumerate în [Figura 23](#) (Lv et al., 2017).
- Nu există suficiente dovezi pentru a susține utilizarea scorului MEST-C al Clasificării Oxford în stabilirea indicației de inițiere a oricărei scheme de corticosteroizi
- Nu există date care să susțină eficacitatea sau toxicitatea redusă schemelor de tratament cu corticosteroizi în zile alterne, sau a protocoalelor cu doze reduse.
- Unde este adecvat, tratamentul cu corticosteroizi (echivalent de prednison ≥ 0.5 mg/kgc/zi) ar trebuie să asocieze profilaxie împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis* împreună cu protecție gastrică și osoasă, în conformitate cu ghidurile locale.

Abordare Clinică 2.3.1.4: Managementul pacienților cu NIGa care rămân cu risc înalt de progresie după tratament suportiv maximal ([Figura 24](#) (Lv et al., 2017))

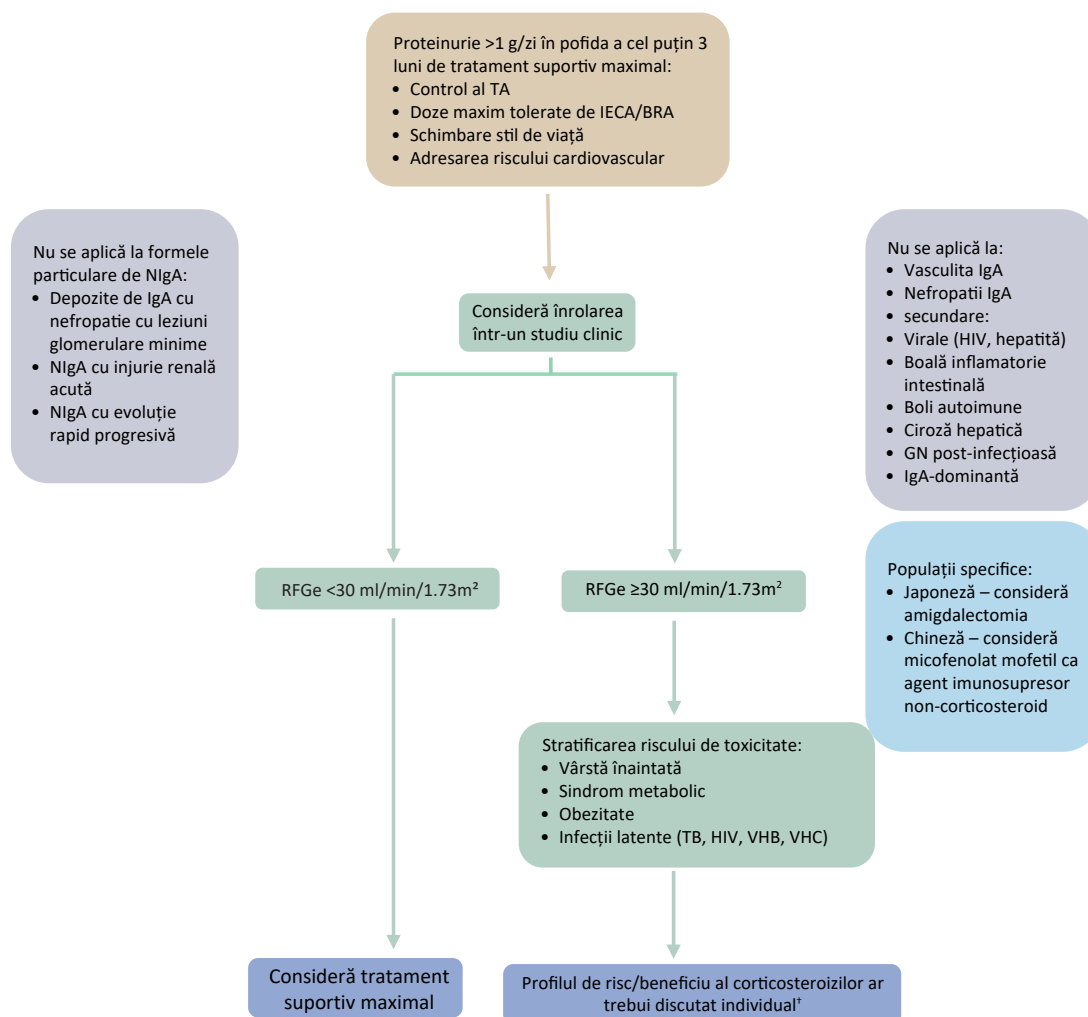


Figura 24: Managementul pacienților cu NigA care rămân cu risc înalt de progresie după tratament suportiv maximal. *NigA cu evoluție rapid progresivă este acoperită în *Abordarea clinică* 2.4.3. [†]Studiul TESTING (Lv et al., 2017) a arătat dovezi preliminare ale eficacității la pacienții care au prezentat proteinurie importantă (2.4 g/zi ca medie) cu riscul morbidității și mortalității asociate tratamentului. IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorului de angiotensină II; TA, tensiune arterială, RFGc, rată de filtrare glomerulară estimată; GN, glomerulonefrită; VHB, virusul hepatitic B; VHC, virusul hepatitic C; HIV, virusul imunodeficienței umane; NigA, nefropatia cu imunoglobulina A; TB, tuberculoză.

Abordare Clinică 2.3.1.5: Alte terapii farmacologice evaluate în NigA (Figura 25 (Frisch et al., 2005; Hogg et al., 2015; Hou et al., 2017; Liu et al., 2019; Maes et al., 2004; Vecchio et al., 2015))

Agent	Sugestii de utilizare	Remarci
Agenți antiagreganți	Nu se recomandă	Fără dovezi documentate a eficacității
Anticoagulante	Nu se recomandă	Fără dovezi documentate a eficacității
Azatioprină	Nu se recomandă	Nu există dovezi pentru eficacitate în monoterapie sau în combinație cu corticosteroizi
Ciclofosamidă	Nu se recomandă	Doar în cazul NigA rapid progresive
Inhibitori de calcineurină	Nu se recomandă	Fără dovezi documentate a eficacității

Rituximab	Nu se recomandă	Fără dovezi documentate a eficacității
Ulei de pește	Nu se recomandă	Pacienții care doresc să ia ulei de pește trebuie să fie sfătuiți despre dozele și formulele folosite în studiile clinice publicate care au arătat eficacitate.
Micotenolat Mofetil (MMF)	Pacienți chinezi La pacienții la care se iau în considerare corticosteroizii MMF poate fi utilizat ca agent imunosupresor non-corticosteroid	Într-un singur TCR efectuat în China, MMF în asociere cu doze reduse de corticosteroizi s-a dovedit non-inferior dozelor standard de corticosteroizi pentru tratamentul NlGA cu leziuni histologice proliferative (Leziuni E sau C cu sau fără necroză fibrinoidă) pe biopsia renală și proteinurie >1.0 g/zi. Au fost semnificativ mai puține efecte adverse secundare asociate corticosteroizilor în grupul cu terapie combinată. ^(1, 5)
	Pacienți non-chinezi Dovezile sunt insuficiente pentru a susține utilizarea MMF	În TCR cu MMF la pacienți non-chinezi nu au existat dovezi pentru eficacitatea MMF în monoterapie. ⁽²⁻⁵⁾
Hidroxiclorochina	Pacienți chinezi La acei pacienți care rămân cu risc înalt de progresie în pofida tratamentului suportiv optimizat	Într-un TCR, de scurtă durată efectuat în China, hidroxiclorochina introdusă la pacienți cu proteinurie de 0.75-3.5 g/zi în pofida optimizării tratamentului cu IECA/BRA a redus proteinuria cu 48 % față de 10 % în grupul placebo la 6 luni. ⁽⁶⁾
	Pacienți non-chinezi Dovezile sunt insuficiente pentru a susține utilizarea la acești pacienți	Hidroxiclorochina nu a fost evaluată la pacienți non-chinezi.

Figura 25: Alte terapii farmacologice evaluate în NlGA. ¹Hou et al.(Hou et al., 2017), ²Hogg et al.(Hogg et al., 2015), ³Frisch et al.(Frisch et al., 2005), ⁴Maes et al.(Maes et al., 2004), ⁵Vecchio et al.(Vecchio et al., 2015), ⁶Liu et al.(Liu et al., 2019) IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorului de angiotensină II; NlGA, nefropatia cu imunoglobulina A; MMF, micofenolat mofetil; TCR, studiu clinic randomizat.

	NlGA - Populație japoneză	NlGA- Pop. chineză	NlGA – Pop. caucaziană
Practică clinică	Efectuată de rutină (de obicei împreună cu pulsuri de corticosteroizi)	Nu se efectuează de rutină	Nu se efectuează
Remarci	Multiple studii de cohortă, ⁽¹⁻⁵⁾ incluzând un studiu retrospectiv mare ce a utilizat un scor de propensiune, ⁽⁵⁾ au raportat o ameliorare a supraviețuirii renale după amigdalectomie. Un singur TCR nu a identificat diferențe în ceea ce privește RFGe la 1 an când s-au comparat amigdalectomia vs. amigdalectomie și pulsuri de corticosteroizi, și nu există date pe termen mai lung disponibile din acest studiu. ⁽⁶⁾	Date inconstante din studii mici retrospective de cohortă și un singur TCR mic unicentric	Foarte puține date sunt disponibile pentru această populație. Datele actuale nu susțin eficacitatea amigdalectomiei ca opțiune de tratament pentru NlGA la pacienții cauczieni

Figura 26: Utilizarea regională a amigdalectomiei ca și tratament pentru NlGA. ¹Yang et al. (Yang et al., 2016), ²Kawasaki et al. (Kawasaki et al., 2006), ³Hotta et al. (Hotta et al., 1993), ⁴Reid et al. (Reid et al., 2011), ⁵Hirano et al.(Hirano et al., 2019), ⁶Kawamura et al. (Kawamura et al., 2014) RFGe, rata de filtrare glomerulară esimată; NlGA, nefropatia cu imunoglobulina A; TCR, studiu clinic randomizat; pop., populație.

Abordare Clinică 2.3.1.6: Amigdalectomia în NlGA:

- Amigdalectomiile nu ar trebui sa fie efectuate ca tratament pentru NlGA la pacienții cauczieni.
- Amigdalectomia este sugerată în câteva ghiduri naționale pentru tratamentul amigdalitei recurente la pacienții cu NlGA.
- Multiple studii din Japonia au raportat îmbunătățirea prognosticului renal și ratei de remisiune parțială sau completă după amigdalectomie cu sau fără pulsuri de corticosteroizi (Figura 26; Tabel Suplimentar S7^{95, 121-124}).

2.4 SITUAȚII SPECIALE

Abordare Clinică 2.4.1: NlGA cu sindrom nefrotic:

- Rareori, pacienții cu NlGA prezintă sindrom nefrotic (incluzând edeme, hipoalbuminemie și proteinurie de rang nefrotic >3.5 g/zi).
- În aceste cazuri, depunerea de IgA la nivel mezangial se poate asocia cu elemente de microscopie optică sau electronică care ar sugera o podocitopatie asemănătoare GLM.
- Este neclar dacă aceasta este o variantă de tip podocitopatie a NlGA sau este o coexistență a GLM cu NlGA.
- Pacienții care prezintă pe biopsia renală depozite mezangiale de IgA la care se asociază elemente de microscopie optică și electronică sugestive pentru GLM ar trebui tratați conform indicațiilor de ghid pentru GLM (Capitolul 5).
- Pacienții cu sindrom nefrotic la care biopsia renală prezintă pattern de afectare de tipul unei glomerulonefrite membrano-

proliferative (GNMP) ar trebui gestionați în același fel ca acei pacienți cu risc înalt de progresie a BCR în pofida tratamentului suportiv maximal.

- Proteinuria de rang nefrotic fără sindrom nefrotic poate fi observată și în NIGa, și asta de obicei reflectă coexistența leziunilor secundare de glomeruloscleroză focală și segmentară (GSFS) (de ex. obezitate, hipertensiune necontrolată) sau dezvoltarea de glomeruloscleroză și fibroză interstițială/atrofie tubulară extensivă.

Abordare Clinică 2.4.2: NIGa cu IRA:

- IRA poate să apară la pacienții cu NIGa în context de hematurie macroscopică severă, de obicei asociată cu o infecție de tract respirator superior. Repetarea biopsiei renale ar trebui luată în considerare la pacienții care nu prezintă îmbunătățirea funcției renale în 2 săptămâni după rezoluția hematuriei. Managementul imediat al IRA asociată hematuriei macroscopice ar trebui să se concentreze asupra tratamentului suportiv al IRA.
- NIGa se poate prezenta cu IRA fie de novo fie în cursul evoluției naturale datorită unei GNRP cu formare extensivă de semilune, de obicei în absența hematuriei macroscopice. În absența hematuriei macroscopice și când alte cauze de GNRP (de ex. vasculită asociată cu anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor [ANCA] [VAA], boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară [MBG]) și cauze reversibile (de ex. toxicitate medicamentoasă, cauze obișnuite pre- și post-renale) au fost excluse, o biopsie renală ar trebui efectuată cât de rapid posibil.

Abordare Clinică 2.4.3: NIGa cu GNRP:

- NIGa cu evoluție rapid progresivă este definită ca un declin cu cel puțin 50% a RFGe în mai puțin de 3 luni, când alte cauze de GNRP (ex., VAA, boala anti-MBG) și cauzele reversibile (de ex. toxicitate medicamentoasă, cauze obișnuite pre- și post-renale) au fost excluse.
- Biopsia renală este esențială în aceste cazuri și va evidenția adeseori hiper celularitate mezangială și endocapilară, și o proporție mare de glomeruli afectați cu semilune cu arii de necroză fibrinoidă.
- Prezența semilunelor pe biopsia renală în absența unei modificări concomitente a nivelului creatininei serice (CrS) nu constituie NIGa rapid progresivă; totuși, acești pacienți necesită monitorizare strictă pentru a asigura detecția promptă a oricărui declin a RFGe. Dacă acesta are loc, se poate lua în considerare o a doua biopsie renală.
- Pacienții cu NIGa cu evoluție rapid progresivă ar trebui să primească tratament cu ciclofosamidă și corticosteroizi în concordanță cu indicațiile de ghid pentru VAA (Capitolul 9).
- Măsurile profilactice ar trebui să însoțească imunosupresia, vezi Capitolul 1.
- Dovezile sunt insuficiente pentru a susține utilizarea de rituximab pentru tratamentul NIGa cu evoluție rapid progresivă.

Abordare Clinică 2.4.4: NIGa și planificarea sarcinii:

- NIGa este predominant o boală a adulților tineri și tuturor femeilor în perioada fertilă ar trebui să li se ofere consiliere preconcepțională acolo unde adecvat.
- Consilierea preconcepțională ar trebui să includă o discuție despre oprirea inhibitorilor SRAA. Controlul tensiunii arteriale ar trebui efectuat cu medicamente antihipertensive alternative anterior concepției.
- La acele femei cu risc înalt de progresie a BCR (Recomandarea 2.3.1.1) în pofida tratamentului suportiv maximal, efectuarea unei cure de imunosupresie care să optimizeze activitatea imunologică și să reducă proteinuria anterior concepției este de preferat inițierii imunosupresiei în timpul sarcinii.

Abordare Clinică 2.4.5: NIGa la copii:

Considerații generale

- Pentru scopurile acestui abordări clinice, copii sunt definiți ca fiind cei cu vârstă sub 18 ani. La copii post-pubertate este recunoscut faptul că, din anumite privințe, pot să prezinte o evoluție și răspuns la tratament similare cu adulții cu NIGa, dar datele sunt insuficiente actual pentru a recomanda ca managementul acestora să fie precum al adulților cu NIGa.
- Hematuria macroscopică este mai frecventă la copii decât la adulți, și asta poate duce la un diagnostic mai precoce la copii (Yata et al., 2008).
- Copii au RFGe mai mare, proteinurie mai scăzută, și hematurie mai importantă comparativ cu adulții la momentul diagnosticului (Selewski et al., 2018).

Biopsia renală la copii

- Biopsia renală este de obicei efectuată la momentul debutului simptomelor (hematurie, proteinurie, C3 normal) pentru a confirma diagnosticul (și ca să excludă alte diagnostice) și pentru a evalua gradul de inflamație/prezența necrozei.
- Inflamația, hiper celularitatea mezangială și endocapilară au tendința să fie mai prevalente pe biopsia renală în NIGa la copii decât la cele efectuate la adulți (Cambier et al., 2018; Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal

Pathology Society et al., 2010; Yoshikawa et al., 1999, 2006).

Tratament

- Există dovezi importante care sugerează beneficiul blocării SRAA la copii (Coppo et al., 2007). Toți copiii cu NIGa și proteinurie >200 mg/zi sau raport proteine/creatinină urinară >200 mg/g (>0.2 g/g [20 mg/mmol]) ar trebui să primească IECA sau BRA, sfaturi despre o dietă săracă în sodiu, optimizarea stilului de viață și controlul tensional (tensiunea arterială sistolică [TAS] <percentila 90 pentru vârstă, sex și înălțime).
- Este bine cunoscut faptul că tratamentul NIGa cu imunosupresoare diferă între adulți și copii, și că la copii, utilizarea imunosupresoarelor este mai răspândită, în special utilizarea de corticosteroizi. Cu toate acestea, TCR și consensul asupra indicațiilor specifice lipsesc.
- Dovezile care derivă majoritar din studii retrospective sugerează că tratamentul cu corticosteroizi (plus imunosupresie de linie a doua) determină ameliorarea supraviețuirii renale (Coppo, 2017; Yata et al., 2008).
- La copiii cu proteinurie >1 g/zi sau raport proteine/creatinină urinară >1 g/g (100 mg/mmol) și/sau hiper celularitate mezangială, majoritatea nefrologilor pediatrici tratează cu corticosteroizi în asociere cu inhibitori ai SRAA de la momentul diagnosticului. Durata tratamentului nu este bine stabilită, dar de obicei se utilizează 1-2 mg/kgc/zi de prednison oral (sau echivalent) timp de 4 săptămâni urmat de scăderea treptată a dozei prin administrarea în zile alterne timp de 4-6 luni. Regimuri ce conțin metilprednisolon intravenos sunt de asemenea utilizate (Cambier et al., 2018; Selewski et al., 2018; Yoshikawa et al., 2006; Yoshikawa & Ito, 1999).
- Dovezile pentru utilizarea altor agenți imunosupresori în asociere cu corticoterapia sunt puține, dar această abordare poate fi considerată pentru cazurile mai severe.
- Ca și în cazul adulților, asociere NIGa cu GLM poate fi întâlnită, și ar trebui tratată ca un sindrom nefrotic cortico-sensibil (SNCS; vezi Capitolul 4).
- Ca și în cazul adulților, copiii cu NIGa rapid progresivă au un prognostic nefavorabil, și în pofida dovezilor limitate, acestui subgroup trebuie să li se ofere tratament cu corticosteroizi (De obicei ca pulsuri cu metilprednisolon) și ciclofosamidă (Cambier et al., 2018; Lv et al., 2013; Yoshikawa et al., 2006).

Monitorizarea

- Ținta pentru proteinurie este ≤200 mg/zi (≤400 mg/1.73 m²/zi) sau pentru raportul proteine/creatinină urinară ≤200 mg/g (≤0.2 g/g [≤20 mg/mmol]).
- Ținta pentru tensiunea arterială să fie < percentila 90 pentru vârstă, sex și înălțime.
- Continuă urmărirea pacienților chiar și după obținerea remisiunii complete, deoarece pot exista recăderi chiar și după mai mulți ani (Shima et al., 2013).

Recomandări de cercetare

Următoarele subiecte sunt de o prioritate înaltă pentru cercetările viitoare pentru a îmbunătăți tratamentul și prognosticul pacienților cu NIGa:

- Stratificarea riscului: Este importantă atât pentru evaluarea pacienților cât și pentru proiectarea studiilor clinice.
- “The International IgAN Prediction Tool” ar trebui să fie:
 - validată pentru populații care nu au fost incluse în cohorta originală.
 - dezvoltată în continuare pentru a permite evaluarea riscului de progresie după biopsia renală și seriat în timpul monitorizării.
 - evaluată în relație cu răspunsul la diferite tratamente.
- Evaluarea strategiilor terapeutice care minimizează sau evită expunerea la corticosteroizi sistemici:
 - Date noi sunt necesare pentru a clarifica rolul terapiilor noi în contextul tratamentului conservator care nu includ medicație imunosupresoare. Studiul de fază 3 PROTECT (NCT03762850) evaluează efectele antiproteinurice și nefroprotectoare ale sparsentanului în NIGa, un antagonist nou cu efect dual de blocare a receptorilor de angiotensină II și endotelină tip A. Studiile clinice sunt de asemenea în desfășurare pentru evaluarea efectului inhibitorilor de cotransportor sodiu-glucoză de tipul 2 (iSGLT2) în ceea ce privește prognosticul renal și cardiovascular la pacienții cu boala cronică de rinichi non-diabetică (NCT03036150, NCT03594110) (Barratt & Floege, 2021; Wheeler et al., 2021). Până când aceste studii nu sunt finalizate, utilizarea iSGLT2 în NIGa nu este recomandată în absența diabetului.
 - Trebuie să înțelegem mai bine utilitatea MMF și a hidroxiclorochinei în managementul NIGa în funcție de grupul rasial al pacienților, și de severitatea clinică a bolii.
 - O formulă cu eliberare țintită (TRF) a budesonidului, un glucocorticoid cu eliberare locală și acțiune la nivelul ileonului terminal, a fost evaluată la 150 de pacienți cu NIGa într-un studiu de fază 2b (Fellström et al., 2017). A fost raportat faptul că această abordare a dus la o reducere semnificativă a proteinuriei și oferă avantaje față de glucocorticoidii cu acțiune sistemică prezentând mai puține reacții adverse asociate tratamentului.
 - Alte strategii terapeutice care au fost evaluate includ inhibiția sistemului complement (calea lectinelor [MASP-2], alternativă [Factor B] și cea comună [C5]), și inhibiția activării și supraviețuirii celulelor B (prin blocarea factorului activator al celulelor B [BAFF] din familia TNF și al unui ligand inductor al proliferării celulelor B [APRIL]).
- Identificarea și validarea de biomarkeri serici, plasmatici, urinari și/sau histologici pentru a informa:
 - evaluarea prognosticului,
 - selectarea tratamentului,
 - monitorizarea răspunsului la tratament,
 - biologia fundamentală: cercetarea transcontinentală colaborativă continuă care are scopul de a identifica factorii genetici și de mediu care

influențează fenotipul bolii în funcție de rasă.

VASCULITA IgA

Vasculita IgA (VIgA), cunoscută în trecut ca purpura Henoch-Shöenlein, este o formă de vasculită care se evidențiază prin depunerea de IgA la nivelul vaselor de sânge și țesuturilor afectate. VIgA afectează cel mai adesea vasele mici ale pielii, articulațiilor, intestinelor, și ale rinichilor. Rareori, poate afecta plămânii și sistemul nervos central. Este cea mai întâlnită formă de vasculită la copii. Când VIgA se manifestă la copiii <16 ani, este adeseori auto-limitată. Adulții pot avea o formă de boală mai severă și care prezintă recăderi mai frecvent. Afectarea renală în VIgA nu se poate diferenția histopatologic de cea care apare în NIgA. Acest Capitol cuprinde în mare parte ghidul de management a nefritei asociate VIgA (NVIgA) la adulți și abordări clinice pentru copiii cu vârste între 1-18 ani. Trebuie avut în vedere faptul că în ceea ce privește nivelul de informații în NVIgA datele sunt extrem de limitate, și astfel se bazează extensiv pe extrapolarea datelor din NIgA în NVIgA, deși nu înțelegem clar cum aceste 2 boli se înrudesc. Nu facem nici o recomandare specifică despre cum ar trebui să se trateze afectarea organică extra-renală, în mod particular vasculita gastro-intestinală și hemoragia pulmonară, care se pot prezenta cu risc vital și să necesite terapie imunosupresoare independent de afectarea renală.

2.5 Diagnostic

Abordare Clinică 2.5.1: De luat în considerare pentru diagnosticul vasculitei IgA (VIgA):

- Spre deosebire de copii, nu există criterii de diagnostic acceptate internațional pentru VIgA la adulți, deși diagnosticul clinic al VIgA se face de obicei utilizând criteriile descrise pentru copii (Ozen et al., 2006, 2019).
- La adulții cu erupție vasculitică tipică pentru VIgA, o biopsie renală ar trebui efectuată dacă există criterii sugestive pentru o nefrita persistentă și/sau semnificativă, proteinurie >1 g/zi, și/sau insuficiență renală.
- Investighează toți pacienții adulți cu VIgA pentru cauze secundare.
- Investighează toți pacienții adulți pentru malignități, cu teste de screening adecvate vârstei și sexului.

2.6 Prognostic

Abordare Clinică 2.6.1: De luat în considerare pentru evaluarea prognosticului vasculitei cu imunoglobulina A (VIgA):

- Date retrospectivă care provin dintr-un număr limitat de registre mici au identificat hipertensiunea necontrolată și severitatea proteinuriei la debut, și hipertensiunea și proteinuria medie în dinamică, ca predictori ai unui prognostic renal nefavorabil la adulții cu VIgA (Coppo et al., 2006; Pillebout et al., 2002; Shrestha et al., 2006).
- Clasificarea Oxford nu a fost validată pentru VIgA.
- “The International IgAN Prediction Tool” nu a fost proiectat pentru evaluarea prognosticului în VIgA (Barbour et al., 2019).

2.7 Tratament

2.7.1 Prevenția nefritei în VIgA

Recomandare 2.7.1.1: Recomandăm să nu se utilizeze corticosteroizi pentru prevenția nefritei la pacienții cu VIgA izolată extrarenală (1B).

Această recomandare acordă o valoare mare dovezilor de calitate intermediară care demonstrează riscurile utilizării corticosteroizilor fără vreun beneficiu adițional în ceea ce privește prevenția nefritei în VIgA.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Lipsa beneficiilor și riscurilor bine-documentate asociate corticosteroizilor au determinat ca acest grup de lucru să nu poată sprijini utilizarea lor în prevenția nefritei în VIgA.

Calitatea dovezilor. Această recomandare se bazează pe dovezi de calitate intermediară care au derivat din TCR. TCR care au comparat prednisonul cu placebo sau terapie suportivă la pacienții cu VIgA nu au raportat date asupra obiectivelor critice și importante, precum mortalitatea de orice cauză, necesarul de TSFR, și remisiunea completă. Au existat dovezi de calitate intermediară pentru dezvoltarea și progresia bolii renale, dar există dubii datorită limitărilor studiilor (randomizare inadecvată) și impreciziei asociate numărului limitat de evenimente [Tabel Suplementar S8 (Dudley et al., 2013; Hahn et al., 2015; Huber et al., 2004; Islek et al., 1999; Mollica et al., 1992; Ronkainen et al., 2006)].

Valori și preferințe. Grupul de lucru a judecat că majoritatea pacienților ar atribui o valoare ridicată toxicității potențiale ale medicamentului

și lipsa unor beneficii clare.

Utilizarea resurselor și costuri. Nu există

Observații pentru implementare. Nu există

Motivare

Nu există date din TCR despre eficiența strategiilor în a preveni apariția NVIgA la adulții cu VIgA. Dar, cu toate acestea, există destule dovezi la copii că utilizarea profilactică a corticosteroizilor în VIgA cu manifestări extra-renale nu reduce incidența afectării renale. Într-un TCR care a inclus 352 de copii cu VIgA, tratamentul precoce cu prednisolon nu a redus prevalența proteinuriei la 12 luni după debutul bolii (Dudley et al., 2013). Această descoperire a fost replicată la 171 de copii arătând că utilizarea precoce a prednisolonului nu a prevenit apariția nefritei (Ronkainen et al., 2006). O meta-analiză a 5 TCR în care 789 de copii au fost evaluați pentru efectele asociate utilizării corticosteroizilor pe termen scurt (2-4 săptămâni) în prevenția nefritei persistente la 6 și 12 luni după debut a concluzionat că tratamentul cu corticosteroizi la momentul debutului bolii nu a avut un efect preventiv în ceea ce privește debutul nefritei persistente (Hahn et al., 2015).

Abordare Clinică 2.7.1: De luat în considerare pentru tratarea tuturor pacienților cu nefrită asociată VIgA (NVigA) care nu prezintă GNRP:

- Evaluarea riscului cardiovascular și inițierea intervențiilor adecvate unde este necesar.
- Oferă sfaturi despre stilul de viață, care să includă informații despre încetarea fumatului, controlul greutateii, și exercițiu fizic, acolo unde este adecvat.
- Nu există măsuri dietetice care să se fi dovedit a modifica prognosticul în VIgA.
- Tratează hipertensiune arterială conform standardelor naționale pentru ținta valorilor tensionale. KDIGO sugerează ca țintă pentru TAS <120 mmHg măsurată utilizând măsurători standardizate pentru evaluarea tensională în cabinet (Figura 8).
- Tratează cu doze de IECA sau ARB maxim tolerate dacă proteinuria >0.5 g/zi.
- Oferă participarea într-un studiu clinic dacă unul este disponibil.

2.7.2: Pacienții cu VIgA care sunt la risc înalt de progresie a BCR în pofida tratamentului suportiv maximal

Acești pacienți sunt definiți ca cei cu proteinurie persistentă >1 g/zi în pofida tratamentului cu doze maxim tolerate de blocați ai SRAA pentru o durată de minim 3 luni și care au atins țintele recomandate ale TA așa cum sunt descrise în Capitolul 1 pentru o durată minimă de 3 luni.

Abordare Clinică 2.7.2: De luat în considerare pentru tratarea pacienților cu NVigA care sunt la risc de progresie a BCR în pofida tratamentului suportiv maximal:

- Dovezile sunt insuficiente pentru a susține utilizarea scorului MEST-C al Clasificării Oxford pentru a determina posibilitatea inițierii imunosupresiei la pacienții cu NVigA.
- Prezența semnelor pe biopsia renală nu sunt în sine o indicație pentru inițierea imunosupresiei.
- La toți pacienții la care se ia în considerare imunosupresia, trebuie avută o discuție detaliată cu pacientul despre riscurile și beneficiile fiecărui medicament în parte și să se recunoască faptul că efectele adverse ale tratamentului sunt mai frecvente la pacienții cu RFGe <50 ml/min pe 1.73m².
- La acei pacienți care doresc să încerce terapia imunosupresoare, tratamentul cu corticosteroizi este la fel ca cel descris pentru NIgA.

2.8 Situații speciale

Abordare clinică 2.8.1: VIgA cu GNRP:

- Riscurile și beneficiile potențiale ale imunosupresiei ar trebuie evaluate de la caz la caz și discutate cu pacientul.
- Pacienții care acceptă tratamentul ar trebui tratați în concordanță cu criteriile pentru VAA (Capitolul 9).
- VIgA cu GNRP cât și alte NVigA se pot asocia cu afectare extrarenală semnificativă (pulmonară, gastrointestinală, și cutanată), care pot dicta pentru strategii imunosupresoare alternative.
- Datele sunt insuficiente pentru a determina eficacitatea plasmaferezei în NVigA cu GNRP. Totuși, serii de cazuri necontrolate descriu rolul potențial al asocierii plasmaferezei la terapia cu corticosteroizi pentru accelerarea recuperării la pacienții cu complicații cu risc vital sau afectare extrarenală severă în VIgA (Augusto et al., 2012). Clinicienii vor utiliza indicațiile Societății Americane pentru Afereză în ceea ce privește recomandările pentru plasmafereză în VIgA (Schwartz et al., 2013).

2.8.1: Nefrita asociată VIgA la copii

Abordare Clinică 2.8.1.1: Pentru scopurile acestei abordări clinice, copiii sunt definiți ca fiind cei vârstă sub 18 ani. La copiii post-pubertate este recunoscut faptul că în unele aspecte pot să prezinte o evoluție și răspuns la tratament similară cu adulții cu NIgA, dar datele sunt insuficiente actual pentru a recomanda să fie abordați precum adulții cu NIgA. Indicații pentru management al NVigA la copii au fost recent publicate ca și rezultat al inițiativei consortiumului European (Ozen et al., 2019). Pe scurt:

- Nu există date care să susțină utilizarea corticosteroizilor pentru prevenția nefritei la copiii cu VIgA cu dovezi de afectare renală ușoară sau absentă (Chartapisak, Opastiraku, et al., 2009; Chartapisak, Opastirakul, et al., 2009).
- Copiii >10 ani se prezintă mai des cu proteinurie de rang sub-nefrotic și funcție renală afectată, și aceștia pot dezvolta mai multe leziuni cronice histologice în caz de întârziere în efectuarea biopsiei și întârziere în începerea tratamentului mai mult de 30 de zile (Hennies et al., 2018).
- Majoritatea copiilor care vor dezvolta nefrită o vor face în 3 luni de la momentul prezentării. Monitorizarea examenului de urină este necesară pentru ≥6 luni și optim 12 luni de la momentul debutului bolii sistemice.
- Copiii cu NVIgA și proteinurie persistentă >3 luni ar trebui tratați cu IECA sau BRA. Un nefrolog pediatru ar trebui consultat.
- Biopsia renală ar trebui efectuată la copiii cu proteinurie de rang nefrotic, RFG scăzut, sau proteinurie moderată persistentă (>1 g/zi).
- Prednison/prednisolon oral sau pulsuri intravenoase de metilprednisolon ar trebuie utilizate la copii cu NVIgA ușoară sau moderată.
- Copiii cu NVIgA și sindrom nefrotic și/sau deteriorare rapidă a funcției renale ar trebui tratați la fel ca cei cu NIgA cu evoluție rapid progresivă.

Recomandări de cercetare

- Scorul MEST-C al Clasificării Oxford și „The International IgAN Prediction Tool” ar trebui validate în NVIgA.
- Spre deosebire de NIgA, actualmente există puține studii clinice cu terapii noi în NVIgA. Studiul BIOVAS (*biological agents in non-ANCA vasculitis*) este probabil cel mai mare și va evalua 3 agenți biologici diferiți (infliximab, tocilizumab și rituximab) la 140 de pacienți (copii și adulți) cu vasculită refractară (incluzând VIgA) recrutați din 15 centre de vasculită în Marea Britanie și Irlanda.
- Datele observaționale preliminare, sugerează un potențial beneficiu al rituximabului, și recomandăm un TCR prospectiv dedicat rituximabului în VIgA (Crayne et al., 2018; Maritati et al., 2018).
- Se recomandă ca acești agenți care se evaluează la acest moment pentru NIgA să fie testați pentru siguranță și eficacitate și în NVIgA pentru adulți și copii.

Bibliografie selectivă

- Augusto, J.-F., Sayegh, J., Delapierre, L., et al. (2012). Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 59(5), 663–669.
- Barbour, S. J., Coppo, R., Zhang, H., et al. (2019). Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Internal Medicine*, 179(7), 942–952.
- Barratt, J., & Floege, J. (2021). SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney International*, 100(1), 24–26.
- Bartosik, L. P., Lajoie, G., Sugar, L., & Cattran, D. C. (2001). Predicting progression in IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(4), 728–735.
- Berthoux, F., Mohey, H., Laurent, B., Mariat, C., Afiani, A., & Thibaudin, L. (2011). Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(4), 752–761.
- Cambier, A., Rabant, M., Peuchmaur, Met al. (2018). Immunosuppressive Treatment in Children With IgA Nephropathy and the Clinical Value of Podocytopathic Features. *Kidney International Reports*, 3(4), 916–925.
- Chartapisak, W., Opastiraku, S., Willis, N. S., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2009). Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*, 94(2), 132–137.
- Chartapisak, W., Opastirakul, S., Hodson, E. M., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2009). Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD005128.
- Chen, T., Li, X., Li, Y., et al. (2019). Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(3), 300–309.
- Coppo, R. (2017). Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 32(5), 725–731.
- Coppo, R., Andrulli, S., Amore, A., et al. (2006). Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 47(6), 993–1003.
- Coppo, R., Peruzzi, L., Amore, A., et al. (2007). IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), 1880–1888.
- Coppo, R., Troyanov, S., Bellur, S., et al. (2014). Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney International*, 86, 828–836.
- Crayne, C. B., Eloiseily, E., Mannion, M. L., et al. (2018). Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 16(1), 71.
- Dudley, J., Smith, G., Llewelyn-Edwards, A., Bayliss, K., Pike, K., & Tizard, J. (2013). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Archives of Disease in Childhood*, 98(10), 756–763.
- Fellström, B. C., Barratt, J., Cook, H., et al. (2017). Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN):

- a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 389(10084), 2117–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30550-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0)
- Frisch, G., Lin, J., Rosenstock, J., et al. (2005). Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: A double-blind randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(July), 2139–2145. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh974>
- Geng, D. F., Sun, W. F., Yang, L., En, G., & Wang, J. F. (2014). Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 15(1), 44–51. <https://doi.org/10.1177/1470320312474054>
- Goto, M., Wakai, K., Kawamura, T., Ando, M., Endoh, M., & Tomino, Y. (2009). A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(10), 3068–3074. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp273>
- Hahn, D., Hodson, E. M., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2015). Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(8), CD005128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005128.pub3>
- Hennies, I., Gimpel, C., Gellermann, J., et al. (2018). Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 33(2), 277–286. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3794-1>
- Hirano, K., Matsuzaki, K., Yasuda, T., et al. (2019). Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Network Open*, 2(5), e194772. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4772>
- Hogg, R. J., Bay, R. C., Jennette, J. C., et al. (2015). Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 66, 783–791. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.013>
- Horita Y, Tadokoro M, Taura K, Suyama N, Taguchi T, Miyazaki M, Kohno S (2004). Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res*. 2004 Dec;27(12):963-70.
- Hotta, O., Taguma, Y., Kurosawa, K., Sudo, K., Suzuki, K., & Horigome, I. (1993). Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy: a three-year follow-up study. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 35(8), 967–973.
- Hou, J. H., Le, W. B., Chen, N., et al. (2017). Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(6), 788–795. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.11.027>
- Huber, A. M., King, J., McLaine, P., Klassen, T., & Pothos, M. (2004). A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Medicine*, 2, 7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-7>
- Inker, L. A., Mondal, H., Greene, T., et al. (2016). Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(3), 392–401. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.042>
- Islek, I., Sezer, T., & Totan, M. (1999, September 8). The effect of prophylactic prednisolone therapy on renal involvement in Henoch Schönlein vasculitis [abstract 103]. *Proceedings of the XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association*.
- Jafar, T. H., Stark, P. C., Schmid, C. H., et al. (2003). Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 139(4), 244–252. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006>
- Joseph Schwartz, Jeffrey L. Winters, Anand Padmanabhan, et al. (2013). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher*, 28(April 2013), 349–355. <https://doi.org/10.1002/jca>
- Kanno, Y., Okada, H., Saruta, T., & Suzuki, H. (2000). Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clinical Nephrology*, 54(5), 360–365.
- Kawamura, T., Yoshimura, M., Miyazaki, Y., et al. (2014). A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(8), 1546–1553. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu020>
- Kawasaki, Y., Takano, K., Suyama, K., et al. (2006). Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 21(11), 1701–1706. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0272-6>
- Le, W. B., Liang, S. S., Hu, Y. L., et al. (2012). Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: Results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(4), 1479–1485. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr527>
- Lennartz, D. P., Seikrit, C., Wied, S., et al. (2020). Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *Journal of Nephrology*, 33(6), 1231–1239. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00836-8>
- Li, P. K.-T., Leung, C. B., Chow, K. M., Cheng, Y. L., Fung, S. K.-S., Mak, S. K., Tang, A. W.-C., Wong, T. Y.-H., Yung, C. Y., Yung, J. C.-U., Yu, A. W.-Y., Szeto, C. C., & HKVIN Study Group. (2006). Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 47(5), 751–760. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.01.017>
- Liu, L., Yang, Y., Shi, S., Bao, Y., Yang, C., Zhu, S., Sui, G., Chen, Y., Lv, J., & Zhang, H. (2019). Effects of Hydroxychloroquine on

- Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 1–8. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2019.01.026>
- Lv, J., Yang, Y., Zhang, H., et al. (2013). Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 24(12), 2118–2125. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012101017>
- Lv, J., Zhang, H., Chen, Y., Li, G., Jiang, L., Singh, A. K., & Wang, H. (2009). Combination Therapy of Prednisone and ACE Inhibitor Versus ACE-Inhibitor Therapy Alone in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(1), 26–32. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2008.07.029>
- Lv, J., Zhang, H., Wong, M. G., et al. (2017). Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy. *Jama*, 318(5), 432. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9362>
- Maes, B. D., Oyen, R., Claes, K., et al. (2004). Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney International*, 65, 1842–1849. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00588.x>
- Manno, C., Torres, D. D., Rossini, M., Pesce, F., & Schena, F. P. (2009). Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 3694–3701. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp356>
- Maritati, F., Fenoglio, R., Pillebout, E., et al. (2018). Brief Report: Rituximab for the Treatment of Adult-Onset IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 70(1), 109–114. <https://doi.org/10.1002/art.40339>
- Mollica, F., Li Volti, S., Garozzo, R., & Russo, G. (1992). Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *European Journal of Pediatrics*, 151(2), 140–144. <https://doi.org/10.1007/BF01958961>
- Nakamura, T., Ushiyama, C., Suzuki, S., et al. (2000). Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin II Receptor Antagonist and Calcium Antagonist on Urinary Podocytes in Patients with IgA Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2000 Sep-Oct;20(5):373-9.
- Natale, P., Palmer, S. C., Ruospo, M., et al. (2020). Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD003965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003965.pub3>
- Ozen, S., Marks, S. D., Brogan, P., et al. (2019). European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(9), 1607–1616. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez041>
- Ozen, S., Ruperto, N., Dillon, M. J., et al. (2006). EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(7), 936–941. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046300>
- Pesce, F., Diciolla, M., Binetti, G., et al. (2016). Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(1), 80–86. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv232>
- Pillebout, E., Thervet, E., Hill, G., Alberti, C., Vanhille, P., & Nochy, D. (2002). Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 13(5), 1271–1278. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000013883.99976.22>
- Pozzi, C., Bolasco, P. G., Fogazzi, G. B., et al. (1999). Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*, 353, 883–887. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03563-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03563-6)
- Praga, M., Gutierrez E., Gonzalez E., et al (2003). Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(6), 1578–1583. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000068460.37369.DC>
- Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., et al. (2015). Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 373, 2225–2236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
- Rauen, T., Wied, S., Fitzner, C., et al. (2020). After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney International*, 1044–1052. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>
- Reich, H. N., Troyanov, S., Scholey, J. W., & Cattran, D. C. (2007). Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18, 3177–3183. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050526>
- Reid, S., Cawthon, P. M., Craig, J. C., Samuels, J. A., Molony, D. A., & Strippoli, G. F. (2011). Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD003962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003962.pub2>
- Ronkainen, J., Koskimies, O., Ala-Houhala, M., et al. (2006). Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 149(2), 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.03.024>
- Ruggenti, P., Perna, A., Gherardi, G., et al. (1999). Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet (London, England)*, 354(9176), 359–364. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10363-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10363-X)
- Selewski, D. T., Ambruzs, J. M., Appel, G. B., et al. (2018). Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. *Kidney International Reports*, 3(6), 1373–1384. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.021>
- Shi, X., Chen, X., Liu, S., Zhuang, Y., & Zhang, Y. (2002). [The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on IgA nephropathy and the influencing factors]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 41(6), 399–403.
- Shima, Y., Nakanishi, K., Hama, T., et al. (2013). Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 28(1), 71–76. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2294-6>
- Shrestha, S., Sumingan, N., Tan, J., Alhous, H., McWilliam, L., & Ballardie, F. (2006). Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 99(4), 253–265. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl034>

- Tanaka, S., Ninomiya, T., Katafuchi, R., et al. (2013). Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(12), 2082–2090. <https://doi.org/10.2215/CJN.03480413>
- The Selection and Use of Essential Medicines Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children). World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>.
- Thompson, A., Carroll, K., A Inker, L., et al. (2019). Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(3), 469–481. <https://doi.org/10.2215/CJN.08600718>
- Vecchio, M., Bonerba, B., Palmer, S. C., et al. (2015). Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD003965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003965.pub2>
- Wakai, K., Kawamura, T., Endoh, M., et al. (2006). A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: From a nationwide prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10), 2800–2808. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl342>
- Wheeler, D. C., Toto, R. D., Stefánsson, B. V., et al. (2021). A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*, 100(1), 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
- Woo, K.-T., Lau, Y.-K., Wong, K.-S., & Chiang, G. S.-C. (2000). ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int.* 2000 Dec;58(6):2485-91.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo, R., Troyanov, S., Camilla, R., et al. (2010). The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney International*, 77(10), 921–927. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.43>
- Xie, J., Kiryluk, K., Wang, W., et al. (2012). Predicting progression of IgA nephropathy: New clinical progression risk score. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038904>
- Xie, X., Atkins, E., Lv, J., et al. (2016). Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10017), 435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
- Xie, X., Liu, Y., Perkovic, V., et al. (2016). Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(5), 728–741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011>
- Yang, D., He, L., Peng, X., et al (2016). The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Renal Failure*, 38(2), 242–248. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1128251>
- Yata, N., Nakanishi, K., Shima, Y., et al. (2008). Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 23(6), 905–912. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0726-5>
- Yoshikawa, N., Honda, M., Iijima, K., et al. (2006). Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 1(3), 511–517. <https://doi.org/10.2215/CJN.01120905>
- Yoshikawa, N., & Ito, H. (1999). Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy--is it relevant for adult patients? *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 14(5), 1097–1099. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.5.1097>
- Yoshikawa, N., Ito, H., Sakai, T., et al (1999). A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 10(1), 101–109. <https://doi.org/10.1681/ASN.V101101>

CAPITOLUL 3: NEFROPATIA MEMBRANOASĂ

Acest capitol face recomandări de management pentru adulți în vârstă de >18 ani cu nefropatie membranoasă (NM). Date din populațiile pediatrice sunt extrem de limitate, dar o abordare a managementului copiilor cu NM este prezentată în abordarea practică 3.4.4.

3.1 Diagnostic

Abordare clinică 3.1.1: Nu este necesară o biopsie renală pentru a confirma diagnosticul de nefropatie membranoasă (NM) la pacienții cu sindrom nefrotic și un test pozitiv de anticorpi anti-fosfolipaza A2 receptor (anti-PLA2R).

Confirmarea diagnosticului de NM la pacienții cu prezentarea clinică compatibilă este esențială în orientarea deciziilor de management și tratament. O biopsie renală este considerată, de obicei, standardul de aur pentru diagnosticul de boală glomerulară; cu toate acestea, pentru NM, anticorpii împotriva PLA2R reprezintă un biomarker care poate stabili diagnosticul de NM cu mare acuratețe și fără riscurile asociate unei biopsii (incluzând țesut insuficient pentru un diagnostic concludent, durere și sângerare). Astfel, trebuie făcută o biopsie renală pentru alte scopuri decât stabilirea unui diagnostic de NM la pacienții care sunt cu anticorpi anti-PLA2R pozitivi. În prezent, nu există date suficiente pentru a sprijini utilizarea anticorpilor anti-THSD7A ca biomarker de diagnostic pentru NM în loc de o biopsie.

Într-o meta-analiză, ce a inclus 9 studii și 710 pacienți cu NM și lot de control cu 1502 martori, sensibilitatea unui test de anticorpi anti-PLA2R pozitiv pentru diagnosticul de NM a fost 0.78, iar specificitatea a fost 0.99. (Du et al., 2014) Un studiu recent, efectuat într-un singur centru, a confirmat acuratețea crescută, cu sensibilitate de 64% și specificitate de 99%. (Behnert et al., 2014) Intervalul de confidență de 95% (CI) pentru specificitate a fost de 0.96 până la 1.0, care este comparabil cu performanța diagnostică a biopsiei renale. Valoarea adăugată a biopsiei renale pentru diagnosticarea NM a fost studiată la 97 de pacienți care au fost testați pozitiv pentru anticorpi anti-PLA2R, nu au avut nici o dovadă de cauze secundare ale NM. (Bobart et al., 2019) Diagnosticul principal în toate biopsiile a fost NM. Dintre cei 60 de pacienți cu un RFG de referință de >60 ml/min/1.73 m², biopsia a identificat nefropatie diabetică sau glomeruloscleroză focală și segmentală (GSFS) supraadăugate la doar 2 pacienți, iar aceste constatări nu au afectat îngrijirea sau tratamentul pacientului. Dintre cei 37 de pacienți cu RFG <60 ml/min/1.73 m², au fost raportate afecțiuni suplimentare la 5 pacienți care au inclus nefrită interstițială acută (n=1), nefropatie diabetică (n=1), necroză tubulară acută (n=1) și GSFS (n=2) cu semilune celulare (n=1). Deși nu a fost raportat, este probabil că aceste informații au afectat deciziile de tratament.

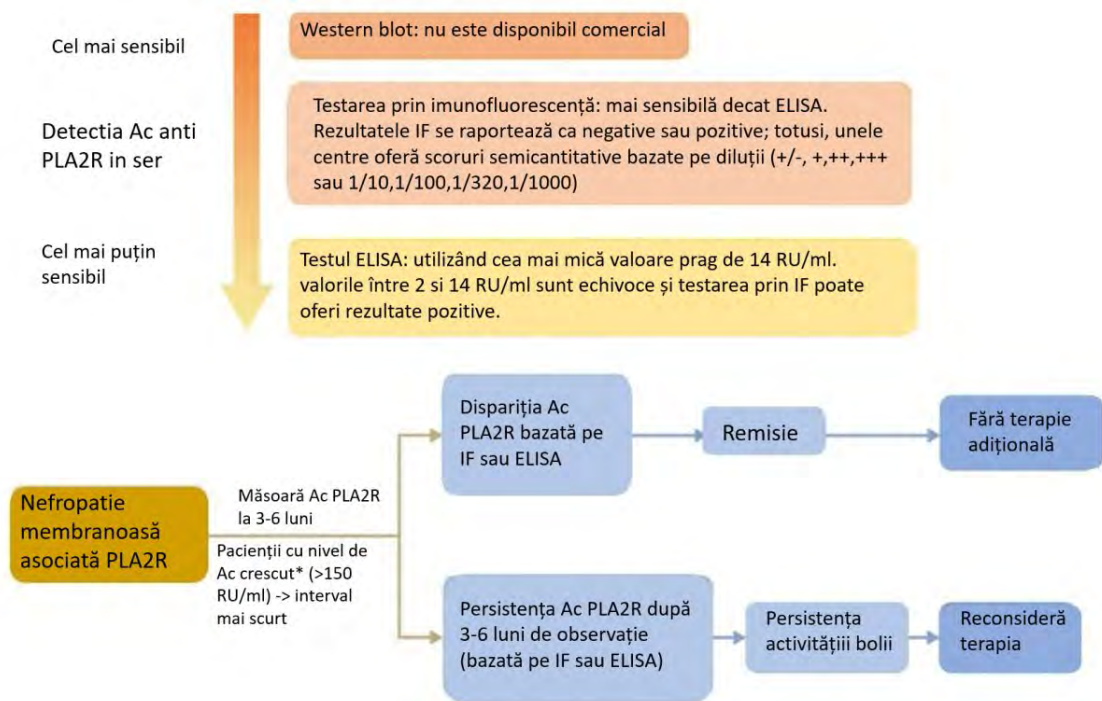


Figura 27: Ghid pentru utilizarea și interpretarea testului de anticorpi anti-PLA2R la pacienții cu NM asociată cu anti-PLA2R cunoscută. * Titrurile mari (ELISA) sunt asociate cu o probabilitate mai mică de remisiune spontană și o probabilitate mai mare de a nu răspunde la doze mici de rituximab. ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; Ac PLA2R, anticorpi împotriva receptorului fosfolipazei A2 de tip M.

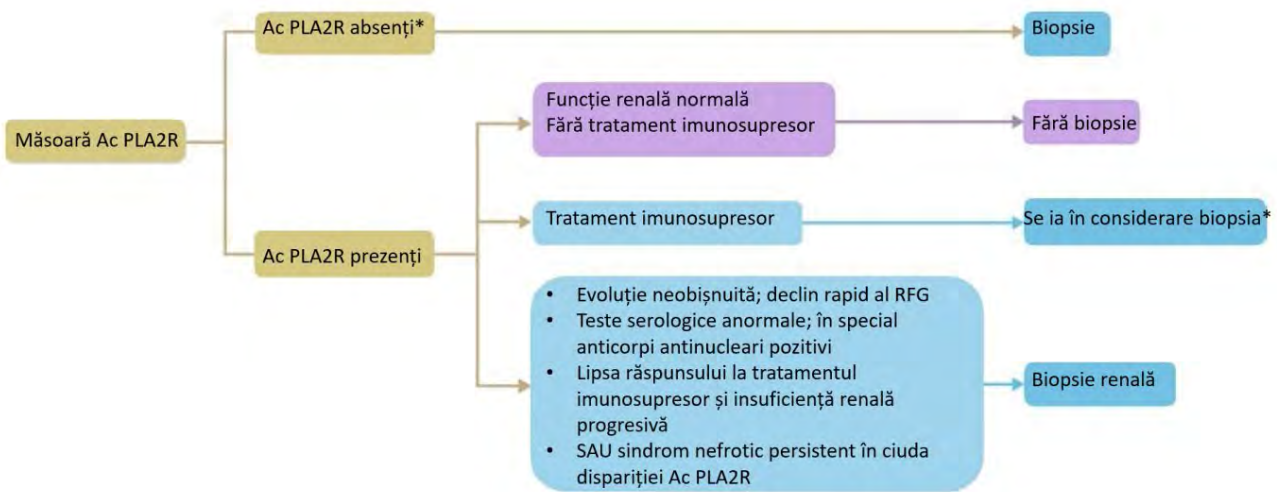


Figura 28: Când se ia în considerare o biopsie renală la un pacient care are anticorpi anti-PLA2R pozitivi. * În luarea unei decizii de a efectua o biopsie renală, riscurile unei biopsii trebuie luate în considerare. Decizia se bazează pe preferințele pacientului și ale medicului. Această decizie de a efectua o biopsie renală ar putea fi revizuită în viitorul apropiat odată cu dezvoltarea diagnosticului molecular, ceea ce ar putea permite o mai bună predicție a evoluției pentru o medicină mai personalizată. RFGe, rata estimată de filtrare glomerulară; Ac PLA2R, anticorpi împotriva receptorului fosfolipazei A2 de tip M.

Un studiu foarte recent întărește concluzia că la pacienții cu anticorpi anti-PLA2R pozitivi cu RFGe normală, o biopsie renală nu duce la modificarea diagnosticului de NM primară. (Wiech et al., 2019) Mai jos sunt prezentate mai multe detalii legate de testele pentru anticorpi anti-PLA2R (Figura 27) și când trebuie luată în considerare o biopsie renală la un pacient cu anticorpi anti-PLA2R pozitivi (Figura 28). La pacienții care sunt cu anticorpi anti-PLA2R negativi, trebuie efectuată biopsie renală cu colorații pentru antigen PLA2R; acest lucru poate identifica o NM asociată cu anticorpi anti-PLA2R. Aceasta situație poate apărea la pacienți la care testele ELISA și imunofluorescența sunt fals negative, de exemplu, din cauza titrurilor scăzute. În plus, anticorpii pot fi absenți în faza incipientă a NM, fiind capturați în rinichi, și devenind detectabili după o perioadă de urmărire.

Abordare clinică 3.1.2: Pacienții cu NM trebuie evaluați pentru afecțiuni asociate, indiferent dacă anticorpii anti-PLA2R și/sau anticorpii anti-THSD7A sunt prezenți sau absenți (Figura 29).

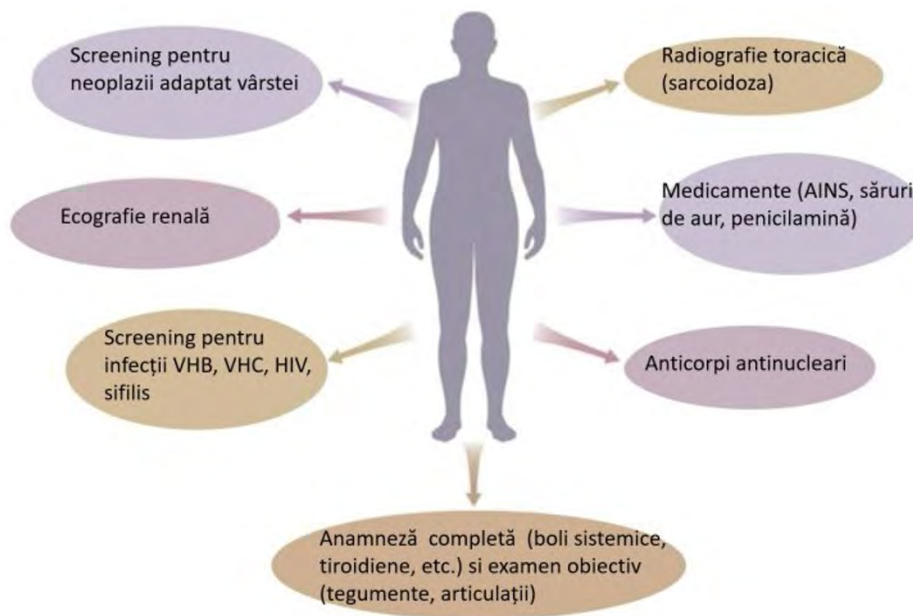


Figura 29: Evaluarea pacienților cu NM pentru afecțiuni asociate. Pacientul cu NM trebuie evaluat pentru afecțiuni asociate, independent de prezența sau absența anticorpilor anti-PLA2R sau a anticorpilor anti-THSD7A. *Variază în funcție de țară; randamentul screening-ului cancerului nu este foarte mare, mai ales la pacienții mai tineri. Multe centre efectuează radiografie toracică sau tomografie computerizată (CT), evaluează deficitul de fier și solicită pacienților să participe la programul național de screening pentru cancerul de sân și de colon; testul antigen specific prostatic (PSA) se face la bărbații adulți cu vârsta >50-60 de ani. VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

3.2 Prognostic

Abordare clinică 3.2.1: La pacienții cu NM, utilizați criteriile clinice și de laborator pentru evaluarea riscului de pierdere progresivă a funcției renale (Figura 30).

Deoarece remisiunea spontană este relativ frecventă în NM și pentru că tratamentul imunosupresor are efecte adverse, este important să se evalueze riscul de pierdere progresivă a funcției renale înainte de a decide dacă și când să se inițieze tratamentul imunosupresor. Figura 30 prezintă criteriile clinice care pot fi utilizate pentru a împărți pacienții în categorii de risc scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat de pierdere progresivă a funcției renale.

Există limitări în ce privește evaluarea riscului în NM. La cei mai mulți pacienți, este rezonabil să se aștepte timp de 6 luni apariția remisiunii spontane în timp ce se utilizează terapie antiproteïnurică maximă. La pacienții cu niveluri înalte de proteinurie, cu anticorpi anti-PLA2R sau cu pierdere urinară de proteine cu greutate moleculară mică ar trebui ca reevaluarea să se facă mai devreme de 6 luni. Pacienții care au o deteriorare a funcției renale sau sindrom nefrotic sever care nu răspunde la tratament pot fi luați în considerare pentru terapia imunosupresoare cu începere imediată, deoarece probabilitatea de progresie este de 84% la pacienții cu o scădere documentată cu 20% a RFGe într-un interval de timp mai mic de 24 de luni. (Howman et al., 2013b) O revizie a literaturii de specialitate a arătat că există șanse de 45% de remisiune spontană la pacienții cu proteinurie >4 g/24h după 6 luni de tratament conservator (Seitz-Polski et al., 2018), șanse de 34% de remisiune spontană la pacienții cu proteinurie >8 g/24h pentru mai mult de 6 luni (Pei et al., 1992), 25%-30% șanse în ciuda excreției urinare ridicate de proteine cu greutate moleculară mică (van den Brand et al., 2012), șanse de 17% la pacienții din terțila superioară a nivelurilor de anticorpi anti-PLA2R (Hofstra et al., 2012) și o șansă de 20% la pacienții cu niveluri de anticorpi anti-PLA2R >275 RU/ml. (Dahan et al., 2017) (A. Rousseau, comunicare personală, 15 ianuarie 2019)

În prezent, nu există un model care să combine toate aceste considerente clinice, dar, în practica clinică, noi considerăm că este util să ne gândim la risc ca la un combinație de factori (de exemplu, proteinuria ridicată la pacienți cu nivel scăzut al anticorpilor anti-PLA2R poate fi judecată diferit față de proteinuria ridicată în prezența titrurilor mari de anticorpi). Chiar mai importantă este traiectoria bolii; astfel, ar trebui luate în considerare orice modificări apărute în parametrii menționați mai sus.

Risc scăzut	Risc moderat	Risc crescut	Risc foarte crescut
<ul style="list-style-type: none"> • RFGe normal, proteinuria < 3.5 g/24h și albumină serică > 30 g/l SAU <ul style="list-style-type: none"> • RFGe normal, proteinurie < 3.5 g/24h sau o scădere > 50% după 6 luni de tratament conservator cu IECA/BRA 	<ul style="list-style-type: none"> • RFGe normal, proteinuria > 3.5 g/24h și fără scădere > 50% după 6 luni de tratament conservator cu IECA/BRA și <ul style="list-style-type: none"> • Nu întrunește criteriile de risc crescut 	<ul style="list-style-type: none"> • RFGe < 60 ml/min/1.73 mp* și/sau proteinuria > 8 g/24h pentru > 6 luni SAU <ul style="list-style-type: none"> • RFGe normal, proteinuria > 3.5 g/24h și fără scădere > 50% după 6 luni de tratament conservator cu IECA/BRA + cel puțin unul dintre: <ul style="list-style-type: none"> • albumină serică < 25g/l • Ac PLA2R > 50 RU/ml ‡ • α1-microglobulina urinară > 40 μg/min • IgG urinară > 1 μg/min • β2-microglobulina urinară > 250 mg/zi • Indice de selectivitate > 0.20 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom nefrotic amenințător de viață SAU <ul style="list-style-type: none"> • Deteriorare rapidă a funcției renale neexplicată de alți factori

Figura 30: Criterii clinice pentru evaluarea riscului de pierdere progresivă a funcției renale. RFGe și PCR sunt utilizate de rutină în practica clinică. Alți biomarkeri este posibil ca să nu fie disponibili în toate centrele; acest tabel oferă o imagine de ansamblu a biomarkerilor utili. *Cele mai multe studii au folosit valorile de creatinina serică (CrS) pentru a ghida managementul, iar valorile CrS > 1,5 mg/dl (133 micromol/l) sunt adesea folosite pentru a defini insuficiența renală. O valoare RFGe de 60 ml/min la 1,73 m² definește insuficiența renală la un adult tânăr. Este important să realizăm că RFGe scade odată cu vârsta și o valoare CrS de 1,5 mg/dl (133 mmol/l) reflectă un RFGe de 50 ml/min la 1,73 m² la un pacient de sex masculin în vârstă de 60 de ani și de 37 ml/min la 1,73 m² la o femeie de 60 de ani. Astfel, atunci când se utilizează RFGe în estimarea riscurilor, ar trebui să se țină cont de vârstă. †Albumina serică trebuie măsurată prin BCViolet sau test imunometric. ‡Valorile prag nu sunt validate. Anticorpul anti-PLA2R trebuie măsurat la intervale de 3 până la 6 luni, intervalul mai scurt fiind recomandat la pacienții cu niveluri ridicate de anticorpi anti-PLA2R la momentul inițial. Modificări ale nivelurilor de anticorpi anti-PLA2R în timpul monitorizării se adaugă probabil la estimarea riscurilor. Dispariția anticorpilor anti-PLA2R precede remisia clinică și ar trebui să conducă la abținerea de la terapie suplimentară. Lipsesc date detaliate. §Indicele de selectivitate se calculează ca clearance-ul IgG/clearance-ul albuminei. IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocați ai receptorilor de angiotensina II; BCViolet, bromocresol violet; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; IgG, imunoglobulina G; Ac PLA2R, anticorpi împotriva fosfolipazei A2 receptor de tip Ig M.

3.3 Tratamentul

Abordare clinică 3.3.1: Considerații privind tratamentul pacienților cu NM primară:

Toți pacienții cu NM primară și proteinurie ar trebui să beneficieze de tratament suportiv optim. Terapia imunosupresoare trebuie limitată la pacienții considerați cu risc de leziuni renale progresive (Figura 31).

Abordare clinică 3.3.2: Tratamentul imunosupresor nu este necesar la pacienții cu NM, proteinurie < 3,5 g/24h, albumină serică > 30 g/l la testul bromocresol violet sau imunometric și RFGe > 60 ml/min/1.73 m².

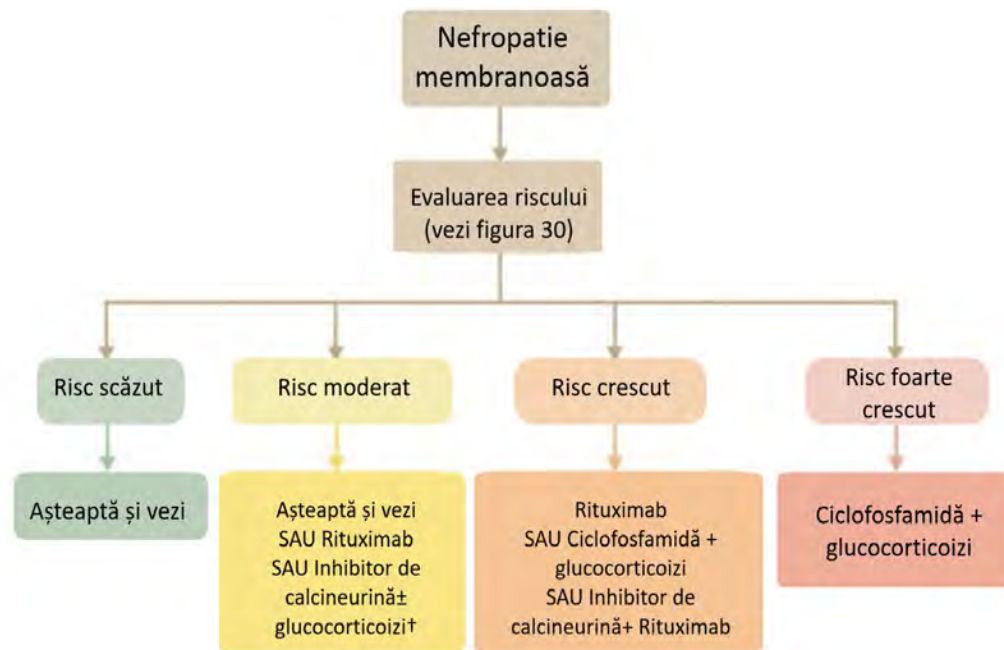


Figura 31: Tratamentul bazat pe risc al MN. *A se vedea abordarea practică 3.2.1 și figura 30 pentru o descriere detaliată a evaluării riscurilor. †Inhibitorul de calcineurină (ICN) ca monoterapie este considerat mai puțin eficient. Tratamentul cu ICN timp de 6-12 luni cu oprire rapidă este asociat cu un rată ridicată de recidivă. Cu toate acestea, utilizarea sa poate fi luată în considerare la pacienții cu RFGe normal și risc moderat de progresie, deoarece mulți dintre acești pacienți vor dezvolta o remisiune spontană. Utilizarea ICN va scurta perioada de proteinurie. La pacienții cu risc ridicat de progresie, se recomandă adăugarea de rituximab după 6 luni de tratament cu ICN, cu posibila excepție a pacienților cu dispariția documentată a anticorpi anti-PLA2R după tratamentul cu ICN. ‡Nu există suficiente dovezi că rituximab utilizat în doze standard împiedică dezvoltarea insuficienței renale. Dacă RFGe scade sub 50 ml/min la 1,73 m², dozele de ciclofosamidă trebuie înjumătățite. La pacienții care nu tolerează sau nu se mai poate folosi ciclofosamidă, rituximab ar putea fi alternativa. Se recomandă consultarea cu un centru expert. RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; NM, nefropatie membranoasă; PLA2R, receptor fosfolipaza A2 de tip M.

Pacienții cu NM, RFGe normală și proteinurie non-nefrotică au, în general, un prognostic bun (a se vedea mai jos). Acești pacienți prezintă, de asemenea, un risc scăzut de complicații tromboembolice și au o frecvență scăzută a simptomelor (de exemplu, edeme). Acestea pot fi controlate cu tratament conservator (Capitolul 1). Pacienții cu NM, cu RFGe normal, și proteinurie non-nefrotică au, în general, niveluri serice de albumină >30 g/l. La pacienții cu NM, RFGe normal, proteinurie non-nefrotică și cu niveluri scăzute de albumină serică, ar trebui să fie excluse alte cauze de hipoalbuminemie.

Nu există trialuri randomizate controlate (TRC) care să compare evoluția și prognosticul la pacienți cu NM și proteinurie non-nefrotică cu și fără terapie imunosupresoare. Cu toate acestea, experiența clinică și datele din studiile de cohortă arată rezultate renale favorabile la pacienții cu NM care se mențin cu proteinurii persistente non-nefrotice, chiar dacă nu primesc tratament imunosupresor. În aceste cazuri, terapia imunosupresoare aduce riscuri fără beneficii potențiale.

Boala progresivă poate fi identificată prin dezvoltarea sindromului nefrotic (SN) sau scăderea RFGe, care va fi ușor de remarcat în timpul monitorizării. Prezența unui nivel ridicat de anticorpi anti-PLA2R la momentul inițial de diagnostic, este asociată cu un risc mai mare de a dezvolta SN.

Abordare clinică 3.3.3: Terapia imunosupresoare nu este necesară la pacienții cu NM, sindrom nefrotic și RFGe normal, cu excepția pacienților la care este prezent cel puțin un factor de risc pentru progresia bolii sau dacă sunt prezente complicații grave ale sindromului nefrotic (ex: insuficiență renală acută, infecții, evenimente tromboembolice).

Mulți pacienți cu NM primară și SN vor prezenta remisiune spontană. Nu există trialuri randomizate controlate (TRC) care să compare evoluția și prognosticul la pacienții cu NM fără factori de risc pentru progresia bolii cu și fără terapie imunosupresoare. Cu toate acestea, rezultatele renale favorabile la acești pacienți sunt susținute de datele din trialurile randomizate controlate (TRC) și cele din studiile de cohortă care au inclus pacienți cu NM cu cel puțin un factor de risc. Aceste studii au demonstrat evoluție favorabilă la mulți pacienți cu NM, cu apariția de remisiuni spontane până la mai mult de 40% din pacienți. Dacă nu este prezent nici un factor de risc și nici o complicație a SN, utilizarea tratamentului imunosupresor aduce riscuri cu beneficiu minim sau absența acestuia. Includerea pacienților în categorii de risc scăzut, moderat, crescut sau foarte crescut de pierdere progresivă a funcției renale (Abordare practică 3.2.1) va permite o selecție și mai bună a pacienților care vor evolua spre remisie spontană.

Recomandarea 3.3.1: Pentru pacienții cu NM și cu cel puțin un factor de risc pentru progresia bolii, se recomandă utilizarea rituximabului sau a ciclofosfamidei administrată în luni alternative cu glucocorticoizi pentru o perioadă de 6 luni, sau terapie bazată pe inhibitori de calcineurină (ICN) pentru ≥ 6 luni, cu alegerea tratamentului în funcție de estimarea riscului (Figura 30 și figura 31) (1B).

Această recomandare pune o valoare mai mare pe prevenirea insuficienței renale progresive la pacienții cu risc mai mare și pe reducerea complicațiilor și riscurilor SN și valoare mai mică pe efectele secundare și inconveniente asociate cu tratamentul imunosupresor. Alegerea terapiei depinde de caracteristicile pacientului, disponibilitatea și eficiența medicamentelor, de pacient, medic, preferința societății, politicile de rambursare, precum și profilul specific de efecte secundare al fiecărui medicament. Algoritmul de tratament bazat pe risc este ilustrat în Figura 31. Detaliile legate de regimurile de tratament utilizate sunt prezentate în Figura 32 (168-178).

Ciclofosfamidă (ciclic)	<ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolon 1 g i.v. timp de 3 zile consecutive la începutul lunilor 1,3,5 • Prednison 0.5 mg/kg/zi în lunile 1,3,5 • Ciclofosfamidă 2.5 mg/kg/zi în lunile 2,4,6†
Ciclofosfamidă (continuu)	<ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolon 1 g i.v. timp de 3 zile consecutive la începutul lunilor 1,3,5 • Prednison 0.5 mg/kg/zi la 2 zile în zile alternative în lunile 1-6, cu scădere ulterioară • Ciclofosfamidă 1.5 mg/kg/zi în lunile 1-6‡
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 g i.v. administrat de 2 ori în 2 săptămâni* • Rituximab 375 mg/mp administrat 1-4 ori la interval de 1 săptămână
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/zi, nivel țintă de 3-8 ng/ml (3.7-9.9 nmol/l), pe durată de 12 luni†
Ciclosporină	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporină 3.5 mg/kg/zi, nivel țintă de 125-225 ng/ml (104-187 nmol/l) ‡

Figura 32: Regimurile de tratament utilizate în mod obișnuit pentru pacienții cu NM. Mofetil micofenolat nu este discutat. KDIGO 2012 a argumentat împotriva utilizării monoterapiei cu MMF la pacienții cu NM. Acest lucru este încă valabil și se bazează pe rezultatele 1 TRC. (Dussol et al., 2008) În acest studiu pe 36 de pacienți, monoterapia cu MMF timp de 12 luni nu a crescut rata de remisiune (37% față de 41%). MMF în combinație cu glucocorticoizi, este mai eficient. TRC mici au comparat MMF și glucocorticoizii cu agenți alchilanți (CHAN et al., 2007; Senthil Nayagam et al., 2008) sau cu ICN. (Choi et al., 2018; Peng et al., 2016) În aceste studii, toate cu o urmărire relativ scurtă, ratele de remisiune au fost comparabile. Un studiu care utilizează controale istorice și compară MMF cu ciclofosfamidă a raportat, de asemenea, rate de remisiune similare. Cu toate acestea, rata de recidivă în termen de 24 de luni de urmărire a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu MMF. (Branten et al., 2007) O evaluare mai detaliată a arătat că remisiunile imunologice a fost mai puțin probabil să apară după MMF. (van de Logt et al., 2016) Doza de MMF ar putea fi cea mai relevantă variabilă; studii pe pacienți cu NL au folosit doze mai mari (3 g vs. 2 g), iar la pacienții cu SNCS, rata de recidivă a fost mai mică la pacienții cu concentrații mai mari de medicament. (Gellermann et al., 2013) Notă: Prednison și prednisolon sunt echivalente, utilizate în aceeași doză, și ambele au fost utilizate în TRC, în funcție de țara de origine. Toate utilizările ulterioare de „prednison” în acest ghid se referă la prednison sau prednisolon. Toate utilizările ulterioare ale „glucocorticoizilor” se referă la prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care se specifică altfel. †Studii recente au folosit ciclofosfamidă i.v.. Aceste studii au inclus pacienți cu RFGe normală. Nu există TRC de evaluare a eficacității ciclofosfamidei i.v. asupra efectelor renale. TRC mai vechi folosind i.v. ciclofosfamidă care au inclus pacienți cu insuficiență renală în agravare au fost negative. (Falk, 1992; Reichert, 1994) Ciclofosfamidă intravenoasă ar putea fi luată în considerare la pacienții cu RFGe normală, la care trebuie utilizată cea mai mică doză cumulativă posibilă de ciclofosfamidă (utilizare anterioară a ciclofosfamidei, pacienții cu dorința de a avea copii) sau în țările în care ciclofosfamidă p.o. nu este disponibilă. *Se poate lua în considerare repetarea după 6 luni la pacienții cu SN persistent, RFGe stabilă, în special dacă anticorpii anti-PLA2R au rămas pozitivi. ‡Ciclosporina și tacrolimusul sunt adesea administrate în asociere cu prednison într-o doză de 10 mg/zi. După 4 luni, se întrerup în cazul în care nu se obține nici un răspuns; după 12 luni, se ia în considerare reducerea treptată a dozelor. Există câteva studii care au comparat doza și durata terapiei cu ICN. Yuan et al. a comparat tacrolimus și prednison administrat 6 luni față de 24 luni. (Yuan et al., 2013) Ratele de remisiune după 6 luni au fost comparabile (18/20 față de 18/22), cu toate acestea persistența remisiunii după 24 de luni a fost observată la numai 9/18 pacienți tratați timp de 6 luni față de 18/18 pacienți tratați timp de 24 de luni. O meta-analiză a confirmat rata ridicată de remisiune și rate ridicate de recidivă. Aceste informații trebuie discutate cu pacientul pentru a fi de acord cu privire la durata tratamentului. NM, nefropatie membranoasă; PLA2R, receptor fosfolipaza A2 de tip M.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Mulți pacienți cu NM și SN vor evolua spre remisie spontană. Orice terapie imunosupresoare este asociată cu riscuri; astfel, terapia imunosupresoare este justificată numai la pacienții cu suficiente simptome și/sau riscuri asociate cu SN (precum edeme, infecții, evenimente trombotice, progresia insuficienței renale) și cu o probabilitate scăzută de remisie spontană. Trialurile randomizate controlate (TRC) și studiile de cohortă au arătat că rituximabul și inhibitorii de calcineurină (ICN) cresc rata remisiunilor complete și parțiale. Profilul beneficiu versus efecte secundare al acestor medicamente favorizează utilizarea lor ca tratament inițial la pacienții cu NM și funcție renală normală în comparație cu ciclofosfamidă. Rata ridicată de recidivă după tratamentul cu inhibitori de calcineurină (ICN) este un motiv de îngrijorare și monoterapia cu acești agenți este justificată numai la pacienții cu un risc moderat de progresie a bolii. Agenții alchilanți nu

numai că cresc rata de remisiune, dar cel mai important, reduc riscul de insuficiență renală. Agenții alchilanți sunt medicamente toxice cu reacții adverse frecvente și severe atât pe termen scurt, cât și lung. Deși dovezile sunt de calitate moderată, profilul de toxicitate garantează ca tratamentul imunosupresor bazat pe ciclofosfamidă ar trebui administrat restrictiv doar la pacienții cu risc crescut. (van den Brand et al., 2014a) Ciclofosfamidă este preferată clorambucilului. Evidențele în favoarea ciclofosfamidei contra clorambucil sunt puternice, dar I TRC (Ponticelli et al., 1998) și mai multe studii de cohortă sugerează mai puține efecte secundare în cazul tratamentului cu ciclofosfamidă. De asemenea, la pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR), este necesară adaptarea mai frecventă a dozei și a duratei tratamentului cu clorambucil, fapt care ar putea explica ratele inferioare de remisiune observate cu acest medicament. (Branten et al., 1998; du Buf-Vereijken et al., 2005)

Calitatea dovezilor. Grupul de lucru a evaluat calitatea evidențelor pe baza TRC. Calitatea dovezilor din TCR pentru utilizarea unui agent alchilant oral în comparație cu placebo/nici un tratament sau glucocorticoizi este considerată moderată din cauza unui risc grav de bias și faptului că studiile nu sunt de tip dublu-orb (Tabelul suplimentar S9) (Ahmed S et al., 1994; Braun N et al., 1995; Donadio et al., 1974; Howman et al., 2013a; Imbasciati et al., 1980; Jha et al., 2007; Kosmadakis et al., 2010; Pahari DK et al., 1993; Ponticelli et al., 1984, 1995). Agenții alchilanți au fost singurii agenți care au fost studiați în trialuri de evaluare a unor evenimente critice, cum ar fi mortalitatea de cauză generală și insuficiența renală.

TRC cu rituximab sau cu inhibitori de calcineurină (ICN) au evaluat doar ratele de remisie și reacțiile adverse.

Pentru rituximab, trialul „Evaluate Rituximab Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy (GEMRITUX)” a comparat utilizarea rituximab plus tratament suportiv cu tratamentul suportiv (Tabelul suplimentar S10). Trialul „Membranous Nephropathy Trial Of Rituximab (MENTOR)” a comparat rituximabul cu ciclosporina. Calitatea dovezilor pentru rezultate de eficiență cum ar fi remisia completă și/sau parțială, este considerată scăzută (Dahan et al., 2017) sau, respectiv, moderată (Fervenza et al., 2019); acest fapt se datorează lipsei de precizie. Există o calitate scăzută a dovezilor pentru evaluarea riscului de infecție din cauza unei grave imprecizii (IC largi care indică mai puțină certitudine în efect) (Tabelul suplimentar S11). (Chen et al., 2014; Fervenza et al., 2019)

Calitatea dovezilor din TRC care au comparat utilizarea inhibitorilor de calcineurină cu placebo, cu absența tratamentului, cu glucocorticoizi sau agenți alchilanți este considerată foarte scăzută, deoarece există o lipsă de precizie cu IC largi care indică beneficiu și risc apreciabil cu urmărirea insuficientă pentru evaluarea unor rezultate clinice (Tabelul suplimentar S12 și Tabelul suplimentar S13). (Braun N et al., 1995; Cattran et al., 1995, 2001; Chen et al., 2014; He et al., 2013; Howman et al., 2013a; Kosmadakis et al., 2010; Laurens W et al., 1994; Liang et al., 2017; Peng et al., 2016; Praga et al., 2007; Ramachandran et al., 2016, 2017; Xu et al., 2013) Trialurile care au o perioadă de urmărire suficientă pentru remisiune completă au limitări de studiu foarte serioase și probleme foarte grave în ceea ce privește riscul de bias, lipsa secretizării pentru participanți și anchetatori, secretizarea neclară evaluatorilor de rezultate, numărul mic de participanți la studii, precum și includerea unor publicații de tip rezumat.

În cazul bolilor rare, și în special boli cu rezultate grave, obiective, clinice, cum ar fi mortalitatea sau insuficiența renală, dovezile nu se pot limita la datele provenite de la TRC. Deci, grupul de lucru a utilizat informații din studii care nu sunt TRC sau studii de cohortă ca parte a bazei de evidențe. Grupul de lucru subliniază necesitatea de a utiliza evaluarea factorilor de risc, ceea ce permite identificarea pacienților cu risc crescut cu acuratețe rezonabilă (Abordarea practică 3.2.1). Pe baza TRC și a studiilor de cohortă, există dovezi de bună calitate că agenții alchilanți au redus riscul de insuficiență renală. Există dovezi de calitate moderată că agenții alchilanți sunt eficienți atunci când sunt utilizați în conformitate cu o strategie de tratament restrictivă, și la pacienți cu deteriorare documentată a funcției renale. Nu există dovezi că rituximabul sau ICN reduc riscul de insuficiență renală.

Există dovezi de calitate moderată că rituximabul sau ICN cresc rata de remisiune completă și parțială. Există dovezi că remisiunea completă (calitate moderată) și remisiunea parțială (calitate scăzută) pot fi folosite ca obiective surogat în studii la pacienții cu SN. Există dovezi de calitate moderată că agenții alchilanți au efecte secundare mai severe și mai frecvente decât rituximabul sau ICN. Utilizarea ICN este asociată cu o rată ridicată de recidivă. Există dovezi de calitate moderată că remisiunile sunt mai persistente după rituximab în comparație cu ICN.

Valori și preferințe. Terapia imunosupresoare este asociată cu efecte secundare. Pacienții care sunt susceptibili să aibă o evoluție favorabilă (Abordarea practică 3.2.1) sau care sunt mai îngrijorați de efectele adverse ale agenților imunosupresori, vor fi mai predispuși să refuze un astfel de tratament. În schimb, pacienții care prezintă simptome severe de SN sau o complicație a SN (ex: evenimente tromboembolice, infecții, insuficiență renală acută) vor prefera mai probabil acest tratament. Rituximabul și ICN au efecte secundare mai puțin frecvente și mai puțin severe decât ciclofosfamidă. Prin urmare, majoritatea medicilor și pacienților vor prefera tratamentul inițial cu rituximab sau ICN celui cu ciclofosfamidă. Dezvoltarea insuficienței renale este cea mai frecventă și cea mai severă complicație a NM. Pacienții cu insuficiență renală pot supraviețui cu terapie de substituție renală. Cu toate acestea, această terapie este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicată. Mai mult decât atât, majoritatea pacienților cu insuficiență renală vor prefera transplantul renal, care va duce la expunerea la medicamente imunosupresoare pe tot parcursul vieții. Astfel, în opinia grupului de lucru, cei mai bine informați pacienți cu (risc foarte mare de) insuficiență renală ar alege să fie tratați cu mai degrabă cu ciclofosfamidă decât doar cu tratament conservator. Momentul începerii tratamentului, tipul de medicament și durata tratamentului depind de estimările de risc, caracteristicile pacientului, preferințele pacientului și ale medicilor, politicile de rambursare și perspectiva socială (costuri și disponibilitate medicamente).

Utilizarea resurselor și costuri. Tratamentul cu agenți imunosupresori este asociat cu costuri ridicate, ce includ terapia, monitorizarea și managementul efectelor secundare. Terapia de substituție renală este asociată cu o calitate mai scăzută a vieții, costuri mai mari și efecte secundare similare sau chiar mai multe decât cele provocate de agenți imunosupresori. În măsura în care tratamentul imunosupresor previne pierderea progresivă a funcției renale și insuficiența renală severă, este probabil ca această recomandare să fie rentabilă din perspectiva sistemului de sănătate. Analiza cost-eficiență este mai puțin favorabilă la pacienții cu o evoluție a bolii mai probabil ușoară și fără complicații. La pacienții cu risc moderat, efectele secundare ale terapiei vor contribui la costuri într-o mare măsură. Astfel, la acești pacienți, medicamente cu mai puține efecte secundare vor fi mai rentabile. Disponibilitatea medicamentelor va varia între țări și regiuni.

Considerații privind punerea în aplicare. Pacienții cu NM cu simptomatologie sau complicații ale SN sau cu risc de dezvoltare insuficiență renală severă ar putea avea un beneficiu după tratamentul imunosupresor. Acest fapt este valabil pentru toți acești pacienți, independent de sex și rasă. Astfel, aceste recomandări sunt pentru pacienții de toate sexele și rasele.

Motivație

Această recomandare înlocuiește recomandarea KDIGO 2012. Recunoscând în același timp eficacitatea dovedită a agenților alchilanți în prevenirea insuficienței renale, recomandarea actuală dă mai multă greutate atenției ce trebuie acordată efectelor secundare severe pe termen scurt și lung asociate cu utilizarea acestor agenți. Atât medicii, cât și pacienții se tem în special de riscurile pe termen lung de malignitate. (van den Brand et al., 2014b) Prin urmare, ar fi de preferat agenți alternativi eficienți. Terapiile bazate pe Rituximab și ICN sunt introduse acum ca alternative adecvate. Deși nu există evidențe directe că rituximabul sau ICN previn insuficiența renală, grupul de lucru a apreciat rezultatele studiilor care au arătat rate ridicate de remisiune după tratamentul cu acești agenți și au apreciat asocierea persistenței remisiunilor cu un prognostic renal bun. La pacienții cu RFGe redus, numai agenții alchilanți au un beneficiu dovedit.

Abordare clinică 3.3.4: Monitorizarea longitudinală a nivelurilor de anticorpi anti-PLA2R la 6 luni de la începerea tratamentului poate fi utilă pentru evaluarea răspunsului la tratament la pacienți cu NM, și poate fi utilizată pentru a ghida ajustările terapiei (Figura 33). (Fervenza et al., 2019)

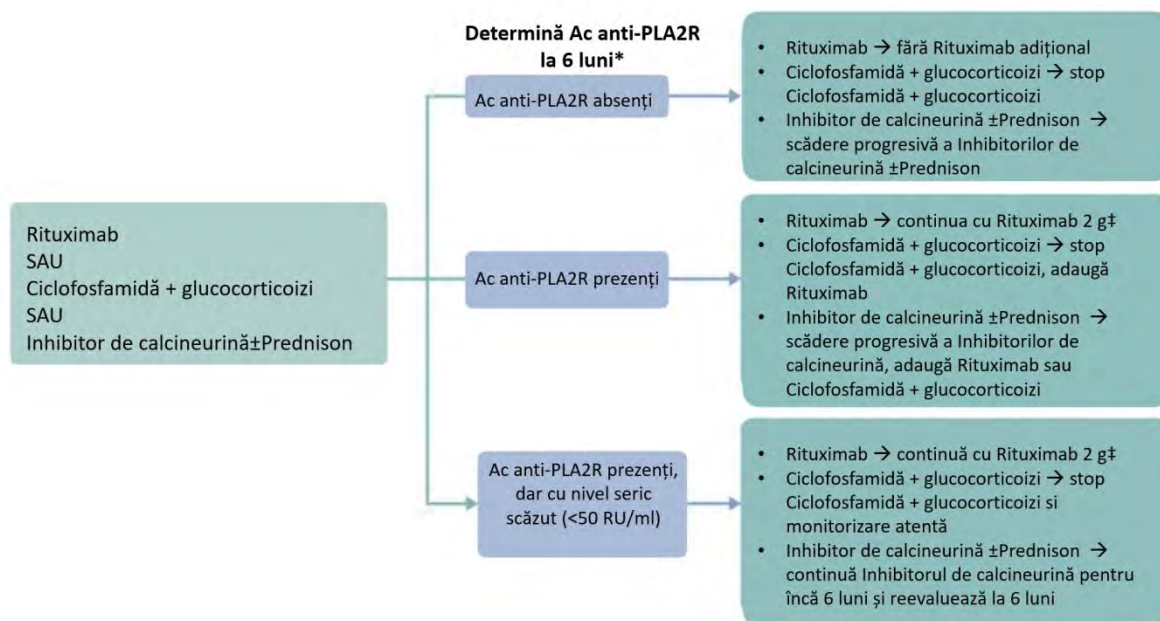


Figura 33: Monitorizarea imunologică în NM după începerea tratamentului. A se vedea textul pentru schemele de tratament curente. Notă: Doza cumulativă de ciclofosfamidă nu trebuie să depășească 36 g având în vedere riscul de malignitate (capitolul 1). Pentru a rămâne în siguranță, de obicei limităm doza cumulativă la 25 g (la un bărbat de 80 kg: ciclofosfamidă ciclică de 6 luni la o doză de 2,5 mg/kg/zi este egală cu 18 g și 6 luni ciclofosfamidă zilnică la o doză de 1,5 mg/kg/zi este egal cu 22 g). Doze mai mici (maxim 10 g) trebuie utilizate la pacienții care doresc să conceapă. Este puțin probabil ca ICN să inducă remisiune imunologică târzie; la pacienții cu anticorpi anti-PLA2R persistenți, aceste medicamente pot fi utilizate în combinație cu rituximab. Depleția limfocitelor B este insuficientă pentru a evalua eficacitatea terapiei cu rituximab; doze suplimentare pot fi luate în considerare chiar dacă limfocitele B din sângele periferic sunt absente sau foarte mici. Cu toate acestea, la acești pacienți, consultația cu un centru expert este recomandată. RFGe ar trebui să fie stabilă; dacă nu este, atunci este întotdeauna necesar să se evalueze pentru alte cauze și dacă scăderea RFGe este atribuită activității NM, se oferă întotdeauna terapie suplimentară. *Unele centre vor măsura anticorpii anti-PLA2R în luna 3 și vor adapta tratamentul în acel moment. La cei mai mulți pacienți, răspunsul are loc în termen de 3 luni de la începerea tratamentului. †Un test negativ de imunofluorescență indică remisiune imunologică. Dacă se măsoară prin testul ELISA, trebuie utilizată o valoare limită de 2 RU/ml pentru a defini remisiunea imunologică completă. ‡Repetarea tratamentului cu rituximab trebuie efectuată în mod similar cu tratamentul inițial cu 1 sau 2 perfuzii de 1 g rituximab fiecare administrat la interval de 2 săptămâni. (Du Buf-Vereijken et al., 2005) ICN, inhibitor de calcineurină; RFGe, rata estimată de filtrare glomerulară; NM, nefropatie membranoasă; Ac anti-PLA2R, anticorpi împotriva receptorului fosfolipazei A2 de tip M.

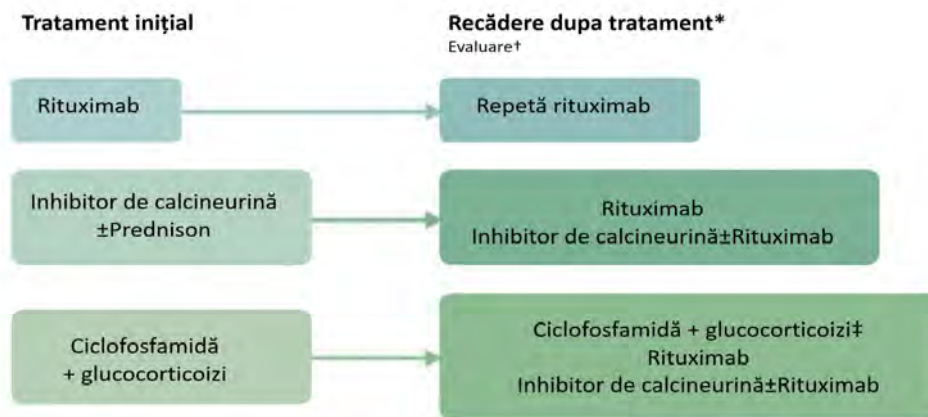


Figura 34: Managementul recidivei inițiale după terapie în NM. Detalii privind regimurile de tratament utilizate în mod obișnuit sunt prezentate în figura 32.* Definiția recidivei este variabilă. Unii autori definesc recidiva după remisiune ca o creștere a proteinuriei >3,5 g/24h la pacienții care au dezvoltat o remisiune parțială sau completă. Se sugerează ca evoluția albuminei serice și PCR să fie utilizate în evaluare. Dacă PCR a scăzut la valori cuprinse între 2-3,5 g/24h fără o creștere a albuminei serice la normal, creșterea ulterioară a PCR trebuie considerată boală rezistentă, mai degrabă decât recidivă după remisiune (caracterizată prin normalizarea albuminei serice), o recidivă trebuie definită printr-o creștere a proteinuriei paralelă cu o scădere a nivelului de albumină serică. †Monitorizarea imunologică are o valoare foarte mare în aceste situații. Dacă, în perioada de „remisiune clinică,” anticorpii anti-PLA2R erau încă pozitivi, aceasta ar fi o dovadă pentru boala rezistentă la tratament. Prin urmare, la pacienții cu anticorpi anti-PLA2R pozitivi, este recomandat ca anticorpii anti-PLA2R să fie evaluați în momentul remisiunii și recidivei. Modificările anticorpilor anti-PLA2R trebuie să precedă modificările clinice. La pacienții cu recidivă foarte timpurie, este important să se ia în considerare motivele eșecului terapiei anterioare (de exemplu, complianța la tratament, nivelurile serice scăzute de medicament, depleție insuficientă a limfocitelor B, prezența anticorpilor anti-rituximab). ‡Tratamentul cu ciclofosamidă poate fi repetat; cu toate acestea, medicii trebuie să ia în considerare doza maximă tolerată: Doza cumulativă nu trebuie să depășească 10 g dacă se dorește prezervarea fertilității. Doza cumulativă nu trebuie să depășească 36 g pentru a limita riscul de malignitate. NM, nefropatie membranoasă; PCR, raportul proteine-creatinină; PLA2R, receptor fosfolipaza A2 de tip M.

3.4 Situații speciale

Abordarea clinică 3.4.1: Algoritm pentru tratamentul pacienților cu NM și recidivă inițială după terapie (Figura 34).

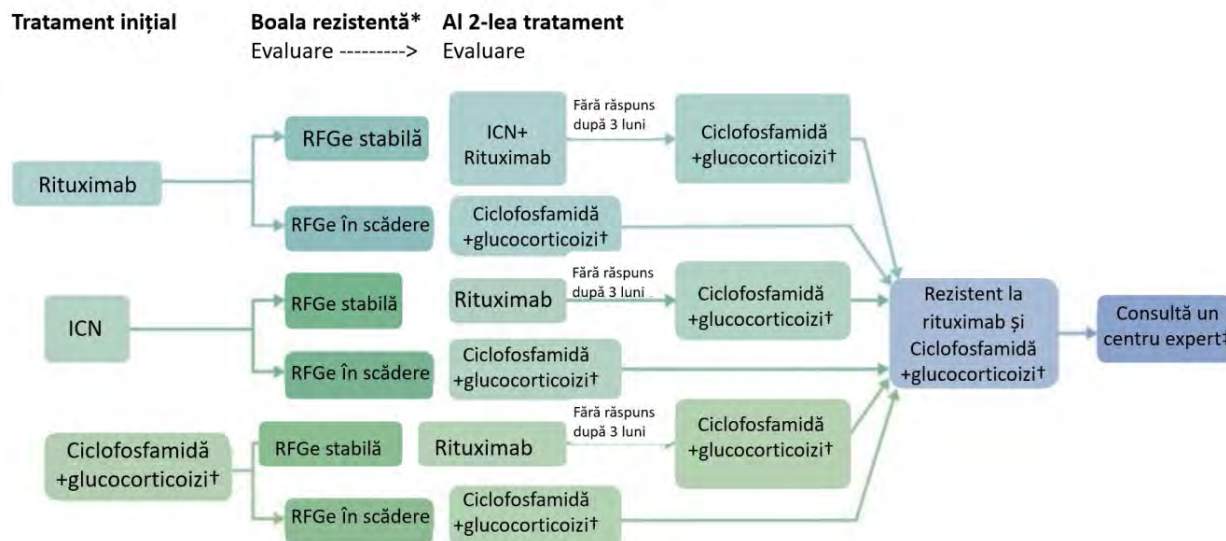


Figura 35: Managementul NM rezistente la tratament. Detalii privind regimurile de tratament utilizate în mod obișnuit sunt prezentate în figura 32.* Evaluare: La pacienții cu boală rezistentă, trebuie verificată complianța la tratament și trebuie monitorizată eficacitatea (ex: răspunsul limfocitelor B, anticorpii anti-rituximab, nivelurile de IgG, leucopenia din timpul tratamentului cu ciclofosamidă, nivelurile de ciclosporină). Proteinuria persistentă nu este suficientă pentru a defini rezistența. Dacă proteinuria persistă în timp ce nivelul seric de albumină crește, trebuie luată în considerare o glomeruloscleroză focală și segmentală (GSFS). Aceasta posibilitate ar fi susținută de dispariția anticorpilor anti-PLA2R. La pacienții cu proteinurie persistentă și niveluri serice normale sau aproape normale de albumină sau proteinurie persistentă în ciuda

dispariției anticorpilor anti-PLA2R, biopsia renală trebuie luată în considerare pentru a documenta o NM activă. †Cel de-al 2-lea tratament depinde de severitatea deteriorării RFGe. Când rituximabul este ales ca al 2-lea tratament, răspunsul proteinuriei și al anticorpilor anti-PLA2R trebuie evaluat după 3 luni. Tratatamentul cu ciclofosfamidă trebuie luat în considerare la doza maximă tolerată: Doza cumulativă nu trebuie să depășească 10 g dacă se dorește prezervarea fertilității. Doza cumulativă nu trebuie să depășească 36 g pentru a limita riscul de malignitate. Centrele expert pot utiliza totuși mai mult, cântărind riscurile și beneficiile. ‡Pacienții care nu au răspuns la rituximab sau ciclofosfamidă ar trebui să poarte o discuție cu un centru expert. Aceste centre pot utiliza terapii experimentale (bortezomib, anticorpi anti CD-38 și belimumab) sau doze mai mari de terapii imunosupresoare convenționale. ICN, inhibitor de calcineurină; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; GSFS, glomeruloscleroză focală și segmentală; NM, nefropatie membranoasă; PLA2R, receptor fosfolipaza A2 de tip M.

Abordarea clinică 3.4.2: Algoritm de management al pacienților cu NM rezistentă la tratament (Figura 35).

Nu există o definiție acceptată a bolii rezistente. În cazul pacienților cu NM, cu nivel măsurabil de anticorpi anti-PLA2R la începutul tratamentului, boala rezistentă poate fi definită de persistența anticorpilor anti-PLA2R la nivel ridicat sau neschimbat după administrarea tratamentului imunosupresor de linia I (cu doze și durată suficiente). Persistența proteinuriei moderate nu trebuie utilizată pentru a defini boala rezistentă, deoarece proteinuria poate persista timp de 12-24 de luni după începerea terapiei. Deși persistența anticorpilor anti-PLA2R sugerează rezistență la terapie, există pacienți care dezvoltă remisiune parțială a proteinuriei cu persistența prezenței de titruri scăzute de anticorpi anti-PLA2R. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați cu atenție; terapia imunosupresoare poate fi oprită în cele mai multe cazuri.

În mod evident, definirea rezistenței este mai dificilă la pacienții care sunt cu anticorpi anti-PLA2R negativi. Pacienții cu SN persistente (și, prin urmare, albumină serică scăzută) pot fi considerați rezistenți (dacă durata monitorizării depășește 6 luni). În cazul pacienților cu proteinurie ușoară și albumina serică normalizată, proteinuria persistentă se explică probabil prin existența unui GSFS secundar sau a altor factori. Evaluarea pacienților cu proteinurie persistentă și nivel seric al albuminei în creștere, totuși încă redus, poate fi dificilă. În astfel de cazuri, biopsia renală care identifică depozite dense mici poate fi utilă pentru a defini persistența activității bolii.

Abordarea clinică 3.4.3: Evaluarea unui primitor de transplant renal cu NM (Figura 36)

Evaluarea pretransplant: eforturi maxime pentru a identifica dacă NM se asociază cu Ac anti-PLA2R*



Discută rata de recurență:

Riscul de recurență depinde de evaluarea pentru anticorpi
 Riscul de recurență poate fi mai crescut după transplantul de la donator viu înrudit, dar beneficiile acestui tip de transplant depășesc riscurile posibile ale recurenței bolii

Monitorizarea peri- și post-transplant:

Se determină proteinuria lunar → dacă proteinuria 1g/24h → biopsie renală
 La pacienții cu NM asociată cu Ac anti-PLA2R: determină Ac anti-PLA2R la 1-3 luni în funcție de statusul Ac pretransplant
 → Ac anti-PLA2R cresc → probabilitate crescută de recurență, biopsie renală precoce
 → Ac anti-PLA2R scad → probabilitate mică de recurență, biopsie renală doar dacă are indicație clinică

Tratatamentul recurenței:

- Tratează cu inhibitor al IECA / BRA II
- Asigură la regimul de tratament cu imunosupresoare pentru transplant și monitorizarea nivelului seric de medicamente
- Proteinurie < 1 g/zi → evaluează/ monitorizează la interval de 1-3 luni
- Proteinurie > 1 g/zi → Rituximab 1 g în ziua 1 și ziua 15

Figura 36: Evaluarea unui pacient cu NM primitor de transplant renal. *Datele disponibile sunt limitate, dar același algoritm se aplică probabil NM asociate cu anticorpi anti-THSD7A. †Recurență clinică. ‡Aceasta este rata de recurență medie estimată pentru pacienții cu MN și antigen neidentificat. Se sugerează că la acești pacienți, rata de recurență poate fi estimată mai bine prin evaluarea pacientului pentru antigenul/ anticorpii THSD7A. NM, nefropatie membranoasă; Ac anti PLA2R, anticorpi împotriva receptorului fosfolipazei A2 de tip M; THSD7A, domeniu trombospondin tip-1 care conține 7A; IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA II, blocanți ai receptorului de angiotensina II.

Evaluarea pre-transplant

Este important să se determine dacă pacientul are o NM cu anticorpi anti-PLA2R. Prezența anticorpilor anti-PLA2R serici mai veche sau recentă sau detectarea antigenului PLA2R în biopsia renală nativă, confirmă un diagnostic de NM asociată cu anti-PLA2R. Absența anticorpilor în momentul transplantului la un pacient cu NM asociată cu anti-PLA2R prezice un risc scăzut de recurență. În schimb, dacă anticorpii anti-PLA2R sunt prezenți, riscul de recurență este ridicat. Deși studiile au sugerat că nivelurile mai ridicate de anticorpi anti-PLA2R (>45 RU/ml) sunt asociate cu un risc crescut, nu există date suficiente pentru a defini o valoare prag. Deși datele privind anti-THSD7A și transplantul renal lipsesc, este probabil ca același algoritm să poată fi utilizat pentru a evalua pacienții cu NM asociată cu anti-THSD7A.

Evaluarea peri- și post-transplant

Nu există date suficiente pentru a susține o biopsie ca protocol sau tratament preventiv cu rituximab, cu excepția cazului în care pacientul are recurențe multiple în antecedente și anticorpi pozitivi. În cazul pacienților cu NM care nu este asociată cu anticorpi anti-PLA2R, proteinuria ar trebui să fie evaluată lunar timp de cel puțin 6-12 luni după transplant. Biopsia renală este necesară atunci când proteinuria depășește 1 g/24h. La pacienții cu NM asociată cu PLA2R, se recomandă determinarea periodică a nivelului de anticorpi anti-PLA2R după transplantul renal în primele 6-12 luni după transplant. Frecvența monitorizării poate varia de la o dată pe lună la pacienții cu titruri mari pretransplant la o dată la 3 luni la pacienții fără anticorpi anti-PLA2R măsurabili pretransplant (anticorpii pot reapărea la acești pacienți, ceea ce ar sugera reactivarea bolii). O recidivă poate fi anticipată dacă se constată titruri persistente ridicate sau în creștere de anticorpi anti-PLA2R și, în astfel de cazuri, se poate lua în considerare efectuarea unei biopsii renale dacă acești pacienți au proteinurie de 0.3-1 g/24h.

Pacienții cu NM recurență trebuie tratați maximal cu terapie conservatoare, antiproteinurică. Dacă proteinuria >1 g/24h, vă sugerăm tratamentul cu rituximab.

Abordare clinică 3.4.4: Algoritm de management al copiilor cu NM (Figura 37).

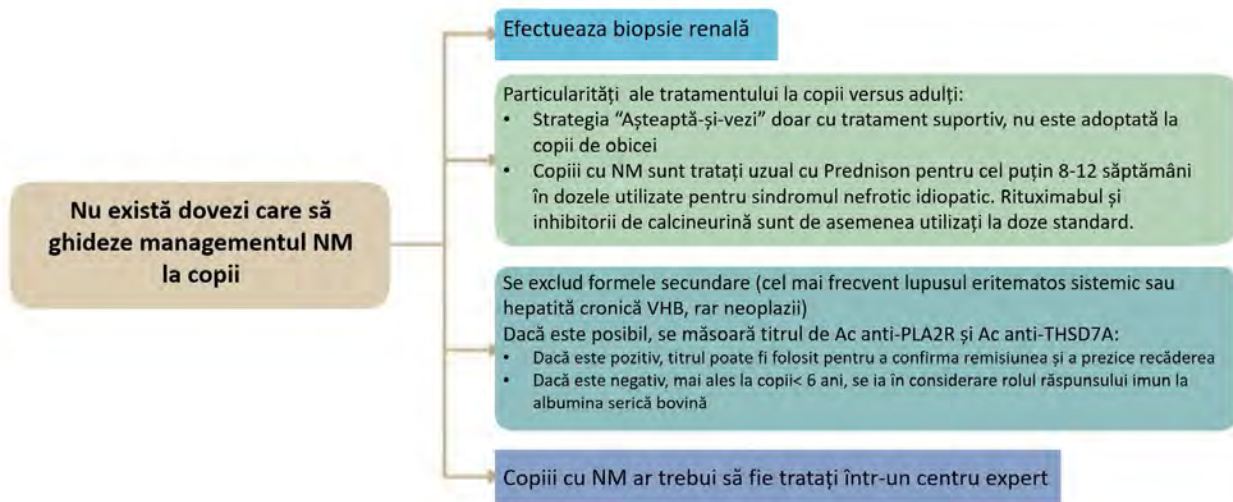


Figura 37: Managementul copiilor cu MN. VHB, virusul hepatitei B; NM, nefropatie membranoasă; PLA2Rab, anticorpi împotriva fosfolipaza A2 receptor de tip M; THSD7Aab, anticorpi împotriva trombospondinei de tip 1 domeniu care conține 7A.

Abordare clinică 3.4.5: Terapia anticoagulantă profilactică în cazul pacienților cu NM și sindrom nefrotic trebuie să se bazeze pe estimarea riscului de evenimente trombotice și a riscului de complicații hemoragice (Figura 38). (Hofstra & Wetzels, 2016; Medjeral-Thomas et al., 2014; van de Logt et al., 2019)

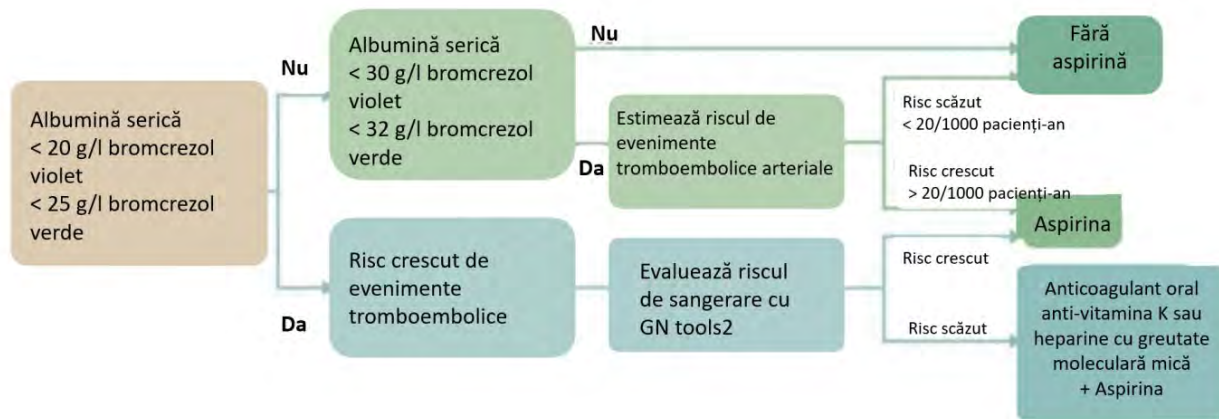


Figura 38: Terapia anticoagulantă la pacienții cu MN. Adaptare după Kidney International, volumul 89, numărul 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Aspirina trebuie utilizată pentru prevenirea primară a evenimentelor trombotice la pacienții cu nefropatie membranoasă? Paginile 89:981–983, Copyright 2016, cu permisiunea International Society of Nephrology. (Hofstra & Wetzels, 2016) Algoritm propus pentru terapia anticoagulantă la pacienții cu nefropatie membranoasă (NM). Acest algoritm oferă îndrumare pentru clinicieni. Valorile prag propuse se bazează pe opinia experților. Atunci când se analizează terapia anticoagulantă, este important să se echilibreze beneficiile și riscurile. Următoarele considerente sunt importante:

1. Riscul de evenimente trombotice este legat de nivelul albuminei serice. Este important să rețineți că există o diferență mare între testele serice de albumină (van de Logt et al., 2019). O concentrație serică de albumină de 25 g/l (2,5 g/dl) cu bromocresol verde (BCVerde) este egală cu o concentrație de 20 g/l (2,0 g/dl) cu bromocresol violet (BCViolet) sau imunonefelometrie. Este probabil că cele mai multe studii au folosit testul BCVerde. Luați în considerare utilizarea a 25 g/l (2,5 g/dl) ca prag atunci când se utilizează BCVerde și 20 g/l (2,0 g/dl) atunci când se utilizează BCViolet sau imunonefelometrie.
2. Evaluați riscul de tromboză venoasă și riscul de sângerare (<https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>).
3. Pacienții cu NM și sindrom nefrotic sunt, de asemenea, expuși riscului de a dezvolta evenimente trombotice arteriale. Riscul de tromboembolism arterial (TEA) depinde de vârstă, istoricul evenimentelor anterioare, diabet, rata estimată de filtrare glomerulară (RFGe), fumatul și severitatea sindromului nefrotic (SN). Evaluarea riscurilor se poate face utilizând scorul de risc Framingham, inclusiv evenimentele anterioare și proteinuria. (Hofstra & Wetzels, 2016)
4. Utilizarea aspirinei este insuficientă pentru a preveni tromboembolismul venos (TEV); utilizarea warfarinei este suficientă pentru a preveni TEA.
5. Tratamentul cu warfarină: Există o variabilitate mai mare a INR la pacientul cu sindrom nefrotic și RFGe scăzută; riscul de tromboză este crescut imediat după începerea warfarinei cu doze mari. Luați în considerare începerea terapiei anticoagulare cu heparină cu greutate moleculară mică în doză mică și apoi warfarină în asocieră și, atunci când devine terapeutică, oprirea heparinei. O alternativă bună este utilizarea de doze mici de heparină cu greutate mică + aspirină pentru o perioadă de 3 luni înainte de a trece la warfarină, permițând judecata asupra cursului proteinuriei. (Medjeral-Thomas et al., 2014)
6. Glucocorticoizii cresc riscul de tromboză; astfel, terapia anticoagulantă nu trebuie omisă la pacienții care încep terapia cu prednison.
7. Riscul TEA este estimat folosind scorul de risc Framingham, cu risc suplimentar în cazul RFGe scăzut sau proteinurie mai mare. Scorul de risc Framingham ia în considerare vârsta, fumatul, colesterolul seric și tensiunea arterială.

Sindromul nefrotic este asociat cu un risc crescut de trombo-embolism venos (TEV) și trombo-embolism arterial (TEA). Pacienții cu NM au cel mai mare risc. Riscul de tromboză este foarte crescut în primele 6-12 luni de la debutul bolii. Astfel, este esențial să discutăm la momentul diagnosticului despre necesitatea terapiei anticoagulante.

Recomandări de cercetare

Diagnostic.

- Evaluarea acurateții anticorpilor anti-PLA2R și a anticorpilor anti-THSD7A în diagnosticarea NM; cu cât timp înainte poate o serologie pozitivă să precedă dezvoltarea bolii cu simptome clinice?
- Compararea diferitelor tehnici de evaluare a NM asociată cu anticorpi anti-PLA2R și evaluarea acurateții și a nivelurilor prag optime pentru diagnosticul de MN.
- Tehnici noi (microdisecție de captare cu laser urmată de digestia peptidelor și spectrometria de masă) trebuie utilizate pentru a descoperi antigene suplimentare la aproximativ 20% din pacienții care sunt dublu-negativi pentru PLA2R și THSD7A. Exemple de antigene recent descoperite sunt exostosin 1/2, NELL-1 și semaforina 3B.

Prognostic.

- Evaluarea acuratețea puterii de predicție a nivelurilor de anticorpi anti-PLA2R în ce privește prognosticul la pacienții cu NM; evaluați prognosticul la pacienții netratați (remisie spontană) și pacienții tratați cu diferite terapii imunosupresoare. Determinați nivelurile prag optime.
- Evaluarea valorii predictive a modificărilor nivelurilor de anticorpi anti-PLA2R pe o perioadă de 3-6 luni la pacienții cu NM, atât pentru cei netratați, cât și pentru cei tratați cu imunosupresoare. Definirea valorilor prag care indică cea mai mare precizie.
- Evaluarea acurateții nivelurilor anti-THSD7A ca nivel de referință la momentul diagnosticului și modificărilor apărute în timpul monitorizării pentru estimarea prognosticului; a se lua în considerare evoluția la pacienții netratați (remisiune spontană) și la pacienții tratați cu diferite terapii imunosupresoare. Determinarea nivelurilor prag optime.
- Dezvoltarea un calculator care combină biomarkerii de risc pentru a estima riscul de boală progresivă
- Înțelegerea mecanismelor de distribuție a epitopilor și de imunodominanță și determinarea dacă analiza reactivității epitopilor are o valoare predictivă mai mare decât cea a nivelului anticorpilor-PLA2R
- Stabilirea unui scor de risc genetic și clinic pentru recurență după transplant
- Evaluarea rolul antigenelor nou descoperite și al asocierii acestora cu cauze secundare

Tratament.

- Ar trebui să avem ca scop o remisiune imunologică completă, sau suficientă este o reducere substanțială a nivelului de anticorpi anti-PLA2R?
- Evaluarea eficacității ICN în reducerea perioadei până la obținerea remisiunii la pacienții cu NM cu SN și cu risc scăzut de progresie a bolii
- Evaluarea eficacității combinațiilor bazate pe ICN, inclusiv combinații cu rituximab, la pacienții cu risc ridicat; ar trebui să utilizăm combinații secvențiale de medicamente imunosupresoare?
- Evaluarea celei mai bune modalități de dozare/ celui mai bun protocol pentru rituximab și impactului clinic al anticorpilor anti-rituximab
- Compararea eficacității terapiei pe bază de rituximab cu terapia pe bază de ciclofosfamidă la pacienții cu NM și risc foarte crescut de progresie a bolii
- Evaluarea eficacității terapiilor noi țintite împotriva celulei B (anticorpi anti-CD20, anticorpi anti-BLyS/BAFF/APRIL) sau împotriva plasmocitelor (inhibitor de proteazom sau anticorpi anti-CD38) în cazul pacienților cu NM rezistentă la terapia imunosupresoare standard
- Evaluarea potențialului și a aplicabilității terapiei țintită pe antigen

Situații speciale.

- Evaluarea terapia anticoagulante profilactice optime
- Evaluarea utilității măsurării limfocitelor B, inclusiv a limfocitelor B de memorie și fenotipurile de limfocite T la pacienții cu NM pentru a prezice evoluția și răspunsul la terapie.

Bibliografie

- Ahmed S, Rahman M, & Alam MR, et al. (1994). Methyl prednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy-a preliminary study. *Bangladesh Renal J.*, 13, 51–54.
- Behnert, A., Schiffer, M., Müller-Deile, J., Beck, L. H., Mahler, M., & Fritzler, M. J. (2014). Antiphospholipase A₂ Receptor Autoantibodies: A Comparison of Three Different Immunoassays for the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/143274>
- Bobart, S. A., De Vriese, A. S., Pawar, A. S., Zand, L., Sethi, S., Giesen, C., Lieske, J. C., & Fervenza, F. C. (2019). Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney International*, 95(2), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.021>
- Branten, A. J., du Buf-Vereijken, P. W., Vervloet, M., & Wetzels, J. F. (2007). Mycophenolate Mofetil in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Clinical Trial With Comparison to a Historic Control Group Treated With Cyclophosphamide. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(2), 248–256. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.015>
- Branten, A. J., Reichert, L. J., Koene, R. A., & Wetzels, J. F. (1998). Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM*, 91(5), 359–366. <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.5.359>
- Braun N, Erley CM, & Benda N, et al. (1995). Therapy of membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-centre study [abstract]. *Nephrol Dial Transplant*, 10(967).
- Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., Hunsicker, L. G., Pohl, M. A., Hoy, W. E., Maxwell, D. R., Kunis, C. L., & for the North American Nephrotic Syndrome. (2001). Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney International*, 59(4), 1484–1490. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041484.x>
- Cattran, D. C., Greenwood, C., Ritchie, S., Bernstein, K., Churchill, D. N., Clark, W. F., Morrin, P. A., & Lavoie, S. (1995). A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney International*, 47(4), 1130–1135. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.161>
- CHAN, T. M., LIN, A. W., TANG, S. C., QIAN, J. Q., LAM, M. F., HO, Y. W., TSE, K. C., CHAN, K. W., LAI, K. N., & TANG, C. S. (2007). Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic

- syndrome. *Nephrology*, 12(6), 576–581. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00822.x>
- Chen, Y., Schieppati, A., Chen, X., Cai, G., Zamora, J., Giuliano, G. A., Braun, N., & Perna, A. (2014). Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004293.pub3>
- Choi, J.-Y., Kim, D. K., Kim, Y.-W., Yoo, T.-H., Lee, J. P., Chung, H. C., Cho, K. H., An, W. S., Lee, D.-H., Jung, H.-Y., Cho, J.-H., Kim, C.-D., Kim, Y.-L., & Park, S.-H. (2018). The Effect of Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine as Combination Therapy with Low Dose Corticosteroids in High-risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: a Multicenter Randomized Trial. *Journal of Korean Medical Science*, 33(9). <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e74>
- Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., Cachanado, M., Rousseau, A., Wakselman, L., Michel, P. A., Mihout, F., Dussol, B., Matignon, M., Mousson, C., Simon, T., & Ronco, P. (2017). Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), 348–358. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040449>
- Donadio, J. V., Holley, K. E., Anderson, C. F., & Taylor, W. F. (1974). Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*, 6(6), 431–439. <https://doi.org/10.1038/ki.1974.129>
- du Buf-Vereijken, P. W. G., Branten, A. J. W., & Wetzels, J. F. M. (2005). Idiopathic Membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a Treatment Strategy. *American Journal of Kidney Diseases*, 46(6), 1012–1029. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.020>
- Du Buf-Vereijken, P. W. G., Branten, A. J. W., & Wetzels, J. F. M. (2005). Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. *American Journal of Kidney Diseases*, 46(6), 1012–1029. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.020>
- Du, Y., Li, J., He, F., Lv, Y., Liu, W., Wu, P., Huang, J., Wei, S., & Gao, H. (2014). The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(8), e104936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104936>
- Dussol, B., Morange, S., Burtey, S., Indreies, M., Cassuto, E., Mourad, G., Villar, E., Pouteil-Noble, C., Karaaslan, H., Sichez, H., Lasseur, C., Delmas, Y., Nogier, M.-B., Fathallah, M., Loundou, A., Mayor, V., & Berland, Y. (2008). Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: A 1-Year Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(4), 699–705. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.04.013>
- Falk, R. J. (1992). Treatment of Progressive Membranous Glomerulopathy. *Annals of Internal Medicine*, 116(6), 438. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-438>
- Fervenza, F. C., Appel, G. B., Barbour, S. J., Rovin, B. H., Lafayette, R. A., Aslam, N., Jefferson, J. A., Gipson, P. E., Rizk, D. V., Sedor, J. R., Simon, J. F., McCarthy, E. T., Brenchley, P., Sethi, S., Avila-Casado, C., Beanlands, H., Lieske, J. C., Philibert, D., Li, T., ... Cattran, D. C. (2019). Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 381(1), 36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>
- Gellermann, J., Weber, L., Pape, L., Tönshoff, B., Hoyer, P., & Querfeld, U. (2013). Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(10), 1689–1697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012121200>
- He, L., Peng, Y., Liu, H., Liu, Y., Yuan, S., Liu, F., Yang, D., Liu, H., Chen, X., Shao, J., & Fu, M. (2013). Treatment of idiopathic membranous nephropathy with combination of low-dose tacrolimus and corticosteroids. *Journal of Nephrology*, 26(3), 564–571. <https://doi.org/10.5301/jn.5000199>
- Hofstra, J. M., Debiec, H., Short, C. D., Pellé, T., Kleta, R., Mathieson, P. W., Ronco, P., Brenchley, P. E., & Wetzels, J. F. (2012). Antiphospholipase A 2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), 1735–1743. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030242>
- Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. M. (2016). Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney International*, 89(5), 981–983. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.019>
- Howman, A., Chapman, T. L., Langdon, M. M., Ferguson, C., Adu, D., Feehally, J., Gaskin, G. J., Jayne, D. R., O'Donoghue, D., Boulton-Jones, M., & Mathieson, P. W. (2013a). Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *The Lancet*, 381(9868), 744–751. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61566-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61566-9)
- Howman, A., Chapman, T. L., Langdon, M. M., Ferguson, C., Adu, D., Feehally, J., Gaskin, G. J., Jayne, D. R. W., O'Donoghue, D., Boulton-Jones, M., & Mathieson, P. W. (2013b). Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: A UK randomised controlled trial. *The Lancet*, 381(9868), 744–751. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61566-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61566-9)
- Imbasciati, E., Cagnoli, L., Case, N., Pasquali, S., Di Filippo, G., Limido, D., Cornalba, L., Volpini, T., Pozzi, C., Zuccelli, P., & Ponticelli, C. (1980). [Controlled study of treatment of steroids and chlorambucil, in alternate months, for membranous nephropathy and focal glomerulosclerosis. Preliminary evaluation of the results]. *Minerva Nefrologica*, 27(4), 571–575. <https://doi.org/NA>
- Jha, V., Ganguli, A., Saha, T. K., Kohli, H. S., Sud, K., Gupta, K. L., Joshi, K., & Sakhuja, V. (2007). A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), 1899–1904. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020166>
- Kosmadakis, G., Filiopoulos, V., Smirloglou, D., Skarlas, P., Georgoulas, C., & Michail, S. (2010). Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Renal Failure*, 32(5), 566–571. <https://doi.org/10.3109/08860221003728754>
- Laurens W, Ruggenenti P, & Perna A. (1994). A randomised and controlled study to assess the effect of cyclosporin in nephrotic patients with membranous nephropathy and reduced renal function (cyclomen). *J Nephrol*, 7, 237–247.

- Liang, Q., Li, H., Xie, X., Qu, F., Li, X., & Chen, J. (2017). The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Renal Failure*, *39*(1), 512–518. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1325371>
- Medjeral-Thomas, N., Ziaj, S., Condon, M., Galliford, J., Levy, J., Cairns, T., & Griffith, M. (2014). Retrospective Analysis of a Novel Regimen for the Prevention of Venous Thromboembolism in Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(3), 478–483. <https://doi.org/10.2215/CJN.07190713>
- Pahari DK, Das S, & Dutta BN. (1993). 189. Prognosis and management of membranous nephropathy. *J Assoc Phys India*, *41*, 350–351.
- Pei, Y., Cattran, D., & Greenwood, C. (1992). Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney International*, *42*(4), 960–966. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.374>
- Peng, L., Wei, S.-Y., Li, L.-T., He, Y.-X., & Li, B. (2016). Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the Formosan Medical Association*, *115*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.07.021>
- Ponticelli, C., Altieri, P., Scolari, F., Passerini, P., Roccatello, D., Cesana, B., Melis, P., Valzorio, B., Sasdelli, M., Pasquali, S., Pozzi, C., Piccoli, G., Lupo, A., Segagni, S., Antonucci, F., Dugo, M., Minari, M., Scalia, A., Pedrini, L., ... Bellazzi, R. (1998). A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(3), 444–450. <https://doi.org/10.1681/ASN.V93444>
- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Imbasciati, E., Cagnoli, L., Pozzi, C., Passerini, P., Grassi, C., Limido, D., Pasquali, S., Volpini, T., Sasdelli, M., & Locatelli, F. (1984). Controlled Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, *310*(15), 946–950. <https://doi.org/10.1056/NEJM198404123101503>
- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cesana, B., Locatelli, F., Pasquali, S., Sasdelli, M., Redaelli, B., Grassi, C., Pozzi, C., Bizzarri, D., & Banfi, G. (1995). A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney International*, *48*(5), 1600–1604. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.453>
- Praga, M., Barrio, V., Juárez, G. F., & Luño, J. (2007). Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney International*, *71*(9), 924–930. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002215>
- Ramachandran, R., Hn, H. K., Kumar, V., Nada, R., Yadav, A. K., Goyal, A., Kumar, V., Rathi, M., Jha, V., Gupta, K. L., Sakhuja, V., & Kohli, H. S. (2016). Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology*, *21*(2), 139–146. <https://doi.org/10.1111/nep.12569>
- Ramachandran, R., Yadav, A. K., Kumar, V., Siva Tez Pinnamaneni, V., Nada, R., Ghosh, R., Kumar, V., Rathi, M., Kohli, H. S., Gupta, K. L., Sakhuja, V., & Jha, V. (2017). Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Advances in Clinical Chemistry*, *81*(4), 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.004>
- Reichert, L. J. M. (1994). Preserving Renal Function in Patients with Membranous Nephropathy: Daily Oral Chlorambucil Compared with Intermittent Monthly Pulses of Cyclophosphamide. *Annals of Internal Medicine*, *121*(5), 328. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-5-199409010-00003>
- Seitz-Polski, B., Debiec, H., Rousseau, A., Dahan, K., Zaghrini, C., Payré, C., Esnault, V. L. M., Lambeau, G., & Ronco, P. (2018). Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *29*(2), 401–408. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070734>
- Senthil Nayagam, L., Ganguli, A., Rathi, M., Kohli, H. S., Gupta, K. L., Joshi, K., Sakhuja, V., & Jha, V. (2008). Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *23*(6), 1926–1930. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm538>
- van de Logt, A.-E., Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. (2016). Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *9*(11), 1463–1478. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1225497>
- van de Logt, A.-E., Rijpma, S. R., Vink, C. H., Prudon-Rosmulder, E., Wetzels, J. F., & van Berkel, M. (2019). The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney International*, *95*(6), 1514–1517. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.042>
- van den Brand, J. A. J. G., Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. M. (2012). Prognostic Value of Risk Score and Urinary Markers in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *7*(8), 1242–1248. <https://doi.org/10.2215/CJN.00670112>
- van den Brand, J. A. J. G., van Dijk, P. R., Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. M. (2014a). Long-Term Outcomes in Idiopathic Membranous Nephropathy Using a Restrictive Treatment Strategy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *25*(1), 150–158. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013020185>
- van den Brand, J. A. J. G., van Dijk, P. R., Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. M. (2014b). Cancer Risk after Cyclophosphamide Treatment in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(6), 1066–1073. <https://doi.org/10.2215/CJN.08880813>
- Wiech, T., Stahl, R. A. K., & Hoxha, E. (2019). Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Modern Pathology*, *32*(9), 1320–1328. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0267-z>
- Xu, J., Zhang, W., Xu, Y., Shen, P., Ren, H., Wang, W., Li, X., Pan, X., & Chen, N. (2013). Tacrolimus Combined with Corticosteroids in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Randomized, Prospective, Controlled Trial (pp. 152–162). <https://doi.org/10.1159/000348475>
- Yuan, H., Liu, N., Sun, G.-D., Jia, Y., Luo, P., & Miao, L.-N. (2013). Effect of Prolonged Tacrolimus Treatment in Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome. *Pharmacology*, *91*(5–6), 259–266. <https://doi.org/10.1159/000348570>

Capitolul 4: Sindromul nefrotic la copii

Acest capitol stabilește recomandări de tratament pentru copiii cu sindrom nefrotic (SN), cu vârste între 1-18 ani. Sub vârsta de 1 an, toți copiii care îndeplinesc definiția de sindrom nefrotic ar trebui adresați unui specialist în nefrologie pediatrică. Atitudinea terapeutică adecvată pentru aceștia din urmă nu se regăsește între obiectivele acestui capitol.

4.1 DIAGNOSTIC

Abordare clinică 4.1.1: Definițiile legate de sindromul nefrotic la copii sunt bazate pe caracteristicile clinice redată în Figura 39 (van der Watt et al., 2016).

- **Proteinurie de rang nefrotic:** raport proteine pe creatinină (RPC) din urina de dimineață sau urina per 24ore* $\geq 2\text{gr/gr}$ (sau 200mg/mmol sau $\geq 3+$ pe bandeletă)
- **SN:** Proteinurie de rang nefrotic plus, fie hipoalbumemie (albumina serică $<30\text{gr/l}$ (3gr/dl)), fie edeme, atunci când nivelul seric al albuminei nu este disponibil
- **Remisie completă:** RPC din urina de dimineață sau urina per 24ore* $\leq 200\text{mg/gr}$ (sau 20mg/mmol sau proteinurie negativă ori urme pe bandeletă) în trei sau mai multe determinări consecutive
- **Remisie parțială:** RPC din urina de dimineață sau urina per 24ore* $>200\text{mg/gr}$, dar $< 2\text{gr/gr}$ (sau >20 și $<200\text{mg/mmol}$) și, dacă este disponibilă, albumina serică $\geq 30\text{gr/l}$ (3gr/dl)
- **Recidivă:** Recurența proteinuriei de rang nefrotic. La copii, recăderile sunt adesea evaluate prin bandeletă urinară și sunt astfel definite ca proteinurie $\geq 3+$ în 3 zile consecutive
- Rezultatele de la bandeletele sunt exprimate uzuale semicantitativ precum urmează[†], sau conform indicațiilor producătorului:

Negativ: între 0 și $<15\text{mg/dl}$

Urme: între 15 și $<30\text{mg/dl}$

1+ : între 30 și $<100\text{mg/dl}$

2+ : între 100 și $<300\text{mg/dl}$

3+ : între 300 și $<1000\text{mg/dl}$

4+ : $\geq 1000\text{mg/dl}$

- **SNCS:** Remisie completă după 4 săptămâni de prednison sau prednisolon în doze standard
- **SN cu recăderi rare:** <2 recăderi în 6 luni, în primele 6 luni de la debutul bolii sau <4 recăderi în 12 luni, în orice perioadă ulterioară de 12 luni
- **SN cu recăderi frecvente:** ≥ 2 recăderi în 6 luni, în primele 6 luni de la debutul bolii sau ≥ 4 recăderi în 12 luni, în orice perioadă ulterioară de 12 luni
- **SN dependent de corticosteroizi:** două recăderi consecutive în timpul terapiei cu prednison sau prednisolon (fie în doză de atac, fie în timpul scăderii dozei) ori în cursul a 15 zile de la întreruperea prednisonului sau a prednisolonului
- **SNCR (SN corticorezistent):** lipsa remisiei complete la 4 săptămâni de terapie zilnică cu prednison sau prednisolon în doză standard
- **Răspuns tardiv:** remisie completă la 6 săptămâni.
- **SNCR sensibil la inhibitori de calcineurină:** remisie parțială după 6 luni de tratament și/sau remisie completă după 12 luni de tratament cu un inhibitor de calcineurină în doze și/sau niveluri adecvate
- **SNCR rezistent la inhibitori de calcineurină:** absența remisiei parțiale după cel puțin 6 luni de tratament cu un inhibitor de calcineurină în doze și/sau niveluri adecvate
- **SNCR multiplu rezistent la medicamente:** absența remisiei complete după 12 luni de tratament cu 2 medicamente înlocuitoare de glucocorticoizi, diferite din punct de vedere al mecanismului de acțiune, administrate în doze standard (vezi mai jos)
- **SNCR secundar:** un pacient cu SNCS la debutul bolii, care la o recădere ulterioară nu obține remisia după 4 săptămâni cu prednison sau prednisolon zilnic în doze standard

Figura 39 : Definiții referitoare la sindromul nefrotic la copiii cu vârste între 1-18 ani. *Pentru a exclude proteinuria ortostatică, prima urină de dimineață ar trebui colectată separat pentru evaluare. † van der Watt et al. SN, sindrom nefrotic; RPC, raport proteină-creatinină urinară; SNCR, sindrom nefrotic cortico-rezistent; SNCS, sindrom nefrotic cortico-sensibil.

4.2 Prognostic

Abordare clinică 4.2.1: Prognosticul sindromului nefrotic la copii este cel mai bine prezis de răspunsul pacientului la tratamentul inițial și de frecvența recăderilor în primul an după tratament. Astfel, biopsia renală nu este de obicei necesară la prezentarea **inițială, ea fiind rezervată copiilor rezistenți la terapie sau cu evoluție clinică atipică.**

Sindromul nefrotic este cea mai frecventă boală glomerulară la copii, cu o incidență de 1.15-16.9 la 100.000 de copii. (Noone et al., 2018) Înainte ca antibioticele și glucocorticoizii să fie disponibili, aproximativ 40% dintre copiii cu sindrom nefrotic decedau prin infecții, insuficiență renală, și ocazional, tromboembolism. (Tune & Mendoza, 1997) copiii supraviețuiau, remisia spontană susținută se observa numai după ani de activitate de boală. Antibioticele au redus mortalitatea, dar introducerea glucocorticoizilor în anii 1950 a fost cea care a schimbat evoluția naturală a bolii. (Tune & Mendoza, 1997) Din anii 1970, copiii sunt tratați de la debutul bolii cu o doză standard de glucocorticoizi. Răspunsul la această regim standard și numărul de recăderi din anii subsecvenți permit clasificarea SN la copil, iar această clasificare are valoare prognostică mai mare decât biopsia renală. Aceasta nu se efectuează de rutină la debutul bolii. În general, copiii cu forme de sindrom nefrotic sensibil la corticosteroizi, au o biopsie ce arată cel mai frecvent glomerulopatie cu modificări minime (GLM), deși au fost descrise și proliferarea mezangială, uneori cu depozite de IgM sau GSFS (leziunea cel mai frecvent asociată cu forme de SN rezistent la corticosteroizi).

La copiii corticosensibili care primesc tratament adecvat în timp util, funcția renală este întotdeauna păstrată. Prognosticul se corelează cu morbiditatea asociată cu expunerea prelungită la glucocorticoizi și la medicamentele înlocuitoare de glucocorticoizi de linie a2a, care sunt prescrise în formele cu recidive frecvente sau dependente de corticosteroizi. Boala are o evoluție cronică, cu recăderi și remisii, care tind să dispară spontan după pubertate. Totuși, în 15-25% din cazuri, poate progresa la vârsta de adult, menținându-și caracteristicile particulare ale sindromului nefrotic cu debut în copilărie, cu răspuns rapid la glucocorticoizi în caz de recidivă. În plus, un procent mic de copii pot deveni, la recidivele ulterioare, secundar corticorezistenți. Acești copii au un risc crescut atât de progresie către boală cronică renală în stadiul final, cât și de recidivă post-transplant.

Biopsia renală se efectuează la debut numai în cazurile cu caracteristici atipice și la toți copiii cu rezistență la corticosteroizi (Figura 43). Ulterior, în cursul evoluției bolii, este recomandat să se efectueze sau să se repete biopsia renală la copiii care au avut o expunere prelungită la ICN (>2-3 ani) sau la cei cu rezistență secundară la corticosteroizi.

La copiii cu forme de SN corticosensibil (CS) și corticorezistent (CR), dar responsive la inhibitori de calcineurină, strategia optimă de tratament își propune folosirea celei mai mici doze cumulative de glucocorticoizi și utilizarea celor mai sigure și eficiente medicamente înlocuitoare de glucocorticoizi pentru menținerea remisiei. Folosirea vitaminei D/calciului, gastroprotecția, respectiv o strategie adecvată de vaccinare, sunt de asemenea importante pentru reducerea morbidității.

La copiii cu forme rezistente de SN, testarea genetică promptă este obligatorie, aceasta permite managementul adecvat al bolii renale, și al manifestărilor extrarenale (dacă sunt prezente). Terapia conservatoare optimă, care să reducă reacțiile adverse ale proteinuriei prelungite, respectiv epurarea extrarenaală sau transplantul, trebuie efectuate în centre care au competență specifică în nefrologia pediatrică.

4.3 Tratament

O abordare schematică de tratament este prezentată în figura 40.

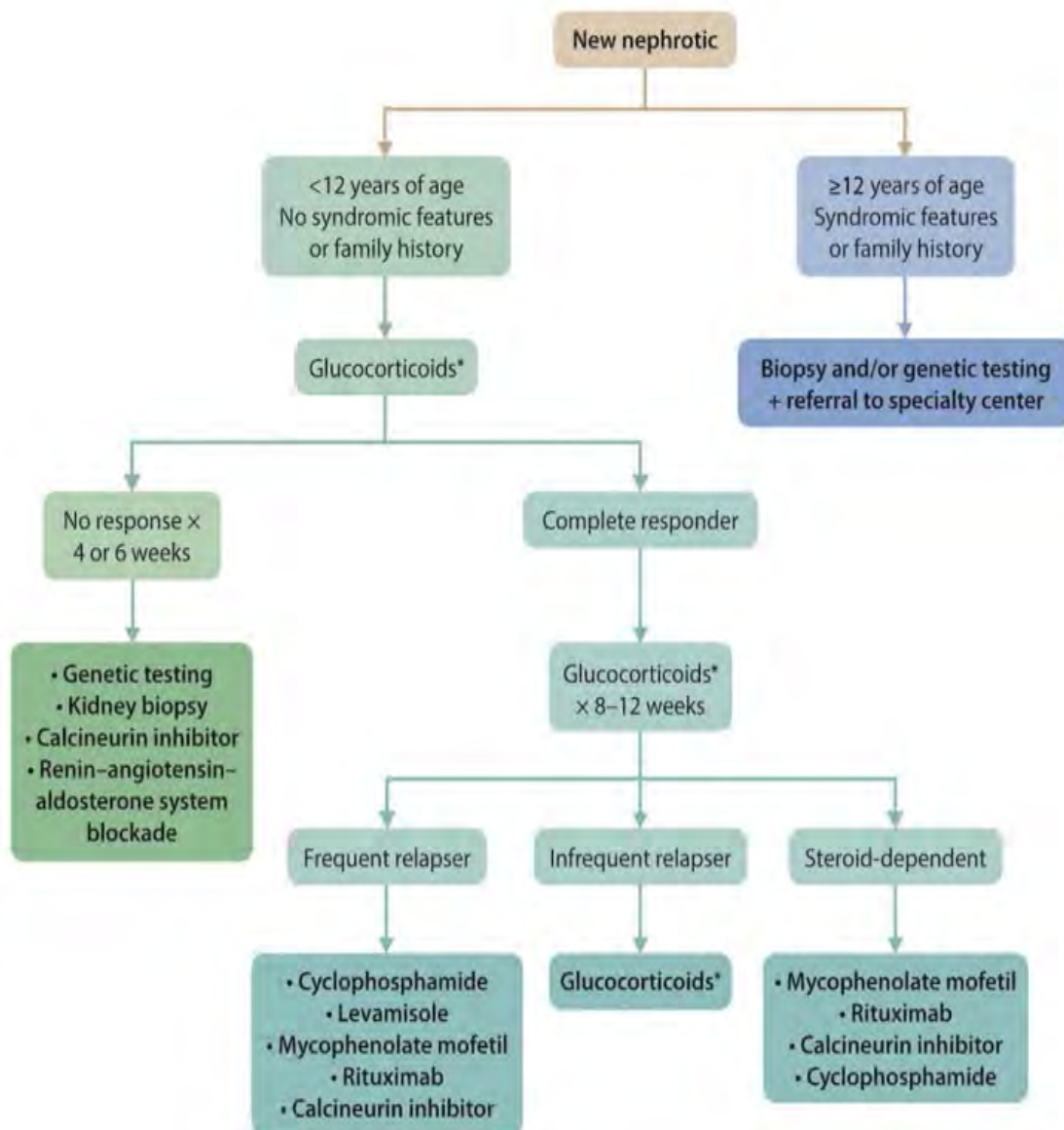


Figura 40 : Algoritm de tratament pentru SN la un copil cu sindrom nefrotic nou-diagnosticat. Atitudine terapeutică în SN la copil de la debut. Adresează pentru trial clinic acolo unde este oportun. *Glucocorticoizi: prednison sau prednisolon per os. SN, sindrom nefrotic.

4.3.1 Tratamentul inițial al SN la copii

Recomandare 4.3.1.1: Recomandăm ca glucocorticoizii orali să fie administrați timp de 8 săptămâni (4 săptămâni glucocorticoizi zilnic urmat de 4 săptămâni de glucocorticoizi în zile alternative) sau timp de 12 săptămâni (6 săptămâni glucocorticoizi zilnic urmat de 6 săptămâni de glucocorticoizi în zile alternative) (1B).

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare dovezilor de calitate medie care arată rezultate clinice echivalente și profil de siguranță favorabil, asociat curelor scurte (8-12 săptămâni) de glucocorticoizi; de asemenea atribuie o valoare relativ mai mare dovezilor de calitate înaltă care sugerează că tratamentul glucocorticoid prelungit (>12 săptămâni) crește riscul de reacții adverse fără să îmbunătățească suplimentar rezultatele clinice (rata recidivelor). Recomandarea atribuie o valoare relativ mai mică dovezilor de calitate scăzută, care sugerează că terapia glucocorticoidă prelungită poate crește durata de timp până la prima recădere, comparativ cu administrarea tratamentului timp de 8-12 săptămâni.

În ceea ce privește glucocorticoizii orali, prednisonul și prednisolonul sunt echivalenți, folosiți în aceeași doză, și ambele molecule sunt susținute de dovezi de înaltă calitate. Toate formulările de "glucocorticoizi orali" folosite mai departe în text se referă la prednison sau prednisolon.

Date recente sugerează că ar fi prudent ca dozarea să se raporteze la suprafața corporală pentru a evita subdozarea, mai ales la copiii mai mici. (Basu et al., 2020; Emma et al., 2019; Feber et al., 2009; Raman et al., 2016) Un trial controlat randomizat (TCR) care a comparat doza unică versus doza divizată a arătat că cele două opțiuni sunt echivalente în ceea ce privește intervalul de timp până la remisie și numărul de recăderi ulterioare. (Ekka et al., 1997) Astfel, doza unică poate fi preferabilă pentru a optimiza aderența.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Fără tratament adecvat, remisia spontană a episoadelor inițiale de SN este foarte rară, iar morbiditatea și mortalitatea, în absența tratamentului, sunt considerabile. (Tune & Mendoza, 1997) Odată cu introducerea tratamentului glucocorticoid, prognosticul s-a îmbunătățit considerabil, iar din anii 1970, au fost implementate protocoale standard pentru copiii cu boală la debut. Prognosticul copiilor cu SN se corelează în mod direct cu răspunsul la tratament și ulterior cu numărul de recăderi pe care le prezintă. Majoritatea pacienților care sunt inițial sensibili la corticosteroizi rămân corticosteroizibili și nu progresează niciodată spre boală renală cronică în stadiul final. Astfel, managementul optim are la bază reducerea toxicității tratamentului, care de primă instanță constă în glucocorticoizi orali, (Noone et al., 2018; Vivarelli et al., 2017) respectiv preservarea sensibilității la steroizi și prelungirea remisiei.

De la publicarea ghidului KDIGO anterior în 2012, 4 TRC au evaluat posologia optimă a glucocorticoizilor în tratamentul episodului inițial de SNCS la copii: 2 studii au comparat durata de 12 săptămâni versus 6 luni, 1 studiu a comparat 8 săptămâni versus 6 luni, și 1 studiu a comparat 8 săptămâni versus 4 luni. (Sinha et al., 2015; Teeninga et al., 2013; Yoshikawa et al., 2015) Aceste studii arată că extinderea tratamentului glucocorticoid inițial de la 8-12 săptămâni la 6 luni poate întârzia apariția primei recăderi, dar nu are nici un efect asupra apariției recăderilor frecvente, nici asupra evoluției ulterioare a bolii.

În încercarea de a explica diferența dintre aceste date recente și cele mai vechi, analiza sistematică Cochrane 2015 a verificat dacă au existat diferențe sistematice între rezultatele studiilor cu risc scăzut versus ale celor cu risc crescut de bias (Hahn et al., 2015). Dacă au fost luate în considerare doar studiile cu risc mai mic de bias, rezultatele cumulate au sugerat că tratamentul prelungit are un impact minimal sau nul asupra numărului de copii care dezvoltă forme de boală cu recidive frecvente. Acest lucru a fost valabil atât pentru studiul care a comparat 12 săptămâni versus 8 săptămâni de tratament, cât și pentru cel care a comparat 5-6 luni versus 8 sau 12 săptămâni de tratament pentru episodul inițial de SNCS. Acest rezultat a fost ulterior confirmat de analiza trialului PREDNOS, mai recent publicat, care a comparat 8 săptămâni versus 4 luni. (Webb et al., 2019a)

În ceea ce privește dezavantajele, Sinha et al. au arătat că reacțiile adverse asociate glucocorticoizilor (hipertensiune, aspect cushingoid, hirsutism, obezitate, hipostatură, comportament agresiv) și episoadele infecțioase au fost comparabile la momentul randomizării, la sfârșitul intervenției și la 12 luni de urmărire, în cele 2 grupuri de tratament (12 săptămâni versus 6 luni). (Sinha et al., 2015) Rezultate similare au fost raportate de Yoshikawa et al. (mediana perioadei de monitorizare 36-38 luni), (Ishikura et al., 2015), Teeninga et al. (mediana perioadei de monitorizare 47 luni), (Teeninga et al., 2013) și Webb et al. (monitorizare 24 luni). (Webb et al., 2019) Deși aceste studii nu demonstrează că durata mai scurtă de tratament are un profil de siguranță mai bun, ansamblul de date provenite de la alte patologii sugerează puternic că riscul de reacții adverse ale tratamentului glucocorticoid este direct proporțional cu durata sa și cu doza cumulativă. Astfel, din moment ce cura mai scurtă nu pare să ducă la recidive mai frecvente, efectul său în termeni de siguranță pare avantajos, însemnând administrarea mai scurtă de glucocorticoizi la debut.

Calitatea evidenței. Date de calitate moderată provin din TRC care au comparat terapia glucocorticoidă pentru ≥12 săptămâni versus terapia glucocorticoidă timp de 8 săptămâni (Tabel suplimentar S14² (Bagga et al., 1999; Ehrich & Brodehl, 1993; Hahn et al., 2015; Jayantha UK, 2000; Ksieck & Wyszyska, 1995; MOUNDEKHEL et al., 2012; Norero et al., 1996; Paul et al., 2014; Satomura K et al., 2001; Ueda et al., 1988; Webb et al., 2019b, 2019a; Yoshikawa et al., 2015). În ceea ce privește rezultatele referitoare la frecvența recăderilor, calitatea datelor a fost scăzută (limitări foarte importante ale studiilor). Calitatea evidențelor a fost evaluată ca înaltă într-o analiză a subgrupurilor, după eliminarea studiilor cu risc înalt sau neclar de bias privind secretizarea alocării. În ceea ce privește reacțiile adverse (sindromul Cushing), evidențele au fost declasate ca moderate, din cauza limitărilor importante ale studiilor. Alte reacții adverse (infecții, alte reacții adverse legate de glucocorticoizi) au fost declasate ca date de calitate joasă sau foarte joasă din cauza limitărilor studiilor și a impreciziilor importante (IC-interval de confidență larg-indicând o precizie mai mică a efectului), sau a neconcordanțelor importante (heterogenitate semnificativă).

Valori și preferințe. Beneficiile potențiale ale tratamentului glucocorticoid, inclusiv reducerea morbidității prin SN și un risc mai mic de reducere progresivă a funcției renale, au fost considerate ca extrem de importante pentru pacienți și părinți. Grupul de lucru a considerat de asemenea că riscul relativ scăzut de reacții adverse clinic importante, inclusiv reacțiile adverse ale glucocorticoizilor, ar putea fi importante pentru mulți pacienți. Deoarece păstrarea sensibilității la glucocorticoizi și menținerea remisiei se asociază cu rezultate clinice bune, clinicienii și pacienții trebuie să pună în balanță efectele adverse ale glucocorticoizilor cu riscul de a subtrata primul episod, ceea ce poate duce la recădere și, ulterior, la o doză cumulativă mai mare de glucocorticoizi, și totodată la un risc mai mare de reducere progresivă a funcției renale. În trecut,

se credea că tratamentul intensiv al primului episod duce la mai puține recăderi și deci la o doză cumulativă de glucocorticoizi mai mică pe durata de peste 12 luni. Această atitudine poate însă să conducă la supra-tratarea primului episod. Date recente indică că prelungind tratamentul glucocorticoid >12 săptămâni crește riscul de efecte adverse fără să reducă riscul de recădere în anii ulterioari. Grupul de lucru a apreciat că toți sau aproape toți pacienții și părinții bine-informați ar alege să primească glucocorticoizi timp de 8-12 săptămâni ca tratament inițial al SN, comparativ cu o durată mai lungă de tratament, alt tratament sau lipsa tratamentului.

Nu există date suficiente pentru a alege între 8 și 12 săptămâni de tratament glucocorticoid, astfel că practica locală, resursele disponibile și preferințele pacientului pot fi luate în considerare pentru a alege între 8 sau 12 săptămâni de tratament. Luarea în considerare a particularităților pacientului poate fi de folos. De exemplu, 8 săptămâni, mai degrabă decât 12 săptămâni de tratament, poate fi de preferat la copiii care obțin rapid remisia (în decurs de 7 zile de la inițierea prednisolonului) sau la cei cu comorbidități (obezitate, hipertensiune, diabet zaharat de tip 1, etc.).

Utilizarea resurselor și costuri. Prednisolonul este ieftin, disponibil pe scară largă și nu necesită monitorizări speciale (de exemplu nivelul medicamentos). Nu există studii publicate care să abordeze raportul cost-eficacitate al tratamentului glucocorticoid la copiii cortico-sensibili, dar având în vedere costul scăzut și beneficiile clinice, acest tratament este probabil avantajos în majoritatea situațiilor.

Observații pentru implementare. Nu există studii care să evalueze dacă atitudinea terapeutică optimă ar putea varia în funcție de sex sau etnie. La copiii de vârstă mică la debutul bolii (de exemplu între 1 și 4-6 ani), care ar putea avea un risc mai mare de a progresa spre forme de SN cu recidive frecvente sau cortico-dependente, (Jayantha UK, 2000) prelungirea tratamentului episodului inițial la 16-24 de săptămâni ar putea fi benefică în ceea ce privește prevenirea recidivelor ulterioare, cu efecte adverse similare. (Sinha et al., 2015) Totuși, acest lucru este adevărat doar pentru copiii din această grupă de vârstă care au un răspuns tardiv la prednisolon (de exemplu cei care intră în remisie la 10-15 zile de la inițierea tratamentului), în timp ce chiar la pacienții de vârstă mai mică (între 1 și 4-6 ani), durata standard de 8-12 săptămâni de prednisolon ar putea fi de preferat dacă aceștia răspund rapid la prednisolon (de exemplu în mai puțin de 7 zile).

Motivare

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare rezultatelor clinice mai bune și profilului de siguranță relativ favorabil asociate tratamentului glucocorticoid de durată mai scurtă (8-12 săptămâni) comparativ cu absența tratamentului. Totodată atribuie o valoare relativ mai mare datelor care sugerează că tratamentul glucocorticoid prelungit (>12 săptămâni) crește riscul de reacții adverse fără să îmbunătățească rezultatele clinice. Recomandarea atribuie o valoare relativ mai mică dovezilor de calitate mai scăzută care sugerează că terapia glucocorticoidă prelungită poate întârzia prima recidivă comparativ cu tratamentul timp de 8-12 săptămâni. Datele sunt insuficiente pentru a alege între 8 și 12 săptămâni de tratament.

Recomandarea este puternică deoarece Grupul de lucru a considerat că toți sau aproape toți părinții și pacienții bine informați ar opta să primească 8 sau 12 săptămâni de glucocorticoizi ca tratament inițial al SNCS, comparativ cu o durată mai lungă de tratament glucocorticoid, alt tratament sau absența tratamentului.

Abordare practică 4.3.1.1: Regimul standard de dozare pentru tratamentul inițial al sindromului nefrotic este prednison/prednisolon oral zilnic, 60mg/m²/zi sau 2mg/kg/zi (maxim 60mg/zi) timp de 4 săptămâni, urmat de prednison/prednisolon 40mg/m² sau 1.5mg/kg/zi (maxim 50mg/zi), în zile alternative, încă 4 săptămâni SAU prednison/prednisolon 60mg/m²/zi (maxim 60mg/zi) timp de 6 săptămâni, urmat de prednison/prednisolon 40mg/m² sau 1.5mg/kg/zi (maxim 50mg/zi), în zile alternative, încă 6 săptămâni.

4.3.2 Prevenirea și tratamentul recăderilor SN la copii

Copiii cu SNCS au un prognostic bun pe termen lung, cu prezervarea RFG la vârsta de adult. Între 80% și 90% dintre copiii cu SNCS vor recidiva după un răspuns inițial la glucocorticoizi. Jumătate dintre aceștia vor avea recidive rare. Cealaltă jumătate vor avea recidive frecvente (SNRF) ("Nephrotic Syndrome in Children: A Randomized Trial Comparing Two Prednisone Regimens in Steroid-Responsive Patients Who Relapse Early. Report of the International Study of Kidney Disease in Children." 1979; Tarshish et al., 1997) sau vor deveni dependenți de corticosteroizi (SNCD) ("Nephrotic Syndrome in Children: A Randomized Trial Comparing Two Prednisone Regimens in Steroid-Responsive Patients Who Relapse Early. Report of the International Study of Kidney Disease in Children." 1979; Tarshish et al., 1997). Mulți copii recidivează ca răspuns la un stimul infecțios, dar mulți alții nu au un trigger identificabil (MacDonald et al., 1986). Prevenirea recăderilor poate reduce expunerea cumulativă la glucocorticoizi și poate diminua reacțiile adverse pe termen lung ale glucocorticoizilor, care includ afectarea creșterii liniare, obezitate, hipertensiune, patologie oftalmologică, modificări comportamentale, alterarea metabolismului osos, toleranță alterată la glucoză, acnee și alte modificări fizice legate de sindromul Cushing. (Aljebab et al., 2017; Ishikura et al., 2015; Kyrieleis et al., 2009; Lettgen et al., 1994)

Recomandare 4.3.2.1: Pentru copiii cu sindrom nefrotic cu recidive frecvente sau cortico-dependenți care primesc glucocorticoizi în zile alternative sau la care glucocorticoizii au fost sistați, recomandăm să se administreze glucocorticoizi zilnic, 0.5mg/kg/zi în timpul episoadelor de infecții de tract respirator superior și alte infecții, timp de 5-7 zile, pentru a reduce riscul de recădere (1C).

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare dovezilor de calitate redusă care susțin că administrarea preventivă de prednisolon zilnic scade riscul de recădere al SNCS în timpul unei infecții, și totodată atribuie o valoare relativ mai mică dovezilor de calitate joasă privind potențialele efecte adverse ale imunosupresiei asociate cu tratamentul.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Infecțiile au fost încă de mult timp identificate ca fiind factori declanșatori ai recăderilor la copiii cu SNRF. Mai multe trialuri sugerează că recăderile pot fi reduse dacă se administrează glucocorticoizi zilnic timp de 5-7 zile la debutul unei infecții de tract respirator superior la copiii cu SNRF sau SNCD care în mod curent nu primesc glucocorticoizi sau primesc glucocorticoizi în zile alternative.

În cel mai recent studiu din 2017 efectuat de Abeyagunawardena et al., 48 de pacienți cu SNCD (dar la care prednisonul fusese întrerupt de ≥ 3 luni) au fost randomizați să primească la debutul unei infecții de tract respirator superior fie prednisolon zilnic în doză de 0.5mg/kg, timp de 5 zile, fie placebo timp de 5 zile. (Abeyagunawardena et al., 2017) O minoritate (34.3%) din grupul de tratament au recidivat, în timp ce în grupul de control 39.4% au avut o singură recădere, iar 18.2% au avut 2 recăderi. Aceste scurte cure de tratament glucocorticoid pot preveni necesitatea curelor mai lungi de glucocorticoizi, reducând astfel toxicitatea.

Deși dozele mai mari de glucocorticoizi în timpul infecțiilor ar putea teoretic să producă imunosupresie nocivă, datele disponibile nu raportează creșterea severității sau a duratei infecțiilor la copiii care primesc glucocorticoizi zilnic versus cei care primesc glucocorticoizi în zile alternative.

Aceste date provin de la pacienți din țări cu venituri mici spre medii, iar tiparul infecțiilor ar putea fi diferit în țările mai bine dezvoltate. Astfel, aceste date trebuie confirmate pe populații mai diverse.

Calitatea dovezilor. Evidențele TRC care au examinat utilizarea prednisolonului în doză zilnică sau crescută în cursul infecțiilor virale, la pacienți aflați pe terapie de menținere cu prednisolon în zile alternative, sunt de calitate scăzută (Tabel Suplimentar S15 (Abeyagunawardena et al., 2017; Abeyagunawardena & Trompeter, 2008; A. Gulati et al., 2011; Hahn et al., 2015; Mattoo & Mahmoud, 2000)). Recăderile și rata de recăderi legate de infecție au fost singurele rezultate esențiale sau importante evaluate în aceste studii. Calitatea dovezilor a fost declassată din cauza limitărilor studiilor și a impreciziilor importante, fiind un singur TRC care a evaluat fiecare dintre aceste rezultate.

Abeyagunawardena et al. 2017 este un studiu încrucișat care nu a raportat suficiente date pentru a fi inclus într-o analiză de tip pereche; prin urmare, nu a fost prezentat vreun Tabel Suplimentar. (Abeyagunawardena et al., 2017) a fost declassat din cauza unui nivel de atriție de 31% pentru pacienți care nu au parcurs ambele părți ale studiului încrucișat, și din cauza impreciziilor importante, fiind singurul trial care a examinat tratamentul cu prednison versus placebo la copiii cu SNCS după 3 luni de la întreruperea terapiei cu prednison.

Valori și preferințe. Grupul de lucru a considerat că este extrem de important pentru pacienți, să se prevină recăderile și morbiditatea excesivă asociată expunerii prelungite la doze mari de glucocorticoizi. Grupul de Lucru a considerat de asemenea că reacțiile adverse asociate cu creșterea pe durată scurtă, de la administrarea în zile alternative la administrarea zilnică a glucocorticoizilor, sau reinstituirea pe durată scurtă a tratamentului zilnic cu glucocorticoizi dacă aceștia erau deja întreruși, sunt de asemenea importante pentru pacienți. Având în vedere că tratamentul glucocorticoid de durată foarte scurtă determină o reducere moderată a riscului de recădere declanșată de o infecție și o creștere relativ mică a riscului de reacții adverse, **Grupul de lucru a considerat că toți sau aproape toți pacienții bine informați care au o infecție de tract respirator superior sau altă infecție ar opta să primească prednison zilnic, mai degrabă decât prednison în zile alternative sau lipsa tratamentului.**

Această strategie preventivă poate fi de preferat la copiii cu SNRF care sunt mai predispuși să dezvolte efecte adverse nedorite din cauza dozelor mari de glucocorticoizi-precum modificări comportamentale severe, tulburări de somn, obezitate, sau la cei care au comorbidități de tip diabet zaharat.

Resurse și costuri. Glucocorticoizii sunt printre cele mai larg disponibile terapii pentru SN, în timp ce multe alte tratamente imunosupresoare sunt fie prohibitive ca preț, fie indisponibile. Această strategie preventivă poate reduce suplimentar costurile, evitându-le pe cele asociate curelor prelungite de tratament necesare dacă pacienții recidivează.

Observații pentru implementare. Nu există date care să sugereze că abordarea terapeutică ar trebui să varieze în funcție de sex sau etnie.

Motivare

Ghidul KDIGO 2012 a sugerat trecerea copiilor cu SNRF care primeau glucocorticoizi în zile alternative (sau care nu primeau glucocorticoizi) pe glucocorticoizi zilnic timp de 5-7 zile la debutul unei infecții. De la publicarea aceluia ghid, au fost mai multe, dar mici trialuri clinice care au demonstrat o reducere a recăderilor de până la 30% cu această atitudine terapeutică, justificând menținerea acestei recomandări.

Abordare practică 4.3.2.1: Atitudinea inițială în fața unei recăderi ar trebui să includă prednison/prednisolon oral în doză zilnică unică de 60mg/m²/zi sau 2mg/kg/zi (maxim 60mg/zi) până ce copilul este în remisie completă pentru ≥ 3 zile.

Abordare practică 4.3.2.2: După obținerea remisiei complete, reduceți prednisonul/prednisolonul oral la 40mg/m² sau 1.5mg/kg/zi (maxim 50mg/zi) în zile alternative, timp de 4 săptămâni.

Recent au fost publicate 2 TRC care au abordat tratamentul recăderilor, mai exact doza și durata prednisonului oral administrat în zile alternative după inducerea remisiei. Unul din studii, trialul PROPINE, a comparat folosirea a 40mg/m² în zile alternative timp de 5 săptămâni versus folosirea aceleiași doze cumulative de prednison, administrată pe parcursul a 10 săptămâni cu o schemă de reducere progresivă. (Gargiulo et al., 2021) Nu s-a constatat niciun beneficiu în folosirea schemei mai lungi de tratament în ceea ce privește recidivele ulterioare. Cel de-al doilea studiu a încercat în schimb să demonstreze non-inferioritatea utilizării unei doze mai mici de prednison oral comparând utilizarea de 40mg/m² în zile alternative timp de 4 săptămâni versus 40mg/m² în zile alternative timp de 2 săptămâni la copii cu sindrom nefrotic cu recidive rare. (Kainth et al., 2021) Rata de recidivă a fost similară în cele 2 grupuri. Totuși, non-inferioritatea regimului mai scurt nu a fost stabilită în acest studiu. Luate în ansamblu, aceste rezultate susțin folosirea de prednison/prednisolon oral în doză de 40mg/m² în zile alternative timp de aproximativ 4 săptămâni după inducerea remisiei la copiii cu SNCS, precum s-a menționat mai sus. Studiile viitoare mai mari ar putea stabili dacă doze mai mici de prednison/prednisolon pot fi utilizate în mod eficient în această situație.

Abordare practică 4.3.2.3: Pentru copiii cu sindrom nefrotic cu recidive frecvente sau cortico-dependent, care nu prezintă toxicitate glucocorticoidă, același regim de glucocorticoizi poate fi folosit la recidivele ulterioare.

Abordare practică 4.3.2.4: Pentru copiii cu sindrom nefrotic cu recidive frecvente fără reacții adverse majore legate de glucocorticoizi, pentru prevenirea recăderilor se poate prescrie prednison/prednisolon în doză mică (optim ≤ 0.5 mg/kg/zi) în zile alternative.

Recomandare 4.3.2.2: Pentru copiii cu sindrom nefrotic cu recidive frecvente care dezvoltă reacții adverse importante legate de glucocorticoizi și pentru toți copiii cu sindrom nefrotic cortico-dependent, recomandăm administrarea de medicamente înlocuitoare de glucocorticoizi, în loc de oprirea tratamentului sau continuarea glucocorticoizilor în monoterapie (1B).

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare datelor observaționale și experienței clinice extensive care demonstrează un risc important de reacții adverse asociat glucocorticoizilor pe termen lung și eficacității agenților înlocuitori de glucocorticoizi în prevenirea recăderilor, comparativ cu absența tratamentului.

Informații cheie:

Raportul risc-beneficiu. Complicațiile sindromului nefrotic pot fi împărțite în complicații asociate direct bolii și complicații legate de tratament. Există puține studii care au comparat terapia glucocorticoidă și terapiile cu agenți înlocuitori de glucocorticoizi versus doar placebo. Totuși, date observaționale din trecut arată clar că riscul mortalității prin infecții, IRA, complicațiile edemelor și tromboembolismului este mare la copiii care nu sunt tratați sau care nu răspund la niciun tratament.(Trompeter et al., 1985)

Într-un studiu care a urmărit timp de 10 ani copii cu SNCS înscriși într-un trial clinic ce evalua eficacitatea ciclosporinei în reducerea ratei de recidivă, cel puțin jumătate dintre copiii evaluați au avut reacții adverse severe la glucocorticoizi, incluzând deficit sever de creștere, obezitate și densitate osoasă scăzută. Aceste constatări au fost atribuite expunerii la glucocorticoizi administrați pentru recăderi frecvente după întreruperea tratamentului de 2 ani cu ciclosporină. (Yoshikawa et al., 2015) Urmărirea suplimentară pe termen lung a pacienților cu SN cu debut în copilărie până la vârsta de adult a demonstrat prevalențe crescute de hipertensiune, osteoporoză și cataractă atribuibile expunerii cronice la glucocorticoizi.(Fakhouri et al., 2003; Kyrielleis et al., 2009; Skrzypczyk et al., 2014)

Pentru a evita sau a atenua efectele adverse legate de glucocorticoizi, copiii cu SNRF sau SNCD necesită folosirea altor agenți terapeutici, incluzând agenți alchilanți (ciclofosfamidă), levamisol, rituximab, micofenolat mofetil (MMF) și inhibitori de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus).

Studiile au arătat în mod consecvent un beneficiu al terapiilor de a doua linie în reducerea recăderilor pentru copiii cu SNRF sau SNCD, comparativ cu glucocorticoizii singuri sau cu placebo. Într-o meta-analiză recentă a 26 trialuri care au comparat medicațiile imunosupresive disponibile cu placebo/absența tratamentului, clorambucilul, ciclofosfamidă, levamisolul și rituximab-ul au fost asociate cu rată de recădere semnificativ mai redusă comparativ cu placebo sau absența tratamentului, la 6 și 12 luni de monitorizare.(Tan et al., 2019)

Reacțiile adverse ale acestor agenți includ reducerea fertilității (agenții alchilanți), toxicitate renală, hipertensiune (ICN), leucopenie și un risc crescut de infecții severe (toate opțiunile de tratament de linie 2). În pofida acestor provocări, Grupul de lucru consideră că beneficiile per ansamblu ale acestor tratamente prevalează asupra toxicității date de expunerea cronică la glucocorticoizi, care este o experiență aproape universală. Unele dintre aceste reacții adverse, precum leucopenia dată de levamisol, sunt rare, ușoare și reversibile. În plus, pentru unii agenți înlocuitori de glucocorticoizi, există strategii pentru a diminua aceste potențiale efecte adverse, incluzând limitarea expunerii cumulative la <168mg/kg pentru ciclofosfamidă și monitorizarea nivelurilor serice medicamentoase de ICN și MMF.

Calitatea dovezilor. Evaluarea calității dovezilor s-a focalizat pe agenții înlocuitori de glucocorticoizi individuali, dar calitatea datelor per ansamblu a fost moderată. TRC care au comparat agenți alchilanți, levamisol sau rituximab versus placebo sau glucocorticoizi au avut o calitate moderată a dovezilor pentru rezultatele importante. Totuși, TRC de ICN sau MMF comparate cu levamisol, la pacienții cu SNRF și SNCD, au fost gradate ca fiind de calitate scăzută, deoarece dovezile au fost indirecte și din cauza limitărilor studiului (vezi mai jos). În pofida calității scăzute a dovezilor privind aceste terapii, calitatea per ansamblu a dovezilor din TRC a fost gradată ca moderată, deoarece pentru majoritatea agenților înlocuitori de glucocorticoizi care au fost evaluați mai extensiv calitatea dovezilor a fost mai înaltă. Multe dintre TRC nu raportează rezultate clinice pe termen lung, precum boala renală în stadiul terminal sau mortalitatea de toate cauzele, având în vedere raritatea acestor evenimente în această populație.

La pacienții cu SNRF, calitatea dovezilor privind folosirea ciclofosfamidei sau a clorambucilului comparativ cu glucocorticoizii sau placebo a fost moderată în ceea ce privește rezultatele privind recăderile la 6-12 luni (limitări ale studiului) și scăzută la 12-24 luni (limitări ale studiului, imprecizii importante din cauza numărului mic de pacienți și de evenimente; [Tabel Suplimentar S16](#) (Abramowicz et al., 1970; Alatas et al., 1978; BARRATT, 1970; Chiu et al., 1973; Grupe et al., 1976; Larkins et al., 2020; “Prospective, Controlled Trial of Cyclophosphamide Therapy in Children with Nephrotic Syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children.” 1974; Sural S, 2001). Având în vedere că în trialurile care au examinat recăderile la 12-24 luni erau mai puțini pacienți, recăderile la 6-12 luni au fost considerate cel mai important rezultat clinic.

Calitatea dovezilor în TRC care au comparat levamisol cu glucocorticoizi, placebo, sau absența tratamentului la pacienți cu SNRF și SNCD a fost moderată, deoarece există un singur TRC la pacienți cu SNRF și un trial la pacienți cu SNCD ([Tabel Suplimentar S17](#) (Abeyagunawardena AS & Trompeter RS, 2006; Al-Saran et al., 2006; British Association For Paediatric Nephrology, 1991; Dayal et al., 1994; Ekka et al., 1997; Gruppen et al., 2013; Larkins et al., 2020; Rashid HU et al., 1996; Sural S, 2001; Weiss R, 1993)).

Calitatea dovezilor pentru un TRC care a comparat MMF și levamisol a fost scăzută ([Tabel Suplimentar S18](#)(Larkins et al., 2020; Sinha et al., 2019)). Calitatea evidențelor pentru rezultatele importante a fost retrogradată din cauza secretizării inadecvate față de participanți, personalul studiului și evaluatorii rezultatelor, dar și din cauza impreciziei (fiind un singur studiu).

Un TRC a comparat ciclosporină cu prednison versus prednison în monoterapie la pacienți aflați la primul episod de SNCS ([Tabel Suplimentar S19](#) (Hoyer & Brodehl, 2006; Hoyer PF, 1999; Larkins et al., 2020)). Nu a fost clar câți pacienți au avut SNRF sau SNCD în populația de studiu, astfel calitatea dovezilor a fost retrogradată/declăsată. În plus, calitatea dovezilor din acest trial a fost retrogradată din cauza impreciziilor importante (1 singur studiu).

Pentru trialurile care au comparat rituximab cu placebo sau cu tratamentul standard, calitatea dovezilor privind rezultatul ce vizează recăderile la 3 și 6 luni, a fost moderată din cauza impreciziilor (pacienți puțini) și a riscului de bias, iar acesta a fost considerat cel mai important rezultat în gradarea calității dovezilor, din cauza numărului mic de participanți pentru alte rezultate (Tabel Suplimentar S19 (Ahn et al., 2018; Basu et al., 2020; Boumediene et al., 2018; Larkins et al., 2020; Nagano et al., 2019; Ravani et al., 2011, 2013, 2015)). Pentru recăderile la 12 luni, calitatea dovezilor a fost declassată/retrogradată ca moderată, deoarece au fost doar 2 studii și de asemenea a existat o heterogenitate semnificativă ($I^2=80\%$). Calitatea evidențelor pentru infecții a fost foarte joasă deoarece IC (intervalul de încredere) a fost foarte larg, indicând atât beneficii cât și dezavantaje semnificative.

Nu există TRC care să fi comparat MMF în monoterapie versus absența tratamentului sau glucocorticoizi în monoterapie la pacienți cu SNRF sau SNCD.

Valori și preferințe. În opinia/ acestui grup de lucru, efectele adverse asociate cu expunerea prelungită la glucocorticoizi ar fi extrem de importante pentru pacienți și părinții acestora. Morbiditatea crescută asociată bolii renale necontrolate și frecvența mare a recidivelor de boală la mulți copii cu SNRF la care se întrerup glucocorticozii, fac imposibilă opțiunea de abținere de la tratament. Grupul de lucru a considerat de asemenea că potențialele efecte adverse ale terapiilor înlocuitoare de glucocorticoizi (de exemplu: risc de infecție, reducerea fertilității, disfuncție renală și hipertensiune) ar putea fi mai puțin dăunătoare pacienților datorită strategiilor de atenuare a riscurilor, precum monitorizarea nivelului medicamentos și limitarea dozei. Per ansamblu, grupul de lucru a judecat că evitarea reacțiilor adverse asociate cu expunerea prelungită la glucocorticoizi ar fi mai importantă pentru pacienți și părinții acestora decât potențialele efecte adverse ale terapiilor economizatoare de glucocorticoizi.

Utilizare resurselor și costuri. ICN, agenții alchilanți, MMF și rituximab sunt semnificativ mai scumpi decât glucocorticozii și pot necesita monitorizare continuă clinică și/sau de laborator. Unii agenți înlocuitori de glucocorticoizi (sau monitorizarea pe care aceștia o necesită) nu sunt disponibili (de exemplu levamisol) sau accesibili în toate situațiile. Totuși, costul care se evită odată cu prevenirea reacțiilor adverse induse de glucocorticoizi poate compensa prețul crescut al terapiilor înlocuitoare de glucocorticoizi.

Observații pentru implementare. Eficiențe relative ale terapiilor înlocuitoare de glucocorticoizi sunt descrise în notele de abordare clinică. În plus față de eficiența așteptată, există factori care ar trebui luați în considerare când se iau decizii de tratament: vârsta, capacitatea de toleranță pentru recoltările de sânge pentru efectuarea analizelor de siguranță și preferințele pacientului pentru terapia orală zilnică versus spitalizările rare pentru administrare i.v.

Motivare

Obiectivul de a limita efectele adverse pe termen-lung ale glucocorticozilor la copiii cu SNRF și SNCD a fost concordant în ghiduri emise de multiple organizații științifice, din fiecare regiune geografică. Ghidul KDIGO 2012, un recent review Cochrane din 2015 privind tratamentul SNCS la copii, Asociația Britanică de Ghiduri Pediatriche și Grupul Indian de Nefrologie Pediatrică, toți recomandă să se ia în considerare terapiile înlocuitoare de glucocorticoizi la copiii care sunt dependenți de corticosteroizi, mai ales în cazul celor care au prezentat toxicitate la această terapie.

Abordare practică 4.3.2.5: În mod ideal, pacienții ar trebuie să fie în remisie cu glucocorticoizi înainte să se inițieze agenții înlocuitori de glucocorticoizi precum ciclofosfamidă, levamisol, micofenolat mofetil (MMF), rituximab sau inhibitori de calcineurină (ICN) orali. Se recomandă coadministrarea glucocorticoizilor timp de ≥ 2 săptămâni de la inițierea tratamentului economizator de glucocorticoizi.

Deși scopul agenților economizatori de glucocorticoizi este întreruperea glucocorticoizilor, o doză mică zilnică sau administrarea în zile alternative de glucocorticoizi poate fi necesară în continuare pentru menținerea remisiei în SNCD. La copiii cu SNCD, la care administrarea de prednison în zile alternative nu este eficientă, se poate administra prednison oral zilnic în doză minimă pentru menținerea remisiei, fără efecte adverse majore.

Abordare practică 4.3.2.6: Alegerea celui mai adecvat agent înlocuitor de glucocorticoizi dintre ciclofosfamidă, levamisol, MMF, rituximab și ICN orali este o decizie ce necesită evaluarea atentă a unor aspecte specifice legate de pacient, precum resurse, aderență, reacții adverse și preferințele pacientului. Ciclofosfamida și levamisolul orali ar putea fi agenții înlocuitori de glucocorticoizi de preferat în sindromul nefrotic cu recidive frecvente. MMF, rituximab, ICN, și, într-o mai mică măsură, ciclofosfamida orală ar putea fi agenții înlocuitori de glucocorticoizi de preferat în sindromul nefrotic cortico-dependent (Figura 41 (Gellermann et al., 2013)).

Tratament	Doze și durată	Sfaturi clinice
Primă linie:		
<ul style="list-style-type: none"> Ciclofosfamidă orală 	2mg/kg/zi timp de 12 săptămâni (doză cumulativă maximă 168mg/kg)	Ciclofosfamida nu ar trebui inițiată până ce copilul nu a obținut remisia cu glucocorticoizi. În plus, nu ar trebui administrate cure secundare cu agenți alchilanți. Se recomandă efectuarea HLG săptămânal în timpul tratamentului pentru a evalua apariția leucopeniei severe sau supresia globală a măduvei osoase, acestea necesitând reducerea dozei sau oprirea tratamentului
<ul style="list-style-type: none"> Levamisol oral 	2.5mg/kg/zi în zile alternative, cu o doză maximă de 150mg	Monitorizați HLG la fiecare 2-3 luni, respectiv alanin- și aspartat-amino transferazele la fiecare 3-6 luni în timpul terapiei cu levamisol. Verificați titrul ANCA la fiecare 6 luni, dacă este posibil, și întrerupeți tratamentul în caz de pozitivitate ANCA, erupție cutanată sau agranulocitoză. La unii copii ar putea fi eficienți glucocorticozii în doze mici, de menținere, administrați în zile alternative, în zilele fără levamisol. Levamisolul trebuie continuat cel puțin 12 luni

Agenți alternativi		
<ul style="list-style-type: none"> • Micofenolat mofetil 	Doză inițială 1200mg/m ² /zi (divizată în 2 doze)	Țintiți o concentrație tip “arie de sub curbă” (ASC) >50μg•h/ml.* Micofenolatul mofetil ar trebui continuat pentru cel puțin 12 luni, deoarece majoritatea copiilor recidivează când acesta este oprit. La copiii care au durere abdominală severă la administrarea micofenolatului mofetil, alți analogi de acid micofenolic (AAMF), precum micofenolatul de sodiu, pot fi utilizați, în doze echivalente (360mg de micofenolat de sodiu corespunde la 500mg de micofenolat mofetil)
	375mg/m ² i.v x 1-4 doze	Rituximab-ul poate fi folosit ca tratament în sindromul nefrotic corticosensibil, la copiii care continuă să aibă recăderi frecvente în pofida combinațiilor optime de prednison și agenți înlocuitori de glucocorticoizi, și/sau care au efecte adverse importante la terapie. Trialurile curente raportează 1-4 doze de rituximab. Nu există date suficiente pentru a face o recomandare pentru un număr specific de doze necesare. Nivelurile de CD20 ar trebui monitorizate acolo unde sunt disponibile. Anterior administrării de rituximab ar trebui determinați antigenul hepatitic B de suprafață, anticorpii core pentru hepatita B și un test Quantiferon TB. Monitorizarea nivelurilor de IgG atât înainte cât și după terapia cu rituximab ar putea permite identificarea mai precoce a riscului de infecții semnificative și ar putea identifica pacienții care ar beneficia de administrarea de imunoglobuline
	4-5 mg/kg/zi (doza inițială) divizată în 2 doze	ICN ar trebui continuați pentru cel puțin 12 luni deoarece majoritatea copiilor vor recidiva după întreruperea lor. Monitorizați nivelurile de ICN în timpul terapiei pentru a limita toxicitatea
	0.1 mg/kg/zi (doza inițială) divizată în 2 doze	Ciclosporina poate fi de preferat la pacienții la risc pentru complicații diabetice. Țintiți un nivel minim la 12 ore postadministrare (trough) de 60-150ng/ml [50-125nmol/l], ținând cele mai mici niveluri pentru menținerea remisiei și evitarea toxicității
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori de calcineurină† 		Tacrolimusul poate fi preferat ciclosporinei la pacienții la care efectele adverse cosmetice ale ciclosporinei sunt inacceptabile. Țintiți un nivel minim la 12 ore de 5-10ng/ml [6-12nmol/l], menținând cele mai mici niveluri pentru menținerea remisiei și evitarea toxicității
-Ciclosporina		
-Tacrolimus		

Figura 41 :Terapii economizatoare de glucocorticoizi la copii cu SNCS. *Gellerman et al. (Gellermann et al., 2013)†ICN, deși sunt adesea administrați în 2 doze zilnice, pot fi administrați în doză unică zilnică, în funcție de formulările individuale. La copiii mai mici (<6 ani), doza zilnică de ciclosporină poate fi divizată în 3 doze (la fiecare 8 ore) pentru a obține niveluri constante în hematii. Nivelurile sanguine de ICN nu oferă informații despre nivelurile intracelulare. Intervalul țintă pentru ICN se bazează pe date din literatura de transplant. Grupul de lucru KDIGO admite că pentru bolile glomerulare nivelurile țintă nu se cunosc. Majoritatea clinicienilor evaluează aceste niveluri pentru a verifica aderența și pentru a preveni toxicitatea ICN. În prezent, cea mai rezonabilă metodă de dozare a ICN ar putea fi titrarea individuală la fiecare pacient pentru a obține efectul dorit asupra proteinuriei, urmărind un echilibru între escaladarea dozei și nivelul creatininei și reducând doza dacă creatinina serică crește, dar nu se stabilizează, sau dacă depășește cu mai mult de 30% nivelul bazal. Dacă nivelul seric al creatininei nu scade după reducerea dozei, ICN ar trebui întrerupți. ANCA, anticorpi anti citoplasmă neutrofile; HLG, hemoleucogramă; ICN, inhibitor de calcineurină; SNCS, sindrom nefrotic cortico-sensibil.

Ciclofosfamida. Pacienții cu recidive frecvente ar putea avea un răspuns mai bun la ciclofosfamidă și levamisol comparativ cu pacienții cu dependență de corticosteroizi. (“Effect of Cytotoxic Drugs in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome with and without Steroid Dependence,” 1982) În 143 de cazuri de copii tratați cu ciclofosfamidă orală pentru SNRF, SNCD sau cu manifestări de toxicitate glucocorticoidă, remisია susținută a fost mai frecventă la copiii cu SNRF versus SNCD (risc relativ RR: 1,72; interval de încredere IC: 0.99-2.98; P=0.05). (Cammass

et al., 2011) Totuși, acest tratament ar putea avea un rol la unii pacienți cu SNCD, mai ales în regiunile lumii unde alți agenți economizatori de glucocorticoizi nu sunt accesibili. La 90 de copii cu SNCD care au primit o singură cură de ciclofosfamidă orală (2mg/kg/zi timp de 10-12 săptămâni) s-a obținut un status de remisie cumulativ de 57% la un an. Copiii cu SNRF mai mari de 7.5 ani au o șansă mai mare de a obține remisie pe termen lung cu tratamentul cu ciclofosfamidă comparativ cu copiii <4 ani. (Azib et al., 2011) Vârsta mai mică la prezentare și dependența de corticosteroizi necesitănd doze mai mari (>1mg/kg/zi de glucocorticoizi) pentru menținerea remisiei, par a fi asociate cu remisii mai puțin susținute după tratamentul cu ciclofosfamidă orală. (Zagury et al., 2011)

Toxicitatea gonadală pare să afecteze mai mult băieții decât fetele, datele susținând o relație dependentă de doză. Azoospermia a fost bine dovedită când expunerea cumulativă la ciclofosfamidă depășește 168mg/kg. Din acest motiv, nu se recomandă cure secundare cu agenți alchilanți.

Levamisol. Reacțiile adverse la levamisol sunt rare și ușoare, incluzând leucopenie și tulburări gastrointestinale. Datele care compară ciclofosfamidă și levamisolul sunt destul de limitate și nu stabilesc dacă o terapie este mai eficientă decât cealaltă în ceea ce privește rata de recădere după întreruperea tratamentului sau frecvența episoadelor infecțioase. (Donia et al., 2005) Comparativ cu placebo, levamisolul s-a dovedit a crește intervalul de timp până la recădere după întreruperea glucocorticoizilor, iar 26% dintre pacienții tratați cu levamisol nu au avut recidive cel puțin 1 an, comparativ cu doar 6% în grupul placebo. (Gruppen et al., 2018) Reacțiile adverse în acest trial au fost puține și în mare parte a fost vorba despre neutropenie ușor reversibilă odată cu stoparea terapiei. Într-un trial cu 139 de copii cu SNRF și SNCD, MMF nu a fost superior levamisolului în ceea ce privește remisii susținute fără glucocorticoizi, deși a demonstrat o tendință la superioritate la copiii cu forme mai severe (SNCD). (Sinha et al., 2019)

MMF. La copiii cu SNRF sau SNCD tratați cu MMF, rezultate diverse au fost raportate privind menținerea remisiei fără glucocorticoizi, și aceste rezultate sunt în mare limitate la date observaționale retrospective. Un recent TRC încrucișat care a inclus 60 de copii cu SNRF a comparat în mod direct eficacitatea MMF cu a ciclosporinei. Recăderile au apărut la 36% dintre pacienți în timpul terapiei cu MMF versus doar 15% în timpul terapiei cu ciclosporină (P=0.06). Intervalul de timp fără recădere a fost semnificativ mai mare cu ciclosporină decât cu MMF în timpul primului an (P<0.05), dar nu și în timpul celui de-al doilea an (P=0.36). De notat, reacțiile adverse au fost similare între grupurile de tratament, cu excepția unei RFG mai mici și anemiei mai importante în grupul cu ciclosporină, sugerând nefrotoxicitate mai intensă. (Gellermann et al., 2013)

Analiza post-hoc a studiului lui Gellermann et al., care a comparat MMF versus ciclosporină, a oferit date conform cărora țintind niveluri mai înalte ale ariei de sub curbă (ASC) ar putea reduce recăderile din timpul terapiei. (Gellermann et al., 2013) Copiii cu expuneri scăzute la acid micofenolic/AMF (ASC<50 μg•h/ml) au avut 1.4 recăderi per an, comparativ cu doar 0.27 recăderi per an la aceia cu expuneri mari (ASC >50 μg•h/ml; P<0.05). Acest studiu a sugerat de asemenea nefrotoxicitate mai redusă comparativ cu tratamentul cu ICN.

Rituximab. Mai multe TRC și nonrandomizate/necontrolate au sugerat un răspuns favorabil la rituximab la pacienți cu SNCD și SNRF. (Boumediene et al., 2018; Ravani et al., 2011; Ruggenti et al., 2014) Într-un TRC realizat de Iijima et al. care a inclus 48 de copii cu SNRF sau SNCD, s-a observat o diferență semnificativă (267 versus 101 zile fără recidive [RR: 0.27; IC: 0.14-0.53]; P<0.0001) între pacienții care au primit rituximab versus placebo. (Iijima et al., 2014) Într-un trial randomizat de non-inferioritate care a inclus 30 de copii cu SNCD, toți copiii din grupul placebo, cu excepția unuia singur, au recidivat în decurs de 6 luni, comparativ cu 18 luni-mediana intervalului de timp până la recidivă la copiii tratați cu rituximab (IC 95: 9-32luni). (Ravani et al., 2015) Rituximab-ul s-a dovedit a scădea numărul total de recăderi de la 88 la 22 și mediana numărului de recidive per-pacient de la 2.5 (interval intercuartilic [IIC]: 2-4) la 0.5 (IIC: 0-1; P<0.001) în cursul unui an de urmărire a 44 de copii și adulți cu SNCD sau SNRF în trialul Rituximab-ul în trialul Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease. (Ruggenti et al., 2014)

Ratele reacțiilor adverse raportate, precum infecții, au fost mai mici la copiii cu SNRF tratați cu rituximab versus cei tratați cu placebo. În trialul realizat de Ravani et al., gheața și erupțiile cutanate în timpul administrării au fost rare. (Ravani et al., 2011) În trialul NEMO nu au apărut astfel de reacții, și mai mult, îmbunătățirea vitezei de creștere și reducerea IMC-ului au fost observate la participanții după 1 an. Nu există studii care să evalueze în mod direct rata de reacții adverse la copiii tratați cu rituximab comparativ cu ciclofosfamidă. Un studiu retrospectiv efectuat pe 200 de pacienți adulți cu NM a raportat că, pe parcursul unei perioade de urmărire de aproximativ 40 de luni, pacienții care au primit rituximab au avut semnificativ mai puține reacții adverse decât cei tratați cu ciclofosfamidă (63 versus 173, P<0.001), atât pentru reacțiile adverse importante (11 versus 46, P<0.001), cât și pentru cele minore (52 versus 127, P<0.001). (van den Brand et al., 2017)

ICN (ciclosporină și tacrolimus). Recăderile după întreruperea tratamentului cu ICN sunt frecvente. Trialurile anterioare au raportat recăderi la până la 70% dintre copiii care întrerup ICN, după 6 și 12 luni de tratament. Însă, leziuni tubulo-interstițiale au fost raportate la 30-40% dintre copiii tratați cu ciclosporină mai mult de 12 luni, și până la 80% dintre cei tratați mai mult de 4 ani. Pe baza acestor date despre ciclosporină, durata optimă de tratament nu este foarte clară, iar datele despre tacrolimus sunt și mai puține. Pentru a reduce costul, coadministrarea de ketoconazol a fost raportată a reduce cu aproape 50% doza necesară pentru atingerea nivelurilor țintă, obținând astfel reduceri de costuri de aproape 38%, fără a reduce eficiența.

SINDROMUL NEFROTIC CORTICO-REZISTENT LA COPII

La un copil care nu obține răspuns complet la glucocorticoizi după 4 săptămâni, se stabilește diagnosticul de SNCR. Dacă se obține remisie parțială, există suspiciune puternică de SNCR, dar un mic procent dintre acești copii vor obține răspuns complet la 6 săptămâni (definiți ca pacienți cu răspuns tardiv la tratament). Ceilalți, care nu răspund, vor fi definiți ca pacienți cu SNCR la 6 săptămâni. Între 4 și 6 săptămâni de la începerea terapiei cu glucocorticoizi, ar trebui inițiat un iSRA, iar cura de glucocorticoizii se poate continua. Se pot folosi metilprednisolon intravenos (1 doză zilnică timp de 3 zile), prednisolon zilnic sau prednisolon în zile alternative. La stabilirea diagnosticului de SNCR, se va lua în considerare posibilitatea unei cauze genetice, caz în care imunosupresia ar putea fi ineficientă. Astfel, dacă este posibil, testarea genetică realizată precoce. Formele genetice de SNCR progresează invariabil spre boală cronică renală în stadiu final, într-o perioadă variabilă de timp. Aceste forme ar trebui tratate conservator, deși câteva mutații genetice s-au dovedit a avea un răspuns modest la terapiile imunosupresoare, în principal la ICN. Dintre copiii fără o cauză genetică de SNCR, o proporție importantă va răspunde la ICN într-un interval variabil de timp (săptămâni-luni). Copiii care au inițial SNCR responsiv la ICN, ulterior fie rămân în remisie stabilă, cu recăderi rare sau fără recăderi,

fie dezvoltă forme de SN dependent de corticosteroizi. Pentru aceștia din urmă, se tratează SNCD precum a fost recomandat anterior și se ia în considerare trecerea la MMF pentru a menține remisia fără steroizi. MMF poate fi de asemenea luat în considerare la pacienții care la prezentare au RGF < 30 ml/min/1.73 m² sau poate reprezenta o alternativă la ICN, după ce remisia a fost menținută > 1 an (Trachtman et al., 2018). Rar, copiii cu diagnostic inițial de SNCS au ulterior recidivă care nu răspunde la terapia cu glucocorticoizi timp de 4 săptămâni (SNCR secundar). În aceste cazuri, adesea apare rezistența multiplă la medicamente, ducând la boală renală cronică în stadiu final și un risc crescut de recurență post-transplant.

Pentru copiii cu SNCR rezistent la ICN, ar trebui luată serios în considerare înscrierea acestora în trialuri clinice care evaluează noile terapii. Într-un trial clinic randomizat dublu-orb, de fază 2, Sparsentan, un medicament dual, blocant al receptorilor de endotelină și de angiotensină (BRA), s-a dovedit a scădea proteinuria cu 45% versus 19% la cei tratați doar cu irbesartan, fără diferențe între grupuri în ceea ce privește efectele adverse majore. (Trautmann et al., 2020) Un trial multicentric de fază 3 este în desfășurare. Studii post-omologare privind afereza LDL sunt în desfășurare și oferă opțiuni suplimentare de trialuri clinice pentru copiii cu SNCR rezistent la ICN. Acolo unde astfel de trialuri clinice nu sunt disponibile, ar putea avea un rol limitat tratamentul cu rituximab.

Pentru mai multe recomandări detaliate privind aspecte de îngrijire și managementul complicațiilor SNCR la copii, consultați ghidurile recente ale Asociației Internaționale de Nefrologie Pediatrică (IPNA). (Trautmann et al., 2020)

4.4 TRATAMENT

Recomandarea 4.4.1: Recomandăm folosirea de ciclosporină sau tacrolimus ca terapie inițială de linia a doua pentru copiii cu sindrom nefrotic rezistent la corticosteroizi (IC).

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare dovezilor care sugerează că ICN pot mai probabil să inducă remisia decât ciclofosfamida, MMF sau rituximab-ul în tratamentul copiilor cu SNCR. În schimb, atribuie o valoare relativ mai mică dovezilor care sugerează că expunerea prelungită la ICN poate duce la nefrotoxicitate importantă.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. La pacienții cu SNCR, cei mai folosiți agenți terapeutici includ ciclosporina, tacrolimusul, metilprednisolonul în doză mare și MMF, deși eficacitatea acestor agenți este mai mică în SNCR comparativ cu SNRF sau SNCD. Mai multe TRC au sugerat că ciclosporina (cu sau fără glucocorticoizi) crește probabilitatea de remisie a pacienților, comparativ cu lipsa tratamentului. (Catran et al., 1999; Garin, 1988; Lieberman & Tejani, 1996; Ponticelli et al., 1993; Tune & Mendoza, 1997)

Investigatorii de la Registrul PodoNet din Europa au raportat că din 1174 copii cu SNCR urmăriți într-un studiu din 2015, aproape 62% au primit ciclosporină. (Trautmann et al., 2017) Remisia completă sau parțială a fost obținută la cel puțin jumătate dintre aceștia. Un TRC cuprinzând 138 copii și adulți tineri cu GSFS rezistenți la steroizi, a comparat ciclosporina cu combinația de MMF plus dexametazonă. (Gipson et al., 2011) În acest studiu, nu s-a observat nicio diferență în rata de remisie între cele 2 grupuri. Acest studiu a fost conceput să randomizeze 500 de pacienți; însă, recrutarea scăzută se poate să fi diminuat semnificativ capacitatea studiului de a cuantifica/evidenția un efect moderat. O meta-analiză mai recentă a 18 trialuri clinice cuprinzând 790 de copii diagnosticați cu SNCR, a constatat că tacrolimus-ul și ciclosporina au fost mai eficienți în obținerea remisiei și s-au asociat cu mai puține efecte adverse, prin comparație cu administrarea orală sau i.v de ciclofosfamidă, MMF, leflunomid, clorambucil, azatioprină, placebo sau lipsa tratamentului. (Li et al., 2017)

La copiii cu SNCR nu s-a constatat niciun rol al ciclofosfamidei, iar datele referitoare la rituximab sugerează că acesta are un rol limitat sau nul în SNCR. (Magnasco et al., 2012; "Prospective, Controlled Trial of Cyclophosphamide Therapy in Children with Nephrotic Syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children." 1974; Ruggenti et al., 2014; Tarshish et al., 1996) Remisia completă sau parțială apare semnificativ mai frecvent la copiii cu SNCR care primesc ciclosporină sau tacrolimus, comparativ cu cei care primesc ciclofosfamidă intravenos. (A. Gulati et al., 2012; Plank et al., 2008) Un TRC recent incluzând 60 de copii care au obținut cel puțin o remisie parțială pe tratament cu tacrolimus timp de 6 luni, a arătat că tacrolimusul a prevenit recăderile mai eficient decât MMF (24 de recăderi în 30.3 persoane-ani la cei cu tacrolimus, comparativ cu 39 de recăderi în 21.2 persoane-ani la cei tratați cu MMF). (Sinha et al., 2017)

Nu au fost observate diferențe de eficacitate între ciclosporină și tacrolimus, însă literatura de specialitate pentru ciclosporină este mai extensivă. (Choudhry et al., 2009) Riscul de nefrotoxicitate este similar pentru ciclosporină și tacrolimus, dar hiperplazia gingivală și hipertricoza sunt mai frecvente la ciclosporină, iar intoleranța la glucoză apare mai frecvent la tacrolimus. Profilul diferit de efecte adverse poate ghida alegerea între ciclosporină și tacrolimus (vezi Observații pentru implementare). Trialul mai mare cu ciclosporină versus MMF plus dexametazonă a sugerat rate similare de reacții adverse în cele 2 grupuri de tratament.

Calitatea dovezilor. Calitatea dovezilor din TRC-uri a fost per ansamblu scăzută. Au fost doar câteva mici trialuri ce au examinat tratamentul pacienților cu SNCR. Aceste trialuri nu au fost de dimensiuni suficiente de mari pentru a determina diferențe între terapii; ele au avut diverse limitări, precum un bias tip „renunțare selectivă” crescut. Totuși, deși un studiu comparativ (ciclosporină versus MMF cu dexametazonă) a avut o calitate mai înaltă a dovezilor (calitate moderată), majoritatea comparațiilor au avut calitate scăzută a dovezilor; prin urmare, calitatea dovezilor per ansamblu a fost apreciată ca scăzută.

În 3 TRC care au comparat ciclosporina cu placebo sau lipsa tratamentului, calitatea dovezilor a fost scăzută din cauza limitărilor studiilor (bias tip „renunțare selectivă”) și a impreciziilor importante datorate numărului mic de pacienți (n=49; Tabel Suplimentar S19 (Garin, 1988; Lieberman & Tejani, 1996; Ponticelli et al., 1993; Trautmann et al., 2017)). Efectele privind reacțiile adverse, precum infecții, au fost incerte, din cauza calității foarte scăzute a dovezilor și din cauza numărului mic de participanți (n=17) incluși în trialul care a evaluat aceste rezultate; acest trial nu a fost considerat decisiv în determinarea calității globale a dovezilor referitoare la această comparație.

În 2 TRC care au comparat ICN cu ciclofosfamida i.v., calitatea dovezilor a fost scăzută (Tabel Suplimentar S22 (A. Gulati et al., 2012; Liu et al., 2019; Plank et al., 2008)). Calitatea dovezilor a fost retrogradată din cauza bias-ului tip „renunțare selectivă” și impreciziilor importante, în aceste TRC aflându-se doar un număr mic de pacienți (152 de participanți).

Pentru TRC care a comparat ciclosporina cu MMF plus dexametazonă, calitatea dovezilor este moderată (Tabel Suplimentar S23 (Choudhry et al., 2009; Gipson et al., 2011; Liu et al., 2019; Valverde S et al., 2010)). Calitatea dovezilor a fost retrogradată la moderată deoarece trialurile au avut recrutări insuficiente (puțini pacienți) pentru a exclude diferențele între tratamente.

Un TRC a comparat tacrolimus-ul cu MMF privind capacitatea de-a menține remisia bolii, la 60 de participanți (Tabel Suplimentar S24 (Liu et al., 2019; Sinha et al., 2017)). Calitatea dovezilor a fost scăzută din cauza lipsei secretizării și a impreciziilor importante (număr mic de pacienți și evenimente).

Valori și preferințe. Grupul de lucru a acordat o valoare relativ înaltă datelor care sugerează că tratamentul cu ICN este superior absenței tratamentului și superior medicamentelor cu care a fost comparat, precum ciclofosfamidă și MMF, în inducerea remisiei la copiii cu SNCR. Grupul de lucru a acordat de asemenea o valoare relativ înaltă riscului crescut de boală cronică renală progresivă asociat SNCR netratat, (Trautmann et al., 2017) și morbidității asociate SN netratat (de exemplu edeme, infecții, complicații trombotice). Grupul de lucru a acordat o valoare relativ mai mică morbidității asociate efectelor adverse ale tratamentului cu ICN, inclusiv nefrotoxicității. În opinia grupului de lucru, toți sau aproape toți pacienții bine informați cu SNCR ar accepta riscul de morbiditate asociat ICN, în schimbul riscului mai mic de insuficiență renală cauzată de SNCR.

Utilizarea resurselor și costuri. Povara financiară impusă atât de costul medicamentelor, cât și de nevoia de monitorizare a terapiei medicamentoase, poate limita accesarea unor terapii ca ciclosporina sau a tacrolimus-ului, mai ales în zonele cu resurse limitate. Clinicienii și pacienții trebuie să pună în balanță povara costurilor și potențialele efecte adverse pe termen lung ale tratamentului, cu riscul crescut de boală renală cronică progresivă și alte morbidități asociate lipsei tratamentului.

Observații pentru implementare. Testarea genetică țintită, acolo unde este disponibilă, poate fi utilă la unii pacienți. Identificarea unor mutații cauzative specifice podocitelor poate evita expunerea cumulativă ne-necesară la terapii imunosupresive în anumite cazuri și ajută la anticiparea unei posibile responsivității la tratament în alte cazuri. În studiul efectuat de Trautmann et al., 11% dintre 74 de copii cu o mutație podocitară identificabilă au obținut cel puțin o remisie parțială cu protocoale de imunosupresie intensificată, ce au inclus diferite combinații de glucocorticoizi, tacrolimus sau ciclosporină și MMF (Trautmann et al., 2017). Deși ratele de răspuns la tratament la pacienții cu mutații specifice podocitelor sunt mici, atenuarea complicațiilor nefrotice la copiii cu un răspuns cel puțin parțial ar putea fi valoroasă. Câteva mutații au fost asociate cu responsivitate la tratament. De exemplu, pacienții cu mutații WT1 și PLCE1 s-au dovedit a avea responsivitate variată la steroizi și responsivitate la doze mici de ICN. (Gellermann et al., 2010; Hinkes et al., 2006) Patologia proteïnurică la pacienți cu mutații COQ2, COQ6 și ADCK4 a fost ameliorată de suplimentarea cu ubiquinonă. (Diomedes-Camassee et al., 2007; Starr et al., 2018; Widmeier et al., 2020) Hipertricoza și hipertrofia gingivală asociate cu ICN pot diminua aderența la tratament, mai ales în rândul adolescenților. Tacrolimusul ar trebui evitat la pacienții cu obezitate sau care sunt la risc de diabet zaharat sau la care există deja semne de intoleranță la glucoză precum acantosisul. Terapia cu ICN ar trebui întreruptă la pacienții care nu obțin măcar un răspuns parțial în decurs de 6 luni (Figura 42).

Tratament	Doze și durată	Sfaturi clinice
Inhibitori de calcineurină	<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporină orală 4-5 mg/kg/zi (doza inițială) divizată în 2 doze. Țintiți un nivel minim la 12 ore de 60-150ng/ml [50-125nmol/l], menținând nivelurile minime pentru a menține remisia și a evita toxicitatea sau Tacrolimus oral 0.1 mg/kg/zi (doza inițială) divizată în 2 doze timp de minim 6 luni. Țintiți un nivel minim la 12 ore de 5-10ng/ml [6-12nmol/l], menținând nivelurile minime pentru a menține remisia și a evita toxicitatea 	<p>ICN ar trebui continuați pentru cel puțin 12 luni deoarece 70% dintre cei care obțin un răspuns complet sau parțial vor recidiva după întreruperea tratamentului. Ei ar trebui întrerupți la pacienții care la 6 luni de tratament nu au cel puțin un răspuns parțial.</p> <p>Tacrolimusul poate fi preferabil ciclosporinei la pacienții la care efectele adverse cosmetice ale ciclosporinei sunt inacceptabile. Ciclosporina poate fi de preferat la pacienții la risc pentru complicații diabetice. Nu există studii care să analizeze diferențele în rezultatele pe termen lung în SNCR în funcție de durata tratamentului. Mediana intervalului de timp până la obținerea răspunsului complet sau parțial este variabilă. Răspunsul poate fi observat după 6 luni de la inițierea tratamentului. Nivelurile minime pot fi determinate pentru a reduce la minim nefrotoxicitatea</p>
Glucocorticoizi	<ul style="list-style-type: none"> Metilprednisolon i.v. bolus de 500mg/m²/zi timp de 3 zile, anterior inițierii ICN. Apoi scădere progresivă: prednisolon oral în zile alternative, scăzut progresiv pe o perioadă de 6 luni •Prednison în doză mică (<0.25mg/kg/zi în zile alternative) 	<p>Majoritatea trialurilor clinice și a studiilor observaționale au inclus glucocorticoizi în doză mică în combinație cu ICN pentru inducerea remisiei. Nu există studii care să compare rezultatele între copii tratați cu ICN în monoterapie sau în combinație cu glucocorticoizi în doză mică.</p>

Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Nu este recomandată 	Două trialuri cu control randomizat oferă date de nivel moderat care demonstrează că folosirea ciclofosfamidei pentru a trata copiii cu SNCR nu are niciun beneficiu. Totuși, în țările cu resurse limitate unde ICN nu sunt disponibili, această atitudine terapeutică ar putea fi luată în considerare
Micofenolat mofetil	<ul style="list-style-type: none"> • Doză inițială 1200mg/m²/zi (administrată în două doze divizate) timp de 1 an 	Această metodă poate fi utilizată la copiii care au obținut remisie stabilă cu un ICN, pentru a menține remisie fără creșterea nefrotoxicității
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • 375mg/m² i.v. 	Administrarea a două infuzii (în zilele 1 și 8) în această doză ar putea fi de preferat în prezența proteinuriei de rang nefrotic, pentru a obține depleția completă a celulelor B. Titurile de anticorpi anti hepatită B trebuie verificate anterior administrării de rituximab. Monitorizarea nivelurilor de IgG atât înainte cât și după terapia cu rituximab poate permite identificarea precoce a riscului de a dezvolta infecții severe și identificarea pacienților care ar putea beneficia de substituția cu imunglobuline

Figura 42: Tratamentul SNCR la copii. ICN, inhibitor de calcineurină; i.v., intravenous; SNCR, sindrom nefrotic corticorezistent

Motivare

ICN par să crească probabilitatea de remisiune comparativ cu lipsa tratamentului la copiii cu SNCR și au dovedit în mod constant eficacitate mai mare decât ciclofosfamida și MMF. Riscul de insuficiență renală este semnificativ mai mare pentru pacienții care nu obțin o remisiune completă sau parțială cu monoterapie sau cu terapie combinată. Datele ce compară eficacitatea ciclosporinei versus tacrolimus la copii cu SNCR sunt puține și de calitate scăzută, prin urmare, decizia de a folosi unul sau altul trebuie bazată pe preferințele clinicianului, pacientului și ale familiei, după considerarea profilului diferit de reacții adverse. Deși tratamentul cu ICN se asociază cu efecte adverse, Grupul de Lucru a considerat că toți sau aproape toți pacienții bine informați cu SNCR ar alege să fie tratați cu un ICN din cauza riscului crescut de boală cronică renală asociat SNCR netratat.

4.5 Situații speciale

Abordare practică 4.5.1: Figura 43 (Gruppen et al., 2013; S. Gulati et al., 2005) **evidențiază principiile generale ce vizează copiii cu sindrom nefrotic.**

Indicații pentru biopsie renală*	<ul style="list-style-type: none"> • Copii cu sindrom nefrotic care la prezentare au vârsta ≥ 12 ani • Sindrom nefrotic cortico-rezistent sau lipsa ulterioară de răspuns la glucocorticoizi în sindromul nefrotic cortico-sensibil (sindrom nefrotic cortico-rezistent secundar) • Dacă există un înalt grad de suspiciune pentru prezența unei patologii subiacente diferite (hematurie macroscopică, simptome sistemice de vasculită, hipocomplementemie, etc.) • Insuficiență renală la debut, nelegată de hipovolemie. Ulterior, reducerea funcției renale la copii aflați sub tratament cu inhibitori de calcineurină sau cu expunere prelungită la inhibitori de calcineurină (2-3 ani)
Testare genetică	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom nefrotic cortico-rezistent • Forme congenitale și infantile de sindrom nefrotic (<1 an) • Sindrom nefrotic asociat cu trăsături sindromice • Istoric familial de sindrom nefrotic corticorezistent sau de glomeruloscleroză focală segmentară
Vitamina D/calciu	La pacienții cu sindrom nefrotic cortico-sensibil și nivel normal de vitamina D, nu este necesară suplimentarea cu aceasta. Totuși, în sindromul nefrotic cu recidive frecvente sau sindromul nefrotic cortico-dependent la copii, sau în prezența unui deficit cunoscut de vitamina D, reducerea conținutului mineral al osului poate fi prevenită prin suplimentarea orală cu calciu și vitamina D. ^(1,2)
Gastroprotecție	Nu există suficiente dovezi de eficacitate pentru a recomanda utilizarea profilactică a inhibitorilor de pompă de protoni la copii cu sindrom nefrotic în absența factorilor de risc de gastrotoxicitate sau a acuzelor gastrice.

Figura 43 : Principii generale la copii cu SN. * Dacă există o cauză extrarenală evidentă a proteinuriei (de ex., limfom, tratament cu anticorpi monoclonali în colita ulcerativă, virusul imunodeficienței umane), biopsia renală nu se justifică. SN, sindrom nefrotic. ¹Gulati et al. (S. Gulati et al., 2005), ²Gruppen et al. (Gruppen et al., 2013)

Recomandări de cercetare:

Sunt necesare TRC pentru:

- A se compara 8 versus 12 săptămâni de prednison/prednisolon oral pentru terapia inițială: să se cerceteze scurtarea suplimentară a regimului glucocorticoid inițial și să se evalueze terapia combinată cu un agent înlocuitor de glucocorticoizi la debutul bolii
- Optimizarea tratamentului ulterior al SNCS după recădere în diferitele forme de boală
- Optimizarea regimului de dozare al tratamentului glucocorticoid la debutul unei infecții
- Definirea dozajului optim și alegerea agenților înlocuitori de glucocorticoizi în SNRF și SNCD
- Evaluarea duratei optime de tratament glucocorticoid în SNCR, în special când se inițiază ICN, și stratificarea pacienților pe baza identificării de mutații genetice asociate podocitopatiilor
- Determinarea mecanismului de acțiune al glucocorticoizilor și al altor imunopresoare în SNCS; determinarea potențialului rol al farmacogenomicii în tratament; identificarea biomarkerilor sau a haplotipurilor cu risc genetic pentru stratificarea subgrupurilor de boală
- Includerea unor măsuri de îmbunătățire a calității vieții ca obiective în trialurile clinice care evaluează tratamentul copiilor atât cu SNCS, cât și cu SNCR

Bibliografie

Abeyagunawardena, A. S., Thalgahagoda, R. S., Dissanayake, P. V., Abeyagunawardena, S., Illangasekera, Y. A., Karunadasa, U. I., & Trompeter, R. S. (2017). Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 32(8), 1377–1382. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3640-5>

Abeyagunawardena, A. S., & Trompeter, R. S. (2008). Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*, 93(3), 226–228. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.116079>

Abeyagunawardena AS, & Trompeter RS. (2006). Efficacy of levamisole as a single agent in maintaining remission in steroid dependent nephrotic syndrome [abstract]. In *Pediatr Nephrol.*: Vol. 21:1503. 256.

Abramowicz, M., Barnett, H. L., Edelmann, C. M., Greifer, I., Kobayashi, O., Arneil, G. C., Barron, B. A., GORDILLO-P, G., Hallman, N., & Tiddens, H. A. (1970). CONTROLLED TRIAL OF AZATHIOPRINE IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME. *The Lancet*, 295(7654), 959–961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)91093-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)91093-7)

Ahn, Y. H., Kim, S. H., Han, K. H., Choi, H. J., Cho, H., Lee, J. W., Shin, J. Il, Cho, M. H., Lee, J. H., Park, Y. S., Ha, I.-S., Cheong, H. Il, Kim, S. Y., Lee, S. J., & Kang, H. G. (2018). Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Medicine*, 97(46), e13157. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013157>

Alatas, H., Wirya, I. G., Tambunan, T., & Himawan, S. (1978). Controlled trial of chlorambucil in frequently relapsing nephrotic syndrome in children (a preliminary report). *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 61 Suppl 1, 222–228.

Aljebab, F., Choonara, I., & Conroy, S. (2017). Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLOS ONE*, 12(1), e0170259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170259>

Al-Saran, K., Mirza, K., Al-Ghanam, G., & Abdelkarim, M. (2006). Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 21(2), 201–205. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2080-9>

Azib, S., Macher, M. A., Kwon, T., Dechartres, A., Alberti, C., Loirat, C., Deschênes, G., & Baudouin, V. (2011). Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 26(6), 927–932. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1830-0>

Bagga, A., Hari, P., & Srivastava, R. N. (1999). Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 13(9), 824–827. <https://doi.org/10.1007/s004670050708>

BARRATT, T. (1970). CONTROLLED TRIAL OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN STEROID-SENSITIVE RELAPSING NEPHROTIC SYNDROME OF CHILDHOOD. *The Lancet*, 296(7671), 479–482. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)90108-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)90108-X)

Basu, B., Bhattacharyya, S., Barua, S., Naskar, A., & Roy, B. (2020). Efficacy of body weight vs body surface area-based prednisolone regimen in nephrotic syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 24(7), 622–629. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01875-y>

Boumediene, A., Vachin, P., Sendeyo, K., Oniszczuk, J., Zhang, S., Henique, C., Pawlak, A., Audard, V., Ollero, M., Guignon, V., & Sahali, D. (2018). NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 88, 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.10.006>

British Association For Paediatric Nephrology. (1991). Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*, 337(8757), 1555–1557. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93257-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93257-A)

Cammas, B., Harambat, J., Bertholet-Thomas, A., Bouissou, F., Morin, D., Guignon, V., Bendeddouche, S., Afroukh-Hacini, N., Cochat, P., Llanas, B., Decramer, S., & Ranchin, B. (2011). Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(1), 178–184. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq405>

Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., Hunsicker, L. G., Pohl, M. A., Hoy, W. E., Maxwell, D. R., & Kunis, C. L. (1999). A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*, 56(6), 2220–2226. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x>

Chiu, J., McLaine, peter N., & Drummond, K. N. (1973). A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-

- responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. *The Journal of Pediatrics*, 82(4), 607–613. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(73\)80585-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80585-2)
- Choudhry, S., Bagga, A., Hari, P., Sharma, S., Kalaivani, M., & Dinda, A. (2009). Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(5), 760–769. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.033>
- Dayal, U., Dayal, A. K., Shastri, J. C. M., & Raghupathy, P. (1994). Use of Levamisole in Maintaining Remission in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in Children. *Nephron*, 66(4), 408–412. <https://doi.org/10.1159/000187855>
- Diemedi-Camassei, F., Di Giandomenico, S., Santorelli, F. M., Caridi, G., Piemonte, F., Montini, G., Ghiggeri, G. M., Murer, L., Barisoni, L., Pastore, A., Muda, A. O., Valente, M. L., Bertini, E., & Emma, F. (2007). COQ2 Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(10), 2773–2780. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080833>
- Donia, A. F., Ammar, H. M., El-Agroudy, A. E.-B., Moustafa, F. E.-H., & Sobh, M. A.-K. (2005). Long-term results of two unconventional agents in steroid-dependent nephrotic children. *Pediatric Nephrology*, 20(10), 1420–1425. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1943-4>
- Effect of Cytotoxic Drugs in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome with and without Steroid Dependence. (1982). *New England Journal of Medicine*, 306(8), 451–454. <https://doi.org/10.1056/NEJM198202253060803>
- Ehrich, J. H. H., & Brodehl, J. (1993). Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *European Journal of Pediatrics*, 152(4), 357–361. <https://doi.org/10.1007/BF01956754>
- Ekka, B. K., Bagga, A., & Srivastava, R. N. (1997). Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 11(5), 597–599. <https://doi.org/10.1007/s004670050344>
- Emma, F., Montini, G., & Gargiulo, A. (2019). Equations to estimate prednisone dose using body weight. *Pediatric Nephrology*, 34(4), 685–688. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4127-8>
- Fakhouri, F., Bocquet, N., Taupin, P., Presne, C., Gagnadoux, M.-F., Landais, P., Lesavre, P., Chauveau, D., Knebelmann, B., Broyer, M., Grünfeld, J.-P., & Niaudet, P. (2003). Steroid-sensitive nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(3), 550–557. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50116>
- Feber, J., Al-Matrafi, J., Farhadi, E., Vaillancourt, R., & Wolfish, N. (2009). Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome—is it equivalent? *Pediatric Nephrology*, 24(5), 1027–1031. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1089-2>
- Gargiulo, A., Massella, L., Ruggiero, B., Ravà, L., Ciofi degli Atti, M., Materassi, M., Lugani, F., Benetti, E., Morello, W., Molino, D., Mattozzi, F., Pennesi, M., Maringhini, S., Pasini, A., Gianoglio, B., Pecoraro, C., Montini, G., Murer, L., Ghiggeri, G. M., ... Emma, F. (2021). Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney International*, 99(2), 475–483. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.024>
- Garin, E. H. (1988). Cyclosporine Therapy for Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*, 142(9), 985. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150090083029>
- Gellermann, J., Stefanidis, C. J., Mitsioni, A., & Querfeld, U. (2010). Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatric Nephrology*, 25(7), 1285–1289. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1468-3>
- Gellermann, J., Weber, L., Pape, L., Tönshoff, B., Hoyer, P., & Querfeld, U. (2013). Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(10), 1689–1697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012121200>
- Gipson, D. S., Trachtman, H., Kaskel, F. J., Greene, T. H., Radeva, M. K., Gassman, J. J., Moxey-Mims, M. M., Hogg, R. J., Watkins, S. L., Fine, R. N., Hogan, S. L., Middleton, J. P., Vehaskari, V. M., Flynn, P. A., Powell, L. M., Vento, S. M., McMahan, J. L., Siegel, N., D'Agati, V. D., & Friedman, A. L. (2011). Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney International*, 80(8), 868–878. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.195>
- Grupe, W. E., Makker, S. P., & Ingelfinger, J. R. (1976). Chlorambucil Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 295(14), 746–749. <https://doi.org/10.1056/NEJM197609302951402>
- Gruppen, M. P., Bouts, A. H., Jansen-van der Weide, M. C., Merkus, M. P., Zurowska, A., Maternik, M., Massella, L., Emma, F., Niaudet, P., Cornelissen, E. A. M., Schurmans, T., Raes, A., van de Walle, J., van Dyck, M., Gulati, A., Bagga, A., & Davin, J.-C. (2018). A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 93(2), 510–518. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011>
- Gruppen, M. P., Davin, J.-C., Oosterveld, M. J., Schreuder, M. F., Dorresteijn, E. M., Kramer, S. P., & Bouts, A. H. (2013). Prevention of steroid-induced low bone mineral density * in children with renal diseases: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(8), 2099–2106. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft090>
- Gulati, A., Sinha, A., Gupta, A., Kanitkar, M., Sreenivas, V., Sharma, J., Mantan, M., Agarwal, I., Dinda, A. K., Hari, P., & Bagga, A. (2012). Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney International*, 82(10), 1130–1135. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.238>
- Gulati, A., Sinha, A., Sreenivas, V., Math, A., Hari, P., & Bagga, A. (2011). Daily Corticosteroids Reduce Infection-associated Relapses in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 63–69. <https://doi.org/10.2215/CJN.01850310>
- Gulati, S., Sharma, R. K., Gulati, K., Singh, U., & Srivastava, A. (2005). Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(8), 1598–1603. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi103>

org/10.1093/ndt/gfh809

- Hahn, D., Hodson, E. M., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2015). Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3), CD001533. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001533.pub5>
- Hinkes, B., Wiggins, R. C., Gbadegesin, R., Vlangos, C. N., Seelow, D., Nürnberg, G., Garg, P., Verma, R., Chaib, H., Hoskins, B. E., Ashraf, S., Becker, C., Hennies, H. C., Goyal, M., Wharram, B. L., Schachter, A. D., Mudumana, S., Drummond, I., Kerjaschki, D., ... Hildebrandt, F. (2006). Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature Genetics*, 38(12), 1397–1405. <https://doi.org/10.1038/ng1918>
- Hoyer, P. F., & Brodehl, J. (2006). Initial Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(4), 1151–1157. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090922>
- Hoyer PF. (1999). Results of the nephrotic syndrome study VIII of the APN: new standard treatment versus standard treatment plus 8 weeks cyclosporin A [abstract]. In *J Am Soc Nephrol.*: Vol. 10:104A.
- Iijima, K., Sako, M., Nozu, K., Mori, R., Tuchida, N., Kamei, K., Miura, K., Aya, K., Nakanishi, K., Ohtomo, Y., Takahashi, S., Tanaka, R., Kaito, H., Nakamura, H., Ishikura, K., Ito, S., & Ohashi, Y. (2014). Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 384(9950), 1273–1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9)
- Ishikura, K., Yoshikawa, N., Nakazato, H., Sasaki, S., Nakanishi, K., Matsuyama, T., Ito, S., Hamasaki, Y., Yata, N., Ando, T., Iijima, K., & Honda, M. (2015). Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatric Nephrology*, 30(3), 459–468. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2955-8>
- Jayantha UK. (2000). Comparison of ISKDC regime with a six month steroid regime in the treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome.
- Kainth, D., Hari, P., Sinha, A., Pandey, S., & Bagga, A. (2021). Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(2), 225–232. <https://doi.org/10.2215/CJN.06140420>
- Ksiec, J., & Wyszyska, T. (1995). Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatrica*, 84(8), 889–893. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13787.x>
- Kyrieleis, H. A. C., Löwik, M. M., Pronk, I., Cruysberg, H. R. M., Kremer, J. A. M., Oyen, W. J. G., van den Heuvel, B. L. P., Wetzels, J. F. M., & Levtchenko, E. N. (2009). Long-Term Outcome of Biopsy-Proven, Frequently Relapsing Minimal-Change Nephrotic Syndrome in Children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(10), 1593–1600. <https://doi.org/10.2215/CJN.05691108>
- Larkins, N. G., Liu, I. D., Willis, N. S., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2020). Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002290.pub5>
- Lettgen, B., Jeken, C., & Reiners, C. (1994). Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 8(6), 667–670. <https://doi.org/10.1007/BF00869084>
- Li, S., Yang, H., Guo, P., Ao, X., Wan, J., Li, Q., & Tan, L. (2017). Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*, 8(42), 73050–73062. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20377>
- Lieberman, K. V., & Tejani, A. (1996). A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(1), 56–63. <https://doi.org/10.1681/ASN.V7156>
- Liu, I. D., Willis, N. S., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2019). Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003594.pub6>
- MacDonald, N. E., Wolfish, N., McLaine, P., Phipps, P., & Rossier, E. (1986). Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 108(3), 378–382. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80876-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80876-9)
- Magnasco, A., Ravani, P., Edefonti, A., Murer, L., Ghio, L., Belingheri, M., Benetti, E., Murtas, C., Messina, G., Massella, L., Porcellini, M. G., Montagna, M., Regazzi, M., Scolari, F., & Ghiggeri, G. M. (2012). Rituximab in Children with Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(6), 1117–1124. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011080775>
- Mattoo, T. K., & Mahmoud, M. A. (2000). Increased Maintenance Corticosteroids during Upper Respiratory Infection Decrease the Risk of Relapse in Nephrotic Syndrome. *Nephron*, 85(4), 343–345. <https://doi.org/10.1159/000045684>
- MOUNDEKHEL, SHAYMYAL, GUL SAMBER KHAN, & UZMA AFRIDI. (2012). Management of nephrotic syndrome: ISKDC versus APN. *Group 19.4.68 (2012): 18-02., 19.4.68, 18-02.*
- Nagano, C., Sako, M., Kamei, K., Ishikura, K., Nakamura, H., Nakanishi, K., Omori, T., Nozu, K., & Iijima, K. (2019). Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrology*, 20(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1470-3>
- Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. (1979). *The Journal of Pediatrics*, 95(2), 239–243.
- Noone, D. G., Iijima, K., & Parekh, R. (2018). Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*, 392(10141), 61–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1)
- Norero, C., Delucchi, A., Lagos, E., & Rosati, P. (1996). [Initial therapy of primary nephrotic syndrome in children: evaluation in a period of

18 months of two prednisone treatment schedules. Chilean Co-operative Group of Study of Nephrotic Syndrome in Children]. *Revista Medica de Chile*, 124(5), 567–572.

Paul, S. K., Muinuddin, G., Jahan, S., Begum, A., Rahman, M. H., & Hossain, M. M. (2014). Long versus standard initial prednisolone therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Mymensingh Medical Journal : MMJ*, 23(2), 261–267.

Plank, C., Kalb, V., Hinkes, B., Hildebrandt, F., Gefeller, O., & Rascher, W. (2008). Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatric Nephrology*, 23(9), 1483–1493. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0794-1>

Ponticelli, C., Rizzoni, G., Edefonti, A., Altieri, P., Rivolta, E., Rinaldi, S., Ghio, L., Lusvardi, E., Gusmano, R., Locatelli, F., Pasquali, S., Castellani, A., & Della Casa-Alberighi, O. (1993). A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 43(6), 1377–1384. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.194>

Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. (1974). *Lancet (London, England)*, 2(7878), 423–427.

Raman, V., Krishnamurthy, S., & Harichandrakumar, K. T. (2016). Body weight-based prednisolone versus body surface area-based prednisolone regimen for induction of remission in children with nephrotic syndrome: a randomized, open-label, equivalence clinical trial. *Pediatric Nephrology*, 31(4), 595–604. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3285-1>

Rashid HU, Ahmed S, & Fatima N. (1996). Levamisole in the treatment of steroid dependent or frequent relapsing nephrotic syndrome in children. *Bangladesh Renal J.*, 15:1.

Ravani, P., Magnasco, A., Edefonti, A., Murer, L., Rossi, R., Ghio, L., Benetti, E., Scozzola, F., Pasini, A., Dallera, N., Sica, F., Belingheri, M., Scolari, F., & Ghiggeri, G. M. (2011). Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(6), 1308–1315. <https://doi.org/10.2215/CJN.09421010>

Ravani, P., Ponticelli, A., Siciliano, C., Fornoni, A., Magnasco, A., Sica, F., Bodria, M., Caridi, G., Wei, C., Belingheri, M., Ghio, L., Merscher-Gomez, S., Edefonti, A., Pasini, A., Montini, G., Murtas, C., Wang, X., Muruve, D., Vaglio, A., ... Ghiggeri, G. M. (2013). Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 84(5), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.211>

Ravani, P., Rossi, R., Bonanni, A., Quinn, R. R., Sica, F., Bodria, M., Pasini, A., Montini, G., Edefonti, A., Belingheri, M., De Giovanni, D., Barbano, G., Degl'Innocenti, L., Scolari, F., Murer, L., Reiser, J., Fornoni, A., & Ghiggeri, G. M. (2015). Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(9), 2259–2266. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080799>

Ruggenti, P., Ruggiero, B., Cravedi, P., Vivarelli, M., Massella, L., Marasà, M., Chianca, A., Rubis, N., Ene-Iordache, B., Rudnicki, M., Pollastro, R. M., Capasso, G., Pisani, A., Pennesi, M., Emma, F., & Remuzzi, G. (2014). Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(4), 850–863. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251>

Satamura K, Yamaoka K, & Shima M. (2001). Standard vs low initial dose of prednisolone therapy for first episodes of nephrotic syndrome in children [abstract P238]. *Pediatr Nephrol.*, 16:C117.

Sinha, A., Gupta, A., Kalaivani, M., Hari, P., Dinda, A. K., & Bagga, A. (2017). Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney International*, 92(1), 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019>

Sinha, A., Puraswani, M., Kalaivani, M., Goyal, P., Hari, P., & Bagga, A. (2019). Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney International*, 95(1), 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.039>

Sinha, A., Saha, A., Kumar, M., Sharma, S., Afzal, K., Mehta, A., Kalaivani, M., Hari, P., & Bagga, A. (2015). Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney International*, 87(1), 217–224. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.240>

Skrzypczyk, P., Panczyk-Tomaszewska, M., Roszkowska-Blaim, M., Wawer, Z., Bienias, B., Zajczkowska, M., Kilis-Pstrusinska, K., Jakubowska, A., Szczepaniak, M., Pawlak-Bratkowska, M., & Tkaczyk, M. (2014). Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clinical Nephrology*, 81(3), 166–173. <https://doi.org/10.5414/CN108044>

Starr, M. C., Askenazi, D. J., Goldstein, S. L., MacDonald, J. W., Bammler, T. K., Afsharnejad, Z., D. Brophy, P., Juul, S. E., Mayock, D. E., & Hingorani, S. R. (2018). Impact of processing methods on urinary biomarkers analysis in neonates. *Pediatric Nephrology*, 33(1), 181–186. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3779-0>

Sural S. (2001). Efficacy of levamisole compared to cyclophosphamide and steroid in frequently relapsing (FR) minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *J Am Soc Nephrol*, 12(126A).

Tan, L., Li, S., Yang, H., Zou, Q., Wan, J., & Li, Q. (2019). Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Medicine*, 98(22), e15927. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015927>

Tarshish, P., Tobin, J. N., Bernstein, J., & Edelmann, C. M. (1996). Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology*, 10(5), 590–593. <https://doi.org/10.1007/s004670050167>

Tarshish, P., Tobin, J. N., Bernstein, J., & Edelmann, C. M. (1997). Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(5), 769–776. <https://doi.org/10.1681/ASN.V85769>

Teeninga, N., Kist-van Holthe, J. E., van Rijswijk, N., de Mos, N. I., Hop, W. C. J., Wetzels, J. F. M., van der Heijden, A. J., & Nauta, J.

- (2013). Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(1), 149–159. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070646>
- Trachtman, H., Nelson, P., Adler, S., Campbell, K. N., Chaudhuri, A., Derebail, V. K., Gambaro, G., Gesualdo, L., Gipson, D. S., Hogan, J., Lieberman, K., Marder, B., Meyers, K. E., Mustafa, E., Radhakrishnan, J., Srivastava, T., Stepanians, M., Tesar, V., Zhdanova, O., & Komers, R. (2018). DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(11), 2745–2754. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010091>
- Trautmann, A., Schnaidt, S., Lipska-Ziętkiewicz, B. S., Bodria, M., Ozaltin, F., Emma, F., Anarat, A., Melk, A., Azocar, M., Oh, J., Saeed, B., Gheisari, A., Caliskan, S., Gellermann, J., Higuaita, L. M. S., Jankauskiene, A., Drozd, D., Mir, S., Balat, A., ... Schaefer, F. (2017). Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(10), 3055–3065. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101121>
- Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., Gipson, D., Sinha, A., Schaefer, F., Hui, N. K., Boyer, O., Saleem, M. A., Feltran, L., Müller-Deile, J., Becker, J. U., Cano, F., Xu, H., Lim, Y. N., Smoyer, W., Anochie, I., Nakanishi, K., Hodson, E., & Haffner, D. (2020). IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 35(8), 1529–1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
- Trompeter, R. S., Hicks, J., Lloyd, B. W., White, R. H. R., & Cameron, J. S. (1985). LONG-TERM OUTCOME FOR CHILDREN WITH MINIMAL-CHANGE NEPHROTIC SYNDROME. *The Lancet*, 325(8425), 368–370. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91387-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91387-X)
- Tune, B. M., & Mendoza, S. A. (1997). Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(5), 824–832. <https://doi.org/10.1681/ASN.V85824>
- Ueda, N., Chihara, M., Kawaguchi, S., Niinomi, Y., Nonoda, T., Matsumoto, J., Ohnishi, M., & Yasaki, T. (1988). Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 112(1), 122–126. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80136-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80136-7)
- Valverde S, Hernandez AM, & Velasquez L. (2010). Efficacy of prednisonetacrolimus vs. prednison-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract 47]. . In *Pediatr Nephrol.* : Vol. 25:1804.
- van den Brand, J. A. J. G., Ruggenti, P., Chianca, A., Hofstra, J. M., Perna, A., Ruggiero, B., Wetzels, J. F. M., & Remuzzi, G. (2017). Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), 2729–2737. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016091022>
- van der Watt, G., Omar, F., Brink, A., & McCulloch, M. (2016). Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. In *Pediatric Nephrology* (pp. 613–636). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-43596-0_19
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., & Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* : CJASN, 12(2), 332–345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>
- Webb, N. J. A., Woolley, R. L., Lambe, T., Frew, E., Brettell, E. A., Barsoum, E. N., Trompeter, R. S., Cummins, C., Deeks, J. J., Wheatley, K., & Ives, N. J. (2019a). Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*, 11800. <https://doi.org/10.1136/bmj.11800>
- Webb, N. J. A., Woolley, R. L., Lambe, T., Frew, E., Brettell, E. A., Barsoum, E. N., Trompeter, R. S., Cummins, C., Deeks, J. J., Wheatley, K., & Ives, N. J. (2019b). Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*, 11800. <https://doi.org/10.1136/bmj.11800>
- Weiss R. (1993). Randomized, double-blind, placebo (P) controlled trial of levamisole (L) for children (CH) with frequently relapsing/steroid dependant (FR/SD) nephrotic syndrome (NS) [abstract]. *J Am Soc Nephrol*, 4:289.
- Widmeier, E., Yu, S., Nag, A., Chung, Y. W., Nakayama, M., Fernández-del-Río, L., Hugo, H., Schapiro, D., Buerger, F., Choi, W.-I., Helmstädter, M., Kim, J., Ryu, J.-H., Lee, M. G., Clarke, C. F., Hildebrandt, F., & Gee, H. Y. (2020). ADCK4 Deficiency Destabilizes the Coenzyme Q Complex, Which Is Rescued by 2,4-Dihydroxybenzoic Acid Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(6), 1191–1211. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019070756>
- Yoshikawa, N., Nakanishi, K., Sako, M., Oba, M. S., Mori, R., Ota, E., Ishikura, K., Hataya, H., Honda, M., Ito, S., Shima, Y., Kaito, H., Nozu, K., Nakamura, H., Igarashi, T., Ohashi, Y., & Iijima, K. (2015). A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney International*, 87(1), 225–232. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.260>
- Zagury, A., de Oliveira, A. L., de Moraes, C. A. P., de Araujo Montalvão, J. A., Novaes, R. H. L. L., de Sá, V. M., Monteiro de Carvalho, D. D. B., & Matuck, T. (2011). Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 26(6), 915–920. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1825-x>

Capitolul 5: Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM) la adulți

Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM) este o podocitopatie mai frecvent întâlnită la copii, dar care reprezintă de asemenea 10% -25% din cazurile de SN la adulți. (Cameron, 1987) La majoritatea pacienților, GLM nu are o cauză subjacentă. Patogeneza GLM nu este clară, dar există dovezi care susțin că podocitopatia este determinată de anomalii în celulele T. (Elie et al., 2012) Eficiența agenților terapeutici depletivi pentru celulele B sugerează, de asemenea, un rol al celulelor B în patogeneza bolii. (Vivarelli et al., 2017) Rareori, boala Hodgkin și medicamente precum litiul și antiinflamatoarele non-steroidiene pot sta la baza GLM. (Appel GB et al., 2016) Acest capitol face recomandări de management pentru adulții (cu vârstă ≥ 18 ani) care au GLM.

5.1 Diagnostic

Abordare clinică 5.1.1: GLM la adulți poate fi diagnosticată numai prin biopsie renală.

GLM are o histologie distinctă, iar prezența ei nu poate fi dedusă numai din datele clinice. Microscopia optică nu arată leziuni glomerulare sau doar minimă expansiune mezangială. Imunofluorescența este negativă sau arată depunere de intensitate scăzută pentru C3 și/sau IgM. Microscopia electronică evidențiază fuziunea marcată a pedicelelor podocitare, dar fără depozite electronodense, iar în prezența unei microscopii optice și a imunofluorescenței fără modificări semnificative, aceste modificări sunt diagnostice pentru GLM. O atenționare este faptul că leziunile precoce GSFS pot fi ușor de ratat dacă eșantionul de biopsie este mic.

5.2 Prognostic

Abordare clinică 5.2.1: Supraviețuirea renală pe termen lung este excelentă la pacienții cu GLM care răspund la glucocorticoizi, dar este mai puțin sigură la pacienții care nu răspund.

GLM sensibilă la corticosteroizi nu progresează spre boala renală aproape niciodată, deși IRA datorată proteinuriei importante este relativ frecventă. (Waldman et al., 2007) Aproximativ 10% -20% din pacienții adulți cu GLM sunt corticorezistenți. (Nolasco et al., 1986) La biopsia renală repetată, se observă leziuni de GSFS la un număr semnificativ dintre astfel de pacienți și se asociază cu prognostic mai prost. (Meyrier et al., 1994) (Waldman et al., 2007) Tratamentul GSFS corticorezistente este discutat în Capitolul 6.

5.3 Tratament

În general, GLM la adulți este similară cu SNCS la copii. Cu toate acestea, răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi este mai lent la adulți decât la copii. Există puține dovezi din TRC de înaltă calitate care să evalueze eficacitatea glucocorticoizilor versus placebo la adulții cu GLM. Recomandările de tratament pentru adulți cu GLM sunt bazate pe studii observaționale, mici TRC și sunt extrapolate din TRC de la copiii cu SNCS.

Recomandarea 5.3.1: Recomandăm doze mari de glucocorticoizi oral pentru tratamentul inițial al GLM (1C).

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare dovezilor de calitate scăzută care sugerează că glucocorticoizii în doze mari reduc eficient morbiditatea semnificativă asociată cu SN prelungit comparativ cu lipsa tratamentului. Recomandarea atribuie o valoare relativ mai mică posibilității ca GLM să remită spontan fără tratament precum și riscului apariției evenimentelor adverse legate de tratamentul cu glucocorticoizi.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Deși netratată GLM poate prezenta remisie spontană, acest lucru este relativ neobișnuit. Aproximativ 50-60% dintre pacienți remit pe o perioadă de urmărire de 2-3 ani, comparativ cu o rată de remisie spontană de 30% în NM în decurs de 6 luni, (Black et al., 1970; Coggins, 1986) iar pacienții prezintă o morbiditate considerabilă asociată sindromului nefrotic persistent, inclusiv infecțiilor, (Huang et al., 2001) evenimentelor tromboembolice, (Mahmoodi et al., 2008) și hiperlipidemie. (Radhakrishnan et al., 1993)

GLM răspunde în mod tipic la glucocorticoizi, peste 80% dintre pacienți obținând remisie. (Maas et al., 2017; Waldman et al., 2007) Studiile observaționale raportează în mod frecvent o rată ridicată de răspuns la glucocorticoizi ca și terapie inițială la adulți cu GLM. (Korbet et al., 1994; Maas et al., 2017; Mak et al., 1996; Nolasco et al., 1986; Tse et al., 2003; Waldman et al., 2007) Într-un studiu foarte recent controlat multicentric cu administrare de glucocorticoizi, comparativ cu lipsa tratamentului, la 125 de adulți nefrotici (incluzând 31 de pacienți cu GLM definită doar pe baza microscopiei optice), cei tratați cu prednison ≥ 20 mg / zi timp de ≥ 6 luni au arătat o scădere timpurie și rapidă a proteinuriei, comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, la 2,5 ani, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește proteinuria sau albumina serică în cele 2 grupuri. (Black et al., 1970) Similar, în alt TRC cu 28 de pacienți cu GLM tratați cu o medie de 125 mg prednison la fiecare două zile timp de 2 luni, nu a existat nicio diferență privind rata de remisie între grupul tratat și grupul control pe parcursul a 77 de luni de urmărire. (Coggins, 1986) Această lipsă de diferență este probabil consecința ratelor crescute de recădere în grupul tratat, în ciuda remisiei

timpurii, la care se adaugă faptul că un număr semnificativ de pacienți tratați cu placebo au primit ulterior tratament cu glucocorticoizi. În plus, numeroase studii de înaltă calitate demonstrează că glucocorticoizii sunt eficienți în tratamentul SNCS la copii (Capitolul 4). SNCS la copii și GLM la adulți par similare în ceea ce privește patogeneza. Prin urmare, beneficiile tratamentului cu glucocorticoizi la copii se pot extinde parțial cel mai probabil și la adulți. La copii, mai multe TRC au arătat rate de remisie excelente la glucocorticoizi administrați timp de 8-12 săptămâni. (Sinha et al., 2015; Teeninga et al., 2013; Yoshikawa et al., 2015) Prin urmare, în opinia grupului de lucru, beneficiile potențiale ale tratamentului cu doze mari de glucocorticoizi depășesc semnificativ riscurile la aproape toți pacienții cu GLM.

Calitatea dovezilor. Calitatea dovezilor din câteva TRC care evaluează tratamentul cu glucocorticoizi al primului episod de GLM la adulți cu SN este scăzută (Tabel suplimentar S25 (Coggins, 1986; Palmer et al., 2008) și Tabel suplimentar S26 (Imbasciati et al., 1985; Palmer et al., 2008; YEUNG et al., 1983)). Aceste TRC includ doar un număr mic de participanți și au diverse limitări ale studiilor ceea ce le asociază cu un risc crescut de bias. În plus, datorită numărului mic de participanți, studiile prezintă o lipsă de precizie semnificativă, cu interval de confidență (IC) crescut ceea ce indică mai puțină certitudine în efectul asupra rezultatelor critice și importante, cum ar fi mortalitatea de orice cauză, dublarea nivelului creatininei serice (CrS) și remisia completă.

Valori și preferințe. Grupul de lucru consideră că potențiale beneficii ale tratamentului cu glucocorticoizi, inclusiv reducerea morbidității datorită SN, precum și un risc mai scăzut de pierdere progresivă a funcției renale, sunt extrem de importante pentru pacienți. Grupul de lucru crede, de asemenea, că riscul relativ scăzut de efecte secundare ale tratamentului cu glucocorticoizi pe termen scurt, ce include precipitarea/agravarea diabetului, a afecțiunilor psihice și pierderea osoasă, ar trebui să fie un aspect important de luat în considerare la mulți pacienți. Chiar dacă calitatea dovezilor care susțin utilizarea glucocorticoizilor este scăzută, experiența clinică îndelungată cu acest tratament, morbiditatea semnificativă asociată cu SN netratat, morbiditatea și mortalitatea excesivă asociată cu pierderea progresivă a funcției renale sau cu insuficiența renală terminală, împreună cu riscul scăzut de efecte secundare, toate sugerează un raport risc-beneficiu extrem de favorabil. Recomandarea este puternică, deoarece, în opinia grupului de lucru, toți sau aproape toți pacienții bine informați cu GLM ar dori să primească un astfel de tratament.

Utilizarea resurselor și costuri. Glucocorticoizii sunt ieftini și necesită puțină monitorizare (de exemplu, nu este necesară determinarea nivelurilor de medicament). În condiții de resurse limitate, această clasă de medicamente este accesibilă și poate fi singura disponibilă. (World Health Organization, 2021)

Observații pentru implementare. Efectele adverse ale glucocorticoizilor pot fi mai mari la anumite subgrupuri de pacienți (e.g., pacienții obezi și cei cu diabet prost controlat sau cu tulburare psihică severă). La astfel de pacienți, se pot lua în considerare scheme de imunosupresie alternative, cum ar fi ICN sau ciclofosfamida (Figura 44). Nu există efecte cunoscute ale rasei sau sexului asupra răspunsului la tratament în GLM.

Motivare

Datorită reducerii semnificative a morbidității asociate cu SN prelungit și cu insuficiența renală progresivă, grupul de lucru a considerat că aceasta ar trebui să fie o recomandare puternică. În opinia Grupului de Lucru, beneficiile glucocorticoizilor în doze mari depășesc riscurile potențiale, iar această recomandare poate fi generalizată la toți pacienții cu GLM. Deși există limitări ale dovezilor, cum ar fi lipsa de studii ample și bine controlate la adulți, aceste limitări sunt contrabalansate de experiența clinică îndelungată cu glucocorticoizii și de dovezi din studii ample observaționale care sugerează că tratamentul cu glucocorticoizi induce remisie mai devreme la adulți cu GLM comparativ cu lipsa tratamentului. Recomandarea este puternică deoarece, în opinia grupului de lucru, toți sau aproape toți pacienții bine informați ar alege să primească glucocorticoizi în doze mari ca și tratament inițial pentru GLM, în comparație cu lipsa tratamentului sau alte tratamente. De asemenea, tratamentul este relativ ieftin și necesită monitorizare minimă.

Abordare clinică 5.3.1: Algoritm pentru tratamentul inițial al GLM la adulți (Figura 44)

Abordare clinică 5.3.2: Tratamentul cu glucocorticoizi în doze mari pentru GLM ar trebui să fie administrat pentru maxim 16 săptămâni.



Figura 44: Tratamentul inițial al GLM la adulți. Regimul optim de glucocorticoizi nu este bine definit; cu toate acestea, dozele sugerate sunt prezentate în Figura 45. Alegerea medicației ar trebui să se bazeze pe preferința medicului și a pacientului. GLM, glomerulopatia cu leziuni minime.

Medicație	Regim	Rate de remisie (complete sau parțiale)
Episod inițial, tratament glucocorticoid Prednison sau prednisolon	Doza: 1 mg/kg pe zi (maxim 80 mg/zi) sau 2 mg/kg la fiecare 2 zile (maxim 120 mg la fiecare 2 zile), pentru minim 4 săptămâni, și maxim 16 săptămâni (în funcție de toleranță). După remisie, scădeți dozele pe parcursul a cel puțin 24 de săptămâni	80%-90%
Episod inițial având contraindicație la glucocorticoizi Ciclofosfamida oral Ciclosporina Tacrolimus	2-2.5 mg/kg pe zi pentru 8 săptămâni 3-5 mg/kg pe zi în doze divizate timp de 1-2 ani 0.05-0.1 mg/kg pe zi în doze divizate timp de 1-2 ani	75% 75% 90%*
Recăderi frecvente/pacienți corticodependenți Ciclofosfamida oral	2-2.5 mg/kg/zi, ajustată după valoarea leucocitelor, pentru 8-12 săptămâni. 12 săptămâni se poate asocia cu mai puține recăderi în GLM corticodependentă	75%
Inhibitori de calcineurină • Ciclosporina • Tacrolimus	Doza inițială: 3-5 mg/kg pe zi în doze divizate timp de 1-2 ani 0.05-0.1 mg/kg pe zi în doze divizate timp de 1-2 ani • Dacă se monitorizează nivelurile serice, nivelul sugerat inițial: - Ciclosporina: 150-200 ng/ml (125-166 mmol/l) - Tacrolimus: 4-7 ng/ml (5-8.7 nmol/l) • După sistarea glucocorticoizilor reduceți doza de ICN dacă este posibil Dozele sugerate: <3mg/kg/zi pentru ciclosporină și <0.05 mg/kg/zi pentru tacrolimus • Se încercă reducerea treptată și oprirea ICN după minim un an de terapie dacă este posibil • Dacă este ICN dependent reduceți doza la minimum posibil pentru a menține remisia cu monitorizarea funcției renale (biopsie renală dacă apare disfuncție renală) Treceți la o medicație alternativă dacă există dovezi de toxicitate la ICN	70%- 90% 90%
Rituximab	Regimul de inducție: • 375 mg/m ² săptămânal pentru 4 doze • 375 mg/m ² x doză unică; se repetă doza după o săptămână dacă celulele CD19 >5/mm ³ • 1 g/doză pentru 2 doze, la 2 săptămâni distanță Recădere după inducție: • 375 mg/m ² x 1 doză sau • 1g i.v. x 1 doză	70% (20% reducere din toată imunosupresia, 50% pe o altă medicație imunosupresoare)
Analogi ai acidului micofenolic • Micofenolat mofetil • Micofenolatul de sodiu	Doza inițială: 1000 mg de două ori zilnic 720 mg de două ori zilnic Încercați reducerea treptată și oprirea analogilor ai acidului micofenolic după minimum un an de terapie dacă este posibil	

Figura 45: Tratamentul GLM la adulți: Episodul inițial și GLM cu RF/CD. *Ratele de remisie nu au fost comparate în studii directe. ICN, inhibitori de calcineurină; GLM, glomerulopatia cu leziuni minime.

În ciuda lipsei de dovezi din TRC, se recomandă o durată maximă de 16 săptămâni pentru a permite pacientului să ajungă la remisie. Această afirmație se bazează pe studii observaționale care sugerează că la adulți ar putea fi necesar un tratament cu durată mai lungă pentru GLM în comparație cu copiii. Doar 50% dintre pacienți vor răspunde după 4 săptămâni de glucocorticoizi, dar încă 10% -25% pot să răspundă după un tratament de 16 săptămâni.(Mak et al., 1996; Waldman et al., 2007)

Abordare clinică 5.3.3: Începeți reducerea dozelor de glucocorticoizi la 2 săptămâni după remisia completă.

Protocolul optim de reducere a dozei de glucocorticoizi după remisie la adulți nu este cunoscut. În general, reducerea dozelor de glucocorticoizi începe după obținerea remisiei. În 2 TRC la copii, terapia inițială cu prednisolon timp de 2-3 luni nu a fost mai puțin eficientă decât terapia inițială timp de 6 luni în ceea ce privește durata până la apariția recăderilor în SNRF.(Sinha et al., 2015; Yoshikawa et al., 2015) Nu există studii care să compare scăderea rapidă versus scăderea mai lentă a dozelor de glucocorticoizi la adulți. Bazat pe o serie de cazuri, glucocorticoizii sunt de obicei reduși cu 5-10 mg/săptămână după ce remisia a fost obținută pe o perioadă totală de expunere la glucocorticoizi de aproximativ 24 de săptămâni.(Huang et al., 2001; Mak et al., 1996; Waldman et al., 2007) Este important să se monitorizeze efectele secundare ale glucocorticoizilor la pacienți și să se ia în considerare agenți alternativi dacă efectele secundare devin invalidante sau dacă nu s-a obținut remisia.

Abordare clinică 5.3.4: Deși glucocorticoizii administrați zilnic, oral sunt cei mai utilizați pentru tratamentul GLM, calea și frecvența de administrare pot fi individualizate în funcție de nevoile pacientului.

Rolul metilprednisolonului administrat i.v. urmat de prednison oral în doze mici versus prednison oral în doze standard a fost comparat în 2 TRC. Nu s-au găsit diferențe între aceste abordări în ceea ce privește rata probabilă de remisie și de recădere ulterioară.(Hogan & Radhakrishnan, 2013; Imbasciati et al., 1985; YEUNG et al., 1983)

Studiile observaționale la adulți au arătat rate de remisie similare cu cele 2 regimuri.(Nair et al., 1987; Waldman et al., 2007)

De exemplu, într-un studiu care compară administrarea de prednison 1 mg/kg/zi la 65 de pacienți cu prednison 2 mg/kg la fiecare două zile la 23 de pacienți urmat de reducerea treptată, nu a arătat diferențe semnificative în rata de remisie completă, durata de timp până la remisie, rata de recădere, timpul până la prima recădere sau evenimentele adverse între grupurile de tratament.(Waldman et al., 2007)

Abordare clinică 5.3.5: Pentru pacienții la care glucocorticoizii pot fi relativ contraindicați, se va lua în considerare terapia inițială cu ciclofosamidă, un ICN sau MFM.

Există puține studii privind curele care economisesc glucocorticoizii sau nu folosesc glucocorticoizii pentru episodul inițial în GLM. Aceste tratamente sunt luate în discuție la pacienții care au contraindicații relative (hiperglicemie severă, osteoporoză sau osteopenie preexistentă, sau psihoza indusă de glucocorticoizi) sau care nu doresc să ia glucocorticoizi.

Ciclofosfamida (Al-Khader et al., 1979; Cameron et al., 1974; Nolasco et al., 1986; Uldall et al., 1972) și ciclosporina (Matsumoto et al., 2004) sunt asociate cu rate de remisie de aproximativ 75% în această experiență limitată (Figura 45). Într-un TCR cu 116 pacienți, micofenolatul de sodiu (MFS) cu prednison în doze reduse (0,5 mg/kg/zi, doza zilnică maximă de 40 mg) a fost similar cu prednisolonul tradițional administrat în doze mari (1 mg/kg/zi, doza maximă zilnică de 80 mg) în inducerea remisiei, cu rate comparabile de recădere după finalizarea terapiei. Frecvența efectelor adverse grave a fost, de asemenea, similară între grupurile de tratament.(Rémy et al., 2018)

Într-un TCR care compară tacrolimus oral 0,05 mg/kg de două ori pe zi cu prednisolon 1 mg/kg zilnic până la 60 mg, ratele de remisie completă și de recădere nu au fost diferite între cele 2 grupuri.(Medjeral-Thomas et al., 2020) Rituximabul (4 doze săptămânale de 375 mg/m²) a fost utilizat pentru a trata 6 pacienți cu GLM ca primă linie terapeutică, 5 din cei 6 pacienți au avut remisie completă și un pacient care a prezentat scăderea proteinuriei cu 75%.(Fenoglio et al., 2018)Rituximab (RTX) Niciun pacient nu a prezentat recădere pe parcursul a 8-36 de luni de urmărire, în ciuda creșterii numărului de celule B.

5.3.1 Tratamentul recăderilor

GLM este o boală asociată cu recăderi. Majoritatea pacienților vor avea recăderi rare după remisie, însă o minoritate semnificativă vor avea recăderi frecvente (RF) sau vor deveni corticodependenți (CD). Până la 33% dintre pacienți vor avea recăderi frecvente (11%-29%) sau vor deveni corticodependenți (14%-30%).(Hogan & Radhakrishnan, 2013; Nolasco et al., 1986; Tse et al., 2003; Waldman et al., 2007) Definițiile remisiei și a recăderilor sunt utile în clasificarea clinică a GLM și sunt prezentate în Figura 46. Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului cu glucocorticoizi în GLM asociată cu recăderi. Un regim constă în administrarea de prednison oral în doză zilnică de 1 mg/kg (doză maximă de 80 mg/zi) timp de 4 săptămâni sau până la obținerea remisiei, urmată de scăderea cu câte 5 mg la fiecare 3-5 zile până la întrerupere pe parcursul a 1-2 luni.

Pentru recăderile ulterioare, dacă nu sunt frecvente (e.g., <3 pe an), utilizarea prelungită a glucocorticoizilor este asociată cu efecte secundare, inclusiv sindrom Cushing, obezitate, intoleranță la glucoză, pierdere osoasă și cataractă.(Boumpas, 1993) Mai multe medicamente sunt eficiente în GLM cu RF/CD și pot permite expunere redusă la glucocorticoizi sau eliminarea glucocorticoizilor (Figura 45).

Remisia completă
Reducerea proteinuriei <0,3 g/zi sau RPC <300 mg/g (sau <30 mg/rnmol), creatinină serică stabilă și albumină serică >3,5 g/dl (sau 35 g/l)
Remisia parțială
Reducerea proteinuriei la 0,3-3,5 g/zi sau RPC 300-3500 mg/g (sau 30-350 mg/mmol) și scăderea >50% față de nivelul inițial
Recădere
Proteinuria >3,5 g/d sau RPC >35 00 mg/g (sau 350 mg/mmol) după ce s-a obținut remisia completă
GLM corticorezistentă
Persistența proteinuriei >3,5 g/d sau PCR >3500 mg/g (sau 350 mg/mmol) cu reducere <50% față de nivelul inițial în ciuda administrării prednison 1 mg/kg/zi sau 2 mg/kg la fiecare două zile zile>16 săptămâni
GLM cu recăderi frecvente
Două sau mai multe recăderi pe parcursul a 6 luni (sau 4 sau mai multe recăderi pe parcursul a 12 luni)
GLM corticodependență
Recădere ce apare în timpul, sau la mai puțin de 2 săptămâni după terminarea corticoterapiei

Figura 46: Definiția remisiei, a recăderi, rezistenței și a dependenței în GLM. GLM, glomerulopatia cu leziuni minime; RPC, raport proteină-creatinină

Abordare clinică 5.3.1.1: Algoritm pentru tratamentul GLM cu recăderi frecvente (RF)/ corticodependente (CD) la adulți (Figura 47)

Abordare clinică 5.3.1.2: Tratați recăderile rare cu glucocorticoizi (Figura 46)

Recăderile rare pot fi tratate cu glucocorticoizi fără a provoca efecte secundare majore dacă durata terapiei este limitată. Dozele și durata terapiei cu glucocorticoizi la pacienții cu recăderi rare nu au fost pe deplin investigate. Într-un studiu, pacienții au fost tratați cu 20-30 mg de prednisolon timp de cel puțin 7 zile sau, adițional, cu ciclofosamidă până când proteinuria a revenit la normal, sugerând că dozele mari de glucocorticoizi folosite în tratamentul inițial al GLM, ar putea să nu fie necesare. (Nakayama et al., 2002) Cure prelungite și repetate se pot asocia cu posibilitatea apariției efectelor secundare cumulate (de exemplu, hiperglicemie și pierdere osoasă). Un TRC care a inclus 52 de pacienți adulți cu GLM la prima recădere, a comparat ciclosporina (aria de sub curba 1700-2000 ng/ml [1414-1664 nmol/l]) combinată cu prednisolon 0,8 mg/kg/zi versus prednisolon 1,0 mg/kg/zi și a evidențiat proteinurie mai mică, o îmbunătățirea albuminei serice și timp mai scurt până la remisie în grupul tratat cu ciclosporină pe o perioadă de urmărire de 6 luni. (Eguchi et al., 2010)



Figura 47: Tratamentul GLM la adulții cu RF/CD. Alegerea medicației ar trebui să fie bazată pe preferința medicului și a pacientului. RF/CD, recăderi frecvente/ corticodependenți

Autor (ref)	Designul studiului	Intervenție	Rezultat
Waldman <i>et al.</i> ⁽¹⁾	Observational (39 CD, RF, CR)	Waldman <i>et al.</i> ⁽¹⁾ Ciclosporina T0 150-220 ng/ml (125-183 nmol/l) x 49 ± 14,8 săptămâni (12 pacienți au primit prednison 5-10 mg la 2 zile)	Remisie: 61% Timp mediu: 5 săptămâni (2-9)
Meyrier <i>et al.</i> ⁽²⁾	Observational (52/98 pacienți CD)	Ciclosporină 150-220 ng/ml (125-183 nmol/l) 5mg/kg/zi+ prednison 12-15 mg la 2 zile	RC 71% din pacienții CD la 6 luni
Lee <i>et al.</i> ⁽³⁾	Observational (22/27 pacienți RF, CD, CR)	Ciclosporină 150-220 ng/ml (125-183 nmol/l) 5mg/kg/zi+ prednison 10 mg/zi până la 8 luni	RC 84% din pacienții CD Recăderi: 68% la 2 luni
Li <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	Cohortă prospectivă (26 pacienți CD)	Tacrolimus 4-8 ng/ml (5-10 nmol/l): nivel țintă 4-8 ng/ml x 24 săptămâni Ciclofosfamida: Ciclofosfamida intravenos (750 mg/m ² , la fiecare 4 săptămâni x 24 săptămâni)	Tacrolimus: RC 90,9% Ciclofosfamida: RC 76,9% (după 24 săptămâni de tratament) Recăderi: tacrolimus: 50%, ciclofosfamida 40%
Ponticelli <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	Randomizat, controlat (pacienți GLM cu RF, CD)	Ciclosporina 150-220 ng/ml (125-183 nmol/l) 5 mg/kg/zi x 12 luni vs. ciclofosfamida 2.5 mg/kg/zi x 8 săptămâni	Ciclosporina: RC 26/35, RP 5/35 Ciclofosfamida: RC 18/28 Recăderi: ciclosporina 75% vs. ciclofosfamida 37%
Mak <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	Observational (22 pacienți RF, CD, CR)	Ciclofosfamida 2-2,5mg/kg/zi x 8 săptămâni	RC 86% la 1 an, 74% la 3 ani, 63% la 5 ani
Waldman <i>et al.</i> ⁽¹⁾	Observational (20 pacienți CD, RF, CD)	Ciclofosfamida doza medie 123,6 mg/zi pentru 11,5 + săptămâni	Remisie: 55% Timp mediu: 6,4 săptămâni (5-12)
Munyentwali <i>et al.</i> ⁽⁷⁾	Observational (17 pacienți CD, RF)	Rituximab 375 mg/m ² (1-4 infuzii) or 1000 mg x 2 doze, la 2 săptămâni distanță	Remisie: 65% pe o perioadă de urmărire medie de 26,7 luni (5-82)
Iwabuchi <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	Observational (20 pacienți CD)	Rituximab 375 mg/m ² , la 6 luni x 24 luni	RC 100% de la 12-24 luni Recăderile au scăzut de la 108 episoade la 8 (înainte de 24 săptămâni vs după 24 săptămâni de rituximab)
Ruggenenti <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	Observational (22 copii și adulți cu RF și CD)	Rituximab 375mg/m ² , repetat în 2 săptămâni dacă CD20>5 celule/mm ³	Recăderi/pacient au scăzut de la 2,5 [IQR 2-4] la 0,5[IQR0-1]; p=0,001 pe o urmărire de 1 an
Guitard <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	Observational (41 pacienți CD, RF)	Rituximab 1g în ziua 1 și 15 375mg/m ² , infuzie săptămânală 1-4	RC: 61%, RP: 17%, NR: 22%
Sandoval <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	Observational (29 pacienți RF și CD)	MFM:1500-2000mg/zi sau MFS 1440 mg/zi. Cu scăderea prednisonului la 0-10 mg/zi	RC:86%, RP:7%, NR:7% Durata medie de urmărire 32,8 luni(12-108)
Waldman <i>et al.</i> ⁽¹⁾	Observational (10 pacienți CD, RF, CD)	MFM 1-2 g/zi pentru 36+7,9 săptămâni 10 pacienți au primit prednison 5-10 mg la 2 zile	Remisie: 65% Recăderi 35%

Figura 48: Tratamentul GLM la adulții cu RF/CD - studii clinice selectate. ¹Waldman *et al.* (Waldman *et al.*, 2007); ²Meyrier *et al.* (Meyrier *et al.*, 1991); ³Lee *et al.* (Lee *et al.*, 1995); ⁴Li *et al.* (Li *et al.*, 2008); ⁵Ponticelli *et al.* (Ponticelli *et al.*, 1993); ⁶Mak *et al.* (Mak *et al.*, 1996); ⁷Munyentwali *et al.* (Munyentwali *et al.*, 2013); ⁸Iwabuchi *et al.* (Iwabuchi *et al.*, 2018); ⁹Ruggenenti *et al.* (Ruggenenti *et al.*, 2014); ¹⁰Guitard *et al.* (Guitard *et al.*, 2014); ¹¹Sandoval *et al.* (Sandoval *et al.*, 2017) RC, răspuns complet; RF, recăderi frecvente; IQR, interval intercvartilic; GLM, glomerulopatia cu leziuni minime; MFM, micofenolat mofetil; NR, fără răspuns; RP, răspuns parțial; CD, dependent de corticosteroizi; MFS, micofenolat de sodiu; CR, rezistent la corticosteroizi.

Recomandarea 5.3.1.1: Recomandăm administrarea de ciclofosfamidă, rituximab, ICN sau analogi ai acidului micofenolic (AAMF) pentru tratamentul GLM cu recăderi frecvente/corticodependente, mai degrabă decât administrarea de prednison în monoterapie sau absența tratamentului (1C).

Această recomandare atribuie o valoare relativ mai mare evitării morbidității asociate expunerii prelungite la glucocorticoizi în GLM cu RF/CD. Se atribuie o valoare relativ mai mică dovezilor de calitate scăzută care susțin eficacitatea ciclofosfamidei, a rituximabului, ICN și a analogilor ai acidului micofenolic (AAMF), precum și o valoare redusă costurilor mai ridicate ale acestor agenți alternativi în comparație cu prednisonul. Alegerea terapiei pentru GLM cu RF/CD se poate face în funcție de preferințele pacientului, efectele secundare ale medicamentelor, costuri și disponibilitate, deoarece există dovezi limitate care să sugereze o clasă de medicamente în detrimentul alteia.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Deoarece GLM este o boală corticosensibilă, se așteaptă ca și alte medicamente imunosupresive să funcționeze la aceasta categorie de pacienți. ICN (ciclosporina, tacrolimus), ciclofosfamida, rituximabul și AAMF (MFM, MFS) au fost raportate ca terapii eficiente pentru GLM cu recăderi frecvente/ corticodependentă.

Beneficiile clinice. Studiile observaționale și TRC mici au arătat că toate cele 4 categorii de medicamente reduc rata de recădere și induc remisia la pacienții adulți cu GLM și RF/CD (Figura 48 (Guitard et al., 2014; Iwabuchi et al., 2018; Lee et al., 1995; Li et al., 2008; Mak et al., 1996; Meyrier et al., 1991; Mnyentwali et al., 2013; Ponticelli et al., 1993; Ruggenti et al., 2014; Sandoval et al., 2017; Waldman et al., 2007)). Rata de eficacitate în menținerea remisiei variază între 70% și 90%. În general, acești agenți sunt inițiați după inducerea remisiei cu glucocorticoizi. Este posibil ca administrarea de glucocorticoizi să nu poată fi întrerupută complet la pacienții care au primit glucocorticoizi de întreținere, având în vedere posibilitatea supresiei adrenale.

Ciclofosfamida. La pacienții care sunt cu RF/CD și prezintă efecte secundare de la glucocorticoizi, ciclofosfamida a fost tradițional medicația preferată de linie a doua. Această abordare este extrapolată din studii clinice la copii, deoarece există relativ puține date la adulți iar acestea provin în principal din studii observaționale, (Eguchi et al., 2010; Mak et al., 1996; Waldman et al., 2007) și 1 TRC care compară tacrolimus cu ciclofosfamida. (Li et al., 2008) Riscul de infertilitate, deși mic, trebuie abordat la pacienții cu vârstă fertilă. O singură cură de ciclofosfamidă administrată oral este asociată cu remisie la majoritatea pacienților cu RF/CD. Terapia îndelungată (> 12 săptămâni) și cure repetate de ciclofosfamidă trebuie evitate, având în vedere toxicitatea cumulativă. Ciclofosfamida tinde să se asocieze cu rate de remisie mai durabile decât ICN. (Ponticelli et al., 1993) În comparație cu 8 săptămâni de terapie, 12 săptămâni de tratament cu ciclofosfamidă se poate asocia cu remisii mai durabile în GLM CD. (Nolasco et al., 1986)

Rituximab. Rituximabul este eficient în studii observaționale la pacienții cu GLM și RF/CD care necesită glucocorticoizi, cu sau fără alte terapii imunosupresoare de întreținere. (Guitard et al., 2014; Iwabuchi et al., 2018; Mnyentwali et al., 2013; Ruggenti et al., 2014) În general, eficacitatea rituximabului în inducerea remisiei este cuprinsă între 65% și 100%, și, în mod special, este asociată reducerea numărului de recăderi și a numărului de medicamente imunosupresoare. Cu toate acestea, experiența cu rituximab este limitată, iar eficacitatea /riscurile pe termen lung la această populație sunt necunoscute.

Inhibitori de calcineurină. În studiile observaționale și într-un TRCD, ICN au fost asociați cu remisie la 70% -90% din pacienții cu GLM și RF/CD. Cu toate acestea, ratele de recădere sunt crescute, iar terapia prelungită poate fi necesară atunci când pacienții prezintă recădere în timpul reducerii dozei. (Lee et al., 1995; Meyrier et al., 1991, 1994) Având în vedere experiența relativ îndelungată cu ICN, aceste medicamente pot fi preferate la pacienții care recad după o cură de ciclofosfamidă sau la cei care se preferă evitarea agentului alchilant din cauza problemelor de infertilitate. Importanța monitorizării nivelurilor de ICN este incertă. Studiile mai vechi au utilizat doze fixe, bazate pe greutate, în timp ce publicațiile mai recente au utilizat niveluri țintă ale medicamentului.

AAMF. MFM și MFS au fost eficiente în studii mici, necontrolate la pacienții cu GLM și RF/CD, cu rate de remisie în intervalul 65% - 85%. (Day, 2002; Sandoval et al., 2017; Waldman et al., 2007) Având în vedere această experiență limitată, AAMF ar putea avea un rol în cazul pacienților care au recădere în ciuda ciclofosfamidei și a ICN, și când rituximabul nu este disponibil.

Evenimente adverse. Toate cele 4 categorii de agenți sunt asociate cu un risc crescut de infecții. ICN sunt potențiali nefrotoksici, dar la niveluri serice mai scăzute utilizate în GLM, acest efect secundar este neobișnuit. (Meyrier et al., 1994) Factorii de risc pentru leziunile tubulointerstițiale în GLM la copii includ utilizarea de ciclosporină timp de >24 luni și prezența proteinuriei masive timp de >30 de zile pe parcursul terapiei cu ciclosporină. (Iijima et al., 2002) Potențialele efecte secundare ale ciclofosfamidei, AAMF și ale rituximabului sunt discutate în Capitolul 1. Ciclofosfamida este în general bine tolerată la doza utilizată în GLM cu RF/CD, și când este limitată la un singur ciclu de administrare.

Calitatea dovezilor. Până în prezent, nu au fost efectuate TRC care să evalueze utilizarea ciclofosfamidei sau a rituximabului la adulții cu GLM și SN cu RF/CD.

Mai multe TRC au examinat utilizarea ICN în comparație cu glucocorticoizii în monoterapie la adulții cu GLM și SN. (Eguchi et al., 2010; Li et al., 2017; Shirai et al., 2018) Calitatea dovezilor în aceste TRC este scăzută în ceea ce privește riscul serios de bias din cauza diverselor limitări ale studiilor și a impreciziei importante, deoarece există doar câteva studii, cu un număr redus de participanți (tabelul suplimentar S27 (Eguchi et al., 2010; Li et al., 2017; Miao et al., 2006; Palmer et al., 2008; Shirai et al., 2018)). Aceste TRC nu au raportat obiective clinice critice, mortalitatea de orice cauză sau insuficiența renală.

Valori și preferințe. Grupul de lucru a considerat că beneficiul potențial al expunerii reduse la glucocorticoizi este important pentru pacienți. Cu toate acestea, fiecare dintre cele 4 terapii alternative este asociată cu posibile compromisuri. Acestea includ necesitatea administrării de două ori pe zi cu ICN și AAMF și necesitatea de testări sanguine frecvente pentru monitorizarea dozelor și a efectelor secundare la ICN. Deși ciclofosfamida are un risc relativ scăzut de efecte secundare și este mai puțin costisitoare în comparație cu celelalte 3 clase, pacienții de vârstă fertilă pot prefera să evite ciclofosfamida din cauza riscului de infertilitate. Rituximabul poate fi preferat de pacienți, deoarece medicamentul este administrat într-un singură cură în inducție.

Utilizarea resurselor și costuri. Medicamentele discutate în această secțiune, în special rituximabul, sunt mai costisitoare decât glucocorticoizii. Nivelurile serice ale ICN trebuie monitorizate continuu, ceea ce adaugă costuri. Ciclofosfamida este mai puțin costisitoare decât celelalte 3 clase, este larg disponibilă și nu necesită nici o testare de laborator suplimentară în afară de monitorizarea hemoleucogramei serice. AAMF sunt ușor de utilizat și nu necesită monitorizarea serică, dar costurile pot fi un factor limitant. Rituximabul este cel mai costisitor dintre aceste medicamente, dar costurile au scăzut odată cu apariția agenților biosimilari.

Observații pentru implementare. Nu există diferențe cunoscute în răspunsul la tratament între agenții de linia a doua în funcție de sex și etnie. Utilizarea ciclofosfamidei este asociată cu risc de infertilitate. AAMF, ciclofosfamida și rituximabul sunt contraindicate în timpul sarcinii. ICN sunt clasificate ca și medicamente de categoria C de către US Food and Drug Administration (FDA) în timpul sarcinii. Pacienții la care se ia în considerare ciclofosfamida sau rituximabul trebuie testați pentru VHB înainte de administrarea medicamentului.

În general, pacienții cu RF care au recădere sunt tratați cu glucocorticoizi până când se obține remisia înainte ca un agent de linia a doua să fie introdus. După introducerea celui de-al doilea medicament, glucocorticoizii sunt reduși treptat, de obicei în decurs de 2-4 săptămâni, în funcție de toleranță. După 3-6 luni, dacă pacientul rămâne dependent de glucocorticoizi, atunci noul medicament ar trebui să fie întrerupt și trebuie luate în considerare alte terapii.

În cazul unei recăderi în timpul tratamentului, se sugerează o creștere sau reluarea glucocorticoizilor, similar cu episodul inițial de GLM, urmată de reducerea treptată pe parcursul a 2-4 săptămâni, în funcție de răspuns. Regimurile de medicamente sugerate pentru tratarea GLM la adulți sunt enumerate în [Figura 45](#).

Motivare

În opinia Grupului de lucru, această recomandare este puternică datorită evenimentelor adverse care apar în cazul pacienților adulți cu GLM cu RF/CD care iau glucocorticoizi și a calității scăzute a probelor care sugerează că cele 4 clase de medicamente sunt eficiente în reducerea ratei de recădere. Grupul de lucru a considerat că beneficiile acestor medicamente depășesc posibilele evenimente adverse legate de tratamente. Majoritatea pacienților bine informați ar alege să reducă/oprească glucocorticoizii pentru a reduce/evita efectele secundare; cu toate acestea, medicamentul optim de linia a doua nu este bine definit. Factorii care trebuie abordați cu participarea totală a pacientului includ eficacitatea relativă, efectele adverse, durata terapiei și costurile pentru fiecare clasă de medicamente înainte de a lua o decizie cu privire la alegerea medicamentului.

Recomandări de cercetare

- Deși tratamentul cu glucocorticoizi este adesea eficient, o minoritate semnificativă de pacienți nu răspund și, în cele din urmă, necesită tratament de linia a doua. Studii care identifică pacienții susceptibili/puțin probabili să răspundă la glucocorticoizi, inclusiv folosirea de biomarkeri sau o abordare genomică, ar putea duce la o terapie mai precisă, bazată pe rațiune.
- Studii care să abordeze morbiditatea tratamentului mai îndelungat cu glucocorticoizi, durata optimă a tratamentului cu glucocorticoizi (durată scurtă versus lungă) și eficacitatea regimurilor care economisesc glucocorticoizii/sunt fără glucocorticoizi în GLM la adulți.
- TRC cu rituximab, ICN, ciclofosfamida și AAMF în GLM cu CD/RF, care să includă dozele și durata optimă a terapiei.
- Evaluarea rolului levamisolului în GLM la adulți.

Bibliografie

- Al-Khader, A. A., Lien, J. W. K., & Aber, G. M. (1979). Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*, *11*(1), 26–30. <https://doi.org/NA>
- Appel GB, Radhakrishnan J, & D'Agati V. (2016). *Secondary glomerular disease* (10th ed., pp. 1091–1160). Brenner & Rector's The Kidney.
- Black, D. A. K., Rose, G., & Brewer, D. B. (1970). Controlled Trial of Prednisone in Adult Patients with the Nephrotic Syndrome. *BMJ*, *3*(5720), 421–426. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5720.421>
- Boumpas, D. T. (1993). Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. *Annals of Internal Medicine*, *119*(12), 1198. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007>
- Cameron, J. S. (1987). The Nephrotic Syndrome and Its Complications. *American Journal of Kidney Diseases*, *10*(3), 157–171. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(87\)80170-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80170-1)
- Cameron, J. S., Turner, D. R., Ogg, C. S., Sharpstone, P., & Brown, C. B. (1974). The nephrotic syndrome in adults with “minimal change” glomerular lesions. *The Quarterly Journal of Medicine*, *43*(171), 461–488.
- Coggins, C. H. (1986). Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, *97*(NA), 18–26. <https://doi.org/NA>
- Day, C. J. (2002). Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *17*(11), 2011–2013. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.2011>
- Eguchi, A., Takei, T., Yoshida, T., Tsuchiya, K., & Nitta, K. (2010). Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *25*(1), 124–129. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp422>
- Elie, V., Fakhoury, M., Deschênes, G., & Jacqz-Aigrain, E. (2012). Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatric Nephrology*, *27*(8), 1249–1256. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1947-1>
- Fenoglio, R., Sciascia, S., Beltrame, G., Mesiano, P., Ferro, M., Quattrocchio, G., Menegatti, E., & Roccatello, D. (2018). Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*, *9*(48), 28799–28804. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25612>
- Guitard, J., Hebral, A.-L., Fakhouri, F., Joly, D., Daugas, E., Rivalan, J., Guignon, V., Ducret, F., Presne, C., Pirson, Y., Hourmant, M., Glachant, J.-C., Vendrely, B., Moranne, O., Faguer, S., & Chauveau, D. (2014). Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *29*(11), 2084–2091. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu209>
- Hogan, J., & Radhakrishnan, J. (2013). The Treatment of Minimal Change Disease in Adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, *24*(5), 702–711. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070734>
- Huang, J.-J., Hsu, S.-C., Chen, F.-F., Sung, J.-M., Tseng, C.-C., & Wang, M.-C. (2001). Adult-Onset Minimal Change Disease among Taiwanese.

- American Journal of Nephrology*, 21(1), 28–34. <https://doi.org/10.1159/000046215>
- Iijima, K., Hamahira, K., Tanaka, R., Kobayashi, A., Nozu, K., Nakamura, H., & Yoshikawa, N. (2002). Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney International*, 61(5), 1801–1805. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x>
- Imbasciati, E., Zucchelli, P., Gusmano, R., Perfumo, F., Petrone, P., Edefonti, A., Appiani, A. C., Pozzi, C., Ponticelli, C., Grassi, C., Volpe, M., Della Picca, M., & Pasquali, S. (1985). Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 291(6505), 1305–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6505.1305>
- Iwabuchi, Y., Moriyama, T., Itabashi, M., Takei, T., & Nitta, K. (2018). Rituximab as a Therapeutic Option for Steroid-Sensitive Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults. *Contributions to Nephrology*, 195, 12–19. <https://doi.org/10.1159/000486930>
- Korbet, S. M., Schwartz, M. M., & Lewis, E. J. (1994). Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical Course and Response to Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 23(6), 773–783. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80128-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80128-4)
- Lee, H. Y., Kim, H. S., Kang, C. M., Kim, S. G., & Kim, M. J. (1995). The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clinical Nephrology*, 43(6), 375–381.
- Li, X., Li, H., Chen, J., He, Q., Lv, R., Lin, W., Li, Q., He, X., Qu, L., & Suya, W. (2008). Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(6), 1919–1925. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm637>
- Li, X., Liu, Z., Wang, L., Wang, R., Ding, G., Shi, W., Fu, P., He, Y., Cheng, G., Wu, S., Chen, B., Du, J., Ye, Z., Tao, Y., Huo, B., Li, H., & Chen, J. (2017). Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1286–1295. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030342>
- Maas, R. J., Deegens, J. K., Beukhof, J. R., Reichert, L. J., ten Dam, M. A., Beutler, J. J., van den Wall Bake, A. W. L., Rensma, P. L., Konings, C. J., Geerse, D. A., Feith, G. W., Van Kuijk, W. H., & Wetzels, J. F. (2017). The Clinical Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome With Onset in Adulthood or Late Adolescence: A Case Series. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(5), 637–646. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.032>
- Mahmoodi, B. K., Ten Kate, M. K., Waanders, F., Veeger, N. J. G. M., Brouwer, J. L. P., Vogt, L., Navis, G., & Van Der Meer, J. (2008). High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation*, 117(2), 224–230. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951>
- Mak, S. K., Short, C. D., & Mallick, N. P. (1996). Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(11), 2192–2201. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027136>
- Matsumoto, H., Nakao, T., Okada, T., Nagaoka, Y., Takeguchi, F., Tomaru, R., & Iwasawa, H. (2004). Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Internal Medicine*, 43(8), 668–673. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.668>
- Medjeral-Thomas, N. R., Lawrence, C., Condon, M., Sood, B., Warwicker, P., Brown, H., Pattison, J., Bhandari, S., Barratt, J., Turner, N., Cook, H. T., Levy, J. B., Lightstone, L., Pusey, C., Galliford, J., Cairns, T. D., & Griffith, M. (2020). Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(2), 209–218. <https://doi.org/10.2215/CJN.06180519>
- Meyrier, A., Condamine, M. C., & Broneer, D. (1991). Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: Minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Clinical Nephrology*, 35(SUPPL. 1), S37-42. <https://doi.org/NA>
- Meyrier, A., Noël, L. H., Auriche, P., Callard, P., Meyrier, A., Pollini, J., Mac Namara, E., Bourbigot, B., Cledes, J., Tanneau, R., Ryckelynck, J. P., Freida, P., Potier, J., Tolani, M., Kourilsky, O., Haultier, J. J., Leski, M., Maurizi, J., Zaoui, P., ... Coville, P. (1994). Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 45(5), 1446–1456. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.189>
- Miao, L., Sun, J., Yuan, H., Jia, Y., & Xu, Z. (2006). Combined therapy of low-dose tacrolimus and prednisone in nephrotic syndrome with slight mesangial proliferation. *Nephrology*, 11(5), 449–454. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00667.x>
- Munyentwali, H., Bouachi, K., Audard, V., Remy, P., Lang, P., Mojaat, R., Deschênes, G., Ronco, P. M., Plaisier, E. M., & Dahan, K. Y. (2013). Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney International*, 83(3), 511–516. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.444>
- Nair, R. B., Date, A., Kirubakaran, M. G., & Shastri, J. C. M. (1987). Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron*, 47(3), 209–210. <https://doi.org/10.1159/000184494>
- Nakayama, M., Katafuchi, R., Yanase, T., Ikeda, K., Tanaka, H., & Fujimi, S. (2002). Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(3), 503–512. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31400>
- Nolasco, F., Stewart Cameron, J., Heywood, E. F., Hicks, J., Ogg, C., & Gwyn Williams, D. (1986). Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney International*, 29(6), 1215–1223. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.130>
- Palmer, S. C., Nand, K., & Strippoli, G. F. (2008). Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001537.pub4>
- Ponticelli, C., Edefonti, A., Ghio, L., Rizzoni, G., Rinaldi, S., Gusmano, R., Lama, G., Zacchello, G., Confalonieri, R., & Altieri, P. (1993). Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association*

- *European Renal Association*, 8(12), 1326–1332.
- Radhakrishnan, J., Appel, A. S., Valeri, A., & Appel, G. B. (1993). The Nephrotic Syndrome, Lipids, and Risk Factors for Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 22(1), 135–142. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70179-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70179-8)
- Rémy, P., Audard, V., Natella, P. A., Pelle, G., Dussol, B., Leray-Moragues, H., Vigneau, C., Bouachi, K., Dantal, J., Vrigneaud, L., Karras, A., Pourcine, F., Gatault, P., Grimbert, P., Ait Sahlia, N., Moktefi, A., Daugas, E., Rigotherier, C., Bastuji-Garin, S., ... Vanhille, P. (2018). An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney International*, 94(6), 1217–1226. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.07.021>
- Ruggenti, P., Ruggiero, B., Cravedi, P., Vivarelli, M., Massella, L., Marasà, M., Chianca, A., Rubis, N., Ene-Iordache, B., Rudnicki, M., Pollastro, R. M., Capasso, G., Pisani, A., Pennesi, M., Emma, F., & Remuzzi, G. (2014). Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(4), 850–863. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251>
- Sandoval, D., Poveda, R., Draibe, J., Pérez-Oller, L., Díaz, M., Ballarín, J., Saurina, A., Marco, H., Bonet, J., Barros, X., Fulladosa, X., Torras, J., & Cruzado, J. M. (2017). Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Kidney Journal*, 10(5), 632–638. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx035>
- Shirai, S., Imai, N., Sueki, S., Matsui, K., Tomimaga, N., Sakurada, T., Yasuda, T., Kimura, K., & Shibagaki, Y. (2018). Combined cyclosporine and prednisolone therapy using cyclosporine blood concentration monitoring for adult patients with new-onset minimal change nephrotic syndrome: a single-center pilot randomized trial. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(2), 283–290. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1443-4>
- Sinha, A., Saha, A., Kumar, M., Sharma, S., Afzal, K., Mehta, A., Kalaivani, M., Hari, P., & Bagga, A. (2015). Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney International*, 87(1), 217–224. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.240>
- Teeninga, N., Kist-van Holthe, J. E., van Rijswijk, N., de Mos, N. I., Hop, W. C. J., Wetzels, J. F. M., van der Heijden, A. J., & Nauta, J. (2013). Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(1), 149–159. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070646>
- Tse, K. C., Lam, M. F., Yip, P. S., Li, F. K., Choy, B. Y., Lai, K. N., & Chan, T. M. (2003). Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: Steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(7), 1316–1320. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg134>
- Uldall, P. R., Feest, T. G., Morley, A. R., Tomlinson, B. E., & Kerr, D. N. S. (1972). CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN ADULTS WITH MINIMAL-CHANGE NEPHROTIC SYNDROME. *The Lancet*, 299(7763), 1250–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)90978-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90978-6)
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., & Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(2), 332–345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>
- Waldman, M., Crew, R. J., Valeri, A., Busch, J., Stokes, B., Markowitz, G., D'Agati, V., & Appel, G. (2007). Adult minimal-change disease: Clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(3), 445–453. <https://doi.org/10.2215/CJN.03531006>
- World Health Organization. (2021). *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children)*.
- YEUNG, C. K., WONG, K. L., & NG, W. L. (1983). Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 13(4), 349–351. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1983.tb04479.x>
- Yoshikawa, N., Nakanishi, K., Sako, M., Oba, M. S., Mori, R., Ota, E., Ishikura, K., Hataya, H., Honda, M., Ito, S., Shima, Y., Kaito, H., Nozu, K., Nakamura, H., Igarashi, T., Ohashi, Y., & Iijima, K. (2015). A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney International*, 87(1), 225–232. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.260>

Capitolul 6: Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) la adulți

Acest capitol face recomandări de tratament pentru pacienții adulți care prezintă proteinurie și leziuni histologice de glomeruloscleroză focală și segmentară (GSFS).

Definiții

Nomenclatura utilizată pentru clasificarea GSFS a fost inconsecventă și confuză, în parte pentru că patternul histologic de leziune a fost considerat ca boală distinctă. De asemenea, clasificarea tradițională a GSFS nu reflectă aspecte practice legate de prezentarea clinică, de diagnostic și de tratament la pacienți cu leziuni de GSFS la biopsia renală. De aceea Grupul de lucru a propus modificări în nomenclatura GSFS pentru a îmbunătăți utilitatea clinică și pentru a aduce clarificări cu privire la fiziopatologie. [Figura 49](#) oferă o privire de ansamblu asupra clasificării propuse a GSFS, iar [Figura 52](#) enumeră cauze secundare ale leziunilor de GSFS la biopsia renală.

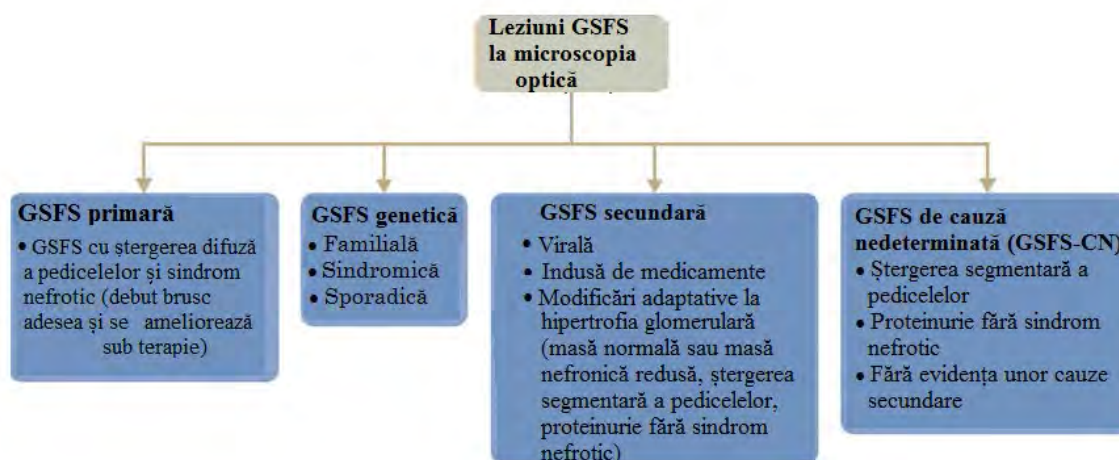


Figura 49: Clasificarea propusă a GSFS. GSFS, glomeruloscleroza focală și segmentară.

GSFS primară

Termenii GSFS „primar” și „idiopatic” au fost folosiți interschimbabil, conducând la o mare confuzie în nomenclatura GSFS. Grupul de lucru sugerează eliminarea utilizării termenului „idiopatic” pentru a descrie orice tip de GSFS și susține următoarele definiții pentru GSFS în viitor. Definim GSFS primară ca un sindrom clinico-patologic în care microscopia optică a biopsiei renale demonstrează leziuni GSFS, microscopia electronică demonstrează ștergerea difuză a pedicelelor și clinic pacienții prezintă SN. SN este definit ca proteinurie > 3,5 g/zi plus hipoalbuminemie (<30 g/l), însoțită adesea, dar nu neapărat de dislipidemie și edeme. Când luăm în considerare un diagnostic de GSFS primară, nu ar trebui să existe cauze identificabile ale GSFS. Deși clinico-patologic sindromul GSFS primar a fost atribuit unui factor de permeabilitate circulant, acest factor nu a fost încă identificat. În prezent, singura formă de GSFS care poate fi rezonabil atribuit unui factor de permeabilitate circulant este GSFS care reapare rapid după un transplant renal și poate fi cu succes tratată prin plasmafereză care elimină factorul respectiv.

GSFS poate apărea și în absența unei cauze genetice sau altei cauze secundare, în absența SN, și fără ștergerea difuză a pedicelelor în microscopie electronică la biopsia renală. Această formă de GSFS este diferită de GSFS primară pe baza manifestărilor clinice și histologice. Noi propunem denumirea acestei boli GSFS -CN (de cauză nedeterminată). Este posibil ca pacienții cu GSFS-CN să aibă forme secundare sau genetice de GSFS care nu au fost încă elucidate.

GSFS secundară

Când o leziune GSFS, cu sau fără prezența ștergerii difuze a pedicelelor, se găsește în cadrul unui proces fiziopatologic despre care se știe că produce GSFS, ne referim la aceasta ca GSFS secundară. Etiologiile cunoscute/prezumptive ale GSFS secundare sunt enumerate în [Figura 52](#).

Formele genetice ale GSFS

Leziunile GSFS se pot dezvolta la pacienții care au mutații în proteinele podocitare sau ale membranei bazale glomerulare. Căutarea unei cauze genetice nu se face de rutină la adulții cu GSFS. (Secțiunea 6.1.2. Testarea genetică), dar ar trebui luată în considerare de la caz la caz. De exemplu, pacienții cu forme genetice de GSFS sunt adesea tineri, au antecedente familiale de boală renală, pot avea caracteristici sindromice

și sunt în general rezistenți la tratamentul imunosupresor. Dacă o cauză genetică de GSFS este decelată, am clasifica această GSFS ca genetică (Figura 52).

Remisiune, recidivă, rezistență și dependență

Nu există un consens în ceea ce privește definiția remisiunii, rezistenței sau recidivei la adulții cu GSFS. Grupul de lucru crede că armonizarea acestor definiții pentru GSFS și GLM la adulți va simplifica comparațiile epidemiologice și unificarea abordărilor de tratament pentru adulți cu SN idiopatic.

Definiții sugerate pentru remisiune, recidivă, rezistența la tratament și dependența de tratament sunt enumerate în Figura 50.

Remisiune completă
Scăderea proteinuriei <0,3g/zi sau RPC<300mg/g (sau<30mg/mmol), creatinina serică cu valori stabile și albumină serică>3,5g/dl (sau 35g/L)
Remisiune parțială
Scăderea proteinuriei la 0,3-3,5g/zi sau RPC 300-3500 mg/g (sau 30-350 mg/mmol) și o scădere cu >50% față de nivelul bazal
Recădere
Proteinurie > 3,5 g/zi sau RPC>3500mg/g (sau 350mg/mmol) după ce s-a obținut remisiunea completă sau creșterea proteinuriei cu >50% în timpul remisiunii parțiale
GSFS cortico-rezistentă
Persistența proteinuriei > 3,5 g/zi sau RPC>3500mg/g (sau 350 mg/mmol) combinată cu o reducere de <50% față de nivelul bazal în ciuda administrării de prednison 1 mg/kg/zi sau 2 mg/kg la 2 zile pentru cel puțin 16 săptămâni
GSFS cortico-dependentă
Recădere care apare în timpul sau în 2 săptămâni după terminarea terapiei cu glucocorticoizi
GSFS ICN-rezistentă
Persistența proteinuriei >3,5 g/zi sau RPC >3500 mg/g (sau 350 mg/mmol) cu o scădere de <50% din nivelul bazal în ciuda tratamentului cu ciclosporină cu T0 100-175 ng/ml (83-146 nmol/L) sau tacrolimus cu T0 5-10 ng/ml (6-12 nmol/L) timp de 4-6 luni
GSFS ICN-dependentă
Recădere care are loc în timpul sau în decurs de 2 săptămâni de la finalizarea tratamentului cu ciclosporină sau tacrolimus cu durată de >12 luni

Figura 50: Definiția remisiunii, recidivei, rezistenței și dependenței pentru GSFS. ICN, inhibitori de calcineurine; GSFS, glomeruloscleroza focală și segmentară; RPC, raport proteină-creatinină.

6.1. Diagnostic

6.1.1 Diferențierea între GSFS primară și secundară

Abordare clinică 6.1.1.1: Adulți cu GSFS care nu au sindrom nefrotic trebuie evaluați pentru o cauză secundară (Figura 51; Figura 52).

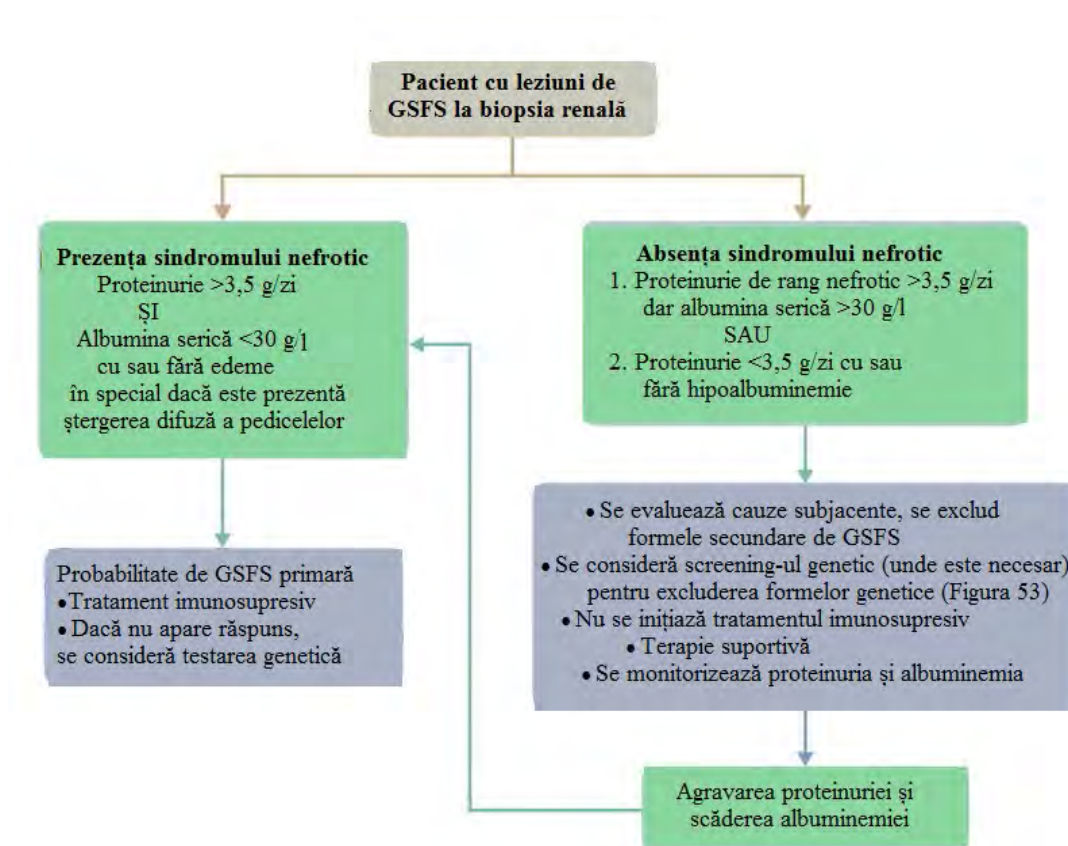


Figura 51: Evaluarea unui pacient cu leziune GSFS pe biopsia renală și nicio dovadă a unei alte patologii glomerulare. GSFS, glomeruloscleroza focală și segmentară.

Secundară alterării celulelor epiteliale glomerulare	
Infecții virale	HIV(dovedit) CMV(probabil) Parvovirus B19,EBV,HCV(possibil) Sindrom hemofagocitic (possibil) SARS-COV-2 (cu genotipul de risc APOL1)
Induse de medicamente	Terapie antivirală cu acțiune directă Inhibitori mTOR, ICN Antracicline Heroină Litiu Interferon Steroizi anabolici AINS
Secundară modificărilor adaptative la hipertensiunea glomerulară	
Reducerea numărului nefronilor	Nefropatia de reflux Displazie de rinichi Oligomeganefronie Siclemie GSFS asociată vârstei
Număr normal de nefroni	Glomerulopatie asociată obezității Boli glomerulare primare Condiții sistemice, ex. nefropatia diabetică, nefropatia hipertensivă

Figura 52: Cauzele GSFS secundare. APOL1, apolipoproteină L1; CMV, citomegalovirus; ICN, inhibitor de calcineurină; EBV, virusul Epstein-Barr; GSFS, glomeruloscleroza segmentară și focală; HCV, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane; mTOR, *ținta rapamicinei la mamifere*; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; SARS-CoV-2, sindrom respirator acut sever la coronavirus 2.

O clasificare histopatologică propusă a GSFS a sugerat o distincție între diferitele variante de GSFS pe baza leziunilor din biopsia renală. (V. D. D'Agati et al., 2004) Deși apariția anumitor variante poate sugera o formă secundară de GSFS, valoarea predictivă a clasificării histopatologice în diferențierea între FSGS primară și secundară a fost inconsecventă. (D'Agati et al., 2013; Deegens et al., 2007; Thomas et al., 2006) În plus, nicio caracteristică histopatologică nu este patognomonică pentru GSFS primară. În consecință, deși ștergerea difuză a pedicelelor la microscopia electronică apare de obicei în GSFS primară, variabilitatea procentului de suprafața glomerulară afectată de ștergerea pedicelelor în formele secundare de FSGS sugerează că această modificare nu este complet specifică pentru GSFS primară. (V. D'Agati, 1994; Deegens, Dijkman, et al., 2008) La fel, ștergerea difuză a pedicelelor în sine poate să nu reușească a diferenția GSFS primară de formele genetice ale GSFS. Invers, absența ștergerii difuze a pedicelelor nu exclude complet GSFS primară, iar într-o serie, cuantificarea ștergerii pedicelelor a fost sub 30% la unii pacienți GSFS primară. (Ishizuka et al., 2021)

SN apare la aproximativ 54%-100% din pacienții cu GSFS primară. (Chun et al., 2004; Hommos et al., 2017; Praga et al., 1999; Thomas et al., 2006) Incidența variabilă a SN fusese atribuită includerii unor GSFS-CN în unele studii. GSFS primară este de obicei caracterizată printr-un debut brusc al proteinuriei marcate, iar într-o serie, când condițiile asociate cu forme secundare de GSFS au fost excluse, SN a fost găsit la 100% din populația studiului cu GSFS primară. (Hommos et al., 2017) Diagnosticul de GSFS primară, prin urmare, ar trebui revizuit la pacienții care nu au SN la momentul biopsiei renale și ar trebui întreprinsă o evaluare/reevaluare etiologică.

6.1.2 Testare genetică

Abordare clinică 6.1.2.1: Testarea genetică poate fi benefică pentru pacienți selectați cu GSFS care ar trebui să fie îndrumați către centre specializate într- o astfel de expertiză (Figura 53).

Forme genetice de GSFS	
Mutații genetice ale proteinelor podocitare și membranei bazale glomerulare	<ul style="list-style-type: none"> • Familial • Sporadic • Sindromic
Considerații pentru testarea genetică la adulții cu GSFS	
<ul style="list-style-type: none"> • Când este un puternic istoric familial și/sau trăsături clinice sugestive pentru o boală sindromică • Când poate ajuta la diagnostic, în special când datele clinice nu sunt reprezentative pentru un fenotip particular de boală • Limitarea expunerii la terapia cu imunosupresoare, mai ales dacă pacienții par să fie rezistenți la tratament • Determinarea riscului de recidivă pe rinichiul transplantat • Permite evaluarea riscului la candidatul donor de rinichi viu înrudit sau dacă există o suspiciune înaltă de risc APOL1 • Ajută la diagnosticul prenatal 	

Figura 53: Utilitatea testării genetice la pacienții cu GSFS. APOL1, apolipoproteină-L1; GSFS, glomeruloscleroza focală și segmentară.

Studii recente au raportat variante genetice patogene sau variante probabil patogene la pacienții cu GSFS familială sau la pacienții care sunt refractari la terapia cu glucocorticoizi. (De Vriese et al., 2018) Cu toate acestea, rolul exact al testării genetice în gestionarea GSFS la adulți este incert, deoarece examinarea nu este ușor accesibilă în multe regiuni și nici expertiza în interpretarea rezultatele testelor genetice nu este disponibilă pe scară largă. Deși testarea genetică are șanse mai mari de rezultate pozitive la pacienții cu boală cu debut congenital sau infantil, unde o cauză genetică a fost detectată la 100% și respectiv, 57% la pacienți dintr-un studiu, (Santín et al., 2011) probabilitatea de boală genetică este redusă semnificativ la pacienții a căror boală debutează după prima copilărie.

Prin urmare, nu există date clare care să susțină utilizarea de rutină a testării genetice la toți adulții cu GSFS. Pacienți selectați, cum ar fi cei cu boală renală familială și/sau cu caracteristici sindromice, pot fi trimiși în centre specializate pentru evaluare suplimentară dacă se consideră că testarea genetică are potențiale beneficii (Figura 53). (Brown et al., 2014)

Majoritatea adulților cu GSFS primară răspund la imunosupresie, rezistența la tratament este o caracteristică comună în formele genetice ale GSFS, în special, rezistența la terapia cu glucocorticoizi este constatată în toate formele genetice de GSFS. (De Vriese et al., 2018) Prin urmare, se decelează formele genetice de GSFS, cu un randament superior atunci când se ia în considerare testarea genetică la indivizi care prezintă un răspuns slab la agenți imunosupresori. Mai mult, după descoperirea variantelor genetice din acest grup, ar trebui discutată oportunitatea întreruperii tratamentului imunosupresiv.

În plus, se știa că GSFS primară recidivează frecvent după transplantul renal, într-un studiu 32% pacienți având recidivă după o mediană de timp de 1,5 luni posttransplant cu prognostic negativ pentru transplant. (Uffing et al., 2020) În schimb, este larg acceptat faptul că rata de recidivă a GSFS după transplant este semnificativ scăzută în formele genetice de boală, unele studii raportând 0 indivizi cu recidivă după transplant. (Felldin et al., 1998; Jungraithmayr et al., 2011) Prin urmare, testarea genetică la adulții cu GSFS pentru care este planificat un transplant renal poate oferi informații prognostice asupra rezultatelor transplantului.

Mai mult decât atât, testarea genetică la donatorii vii înrudiți este importantă pentru a consilia asupra riscului de dezvoltare ulterioară a bolii renale după transplant, în special la indivizii care au variante de risc genetic, dar sunt asimptomatici la momentul evaluării. La indivizii de descendență africană recentă, s-a constatat că prezența variantelor de risc genetic APOL1 pot fi asociate cu șanse crescute de a dezvolta GSFS. În plus, s-a demonstrat că rinichiul donat de o persoană cu risc genetic APOL1 este afectat mai frecvent decât rinichiul donat de o persoană fără risc genetic APOL1, dar nu s-a demonstrat că genotipul APOL1 al primitorului are corelație cu supraviețuirea alogrefei. (Friedman & Pollak, 2021) Prin urmare, la donatori cu risc crescut pentru variantele de risc APOL1, testarea genetică pentru mutațiile APOL1 poate oferi informații atât pentru riscul de boală la donator cât și pentru riscul de boală pe alogrefă la receptor.

6.2 Tratament

6.2.1 Managementul GSFS-CN și GSFS secundară

Abordare clinică 6.2.1.1: Imunosupresia nu ar trebui să fie utilizată la adulții cu GSFS de cauză nedeterminată (GSFS-CN), sau la cei cu GSFS secundară.

Pacienții adulți cu GSFS ar trebui să primească tratamentul de susținere necesar conform recomandărilor pentru toți pacienții cu proteinurie persistentă (Capitolul 1), inclusiv utilizarea blocadei SRAA, control optim al TA și restricție de sare.

Pacienții care au GSFS secundară din cauza unei boli subiacente ar trebui gestionați după cum este necesar pentru condiția medicală primară. Nu există dovezi sau raționament a priori care justifică utilizarea glucocorticoizilor sau a altor medicamente imunosupresoare în această populație și potențialul prejudiciu al unui astfel de tratament este clar. (Deegens, Steenbergen, et al., 2008)

O necunoscută în management apare atunci când un pacient se prezintă cu proteinurie nefrotică fără SN și GSFS-CN. (De Vriese et al., 2018) Literatura de specialitate este limitată în orientarea managementului pentru acest grup de pacienți. Grupul de lucru sugerează ca acești pacienți să primească tratament de susținere, așa cum este menționat mai sus, să fie monitorizați pentru dezvoltarea SN și să fie luată în considerare o repetare a biopsiei renale dacă există o modificare a stării lor clinice. Prognosticul renal al GSFS se corelează cu magnitudinea și persistența proteinuriei. Studiile au demonstrat că pacienții cu proteinurie non-nefrotică au avut rata de supraviețuire la 10 ani a rinichilor >90% fără tratament imunosupresiv. (Beaufils et al., 1978; Cameron et al., 1978; Korbet et al., 1994; Rydel et al., 1995; Velosa et al., 1983) În plus, reducerea proteinuriei de rang nefrotic la niveluri non-nefrotice la pacienții cu GSFS primară a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă în supraviețuirea renală (80% vs. 40%), comparativ cu cei cu SN persistent. (Trojanov et al., 2005b) Aceste date sugerează că rezultatele renale ale pacienților fără SN rămân favorabile și nu justifică supunerea pacienților la riscurile tratamentului cu glucocorticoizi.

6.2.2 Tratamentul inițial al GSFS primară

Recomandarea 6.2.2.1: Se recomandă glucocorticoizii orali în doză mare ca primă linie de tratament imunosupresor pentru GSFS primară (1D).

Această recomandare acordă o însemnătate relativ mare unor dovezi de calitate redusă care arată că utilizarea glucocorticoizilor poate realiza remisiunea proteinuriei la pacienții adulți cu GSFS primară, faptului că în absența remisiei proteinuriei crește riscul de BCR progresivă, precum și morbidității și mortalității ridicate asociate cu insuficiența renală și o însemnătate relativ mai mică a efectelor adverse ale glucocorticoizilor în doze mari.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Probabilitatea reală de remisiune spontană la pacienții cu GSFS primară și SN nu este cunoscută, deoarece mulți astfel de pacienți sunt tratați cu imunosupresie. Cu toate acestea, este general acceptat că ratele de remisie spontană sunt >20%. (D. Cattran & Rao, 1998; Korbet, 2012) Într-adevăr, pacienții cu SN au un prognostic renal mai prost decât pacienții non-nefrotici, cu rate de supraviețuire renală la 10 ani de 57% comparativ cu 92% la cei cu grade mai mici de proteinurie. (Rydel et al., 1995) În consecință, multe studii observaționale au demonstrat că remisia proteinuriei indusă de terapie este asociată cu rate favorabile de supraviețuire renală (Banfi et al., 1991; D. Cattran & Rao, 1998; Rydel et al., 1995; Trojanov et al., 2005b) în timp ce pacienții cu proteinurie nefrotică persistentă au mai multe șanse de pierdere a funcției renale. (Rydel et al., 1995)

Multe studii la adulți cu GSFS primară sugerează că tratamentul cu glucocorticoizi crește probabilitatea de remisiune. (Goumenos et al., 2006; Pei et al., 1987; SCHWARTZ et al., 1999; Trojanov et al., 2005b); datele de la copii sunt similare. Prin urmare, în ciuda riscurilor inerente ale utilizării glucocorticoizilor, Grupul de lucru a apreciat că eficacitatea aparentă a acestui tratament și riscul de insuficiență renală asociat persistenței proteinuriei, justifică recomandarea de prednison ca tratament de primă linie la pacienții adulți cu GSFS primară.

Calitatea dovezilor. O căutare în Registrul Renal și de Transplant Cochrane nu a identificat nici un TRC care să fi evaluat utilizarea de glucocorticoizi în doze mari la pacienții adulți cu GSFS și SN primare. Calitatea dovezilor este foarte scăzută, evidențele care stau la baza acestei recomandări sunt extrase din studii observaționale din populația adultă. Beneficiile utilizării glucocorticoizilor sunt extrapolate de asemenea din studii pediatrice în care TRC au demonstrat eficacitatea tratamentului cu glucocorticoizi la copii cu SN, dintre care unii au avut GSFS primară.

Valori și preferințe.

Beneficiile potențiale ale tratamentului cu glucocorticoizi (inclusiv reducerea morbidității determinate de SN precum și un risc mai scăzut de pierdere progresivă a funcției renale) au fost considerate a fi extrem de importante pentru pacienți. Grupul de lucru a considerat, de asemenea, că riscurile după tratamentul prelungit cu glucocorticoizi în doze mari, inclusiv complicațiile metabolice, creșterea riscului de infecții și efectele asupra sănătății osoase, ar fi importante pentru pacienți. Grupul de lucru a considerat că cei mai potriviți din punct de vedere clinic și bine informați pacienții ar alege să primească glucocorticoizi ca tratament inițial pentru GSFS primară cu SN, comparativ cu un alt tratament sau cu niciun tratament. Unii pacienți care prezintă un risc crescut de evenimente adverse după glucocorticoizi, sau care acordă o mare importanță evitării unor astfel de evenimente adverse pot alege să renunțe la un trial cu glucocorticoizi ca terapie inițială în favoarea imunosupresiei

alternative. În opinia Grupului de lucru, puțini pacienți bine informați ar alege să nu fie tratați cu imunosupresoare pentru GSFS primară.

Utilizarea resurselor și costuri. Glucocorticoizii sunt printre cele mai ieftine medicamente disponibile și nu necesită monitorizare a nivelurilor serice. În regiunile cu resurse limitate, aceasta clasă de medicamente este accesibilă și poate fi singurul medicament disponibil.

Observații pentru implementare. Efectele adverse ale glucocorticoizilor pot fi mai mari la anumite subgrupe de pacienți, inclusiv la cei cu obezitate și la cei cu diabet, osteoporoză sau tulburări psihice. Efectele adverse ale dozelor mari și prelungite de glucocorticoizi ar trebui discutate cu acești pacienți și ar intra în discuție terapia cu ICN ca terapie imunosupresoare alternativă (Abordare clinică 6.2.2.4).

Motivație

Această recomandare acordă o mare însemnătate unor dovezi de calitate redusă privind utilizarea glucocorticoizilor pentru a obține remisiunea proteinuriei la pacienții adulți cu GSFS primară care au SN, cu reducerea consecutivă a morbidității derivate din SN și a riscului de insuficiență renală. Recomandarea acordă o însemnătate mai mică efectelor adverse asociate cu utilizarea glucocorticoizilor. Recomandarea este puternică pentru că, având în vedere morbiditatea semnificativă din SN și riscurile crescute de pierdere progresivă a funcției renale la cei cu proteinurie persistentă, Grupul de lucru a considerat că majoritatea pacienților ar alege glucocorticoizii ca tratament inițial pentru GSFS primară. Mai mult, datorită costului redus, disponibilității pe scară largă și familiarității medicului cu glucocorticoizii, majoritatea medicilor ar fi dispuși să ia în considerare acest tratament drept terapi inițială la majoritatea pacienților fără contraindicații clinice la glucocorticoizi.

Abordare clinică 6.2.2.1: Schema de dozaj recomandată pentru glucocorticoizi în tratamentul inițial al GSFS primară este prezentată în [Figura 54](#) de mai jos.

Tratament	Doză și durată
Glucocorticoizi	Doza inițială : <ul style="list-style-type: none"> • Terapia cu doză mare de glucocorticoizi cu prednison în doză unică zilnică de 1 mg/kg (maximum 80 mg)/zi sau 2 mg/kg (maximum 120 mg) tot a doua zi
	Durata tratamentului cu doză mare de glucocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> • Se continuă terapia cu doză mare de glucocorticoizi pentru cel puțin 4 săptămâni și până când se atinge remisiunea completă, sau pentru un maxim de 16 săptămâni, care apare mai repede • Pacienții care au șanse mari să remită, vor prezenta un grad de scădere al proteinuriei înainte de 16 săptămâni de tratament cu doză mare de glucocorticoizi • Se poate să nu fie necesară continuarea tratamentului cu doză mare de glucocorticoizi până la 16 săptămâni dacă proteinuria persistă și nu remite în special la pacienții care prezintă efecte adverse
	Scăderea dozei de glucocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> • În cazul în care remisiunea se obține rapid, se continuă tratamentul cu glucocorticoizi în doză mare pentru încă 2 săptămâni sau până la dispariția proteinuriei, în funcție de care are durată mai mare. Doza de prednison se reduce cu 5 mg/zi la 1-2 săptămâni până se ajunge la o durată totală de 6 luni • Dacă se obține remisiunea în 8-12 săptămâni de tratament cu glucocorticoizi, este indicat să se continue tratamentul până la 16 săptămâni pentru a se evalua dacă mai poate scădea nivelul proteinuriei sau se poate obține remisiunea completă. După aceasta, doza de prednison se reduce cu 5mg/zi la 1-2 săptămâni până se ajunge la o durată totală de 6 luni • Dacă pacientul se dovedește a fi cortico-rezistent sau dezvoltă toxicitate semnificativă, doza de glucocorticoizi ar trebui redusă rapid în funcție de toleranță, iar terapiile imunosupresoare alternative precum ICN ar trebui luate în considerare
Inhibitori de calcineurine	Doza inițială: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporină 3-5 mg/kg/zi împărțită în 2 doze SAU tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/zi împărțită în 2 doze • Nivelul țintă T0 poate fi măsurat pentru a reduce riscul de nefrotoxicitate • Nivelul țintă T0 al ciclosporinei: 100-175 ng/ml (83-146 nmoli/L) • Nivelul țintă T0 al tacrolimusului: 5-10 ng/ml (6-12 nmoli/L)
	Durata tratamentului pentru stabilirea eficienței terapiei cu ICN: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina sau tacrolimusul ar trebui continuate în doze care ating nivelul seric țintă T0 pentru cel puțin 4-6 luni, înainte ca să intre în discuție rezistența pacientului la anticalcineurine
	Durata totală a tratamentului cu ICN <ul style="list-style-type: none"> • La pacienții cu remisie parțială sau completă, ciclosporina sau tacrolimusul ar trebui continuate la doze care ating nivelul seric țintă T0 pentru cel puțin 12 luni pentru a reduce riscul de recădere • Doza de ciclosporină sau tacrolimus poate fi redusă încet în decursul a 6-12 luni după toleranță

Figura 54: Tratamentul inițial al GSFS primară. *ICN, deși este adesea folosit de două ori pe zi, poate fi dozat o dată pe zi, în funcție de formulările individuale. Nivelurile serice ale ICN nu oferă informații despre nivelurile intracelulare. Intervalele țintă pentru ICN s-au bazat pe literatura pentru transplant. Grupul de lucru KDIGO recunoaște că țintele pentru bolile glomerulare nu sunt cunoscute. Majoritatea clinicienilor verifică nivelurile ICN pentru verificarea aderenței și evitarea toxicității. În prezent, cel mai rezonabil mod de stabilirea dozei unui ICN poate fi titrarea individuală la pacient pentru obținerea efectului dorit asupra proteinuriei, urmărind la creșterea dozei ICN, valoarea creatininei serice și reducând doza în cazul în care creatinina serică crește peste 30% din valoarea inițială. Dacă nivelul creatininei serice nu scade după reducerea dozei, ICN ar trebui să fie întrerupt. ICN, inhibitori de calcineurine; GSFS, glomeruloscleroza focală și segmentară

Figura 54 sugerează doza inițială de glucocorticoizi în tratamentul pacienților adulți cu GSFS primară. Doza inițială mare de 1 mg/kg de predniso(lo)n se extrapolează în principal din TRC la copii și a fost utilizată în multe studii observaționale la adulți. Datorită potențialelor efecte toxice ale terapiei zilnice cu glucocorticoizi în doze mari, un studiu observațional a evaluat utilizarea dozei de glucocorticoizi în zile alternative la pacienții vârstnici cu GSFS (tipuri multiple) și a găsit rate complete de remisie la aproximativ 44% după 3-5 luni de tratament, (Nagai et al., 1994) comparabil cu ratele raportate în studii folosind doze de predniso(lo)n la 1 mg/kg/zi. (Pei et al., 1987; Troyanov et al., 2005a)

Abordare clinică 6.2.2.2: Dozele inițiale mari de glucocorticoizi trebuie continuate până la remisiunea completă, sau conform toleranței pacienților până la maximum 16 săptămâni, oricare este mai devreme.

În tratamentul GSFS primare, glucocorticoizii ar trebui să fie utilizați până când apare remisiunea și apoi se reduc. Pentru a evita creșterea excesivă a riscului de recidivă după remisiunea rapidă, o durată minimă recomandată de tratament este necesară. Dimpotrivă, deoarece tratamentul mai lung poate să nu crească și mai mult probabilitatea de remisie (sau reduce riscul de recidivă), o durată maximă recomandată de tratament este necesară pentru a reduce riscul de expunere la glucocorticoizi fără beneficii suplimentare.

Studiile mai vechi au sugerat că GSFS primară este rezistentă la steroizi și are prognostic negativ. (Beaufils et al., 1978; Cameron et al., 1978; Jenis et al., 1974; Korbet et al., 1994; LIM, 1974; NEWMAN et al., 1976)

Cu toate acestea, studiile observaționale ulterioare au demonstrat că răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi ar putea fi îmbunătățit cu o doză inițială mai mare și o durată mai lungă de tratament. (Banfi et al., 1991; D. Cattran & Rao, 1998; Korbet et al., 1994; Ponticelli et al., 1999; Rydel et al., 1995) Durata optimă a dozei mari de glucocorticoizi în GSFS primară la adult nu a fost stabilită și nici durata tratamentului înainte de a eticheta o GSFS ca rezistentă la steroizi. Totuși, este puțin probabil ca pacienții să tolereze tratamentul pe termen nedefinit cu doze mari de prednison.

Studiile observaționale la pacienții adulți cu GLM au demonstrat că utilizarea dozei mari de glucocorticoizi spre 16 săptămâni a dus la o creștere a ratei remisiunii de 10%–25%. (Fujimoto et al., 1991; Korbet et al., 1988; Mak et al., 1996; Nakayama et al., 2002; Nolasco et al., 1986) GSFS primară este mai puțin responsabilă decât GLM; astfel, un beneficiu terapeutic suplimentar peste 16 săptămâni este puțin probabil. Definirea unei durate maxime de tratament cu doze mari de prednison, de 16 săptămâni evită etichetarea prematură a eșecului tratamentului și tratamentul inutil cu agenți imunosupresivi de linia a doua, care sunt în general mai scumpi.

Pe baza dovezilor disponibile, nu este sigur dacă efectele secundare aferente celor 16 săptămâni de tratament cu glucocorticoizi, sunt mai semnificative decât cele după cure mai scurte de cortizon și dacă efectele secundare depășesc beneficiile în GSFS primară, întrucât studiile au fost inconsecvente în raportarea evenimentelor adverse.

Prin urmare, în opinia Grupului de lucru, durata maximă a tratamentului cu doze mari de glucocorticoizi ar trebui să fie de 16 săptămâni datorită scăderii beneficiilor și creșterii toxicității asociate unor cure mai lungi de tratament. De notat, pacienții care sunt susceptibili să răspundă la terapie demonstrează în general un anumit grad de reducere a proteinuriei înainte de 16 săptămâni, adesea în decurs de 4-8 săptămâni de la inițierea tratamentului. (D. Cattran & Rao, 1998; Ponticelli et al., 1999; Rydel et al., 1995) Dacă proteinuria rămâne persistentă și nu există semne de reducere, mai ales dacă pacientul are reacții adverse la glucocorticoizi, terapia cu prednison în doze mari trebuie oprită înainte de 16 săptămâni, iar tratamentul alternativ ar trebui luat în considerare.

Abordare clinică 6.2.2.3: Adulții cu GSFS primară care răspund la tratamentul cu glucocorticoizi ar trebui să primească glucocorticoizi timp de ≥6 luni.

Durata optimă a terapiei cu glucocorticoizi nu este cunoscută. Durata tratamentului a variat de la 4 la 24 luni în diverse studii, cu raportări ale ratelor remisiilor complete și parțiale de 28%–74% și, respectiv, 0%–50%. (Banfi et al., 1991; D. Cattran & Rao, 1998; Korbet et al., 1994; Rydel et al., 1995) Un studiu a constatat că pacienții care primesc glucocorticoizi pentru >16 săptămâni au avut o valoare mult mai mare a ratei de remisie, de 61% față de 15% la cei cu a durată tratamentului <16 săptămâni. (Ponticelli et al., 1999) În mod similar, un alt studiu a demonstrat că pacienții care au răspuns la glucocorticoizi au avut o medie a duratei tratamentului semnificativ mai lungă de 5,7 luni. (Rydel et al., 1995) Invers, un alt studiu a constatat că dacă un pacient nu a răspuns la glucocorticoizi în 6 luni, tratamentul peste această durată nu a fost benefic. (D. Cattran & Rao, 1998) Luând în considerare riscul semnificativ de toxicitate asociat cu tratamentul prelungit cu glucocorticoizi, se propune o durată totală de tratament de 6 luni. Figura 54 de asemenea, subliniază o recomandare pentru reducerea glucocorticoizilor la adulții cu GSFS primară.

Abordare clinică 6.2.2.4: La adulți cu contraindicații relative sau intoleranță la glucocorticoizi, imunosupresia alternativă cu ICN ar trebui considerată drept terapia inițială la pacienții cu GSFS primară (Figura 54).

Este posibil ca adulții să nu tolereze bine glucocorticoizii în doze mari prelungite, iar dată fiind istoria naturală prelungită a GSFS primară, efectele secundare ale glucocorticoizilor pot fi inacceptabile la unii pacienți. (Costello et al., 2017) În plus, pacienții care sunt obezi, au diabet necontrolat, afecțiuni psihiatrice sau osteoporoză severă pot fi considerați a avea o contraindicație relativă la glucocorticoizii. În mod ideal, ar fi de luat în considerare la astfel de pacienți un tratament alternativ la glucocorticoizi. Nu există, totuși, TRC care au examinat agenți imunosupresori alternativi ca terapie de primă linie în tratamentul adulților cu GSFS primară.

Cu toate acestea, studiile observaționale sugerează că ICN pot fi utilizați pentru a reduce expunerea generală sau chiar pentru a evita necesitatea terapiei cu glucocorticoizi. Într-un review retrospectiv a 51 pacienți adulți cu GSFS primară s-au utilizat doze mai mici de prednisolon în combinație fie cu ciclosporină, fie cu azatioprină la pacienții cu obezitate, diabet borderline sau boală osoasă. (Mishra et al., 2010) Combinația de prednisolon în doza mică și azatioprină sau ciclosporină au dus la rate mai mari de remisiune completă și parțială de 80% și 85,7%, respectiv, comparativ cu doza mare de prednisolon în monoterapie (62,5%). În plus, un mic studiu observațional a demonstrat că monoterapia cu tacrolimus determină remisia parțială la toți cei 6 pacienți după $6,5 \pm 5,9$ luni, evitând complet utilizarea glucocorticoizilor. (Duncan et al., 2004) În plus, rezultatele favorabile ale utilizării ICN în managementul GSFS primare rezistente la steroizi oferă un suport suplimentar pentru utilizarea ICN ca opțiune de tratament inițial.

Figura 54 prezintă o schemă de tratament recomandată pentru utilizarea ICN ca terapie alternativă de primă linie pentru adulții cu GSFS primară. Alte studii observaționale privind ICN ca terapie de primă linie pentru GSFS primară recomandă doze inițiale de ciclosporină de 3 mg/kg/zi, fără monitorizarea nivelurilor serice terapeutice pentru o durată medie de 25 luni, (Goumenos et al., 2006) sau tacrolimus la 4 mg/zi cu un nivel țintă T0 de 4–7 ng/ml (5–9 nmol/l) pentru o durată medie de 13.6 ± 11.8 luni. (Duncan et al., 2004)

6.3 Situații speciale

6.3.1 GSFS primară rezistentă la steroizi

Recomandarea 6.3.1.1: Pentru adulții cu GSFS primară cu rezistență la steroizi, se recomandă mai degrabă ciclosporină sau tacrolimus administrat timp de ≥ 6 luni decât continuarea cu glucocorticoizi în monoterapie sau absența tratamentului (IC).

Această recomandare acordă o însemnătate mai mare rolului obținerii remisiei proteinuriei în reducerea riscului de insuficiență renală și în reducerea riscului excesiv asociat cu utilizarea continuă a glucocorticoizilor la pacienții care nu răspund la terapia cu prednison. Această recomandare acordă o însemnătate mai mică costului și riscurilor de nefrotoxicitate la ciclosporină sau tacrolimus, precum și necesității monitorizării nivelurilor serice de medicamente la pacienții tratați cu acești agenți.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Multe studii observaționale au arătat că reducerea proteinuriei și atingerea remisiei sunt asociate cu rezultate renale bune (Chun et al., 2004; Korbet et al., 1994; SCHWARTZ et al., 1999; Troyanov et al., 2005b) și rezistența la glucocorticoizi este puternic asociată cu riscul de insuficiență renală la pacienții adulți cu GSFS primară. (Korbet et al., 1994; SCHWARTZ et al., 1999) La pacienții la care nu se atinge remisia, supraviețuirea renală a fost raportată la 5 și 10 ani de 60%–90% și, respectiv, 25%–56%. (Beaufils et al., 1978; Cameron et al., 1978; Korbet et al., 1994; Velosa et al., 1975) Efectele secundare asociate terapiei continue cu glucocorticoizi în doze mari la pacienții care nu sunt susceptibili de a răspunde, prognosticul renal negativ la cei cu proteinurie persistentă rezistentă la steroizi, mandatează strategiile de imunosupresie alternativă pentru obținerea remisiei. ICN, ciclosporina și tacrolimusul, sunt 2 astfel de alternative.

Eficacitatea ciclosporinei a fost evaluată în 2 mici studii randomizate la pacienții adulți cu GSFS prezumtivă primară rezistentă la steroizi. Într-un studiu, ciclosporina a fost utilizată ca monoterapie timp de 6 luni și comparată cu terapia suportivă atât la pacienții adulți, cât și la copiii cu SN rezistent la steroizi, inclusiv GLM și GSFS primară. (Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993) Al doilea TRC a inclus doar pacienți adulți cu GSFS primară rezistentă la steroizi și a comparat un tratament de 26 de săptămâni cu ciclosporină cu placebo. (D. C. Cattran et al., 1999) Toți pacienții au primit prednison în doză mică. Remisia în cele 2 studii a fost atinsă la 60% și respectiv 70% din populația studiată sub ciclosporină.

Nu există TRC care să evalueze tacrolimusul în situații similare. Cu toate acestea, studiile necontrolate sugerează că tacrolimusul poate fi o alternativă la ciclosporină. (Duncan et al., 2004; Ramachandran et al., 2014; Segarra et al., 2002) Un studiu necontrolat a analizat utilizarea tacrolimusului asociat cu glucocorticoizii în doză mică timp de 6 luni la pacienții adulți cu GSFS primară cu rezistență la steroizi și fie rezistență la ciclosporină, fie dependență la ciclosporină. (Segarra et al., 2002) Remisia completă și parțială a apărut în 40%, respectiv 8%, cu un timp mediu până la remisie de aproximativ 3 luni. Scăderea acută reversibilă a RFG a apărut la aproximativ 40% dintre pacienți. Un alt studiu prospectiv a evaluat utilizarea tacrolimusului la pacienții adulți cu GSFS primară și rezistență la steroizi timp de 48 de săptămâni și au găsit faptul că ratele de remisiune s-au îmbunătățit (remisiune completă: 38,6%; remisiune parțială: 13,6%) cu un timp mediu până la remisiune de 15,2 săptămâni, iar nefrotoxicitatea acută reversibilă a fost de 15,9%. (Ramachandran et al., 2014) În aprecierea Grupului de lucru, aceste date observaționale limitate, precum și mecanismul similar de acțiune pentru tacrolimus și ciclosporină, sugerează că fie tacrolimusul, fie ciclosporina pot fi utilizate în tratamentul GSFS primară rezistentă la steroizi.

Deoarece pot apărea remisiuni lente după utilizarea ciclosporinei și s-a raportat că durează până la 4-6 luni în anumite studii observaționale, se sugerează că un minim de 6 luni ca durată a tratamentului, trebuie încercat înainte de etichetarea unui pacient ca fiind rezistent la ciclosporină. Grupul de lucru opiniază că o durată minimă de 6 luni este potrivită și pentru tacrolimus. În general tacrolimusul este considerat a fi un imunosupresor mai puternic cu eficacitate la pacienții cu rezistență la ciclosporină sau boală dependentă de ciclosporină, dar nu este probabil să se îmbunătățească rata răspunsului prin depășirea a 6 luni de tratament.

Calitatea dovezilor. Review-urile sistematice au fost efectuate de grupul de lucru pentru a compara ciclosporina (cu sau fără glucocorticoizi) cu terapia suportivă sau tratamentul cu prednison la pacienți adulți cu GSFS primară rezistentă la steroizi (Tabel suplimentar S28 (Braun et al., 2008; Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993); Suplimentar Tabelul S29 (Braun et al., 2008; D. C. Cattran et al., 1999); Tabel suplimentar S30 (Bhaumik SK, 2002; Braun et al., 2008)). Într-un TRC mic (n = 22), tratamentul cu ciclosporină a fost comparat cu terapia suportivă și ciclosporina a fost raportată ca fiind superioară în ceea ce privește efectul pentru dezvoltarea BCR terminale, pentru pierderea >50% a RFG, dublarea CrS, și infecție. Cu toate acestea, dovezile sunt de foarte slabă calitate din cauza limitărilor studiului și a IC foarte largi care indică riscuri și beneficii apreciabile. Au fost prea puțini pacienți care au reușit să obțină remisiune completă; deci concluzia dacă tratamentul cu ciclosporină a făcut diferența pentru remisia completă, nu a putut fi trasă din acest TRC. În plus, populația studiată a fost heterogenă și a inclus atât pacienți adulți, cât și copii cu GLM și GSFS (Tabel suplimentar S28 (Braun et al., 2008; Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993)).

Când ciclosporina cu prednison în doză mică a fost comparată cu tratamentul cu prednison în monoterapie, tratamentul cu ciclosporină a fost asociat cu beneficii mai mari în atingerea remisiei parțiale și cu un risc mai mic de insuficiență renală. Calitatea dovezilor din TRC disponibile este redusă din cauza limitelor studiului și pentru că a existat doar 1 TRC mic (n=49) pentru comparație. (D. C. Cattran et al., 1999) Magnitudinea efectului între cele 2 grupuri cu remisie parțială a fost mare (342 per 1000 de pacienți cu ciclosporină față de 43 la 1000 de pacienți cu prednison în monoterapie). Ca și în review-ul sistematic anterior, și în acest trial au fost prea puțini pacienți care au atins remisia completă; prin urmare, nu s-a putut concluziona din acest TRC dacă tratamentul cu ciclosporină a fost mai eficient pentru remisiunea completă (Tabel suplimentar S29 (Braun et al., 2008; D. C. Cattran et al., 1999)). În mod similar, într-un TRC mic (n = 25), au fost prea puțini pacienți care au obținut remisie completă, pentru a determina dacă ciclosporina plus prednisolon au fost mai eficiente în comparație cu tratamentul cu metilprednisolon în monoterapie (Tabelul suplimentar S30 (Bhaumik SK, 2002; Braun et al., 2008)).

Valori și preferințe. Beneficiile atingerii remisiei bolii și reducerii proteinuriei în atenuarea morbidității asociată cu SN și a riscului de pierdere progresivă a funcției renale, au fost considerate a fi extrem de importante pentru pacienți. Grupul de lucru a apreciat, de asemenea, că efectele adverse ale tratamentului prelungit cu glucocorticoizi ar fi extrem de importante pentru pacienți, chiar dacă un astfel de tratament ar fi dus la beneficii clinice în comparație cu niciun tratament, ceea ce este incert. Grupul de lucru a considerat, de asemenea, că pacienții ar trebui să ia în calcul că riscul de nefrotoxicitate la ciclosporină sau tacrolimus este mai puțin important decât efectele secundare asociate cu terapia prelungită cu glucocorticoizi sau cu riscul mai mare de insuficiență renală fără tratament ICN, mai ales dacă riscul de toxicitate a ICN a fost redus prin monitorizarea atentă a nivelurilor serice și utilizarea celei mai scurte cure posibile de tratament ICN.

Utilizarea resurselor și costurile. Tratamentul cu ciclosporină și tacrolimus implică costuri mult mai mari decât tratamentul cu glucocorticoizi sau absența tratamentului, ambele medicamente fiind semnificativ mai scumpe decât glucocorticoizii și sunt și costuri suplimentare pentru monitorizarea nivelurilor serice de medicamente. În plus, ciclosporina și tacrolimusul, inclusiv formulările generice, pot fi indisponibile și pot să nu fie rambursate de asigurările de sănătate în medii cu resurse reduse. Din păcate, în astfel de situații, opțiunile de tratament sunt limitate, iar medicii vor cântări riscurile de a continua cu tratamentul cu glucocorticoizi împotriva impactului progresiei insuficienței renale la întreruperea tratamentului.

Observații pentru implementare. Nu există comparații directe a ciclosporinei cu tacrolimusul în tratamentul pacienților adulți cu GSFS primară corticorezistentă. Cu toate acestea, un studiu necontrolat a sugerat că există un beneficiu al tratamentului cu tacrolimus la pacienții care nu răspund optim la ciclosporină (Segarra et al., 2002) Preferința pentru oricare dintre ICN este discutată în secțiunea următoare.

Motivație

Această recomandare acordă o însemnătate mai mare obținerii unei remisii a proteinuriei pentru reducerea riscului de insuficiență renală și riscurilor excesive asociate cu continuarea utilizării glucocorticoizilor la pacienții care nu răspund la terapia cu prednison și acordă o însemnătate mai mică costurilor și riscului de nefrotoxicitate la ciclosporină sau tacrolimus. Recomandarea este puternică pentru că, în ciuda absenței beneficiilor dovedite și a potențialului clar de toxicitate, Grupul de lucru a considerat că toți sau aproape toți pacienții cu GSFS primară bine informați ar alege să oprească administrarea tratamentului cu glucocorticoizi dacă sunt corticorezistenți și ar schimba fie cu ciclosporină, fie cu tacrolimus.

6.3.2 Schema de dozare pentru ciclosporină și tacrolimus

Abordare practică 6.3.2.1: Tratamentul GSFS primară rezistent la steroizi: Schema de dozare sugerată pentru ciclosporină și tacrolimus (Figura 55).

Tratament	Doză și durată
Inhibitori de calcineurine	Doza inițială: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporină 3-5 mg/kg/zi împărțită în 2 doze SAU tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/zi împărțită în 2 doze • Nivelul țintă T0 poate fi monitorizat pentru a reduce riscul de nefrotoxicitate • Nivelul țintă T0 al ciclosporinei: 100-175 ng/ml (83-146 nmoli/L) • Nivelul țintă T0 al tacrolimusului: 5-10 ng/ml (6-12 nmoli/L)
	Durata tratamentului pentru stabilirea eficienței terapiei cu ICN: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina sau tacrolimusul ar trebui continuate în doze care ating nivelul seric țintă T0 pentru cel puțin 4-6 luni, înainte ca pacientul să fie considerat rezistent la tratamentul cu ICN
	Durata totală a tratamentului cu ICN: <ul style="list-style-type: none"> • La pacienții cu remisie parțială sau completă, ciclosporina sau tacrolimusul ar trebui continuate la doze care ating nivelul seric țintă T0 pentru cel puțin 12 luni pentru a reduce riscul de recădere • Doza de ciclosporină sau tacrolimus poate fi redusă încet în decursul a 6-12 luni după toleranță • Intră în discuție oprirea ciclosporinei sau tacrolimusului dacă RFGe continuă să scadă <30 ml/min/1,73m²
Intoleranță sau contraindicații la inhibitori de anticalcineurine	<ul style="list-style-type: none"> • Lipsa dovezilor de calitate pentru folosirea altor agenți alternativi • Micofenolatul de mofetil și doze mari de dexametazonă, rituximab și ACTH au fost luate în considerare • Tratamentul este nevoie să fie personalizat, este dependent de disponibilitatea medicamentelor și de resurse și vor fi luate în considerare atât beneficiile continuării tratamentului cât și riscul de reacții adverse ale imunosupresiei • Pacienții trebuie îndrumați către centre specializate, cu experiență în domeniu și ar trebui evaluați pentru utilizarea corectă a agenților terapeutici alternativi sau pentru sistarea imunosupresiei suplimentare

Figura 55: Tratamentul GSFS primară cortico-rezistentă. *ICN, deși este adesea folosit de două ori pe zi, poate fi dozat o dată pe zi, în funcție pe formulări individuale. Nivelurile serice ale ICN nu oferă informații despre nivelurile intracelulare. Intervalele țintă pentru ICN s-au bazat pe literatura de transplant. Grupul de lucru KDIGO recunoaște că țintele pentru bolile glomerulare nu sunt cunoscute. Majoritatea clinicienilor le verifică nivelurile pentru verificarea aderenței și evitarea toxicității CNL. În prezent, cel mai rezonabil mod de stabilirea dozei unui ICN poate fi titrarea individuală la pacient pentru obținerea efectului dorit asupra proteinuriei, urmărind la creșterea dozei ICN, valoarea creatininei serice și reducând doza în cazul în care creatinina serică crește peste 30% din valoarea inițială. Dacă nivelul creatininei serice nu scade după reducerea dozei, ICN ar trebui să fie întrerupt. ACTH, hormon adrenocorticotrop; ICN, inhibitori de calcineurine; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată.

Figura 55 prezintă o schemă de tratament propusă pentru pacienți adulți cu GSFS primară cortico-rezistentă. Doza inițială pentru ciclosporină a variat de la 3,5 la 6 mg/kg/zi (D. C. Cattran et al., 1999; Melocoton et al., 1991) în diverse studii, majoritatea începând cu 5mg/kg/zi. (GHIGGERI et al., 2004; Heering et al., 2004; Meyrier et al., 1994; Montseny et al., 1995; Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993) Doze de ciclosporină >5,5 mg/kg/zi s-au dovedit a fi asociate cu riscuri crescute de nefrotoxicitate. (Meyrier et al., 1994) A existat o variabilitate și mai mare a țintelor nivelului seric T0 etalate între 50 și 600 ng/ml (42–500 nmol/l). (D. C. Cattran et al., 1999; GHIGGERI et al., 2004; Heering et al., 2004; Melocoton et al., 1991; Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993) Având în vedere costul ciclosporinei, nefrotoxicitatea legată de doză și situația puțin probabilă de a fi nevoie urgent de atingerea nivelurilor terapeutice, pare rezonabil să se inițieze tratamentul cu o doză mai mică și să se crească doza treptat către nivelurile țintă. În afară de 1 studiu care a vizat nivel T0 de ciclosporină de 250–600 ng/ml (208–500 nmol/l), (Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993) cei mai mulți au demonstrat capacitatea de a induce remisiunea cu nivel T0 de ciclosporină de 100–225 ng/ml (83–187 nmol/l), deși s-a observat că niveluri T0 mai mari au fost asociate cu un risc mai mare de reducere a RFG și de nefrotoxicitate. Astfel Grupul de lucru recomandă a se utiliza un nivel seric țintă de 100–175 ng/ml (83–146 nmol/l) pentru a echilibra beneficiile reducerii proteinuriei cu riscul de a reduce RFG și a nu se depăși un nivel T0 de 225 ng/ml (187 nmol/l) pe o perioadă prelungită.

Un studiu necontrolat a recomandat tacrolimusul în doză inițială de 0,15 mg/kg/zi, cu obținerea unui nivel seric țintă T0 de 5–10 ng/ml (6–12 nmol/l). (Segarra et al., 2002) Cu toate acestea, la această doză, nivelul mediu T0 a depășit ținta terapeutică în primele 4 săptămâni (10,3–11,8

ng/ml, 12,7–14,6 nmol/l) cu niveluri la percentila 25 la capătul superior al țintelor terapeutice (9,2–9,8 ng/ml, 11,4–12,2 nmol/l), sugerând că o doză mai mică ar putea fi mai prudentă. Pe de altă parte, un alt studiu prospectiv a inițiat tacrolimus la 0,1 mg/kg/zi și a atins niveluri medii serice T0 de tacrolimus de aproximativ 7 ng/ml (8,7 nmol/l). (Ramachandran et al., 2014)

Decizia alegerii între ciclosporină și tacrolimus depinde de o varietate de factori și ia în considerare disponibilitatea și costurile medicamentelor, capacitatea de monitorizare a nivelului seric al medicamentului, factorii clinici, familiaritatea și preferința medicului. Costurile medicamentelor ar putea fi acum o problemă mai mică; sunt disponibile forme generice ale ambelor medicamente. Din literatura de transplant, s-a sugerat că tacrolimusul are un efect mai puternic imunosupresor decât ciclosporina, deși acest lucru nu a fost validat în studiile GSFS la adulți. Efectele secundare cosmetice tind să fie mai puține pentru terapia cu tacrolimus și acest medicament poate fi mai acceptat la pacienții tineri, întrucât pacienții care primesc ciclosporină au un risc mai mare de hirsutism și hipertrofia gingiilor, cu incidență raportată de 70% și 30%, respectiv, la copiii tratați >1 an. (El-Husseini et al., 2005)

6.3.3 Durata tratamentului ICN

Abordare clinică 6.3.3.1: Adulții cu GSFS primară corticorezistentă care răspund la tratamentul cu ICN ar trebui să primească ICN timp de minim 12 luni pentru a minimiza riscul de recidivă (Figura 55).

Deși ICN sunt eficienți pentru inducerea remisiunii la pacienții cu corticorezistență, recidivele sunt foarte frecvente după retragerea lor. În unul dintre TRC care evaluează efectul ciclosporinei în boala corticorezistentă, au apărut recidive la 40% din pacienți până la 1 an și la 60% la 78 de săptămâni de la oprirea ciclosporinei. (D. C. Cattran et al., 1999) Acest rezultat a fost regăsit și în alt TRC, cu 69% dintre pacienți care se confruntă cu o recidivă în termen de 12 luni de la oprirea ciclosporinei. (Ponticelli, Rizzoni, et al., 1993) Studiile observaționale de tratament cu ciclosporină au raportat, de asemenea, rate de recădere variind de 60%-80%. În mod similar, a fost observată o incidență mare a recidivei după tacrolimus, aproximativ 76% dintre pacienți dezvoltă o recidivă după întreruperea medicamentului. (Segarra et al., 2002) Cu fiecare recădere, riscul de BCR progresivă crește și pacienții cărora li se administrează o alta cură de imunosupresive vor avea expunere mai mare la efecte secundare și toxicitate medicamentoasă. Este imperativ ca toate eforturile să fie făcute pentru a minimiza riscul de recidive.

Durata optimă a tratamentului cu ICN, în special pentru prevenirea recăderii, nu a fost stabilită la pacienții adulți cu GSFS primară corticorezistentă. Un TRC a comparat ciclosporina și ciclofosfamida în SN idiopatic corticodependent și frecvent recidivant atât la copii cât și adulți, rezultatul principal urmărit fiind supraviețuirea fără recădere. Ciclosporina a fost prescrisă timp de 9 luni și a fost redusă treptat cu 25% în fiecare lună până la întreruperea completă în 12 luni. În populația adultă, rata de recădere la 24 luni a fost similară între cei care au primit ciclosporină (50%) și cei care au primit ciclofosamidă (60%). (Ponticelli, Edefonti, et al., 1993) În plus, prelungirea tratamentului cu ICN la copiii cu SN corticorezistent este o practică comună, deși impactul unei astfel de strategii asupra prevenirii recidivelor, riscului de nefrotoxicitate sau funcției renale pe termen lung, nu a fost bine stabilit. Aceste date limitate pledează pentru o perioadă mult mai prelungită a tratamentului cu ICN pentru a minimiza riscul de recidive, în special în situația în care dovezile pentru terapiile alternative imunosupresive sunt limitate și riscul de recidivă este semnificativ. Figura 55 prezintă schema de tratament pentru GSFS primară corticorezistentă, sugerând că nivelurile terapeutice ale ICN trebuie menținute cel puțin 12 luni pentru pacienții care răspund la tratament. ICN poate fi redus ulterior, în funcție de starea clinică, tolerabilitatea medicamentului, confortul medicului și factori financiari care ghidează tempo-ul și magnitudinea reducerii dozei. Pacienții în remisiune completă și cu dovezi de toxicitate la medicament pot necesita o reducere mai rapidă a dozei de ICN.

6.3.4 Pacienți rezistenți sau intoleranți la ICN

Abordare clinică 6.3.4.1: Adulții care au GSFS primară corticorezistentă, cu rezistență sau intoleranță la ICN ar trebui trimiși către centre specializate pentru a fi luate în considerare rebiopsia, tratamentul alternativ sau înscrierea într-un studiu clinic (Figura 55).

Există o lipsă de dovezi care să informeze asupra tratamentului pacienților adulți cu GSFS primară corticorezistentă care sunt cu intoleranță sau rezistență la ICN. În opinia Grupului de lucru acești pacienți necesită îngrijire înalt specializată și ar trebui îndreptați către centre cu expertiză adecvată. La adulți au fost încercate mai multe medicamente imunosupresoare în GSFS idiopatică, dintre care multe sunt enumerate și menționate în Figura 55. Cu toate acestea, majoritatea studiilor sunt prost concepute, de natură observațională, fără putere pentru orice concluzii valide, și heterogene în rezultatele lor. În plus, tratamentul suplimentar la acest grup de pacienți poate fi inutil, și mai degrabă poate crește riscurile de evenimente adverse ale terapiei imunosupresoare decât să confere beneficii. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați în aceste centre specializate dacă este nevoie de imunosupresie suplimentară. MFM și dexametazona în doză mare au primit o recomandare 2C în ghidul KDIGO 2012 de GN, ca o alternativă pentru pacienții care nu tolerează ciclosporina. Această recomandare s-a bazat pe un TRC ce compara ciclosporina cu combinația MFM și dexametazonă în doză mare la copii și adulți tineri cu GSFS corticorezistentă, TRC care nu a arătat nicio diferență semnificativă statistic între cele 2 brațe, în ratele de remisiune. (Gipson et al., 2011) Totuși acest trial nu a atins ținta inițială de recrutare de 500 pacienți și s-a desfășurat cu doar 138 pacienți randomizați în cele din urmă, în oricare dintre brațele de tratament. În consecință, inferioritatea regimului MFM față de ciclosporină nu poate fi exclusă. Mai mult, au fost îndoeli semnificative în ceea ce privește proiectarea studiului și criteriile de includere care ar fi putut afecta validitatea rezultatelor studiului. (Canetta & Radhakrishnan, 2013) Luând în considerare aceste probleme, Grupul de lucru KDIGO 2021 a fost de acord că ar fi mai potrivit să se elimine ca și recomandare clinică, utilizarea de MFM și dexametazonă în doză mare și să fie luată în considerare această asociere ca un tratament alternativ posibil când alte opțiuni terapeutice au eșuat.

6.3.5 Managementul recăderii

Abordare clinică 6.3.5.1: Adulții cu GSFS primară anterior corticosensibili care fac o recidivă, pot fi tratați folosind aceeași abordare ca cea pentru adulții cu GLM recidivantă (Figura 47).

Există dovezi de foarte slabă calitate pentru a ghida tratamentul recidivelor în GSFS primară. Dacă recidivele apar la pacienți a căror boală era anterior corticosensibilă, se sugerează că recăderile ar trebui abordate la fel ca în GLM recidivantă la adulți (Figura 48).

Recomandări de cercetare

- Identificați și validați biomarkeri pentru GSFS primară corticosensibilă; aceasta include identificarea presupusului factor de permeabilitate care a fost neidentificat de zeci de ani.
- Sunt necesare TRC:
 - Pentru a evalua eficacitatea și efectele adverse ale tratamentului cortizonic, inclusiv administrarea zilnică versus administrarea la 2 zile a corticoizilor, la pacienții adulți cu GSFS primară
 - Pentru a determina durata optimă a tratamentului glucocorticoid la pacienții adulți cu GSFS primară și pentru a compara ratele de remisiune, recădere și evenimente adverse asociate cu utilizarea tratamentului scurt sau prelungit cu glucocorticoizi în doze mari ca terapie inițială
 - Pentru a evalua eficacitatea ICN, cu sau fără cortizon concomitent, în tratamentul pacienților adulți cu GSFS primară corticorezistentă
 - Pentru a examina durata optimă a tratamentului cu ICN la pacienții adulți cu GSFS primară corticorezistentă
 - Pentru a examina rolul plasmaferezei și aferezei LDL în tratamentul GSFS primară și în prevenirea recurenței GSFS după transplant renal

Bibliografie

- Banfi, G., Moriggi, M., Sabadini, E., Fellin, G., D'Amico, G., & Ponticelli, C. (1991). The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clinical Nephrology*, 36(2), 53–59.
- Beaufils, H., Alphonse, J. C., Guedon, J., & Legrain, M. (1978). Focal Glomerulosclerosis: Natural History and Treatment. *Nephron*, 21(2), 75–85. <https://doi.org/10.1159/000181374>
- Bhaumik SK, M. A. B. S. (2002). Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian J Nephrol*, 12.
- Braun, N., Schmutzler, F., Lange, C., Perna, A., Remuzzi, G., & Willis, N. S. (2008). Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003233.pub2>
- Brown, E. J., Pollak, M. R., & Barua, M. (2014). Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney International*, 85(5), 1030–1038. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.48>
- Cameron, J. S., Turner, D. R., Ogg, C. S., Chantler, C., & Williams, D. G. (1978). The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Nephrology*, 10(6), 213–218.
- Canetta, P. A., & Radhakrishnan, J. (2013). Impact of the National Institutes of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) clinical trial on the treatment of steroid-resistant FSGS. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(3), 527–534. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs563>
- Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., Hunsicker, L. G., Pohl, M. A., Hoy, W. E., Maxwell, D. R., & Kunis, C. L. (1999). A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*, 56(6), 2220–2226. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x>
- Cattran, D., & Rao, P. (1998). Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(1), 72–79. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669427>
- Chun, M. J., Korbet, S. M., Schwartz, M. M., & Lewis, E. J. (2004). Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(8), 2169–2177. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000135051.62500.97>
- Costello, R., Patel, R., Humphreys, J., McBeth, J., & Dixon, W. G. (2017). Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open*, 7(4), e014603. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014603>
- D'Agati, V. (1994). The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*, 46(4), 1223–1241. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.388>
- D'Agati, V. D., Alster, J. M., Jennette, J. C., Thomas, D. B., Pullman, J., Savino, D. A., Cohen, A. H., Gipson, D. S., Gassman, J. J., Radeva, M. K., Moxey-Mims, M. M., Friedman, A. L., Kaskel, F. J., Trachtman, H., Alpers, C. E., Fogo, A. B., Greene, T. H., & Nast, C. C. (2013). Association of Histologic Variants in FSGS Clinical Trial with Presenting Features and Outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(3), 399–406. <https://doi.org/10.2215/CJN.06100612>
- D'Agati, V. D., Fogo, A. B., Bruijn, J. A., & Jennette, J. C. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working

- proposal. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(2), 368–382. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.024>
- De Vriese, A. S., Sethi, S., Nath, K. A., Glasscock, R. J., & Fervenza, F. C. (2018). Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(3), 759–774. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017090958>
- Deegens, J. K. J., Dijkman, H. B. P. M., Borm, G. F., Steenbergen, E. J., van den Berg, J. G., Weening, J. J., & Wetzels, J. F. M. (2008). Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*, 74(12), 1568–1576. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.413>
- Deegens, J. K. J., Steenbergen, E. J., Borm, G. F., & Wetzels, J. F. M. (2007). Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population epidemiology and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(1), 186–192. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm523>
- Deegens, J. K. J., Steenbergen, E. J., & Wetzels, J. F. M. (2008). Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *The Netherlands Journal of Medicine*, 66(1), 3–12.
- Duncan, N., Dhaygude, A., Owen, J., Cairns, T. D. H., Griffith, M., McLean, A. G., Palmer, A., & Taube, D. (2004). Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(12), 3062–3067. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh536>
- El-Husseini, A., El-Basuony, F., Mahmoud, I., Sheashaa, H., Sabry, A., Hassan, R., Taha, N., Hassan, N., Sayed-Ahmad, N., & Sobh, M. (2005). Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(11), 2433–2438. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi059>
- Felldin, M., Nordén, G., Svalander, C., & Nyberg, G. (1998). Focal segmental glomerulosclerosis in a kidney transplant population: hereditary and sporadic forms. *Transplant International*, 11(1), 16–21. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1998.tb00950.x>
- Friedman, D. J., & Pollak, M. R. (2021). APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(2), 294–303. <https://doi.org/10.2215/CJN.15161219>
- Fujimoto, S., Yamamoto, Y., Hisanaga, S., Morita, S., Eto, T., & Tanaka, K. (1991). Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults: Response to Corticosteroid Therapy and Frequency of Relapse. *American Journal of Kidney Diseases*, 17(6), 687–692. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80353-2](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80353-2)
- GHIGGERI, G., CATARSI, P., SCOLARI, F., CARIDI, G., BERTELLI, R., CARREA, A., SANNACHERCHI, S., EMMA, F., ALLEGRI, L., & CANCARINI, G. (2004). Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clinical Therapeutics*, 26(9), 1411–1418. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.09.012>
- Gipson, D. S., Trachtman, H., Kaskel, F. J., Greene, T. H., Radeva, M. K., Gassman, J. J., Moxey-Mims, M. M., Hogg, R. J., Watkins, S. L., Fine, R. N., Hogan, S. L., Middleton, J. P., Vehaskari, V. M., Flynn, P. A., Powell, L. M., Vento, S. M., McMahan, J. L., Siegel, N., D'Agati, V. D., & Friedman, A. L. (2011). Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney International*, 80(8), 868–878. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.195>
- Goumenos, D. S., Tsagalas, G., El Nahas, A. M., Shortland, J. R., Davlouros, P., Vlachojannis, J. G., & Brown, C. B. (2006). Immunosuppressive Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Five-Year Follow-Up Study. *Nephron Clinical Practice*, 104(2), c75–c82. <https://doi.org/10.1159/000093993>
- Heering, P., Braun, N., Mülleijans, R., Ivens, K., Zäuner, I., Fünfstück, R., Keller, F., Krämer, B. K., Schollmeyer, P., Risler, T., & Grabensee, B. (2004). Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(1), 10–18. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.09.027>
- Hommos, M. S., De Vriese, A. S., Alexander, M. P., Sethi, S., Vaughan, L., Zand, L., Bharucha, K., Lepori, N., Rule, A. D., & Fervenza, F. C. (2017). The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(12), 1772–1781. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.011>
- Ishizuka, K., Miura, K., Hashimoto, T., Kaneko, N., Harita, Y., Yabuuchi, T., Hisano, M., Fujinaga, S., Omori, T., Yamaguchi, Y., & Hattori, M. (2021). Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-center analysis and review of the literature. *Scientific Reports*, 11(1), 12008. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91520-9>
- Jenis, E. H., Teichman, S., Briggs, W. A., Sandler, P., Hollerman, C. E., Calcagno, P. L., Knieser, M. R., Jensen, G. E., & Valeski, J. E. (1974). Focal segmental glomerulosclerosis. *The American Journal of Medicine*, 57(5), 695–705. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90843-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90843-2)
- Jungraithmayr, T. C., Hofer, K., Cochat, P., Chernin, G., Cortina, G., Fargue, S., Grimm, P., Knueppel, T., Kowarsch, A., Neuhaus, T., Pagel, P., Pfeiffer, K. P., Schäfer, F., Schönermarck, U., Seeman, T., Toenshoff, B., Weber, S., Winn, M. P., Zschocke, J., & Zimmerhackl, L. B. (2011). Screening for NPHS2 Mutations May Help Predict FSGS Recurrence after Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(3), 579–585. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010029>
- Korbet, S. M. (2012). Treatment of Primary FSGS in Adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(11), 1769–1776. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012040389>
- Korbet, S. M., Schwartz, M. M., & Lewis, E. J. (1988). Minimal-Change Glomerulopathy of Adulthood. *American Journal of Nephrology*, 8(4), 291–297. <https://doi.org/10.1159/000167603>
- Korbet, S. M., Schwartz, M. M., & Lewis, E. J. (1994). Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical Course and Response to Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 23(6), 773–783. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80128-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80128-4)
- LIM, V. S. (1974). Adult Lipoid Nephrosis: Clinicopathological Correlations. *Annals of Internal Medicine*, 81(3), 314. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-81-3-314>
- Mak, S. K., Short, C. D., & Mallick, N. P. (1996). Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(11), 2192–2201. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027136>
- Melocoton, T. L., Kamil, E. S., Cohen, A. H., & Fine, R. N. (1991). Long-Term Cyclosporine A Treatment of Steroid-Resistant and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 18(5), 583–588. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80654-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80654-8)
- Meyrier, A., Noël, L.-H., Auriche, P., Callard, P., the Collaborative Group of the Société de Néphrologie, & Broneer, D. (1994). Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 45(5), 1446–1456. <https://doi.org/10.1038/>

ki.1994.189

- Mishra, O. P., Basu, B., Upadhyay, S. K., Prasad, R., & Schaefer, F. (2010). Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(8), 2537–2541. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq097>
- Montseny, J.-J., Meyrier, A., Kleinknecht, D., & Callard, P. (1995). The Current Spectrum of Infectious Glomerulonephritis: Experience with 76 Patients and Review of the Literature. *Medicine*, 74(2), 63–73. <https://doi.org/10.1097/00005792-199503000-00001>
- Nagai, R., Cattran, D. C., & Pei, Y. (1994). Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clinical Nephrology*, 42(1), 18–21.
- Nakayama, M., Katafuchi, R., Yanase, T., Ikeda, K., Tanaka, H., & Fujimi, S. (2002). Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(3), 503–512. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31400>
- NEWMAN, W. J., TISHER, C. C., McCOY, R. C., GUNNELLS, J. C., KRUEGER, R. P., CLAPP, J. R., & ROBINSON, R. R. (1976). FOCAL GLOMERULAR SCLEROSIS: CONTRASTING CLINICAL PATTERNS IN CHILDREN AND ADULTS. *Medicine*, 55(1), 67–87. <https://doi.org/10.1097/00005792-197601000-00004>
- Nolasco, F., Stewart Cameron, J., Heywood, E. F., Hicks, J., Ogg, C., & Gwyn Williams, D. (1986). Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney International*, 29(6), 1215–1223. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.130>
- Pei, Y., Cattran, D., Delmore, T., Katz, A., Lang, A., & Rance, P. (1987). Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *The American Journal of Medicine*, 82(5), 938–944. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90155-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90155-0)
- Ponticelli, C., Edefonti, A., Ghio, L., Rizzoni, G., Rinaldi, S., Gusmano, R., Lama, G., Zacchello, G., Confalonieri, R., & Altieri, P. (1993). Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 8(12), 1326–1332.
- Ponticelli, C., Rizzoni, G., Edefonti, A., Altieri, P., Rivolta, E., Rinaldi, S., Ghio, L., Lusvardi, E., Gusmano, R., Locatelli, F., Pasquali, S., Castellani, A., & Della Casa-Alberighi, O. (1993). A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 43(6), 1377–1384. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.194>
- Ponticelli, C., Villa, M., Banfi, G., Cesana, B., Pozzi, C., Pani, A., Passerini, P., Farina, M., Grassi, C., & Baroli, A. (1999). Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *American Journal of Kidney Diseases*, 34(4), 618–625. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70384-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70384-7)
- Praga, M., Morales, E., Herrero, J. C., Campos, A. P., Domínguez-Gil, B., Alegre, R., Vara, J., & Martínez, M. A. (1999). Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *American Journal of Kidney Diseases*, 33(1), 52–58. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70257-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70257-X)
- Ramachandran, R., Kumar, V., Rathi, M., Nada, R., Jha, V., Gupta, K. L., Sakhuja, V., & Kohli, H. S. (2014). Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(10), 1918–1924. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu097>
- Rydell, J. J., Korbet, S. M., Borok, R. Z., & Schwartz, M. M. (1995). Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 25(4), 534–542. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90120-5](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90120-5)
- Santín, S., Bullich, G., Tazón-Vega, B., García-Maset, R., Giménez, I., Silva, I., Ruíz, P., Ballarín, J., Torra, R., & Ars, E. (2011). Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), 1139–1148. <https://doi.org/10.2215/CJN.05260610>
- SCHWARTZ, M. M., EVANS, J., BAIN, R., & KORBET, S. M. (1999). Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(9), 1900–1907. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1091900>
- Segarra, A., Vila, J., Pou, L., Majó, J., Arbós, A., Quiles, T., & Piera, L. L. (2002). Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up†. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(4), 655–662. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.4.655>
- Thomas, D. B., Franceschini, N., Hogan, S. L., ten Holder, S., Jennette, C. E., Falk, R. J., & Jennette, J. C. (2006). Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney International*, 69(5), 920–926. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000160>
- Troyanov, S., Wall, C. A., Miller, J. A., Scholey, J. W., & Cattran, D. C. (2005a). Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(4), 1061–1068. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070593>
- Troyanov, S., Wall, C. A., Miller, J. A., Scholey, J. W., & Cattran, D. C. (2005b). Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(4), 1061–1068. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070593>
- Uffing, A., Pérez-Sáez, M. J., Mazzali, M., Manfro, R. C., Bauer, A. C., de Sottomaior Drumond, F., O’Shaughnessy, M. M., Cheng, X. S., Chin, K.-K., Ventura, C. G., Agena, F., David-Neto, E., Mansur, J. B., Kirsztajn, G. M., Tedesco-Silva, H., Neto, G. M. V., Arias-Cabrales, C., Buxeda, A., Bugnazet, M., ... Riella, L. V. (2020). Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(2), 247–256. <https://doi.org/10.2215/CJN.08970719>
- Velosa, J. A., Donadio, J. V., & Holley, K. E. (1975). Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. *Mayo Clinic Proceedings*, 50(3), 121–133.
- Velosa, J. A., Holley, K. E., Torres, V. E., & Offord, K. P. (1983). Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 58(9), 568–577.

Capitolul 7: GLOMERULONEFRITELE INFECȚIOASE

Acest capitol oferă ghiduri practice de diagnostic, prognostic și tratament pentru glomerulonefritele infecțioase, care pot apărea în asociere cu infecții bacteriene, virale, fungice, determinate de protozoare și helmintice. Implicațiile legate de costurile aplicării globale ale acestui ghid sunt detaliate în Capitolul 1.

7.1 Glomerulonefritele infecțioase bacteriene

Glomerulonefritele postinfecțioase bacteriene pot apărea după o infecție bacteriană (glomerulonefrită postinfecțioasă după o perioadă latentă, frecvent câteva săptămâni după o infecție) sau în prezența unei infecții bacteriene acute sau cronice în curs de desfășurare.

Glomerulonefritele infecțioase bacteriene înglobează mai multe entități (Glassock et al., 2015):

1. Glomerulonefrita poststreptococică, a cărei denumire a devenit improprie la momentul actual având în vedere că infecțiile streptococice sunt identificate la doar 28-47% dintre aceste glomerulonefrite acute postinfecțioase. *Staphylococcus aureus* sau *Staphylococcus epidermidis* sunt izolați în 12-24% dintre cazuri, iar bacteriile Gram-negative în până la 22% din cazuri. (Montseny et al., 1995)
2. Nefrita de șunt este o glomerulonefrită mediată prin complexe imune, care apare rar, ca o complicație a unei infecții cronice a șunturilor ventriculoatrial, ventriculojugular sau, mai puțin frecvent, ventriculoperitoneal inserate pentru tratamentul hidrocefaliei. (Iwata et al., 2004) Microorganismele infectante sunt de obicei *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus albus* sau *Staphylococcus aureus*. Titrul ANCA poate fi pozitiv. (Iwata et al., 2004)
3. Glomerulonefritele asociate endocarditei infecțioase, în mod particular asociate *Staphylococcus aureus*, care a înlocuit *Staphylococcus viridans* ca primă cauză de endocardită infecțioasă. Incidența glomerulonefritei asociate endocarditei cu *Staphylococcus aureus* variază între 22% și 78%, cel mai mare risc existând la consumatorii de droguri intravenoase. Pacienții au fracțiunile serice ale complementului scăzute, C3 (53% din 32 evaluați) sau C4 (doar 19% din 32 evaluați). ANCA sau anticorpii antinucleari pot fi prezenți (Boils et al., 2015) și a fost observată și hemoragie pulmonară care mimează boala anti-MBG (datorită crioglobulinemiei). (Griffin et al., 1989) La unii pacienți, GN poate apărea în absența unei endocardite dovedite.
4. GN infecțioasă IgA-dominantă (GNIgAD) este o GN mediată prin complexe imune care apare concomitent cu bacteriemiiile cu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA), *Staphylococcus aureus* metilino-sensibil, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* și *Klebsiella*, la pacienți cu comorbidități preexistente, în mod special diabet (Figura 56). (Nasr et al., 2011; Nasr & D'Agati, 2011; Satoskar et al., 2006) Bacteriemia este identificată frecvent, dar nu întotdeauna, deși adresarea la medic poate fi mai tardivă. (Nasr et al., 2011) GNIgAD a fost raportată la pacienți cu infecții cutanate și articulare, pneumonie, osteomielită și endocardită. Hipocomplementemia poate fi observată în 30-50% din cazuri. (Satoskar et al., 2006)

	GN postinfecțioasă:	Nefrită de șunt:	GN asociată endocarditei:	GN infecțioasă IgA dominantă:
Condiții asociate cu risc crescut	Copii, vârstnici, gazdă imunocompromisă, condiții sanitare precare	Crescut: ventriculo-atrial Mediu: ventriculo-jugular Redus: ventriculo-peritoneal	Valve protetice sau valvulopatii pe valve native; consum de droguri; vârstnici; diabet zaharat; hepatită C; HIV; imunodepresie	Diabet zaharat, hipertensiune, cardiopatii, cancer, alcool, droguri, transplant renal
Antecedente medicale patologice	Se caută dovezi ale unor antecedente de episoade tratate de faringită (1-2 săptămâni) sau impetigo (4-6 săptămâni)	Poate apărea după luni sau decade de la inserția șuntului, uneori după revizuirea șuntului. Diagnosticul poate fi dificil, mai ales la cei 40% cu infecții oculte	Dovada ecocardiografică a unor vegetații valvulare cardiace	Dovada unei infecții active sanguine sau tisulare la un pacient cu GN acută
Examen clinic	La unii pacienți, infecții active în sfera ORL sau tegumentare	Fără semne/simptome infecțioase specifice, astenie, febră, semne clinice de bacteriemie	Febră, suflu cardiac nou sau modificat; splenomegalie; leziuni tegumentare caracteristice	Hipertensiune frecventă. Examinarea reflectă localizarea/severitatea infecției.
Laborator (renal)	Urină (se evaluează prezența hematuriei glomerulare și a cilindrilor hematici); RAC; RPC Măsurarea creatininei serice/RFGe			
Laborator (infecțios)	Culturi din leziunile cutanate sau exsudat faringian dacă există infecție Se dozează ASLO, anticorpi anti-ADNază B și antiialuronidază	Hemoculturi, culturi din lichidul cefalo-rahidian, vârful sunt (după extragere)	Hemoculturi pozitive 90%-98%; negative 2% -10%. Germenii atipici (Candida, Coxiella burnetii, Borrelia, Bartonella) pot fi greu de evidențiat. Pot fi utile teste serologice.	Hemoculturi/alte culturi pentru identificarea infecțiilor bacteriene (majoritatea stafilococice)
Laborator (imunologie)	Evaluarea hipocomplementemiei (C3, C4), factor reumatoid, crioglobuline, nivelul anticorpilor anti-factor B Eliminarea altor cauze de nefrită: ANA, ANCA (ocasional PR3-ANCA în nefrita de șunt și endocardită), anticorpi anti-MBG			
				IgA seric poate fi crescut

Figura 56 : Evaluarea sindroamelor glomerulare asociate infecțiilor bacteriene clasice. RAC, raport albumină-creatinină; ANA, anticorpi antinucleari; ANCA, anticorpi anticitoplasma neutrofilelor; RFGe, rata filtrării glomerulare estimate; MBG, membrana bazală glomerulară; GN, glomerulonefrită; HIV, human immunodeficiency virus; RPC, raport proteine-creatinină; PR3, proteinază 3.

7.1.1 Diagnostic

Abordare clinică 7.1.1.1: Biopsia renală poate fi utilă în cazul suspiciunii de glomerulonefrită (GN) infecțioasă bacteriană, mai ales dacă dovada unei infecții este neclară sau diagnosticul este dubitabil, pentru evaluarea prognosticului și/sau pentru ghidarea terapiei. În unele cazuri biopsia poate fi esențială pentru aflarea diagnosticului corect, din cauza interferenței comorbidităților (Figura 56).

Biopsia renală evidențiază GN proliferativă endocapilară acută, frecvent exudativă, cu depuneri imune granulare mezangiale și parietale. În GN din endocardită cea mai frecventă modificare glomerulară este GN cu semilune la >50% din pacienți, urmată de GN proliferativă endocapilară difuză și de GN proliferativă mezangială. Intensitatea depunerilor de C3 o depășește de obicei pe cea a IgG, iar predominanța C3 fără C4 sugerează activarea complementului pe calea alternativă mai degrabă decât pe cea clasică. Depozite electronodense subendoteliale și subepiteliale, incluzând "cocoașe" ("humps"), pot fi obiectivate la microscopia electronică. În nefrita de șunt modificările histologice sunt, în mod tipic, proliferarea mezangială cu depozite granulare de IgG, IgM și C3 și depozitele electronodense mezangiale și subendoteliale.

În GNIIgAD, biopsia renală evidențiază proliferare endocapilară cu infiltrare neutrofilică importantă în 40%-80%, iar o minoritate dintre pacienți pot avea GN proliferativă mezangială izolată sau chiar GN cu semilune. La microscopia cu imunofluorescență se vizualizează depuneri mezangiale de IgA și C3 codominant, frecvent cu depuneri de lanțuri ușoare k mai mult decât λ. (Nasr & D'Agati, 2011) Microscopia electronică pune în evidență depozite electronodense mezangiale și parietale, ultimele având frecvent "cocoașe" ("humps") subepiteliale și, mai puțin frecvent, distribuție subendotelială. (Haas et al., 2008) Diferențierea dintre un episod de exacerbare a unei nefropatii cu IgA clasice poate fi făcută ținând cont de caracteristicile clinice și morfopatologice descrise mai sus, dar uneori poate fi dificilă (Capitolul 2).

7.1.2 Prognostic și tratament

Abordare clinică 7.1.2.1: Prognosticul și tratamentul sugerat pentru GN infecțioase bacteriene sunt enumerate în Figura 57 (Kapadia et al., 2011; Khalighi et al., 2016; Okuyama et al., 2008).

	GN postinfecțioasă:	Nefrită de șunt:	GN asociată endocarditei:	GN infecțioasă IgA dominantă:
Prognostic:	La copii prognosticul pe termen scurt e excelent. În regiunile endemice, poate să apară albuminuria persistentă și la unii adulți scade RFGe. La vârstnici, prognosticul renal e prost la cei cu albuminurie persistentă; mortalitatea poate ajunge la 20%.	Dacă diagnosticul și tratamentul sunt precoce, atunci prognosticul e bun. Cei mai mulți pacienți recuperează parțial funcția renală, dar rămân cu un grad de BCR.	Dacă diagnosticul și tratamentul sunt precoce, atunci prognosticul e bun. Cei mai mulți pacienți recuperează parțial funcția renală, dar rămân cu un grad de BCR.	În faza acută este necesară adesea dializă. Recuperarea e parțială, sub 20% dintre pacienți revenind la funcția renală dinaintea episodului.
Tratament:	Nu există studii clinice randomizate care să ghideze tratamentul pentru niciuna dintre aceste boli. Se indică antibiotice pentru infecția subjacentă (deși acestea nu influențează evoluția GN infecțioase) conform ghidurilor locale. Antibioticele pot fi utilizate în GN poststreptococică dacă streptococii sunt identificați în orice localizare. Indicația se face, în primul rând, pentru prevenirea răspândirii infecției în comunitate. Se tratează edemele, hipertensiunea etc. precum și proteinuria persistentă și/sau declinul progresiv al RFG ca în Capitolul 1.			
	Valoarea dozelor mari de corticoizi nu a fost dovedită. (1)	Cele mai multe șunturi au fost înlocuite cu un nou șunt cu probabilitate mai redusă de infecție. Rar a fost practicată ventricolocisternostomie după înlăturarea șuntului.	Utilitatea glucocorticoizilor și a imunosupresiei nu a fost dovedită și se asociază cu riscuri importante, chiar la cazurile cu GN cu semilune (2).	Pentru afectarea renală severă, se ține cont de riscurile și beneficiile imunosupresiei. Riscul de infecție și de complicații secundare corticoterapiei la acești pacienți adesea vârstnici, cu comorbidități, poate fi substanțial. Rolul imunosupresiei rămâne nedovedit, iar acești agenți nu ar trebui în general utilizați.
Evoluție:	Se monitorizează funcția renală, C3 și C4, analizele din urină, RAC și proteinuria la intervale optime până la remisia completă sau revenirea la nivelul de fond.			
	Niveluri persistente reduse ale C3 peste 12 săptămâni pot indica necesitatea biopsiei renale în special pentru excluderea unei GN cu C3. (3) Prevenția GN poststreptococice epidemice poate include intervenții socioeconomice și antibioterapia în masă pentru a ameliora condițiile de trai și a limita răspândirea infecției la populațiile cu prevalență mare a streptococilor de grup A și scabie.	Istoria naturală a PR3-ANCA observată la unii pacienți este neclară și necesită urmărire.	Dacă infecția poate fi identificată și tratată prompt, prognosticul e favorabil.	Prognosticul este prost, mai ales la pacienții diabetici.

Figura 57 : Prognosticul și tratamentul GN asociate infecțiilor bacteriene clasice. 1 Kapadia et al.⁴⁰¹, 2 Okuyama et al.⁴⁰², 3 Khalighi et al.⁴⁰³ RAC, raport albumină-creatinină; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; C3GN, glomerulonefrita cu complement; RFGe, rata filtrării glomerulare estimate; GN, glomerulonefrită; PR3, proteinază 3; RCT, studiu clinic randomizat.

Recomandări pentru cercetare

GN poststreptococică.

- Sunt necesare studii randomizate controlate (TRC) pentru evaluarea tratamentului GN poststreptococice cu semilune cu corticoterapie în doze mari cu sau fără imunosupresie.
- E necesară continuarea cercetării pentru determinarea naturii antigenului/antigenelor streptococice pentru dezvoltarea unui tratament imunoprolifactic.
- La pacienții la care leziunile renale se transformă e necesară continuarea cercetării pentru elucidarea diferențelor și a relației dintre GN poststreptococică mediată prin complexe imune și glomerulopatia cu C3 (cu depuneri dominante de C3, ne-mediată prin complexe imune).
- E necesară confirmarea utilității anticorpilor anti-factor B în diagnosticul GN poststreptococice (Chauvet et al., 2020).

Nefrita de sunt.

- Sunt necesare studii observaționale multicentrice pentru determinarea incidenței, prevalenței și a prognosticului pe termen lung a nefritei de sunt și a prognosticului pacienților cu anticorpi PR3-ANCA.

GN asociată endocarditei infecțioase.

- Sunt necesare studii multicentrice pentru determinarea incidenței, prevalenței, prognosticului pe termen lung și a mecanismului afectării glomerulare din GN asociată endocarditei infecțioase.

GNIgAD.

- Referitor la GNIgAD, sunt necesare TRC pentru stabilirea utilității glococorticoizilor și/sau a imunosupresoarelor administrate după controlul infecției.

7.2 Glomerulonefritele asociate infecțiilor virale

7.2.1 GN asociată infecției cu virusul hepatitic C (VHC)

Grupul de lucru este în deplin acord cu recomandările

5.1–5.2.3 din *KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease*.⁴⁰⁵ (“KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease,” 2018) Vă rugăm să consultați această publicație pentru recomandări specifice, selecție și dozarea agenților terapeutici specifici și pentru recomandările de cercetare.

7.2.2 GN asociată infecției cu virusul hepatitic B (VHB)

Aproximativ 250-350 de milioane de persoane (5% din populația lumii) au infecție cronică cu VHB, făcându-l unul dintre cei mai comuni patogeni umani, (European Association for the Study of the Liver, 2009; Kupin, 2017; Sorrell, 2009b) și circa 3-5% dintre pacienții cu infecție cronică cu VHB dezvoltă suferință renală ca și complicație. (Hou et al., 2018; Raveendran et al., 2017)

Cel mai comun aspect al suferinței glomerulare observate în infecția cu VHB este glomerulopatia membranară (GM). (Lai et al., 1991; Shah & Amarapurkar, 2018) Nefropatia cu IgA, glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP), glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) și glomerulonefrita cu semilune sunt mai puțin frecvente. Rar, în infecția cu VHB poate fi prezentă glomerulopatia cu leziuni minime, cu remisie după tratamentul antiviral. (Zhou & Jiang, 2015) Un procent variabil dintre pacienții cu infecție cu VHB și GM prezintă anticorpi anti-receptor pentru fosfolipaza A2 (Capitolul 3). (Dong et al., 2016; Xie et al., 2015)

Manifestările extrahepatice ale infecției cronice cu VHB includ și vasculita sistemică (în special poliarterita nodoasă/boala Kussmaul-Maier), (De Virgilio et al., 2016; Kupin, 2017) crioglobulinemia tip II (IgM monoclonal k IgG antipoliclonal) și tip III (IgM policlonal, IgA, IgG). (European Association for the Study of the Liver, 2009; Kupin, 2017; Mazzaro et al., 2016a; Sorrell, 2009b)

Această secțiune abordează problemele legate de tratamentul GN la pacienții cu infecție replicativă cu VHB. Datorită capacității acestuia de a se integra în genomul gazdei și de a forma în hepatocite acid dezoxiribonucleic circular închis covalent, rezistent la tratament, infecția cu VHB este foarte dificil de vindecat (definitiv) cu agenți antivirali, spre deosebire de infecția cu VHC.⁴¹⁸ (Lampertico et al., 2017) Recidivele replicării virale sunt destul de frecvente în infecția cu VHB, iar agenții imunosupresori pot reactiva infecția latentă sau ocultă.^{418,419} (Lampertico et al., 2017; Perrillo et al., 2015)

7.2.2.1 Diagnostic

Abordare clinică 1.2.2.1.1: Pacienții cu boli glomerulare cu proteinurie trebuie testați pentru infecția cu VHB.

Diagnosticul GN asociate VHB necesită detectarea manifestărilor serologice ale infecției VHB și replicarea virală în sânge, detectarea antigenilor proteici corelați cu VHB în depozitele imune glomerulare și excluderea altor cauze de boli glomerulare. Pentru că infecția VHB

poate fi silențioasă clinic, incluzând absența creșterii enzimelor hepatice rezultate din inflamația hepatică și necroza hepatocitară, biopsia hepatică poate fi indicată pentru evaluarea gradului de suferință hepatică, în special a fibrozei. Identificarea serologică a expunerii și infecției cu VHB se realizează în mod optim prin evaluarea antigenului de suprafață al VHB (AgHBs), a anticorpilor anti-HBc și, în anumite cazuri, prin cuantificarea viremiei VHB (ADN viral), care reprezintă nivelul replicării infecției virale. (Lampertico et al., 2017; Makvandi, 2016) Nivelul antigenului HBe persistent crescut este un semn de infecție replicativă, iar conversia spre anti-HBe poate fi considerată ca un indicator al remisiunii replicării virale. (Lampertico et al., 2017) Infecția cu VHB este frecventă mai ales la pacienții cu GM, nefropatie cu IgA, crioglobulinemie și poliarterită nodoasă (boala Kussmaul/Maier), iar astfel de pacienți trebuie evaluați în mod obișnuit pentru infecția cu VHB. Este neclar dacă copiii și adulții cu glomerulopatie cu leziuni minime ar trebui să fie testați de rutină pentru infecția cu VHB, dar această abordare ar putea fi înțeleaptă în țările cu o prezență endemică a infecției cu VHB sau la pacienții cu istoric sau comportamente cu risc crescut de infecție. Datorită coinfectiei frecvente, pacienții cu comportamente cu risc crescut (de ex. droguri injectabile, act sexual neprotejat) necesită, de asemenea, screening pentru infecții cu VHC și HIV (vezi secțiunile despre VHC și HIV). Circa 10% dintre persoanele infectate cu VHB sunt coinfectate cu HIV, iar 10%-30% sunt coinfectate cu VHC. (Kupin, 2017) Un alt motiv pentru screeningul pentru VHB al pacienților cu boli glomerulare cu proteinurie este că mulți dintre acești pacienți devin candidați pentru tratament imunosupresor (glucocorticoizi și/sau agenți citotoxici/imunomodulatori), care poate induce o exacerbare importantă a replicării VHB (Capitolul 1). (Perrillo et al., 2015) Infecția VHB ocultă, cu antigen HBs negativ și anti-HBc variabili (pozitivi sau negativi) poate fi evaluată cel mai bine prin detectarea și cuantificarea ADN VHB prin reacție de polimerizare în lanț. (Makvandi, 2016) Antigenele HBs sau HBc pot fi detectate ocazional în țesutul renal al unor pacienți fără dovada serologică a infecției cu VHB. (Kong et al., 2013) Nivelurile de ADN VHB serice au o corelație modestă cu severitatea modificărilor clinice. (JIANG et al., 2015; Tan et al., 2014)

7.2.2.2 Prognostic

Abordare clinică 7.2.2.2.1: Adulții cu infecție cronică cu VHB trebuie considerați la risc pentru dezvoltarea insuficienței renale.

Adulții cu infecție VHB și GM au tendința de a progresa spre insuficiență renală, iar remisiunile spontane sunt atipice. (Kupin, 2017; Lai et al., 1991) Astfel, acești pacienți necesită o analiză atentă pentru inițierea tratamentului în afară de încercarea de a controla replicarea virală cu agenți antivirali. Alegerea tratamentului adjuvant pentru infecția cu VHB va depinde de manifestările specifice bolii renale (glomerulare). Copiii cu GM asociată VHB au o rată crescută de remisie spontană și evoluează rar spre insuficiență renală (vezi secțiunea 1.2.2.4 la Situații speciale, mai jos). (Kupin, 2017; Lai et al., 1991) Infecția cu VHB poate, de asemenea, promova progresia în nefropatia cu IgA și GSFS, dar acest aspect nu este dovedit clar. (Lai, 2009; Lai et al., 1989) Crioglobulinemia poate fi asociată cu afectare glomerulară severă și rapid progresivă, (Mazzaro et al., 2016a; Roccatello et al., 2018b) asociată adesea cu vasculită și semilune. Poliarterita nodoasă are un prognostic deosebit de nefavorabil dacă infecția concomitentă cu VHB rămâne netratată. (De Virgilio et al., 2016)

7.2.2.3 Tratament

Recomandare 7.2.2.3.1: Se recomandă ca pacienții cu infecție VHB replicativă (aceasta însemnând niveluri ale ADN VHB >2000 UI/ml) și GN să primească tratament cu analogi de nucleo(z)tide conform recomandărilor pentru populația generală a ghidurilor standard de practică clinică pentru infecția VHB (IC).

Din cauza prognosticului nefavorabil al infecției VHB netratate (cancer hepatocelular, ciroză hepatică, GN și/sau vasculită) și datorită disponibilității agenților antivirali eficienți (dar nu curativi), aproape toți pacienții în această situație trebuie avuți în vedere pentru tratamentul antiviral, dacă nu există contraindicații.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Infecția cronică replicativă cu VHB poate fi diagnosticată printr-o combinație de teste serologice și ale genomului viral. (Lampertico et al., 2017) Considerăm infecția cronică replicativă cu VHB ca având complicații importante, cu potențial amenințător de viață, pe termen lung (ciroză hepatică, carcinom hepatocelular, GN, vasculită) dacă rămâne netratată. Având în vedere aceste riscuri minime-moderate de efecte adverse consecutive tratamentului infecției cu VHB, terapia infecției replicative cu VHB este utilă chiar dacă dovezile beneficiilor pe termen lung ale tratamentului (de ex. pentru GM) sunt reduse datorită lipsei unor studii înalt-calitative pe această populație de pacienți. Ar putea exista situații care să contraindica această abordare, ca de exemplu intoleranța la toate antiviralele disponibile, dar e de așteptat ca acestea să fie rare.

Eradicarea sau controlul infecției replicative cu VHB poate ameliora prognosticul GN asociate cu infecția cu VHB, cel puțin conform studiilor observaționale (dovezi de calitate redusă). Unii agenți, mai ales interferonul- α (IFN), pot agrava afectarea glomerulară subiacentă, iar siguranța administrării lor a fost pusă sub semnul întrebării. Este indicat tratamentul GN asociate cu VHB cu analogi de nucleo(z)tide.

Analogii de nucleo(z)tide pot modifica în sens favorabil replicarea virală la un nivel acceptabil al efectelor adverse^{418,428}; oricum, durata optimă a tratamentului este neclară datorită biologiei virusului (de ex. integrarea în genomul gazdei și abilitatea sa de a persista sub formă dormantă în hepatocite).

BCR, mai ales GM, poate fi o consecință directă a infecției cronice cu VHB la persoane susceptibile și poate progresa spre insuficiență renală la 25%-35% din acești pacienți dacă nu e tratată. (Kupin, 2017)

Calitatea dovezilor. O evaluare sistematică a studiilor medicale despre managementul pacienților cu GN asociată infecției cu VHB a identificat un studiu mic (n=40), deschis (de tip "open-label") la copii cu GM asociată VHB. (Lin, 1995) Acest studiu nu raportează niciuna dintre perspectivele critice și importante pentru acest ghid (mortalitate de toate cauzele, insuficiență renală, reducere cu peste 50% a RFG, malignități, remisie completă, reducere anuală a RFG). Calitatea dovezii pentru acest studiu a fost redusă datorită impreciziei (un singur studiu) și riscului de erori. Mai mult, literatura care susține această recomandare a rezultat din studii observaționale care au fost evaluate ca având o calitate redusă a dovezilor datorită erorii rezultate din design. Per ansamblu, calitatea dovezii a fost evaluată ca redusă.

Valori și preferințe. Această recomandare acordă o valoare mai mare evitării complicațiilor serioase, cu potențial amenințator de viață al unei replicări virale necontrolate a VHB și o valoare mai redusă efectelor adverse, costurilor și inconvenientelor tratamentului cu inhibitori de nucleo(z)tide și monitorizării asociate care ar fi necesară unui astfel de tratament. După părerea grupului de lucru, toți sau aproape toți pacienții informați corect ar alege să fie tratați cu analogi de nucleo(z)tide mai degrabă decât să renunțe la un astfel de tratament.

Utilizarea resurselor și costuri. Această recomandare va implica costuri substanțiale, inclusiv nerambursate de asigurări, din cauza costurilor crescute ale agenților antivirali și ale testelor pentru evaluarea răspunsului la terapia antivirală. Există, de asemenea, posibilitatea unei disponibilități limitate a acestor agenți în unele regiuni ale lumii. Aceste costuri pot fi compensate într-o oarecare măsură prin evitarea costurilor tratamentului complicațiilor pe termen lung (cum ar fi transplantul hepatic sau renal, dializa sau sindromul nefrotic). Formal, este necesară analiza cost-beneficiu pe termen lung pentru a evalua această presupunere, mai ales la pacienții cu boli glomerulare presupuse a fi complicația infecției cu VHB.

Considerații pentru implementare. Există o variație substanțială în prevalența infecției cu VHB în diferite regiuni ale lumii. E de așteptat ca impactul bolii datorate complicațiilor glomerulare ale infecției cronice cu VHB să fie mai mare în zonele în care infecția cu VHB este endemică. Măsurile de prevenire a dobândirii infecției cu VHB, ca vaccinarea, igiena optimă și eliminarea infecțiilor transmise pe cale sanguină (de ex. prin transfuzii sau administrare de droguri intravenos) sunt cruciale. Toate măsurile ar trebui implementate egal pentru toate sexele, rasele și etniile.

Motivare

Pentru moment nu pot fi făcute recomandări de tratament bazate pe dovezi pentru adulții cu infecție virală replicativă și suferință glomerulară din cauza absenței unor studii adecvate la această populație. Cu toate acestea, analogi potenți de nucleo(z)tide cu activitate împotriva VHB și prag crescut pentru dezvoltare a rezistenței sunt acum disponibili și universal acceptați ca tratament de elecție pentru infecția cu VHB. (Elewa et al., 2011a) Lamivudina are o asociere crescută cu rezistența dobândită și nu mai e recomandată ca tratament de primă intenție. (Lampertico et al., 2017) IFN- α pegylat este mai puțin utilizat datorită eficienței limitate și a tendinței de apariție a unor efecte adverse semnificative, dar acesta poate fi eficient în cazurile moderate, cu încărcătură virală redusă. (Lampertico et al., 2017) Terapii combinate care utilizează IFN și analogi de nucleo(z)tide nu sunt în mod uzual recomandate, cu excepția unor situații speciale. (Lampertico et al., 2017) Au fost publicate recent ghiduri de practică clinică pentru evaluarea și managementul infecției cronice cu VHB, iar noi ne-am bazat în mod deosebit pe aceste publicații pentru susținerea recomandărilor actuale în ceea ce privește GN asociate cu infecția VHB. ("EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B," 2009; Lampertico et al., 2017; Sorrell, 2009a)

Câteva medicamente sunt actualmente disponibile pentru tratamentul infecției cronice cu VHB (entecavir, tenofovir, disoproxil, tenofovir alafenamide, adefovir, telbivudine). Eficiența acestor medicamente pentru infecția cu VHB a fost evaluată în TRC. (Lampertico et al., 2017) Oricum, din 2016, a putut fi identificat doar un singur studiu privitor la tratamentul GN asociate VHB. (Lin, 1995) A fost un studiu clinic deschis ("open-label"), controlat, care a evaluat administrarea de IFN- α la copii cu GM asociată VHB, care a evidențiat efecte benefice pe termen scurt și o rată de seroconversie a HBe de 40% și ameliorarea proteinuriei. Efectele adverse au fost frecvente. Acest studiu a fost evaluat ca având o calitate redusă și, posibil, cu erori. Oricum, studii observaționale la adulți au fost în concordanță cu aceste rezultate. (Lisker-Melman, 1989) Nu au fost raportate studii care să evalueze utilizarea analogilor de nucleo(z)tide. Au apărut câteva meta-analize incluzând studii observaționale. (FABRIZI et al., 2006; Yang, Ma, Chen, et al., 2016; Yi et al., 2011; Zhang, 2010; Zheng, 2012) Într-o meta-analiză a 6 studii (1 studiu clinic randomizat), IFN- α și lamivudina, cu sau fără glucocorticoizi, au fost asociate cu o rată crescută de remisie a proteinuriei și a clearance-ului AgHBe ca semn al controlului infecției virale replicative, comparativ cu glucocorticoizii sau tratamentul suportiv. Glucocorticoizii în monoterapie se consideră a fi ineficienți. (Zhang, 2010) Analiza făcută de Yang et al. a fost limitată la GM asociată VHB și a inclus 3 studii cu IFN- α și 2 studii cu analogi de nucleo(z)tide. (Yang, Ma, Chen, et al., 2016) Tratamentul antiviral a fost superior grupului de control în ceea ce privește remisia completă sau parțială a proteinuriei și clearance-ul AgHBe. Nu s-a observat diferență în prognostic între analogii de nucleo(z)tide și IFN, dar nu au fost evaluate "cap la cap" cele două tratamente antivirale. Efecte adverse extrarenale semnificative au fost observate în mod frecvent la pacienții tratați cu IFN. Apariția rezistenței a fost comună la pacienții tratați cu analogi de nucleo(z)tide (lamivudină). Un răspuns viral susținut a fost observat la 60% dintre pacienții tratați cu IFN și la 85% din cei tratați cu analogi de nucleo(z)tide. Remisie virală spontană a apărut la circa 6% din grupul de control. Răspunsuri favorabile la tratamentul antiviral, similare, au fost observate într-un studiu mic, deschis ("open-label"), necontrolat, la pacienți cu vasculită crioglobulinemică asociată VHB. (Mazzaro et al., 2016b) Există foarte puține studii despre terapia antivirală pentru infecția cu VHB la pacienții cu nefropatie cu IgA sau GSFS. Studii observaționale de cohortă au sugerat beneficii ale asocierii lamivudinei cu glucocorticoizii la pacienții cu nefropatie cu IgA și purtătorii inactivi de VHB. (Fang et al., 2014) A fost sugerat un rol al ICN (inhibitori de calcineurine) în tratamentul afectării glomerulare (GM și GSFS) asociate VHB. (Javaid et al., 2018; Wang et al., 2016) ICN pot fi utilizați în siguranță la pacienții cu boli glomerulare și alte boli autoimune în prezența infecției cu VHB, având în vedere că aceste medicamente au tendința de a reduce replicarea virală inhibând penetrarea VHB, fără a interfera cu activitatea polipeptidului cotransportor pentru sodiu-taurocolat. (Piaserico et al., 2019; Shimura et al., 2017) Într-un studiu pilot, sulodoxidul combinat cu terapia antivirală (entecavir) s-a demonstrat a avea un efect benefic adițional asupra proteinuriei în GM asociată VHB, probabil printr-un mecanism de activare-inhibiție a complementului. (Yang, Ma, Wang, et al., 2016)

Tratamentul pacienților cu infecție VHB și GN trebuie coordonat conform ghidurilor standard de practică clinică pentru infecția cu VHB, necesitând identificarea infecției virale replicative (pozitivitatea HBe și/sau niveluri de ADN viral de >2000 UI/ml). (Lampertico et al., 2017; Sorrell, 2009a) Nefrotoxicitatea onora dintre analogii de nucleo(z)tide (în mod particular a adefovirului și tenofovirului) poate fi o problemă. Utilizarea acestor medicamente la pacienți cu BCR (datorită GN sau unei alte cauze) sau sindrom nefrotic poate necesita modificarea dozelor.

(Elewa et al., 2011b)

Abordare clinică 7.2.2.3.1: Regimurile cu interferon pegylat nu ar trebui utilizate pentru tratamentul pacienților cu infecții replicative cu VHB și GN.

Ghidurile de practică clinică ale European Association for Study of the Liver (EASL) au sugerat ca regimurile terapeutice bazate pe IFN- α să nu fie utilizate pentru tratamentul GN asociate VHB, având în vedere că tratamentul cu IFN ar putea agrava fenomenele autoimune la acești pacienți. (Lampertico et al., 2017) Într-un singur caz, a apărut o GM *de novo* după inițierea tratamentului cu IFN pentru infecția cu VHB. (Tsai et al., 2012) Existența acestui efect nu este certă, dar, atâta timp cât regimurile mai noi de tratament antiviral sunt eficiente în inducerea răspunsului viral cu mai puține efecte adverse, utilitatea regimurilor bazate pe IFN poate fi pusă sub semnul întrebării.

Abordare clinică 7.2.2.3.2: Medicamentele imunosupresive, ca ciclofosfamida sau rituximabul, pot accelera replicarea VHB și ar trebui evitate la pacienții cu infecție replicativă netratată cu VHB și GN.

Heterogenitatea pacienților cu infecție cu VHB (de ex. gradul afectării funcției hepatice, extinderea afectării extrahepatice) crează o substanțială dificultate în stabilirea unor ghiduri de tratament la pacienții cu boli renale asociate VHB. Medicația care poate stimula replicarea VHB (cum sunt glucocorticoizii, agenții alchilanți, rituximabul), care agravează manifestările hepatice ale bolii, reprezintă un risc real (Capitolul 1). (Perrillo et al., 2015) Medicația alternativă, ca ICN, care are un efect redus sau niciun efect (sau chiar un efect benefic) asupra replicării VHB, poate fi preferabilă. (Javaid et al., 2018; Piaserico et al., 2019; Shimura et al., 2017; Wang et al., 2016) Toți pacienții care primesc rituximab pentru orice indicație ar trebui să fie evaluați pentru AgHBs și AchBc. Dacă sunt pozitivi, tratamentul pentru VHB trebuie instituit în colaborare cu hepatologia. Tratamentul cu imunosupresoare ar trebui administrat cu precauție, cu atenție la riscuri și beneficii.

7.2.2.4 Situații speciale

Abordare clinică 7.2.2.4.1: Rituximabul și ciclofosfamida trebuie evitate la pacienții cu infecție cu VHB simultană cu GM cu anticorpi anti-PLA2R până când se obține o remisie virusologică susținută după tratament cu analogi de nucleoz(t)ide.

Utilitatea tratamentului antiviral la pacienții cu infecție VHB și GM cu anticorpi anti-PLA2R nu a fost evaluat, dar rituximabul sau regimurile bazate pe ciclofosfamidă presupun un risc de agravare a replicării VHB la acești pacienți și trebuie, probabil, evitate, cel puțin până la obținerea unei remisii virusologice susținute după tratament cu analogi de nucleoz(t)ide (Capitolul 3). (Berchtold et al., 2018) Un tratament cu ICN ar putea fi preferabil la acești pacienți, dar nu există dovezi care să susțină utilizarea lor. Este posibil, de asemenea, ca asocierea infecției VHB cu GM PLA2R pozitivă să fie o coincidență mai degrabă decât o legătură cauzală, cel puțin în unele cazuri.

Abordare clinică 7.2.2.4.2: La pacienții cu vasculită crioglobulinemică asociată, plasmafereza poate fi încercată.

Rolul plasmaferezei în tratamentul vasculitei crioglobulinemice asociate VHB a fost incomplet evaluat, dar dacă nivelul plasmatic al crioglobulinelor este crescut (CrioCrit >5%, >500 mg/dl) și vasculita este simptomatică, atunci aceasta ar putea fi încercată cu albumină 5% sau cu plasmă proaspătă congelată ca înlocuitor. (Mazzaro et al., 2016b; Roccatello et al., 2018a)

Abordare clinică 7.2.2.4.3: Copiii cu infecție cu VHB și GM ar trebui tratați conservator, fără imunosupresie, datorită unei probabilități înalte de remisie spontană a afectării renale.

Prezența infecției oculte cu VHB și GM (AgHBs circulant negativ cu depozite imune cu AgHBs/AgHBc) la copii poate necesita tratament antiviral, având în vedere că imunosupresia singură pare inefficientă. (Liu et al., 2015)

Recomandări de cercetare

- Sunt necesare TRC pentru a stabili cel mai eficient tratament antiviral pentru influențarea progresiei GM asociate cu VHB. Studiile vor trebui să ia în considerare afectarea extrarenală a GN asociate VHB și să evalueze diferite combinații medicamentoase, momentul inițierii și durata terapiei.
- TRC la copii ar trebui evaluate separat având în vedere rata crescută a remisiilor spontane ale GN asociate VHB.

7.2.3 GN asociată virusului imunodeficienței umane (HIV)

Această secțiune face sugestii de management pentru adulți de >18 ani cu afectare glomerulară asociată HIV.

Nu există TRC despre afectarea renală asociată HIV. Pentru un rezumat al problemei legate de acest subiect, îndrumăm cititorii spre publicația rezultată din KDIGO HIV Controversies Conference. (Swanepoel et al., 2018)

Conform organizației AIDS a Națiunilor Unite, circa 36,9 milioane de persoane aveau HIV în 2017. În 2017, 59% (CI: 44%-73%) dintre toți pacienții cu HIV aveau acces la tratament. Un review recent legat de afecerea renală asociată HIV, definită prin diferite formule de estimare a RFG (MDRD, CKD-EPI și Cockcroft-Gault), au demonstrat că prezența afectării renale a variat în funcție de formulă și de regiunea geografică, dar este o problemă în creștere în cadrul pandemiei HIV (Figura 58). (Ekrikpo et al., 2018; UNAIDS, 2020)

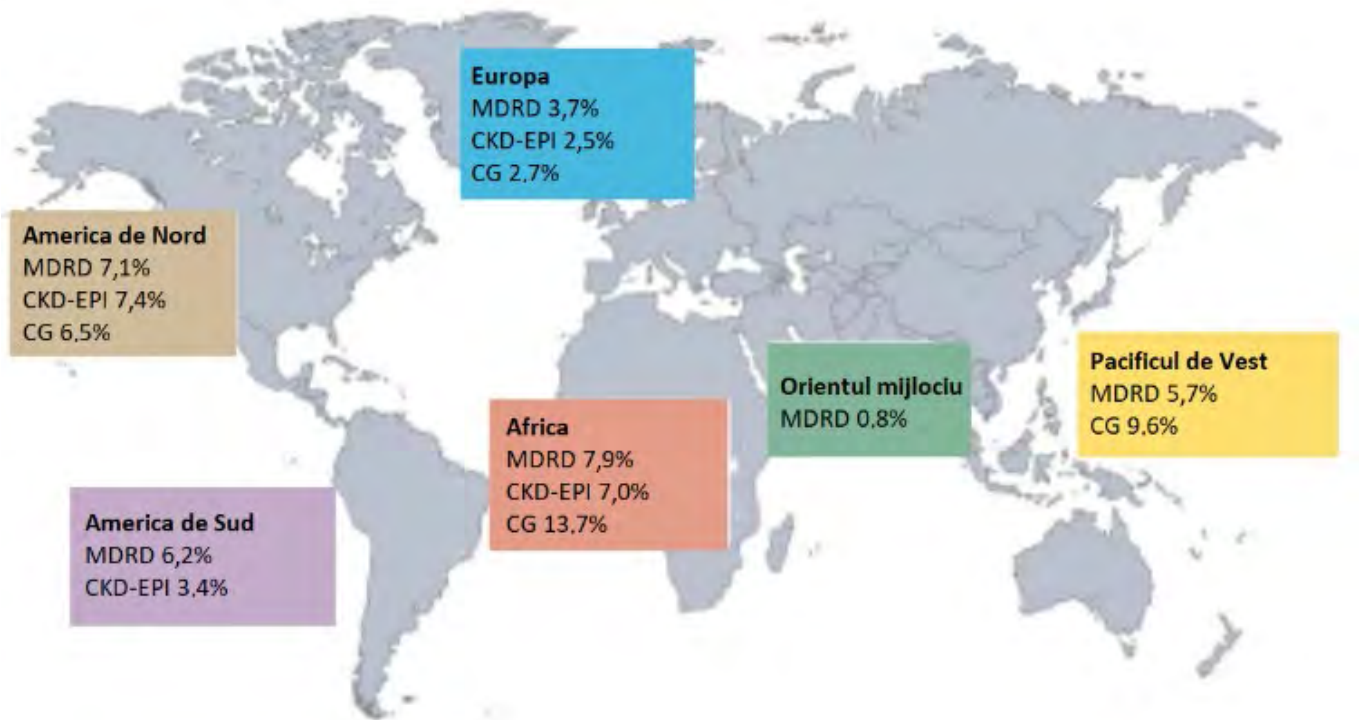


Figura 58: Distribuția globală a BCR asociată infecției cu HIV. Reproducere după Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13:e0195443.447 Copyright © 2018 Ekrikpo et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). CG, Cockcroft–Gault; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; HIV, human immunodeficiency virus; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

7.2.3.1 Diagnostic

Abordare clinică 7.2.3.1.1: Pentru a evalua morfologia afectării renale asociate HIV trebuie făcută biopsia renală, atunci când aceasta este fezabilă. Aspectul morfopatologic al bolii renale asociate HIV trebuie utilizat pentru a defini și a ghida tratamentul.

KDIGO Controversies Conference a propus o clasificare morfopatologică a afectării renale asociate HIV pentru a scoate în evidență diferitele mecanisme ale acesteia. (Swanepoel et al., 2018)

Virusul HIV poate avea multe efecte asupra rinichilor. Afectarea glomerulară, interstițială și vasculară are aspecte tipice la pacienții cu HIV. Atât infecția cât și tratamentul acesteia pot influența funcția renală. Cauzele clasice de afectare renală la pacienții fără HIV, cum sunt nefropatia hipertensivă, BCR și diabetul, fac parte, de asemenea, din diagnosticul diferențial. În sfârșit, medicația pentru HIV, pentru profilaxia imună și pentru afecțiunile comune, trebuie, de asemenea, avută în vedere atunci când apare alterarea funcției renale. La pacienții cu infecție HIV, multe dintre aceste boli pot mima nefropatia asociată HIV (HIV-associated nephropathy - HIVAN), dar fiecare patologie necesită un tratament diferit. (Lucas et al., 2013; Shen et al., 2015; Wen & Chen, 2009) Biopsia renală ajută la clarificarea diagnosticului și contribuie la aprofundarea cunoașterii acestei patologii. Un review recent a evidențiat complexitatea diagnosticului morfopatologic și necesitatea unui diagnostic detaliat pentru optimizarea managementului bolii (Figura 59). (Kudose et al., 2020)

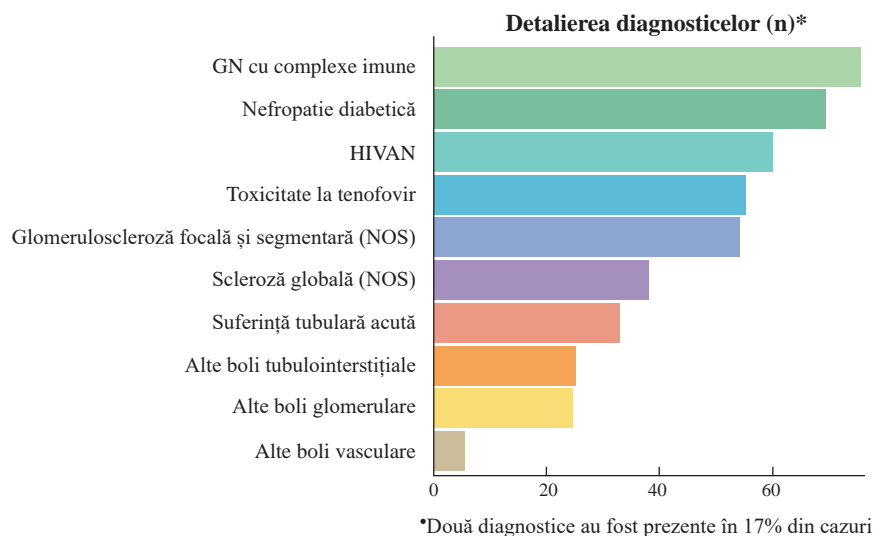


Figura 59 : Spectrul modificărilor pe biopsia renală la pacienții cu HIV la momentul actual. Reproducere din *Kidney International*, volumul 97, numărul 5, Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era, pages 1006–1016, Copyright © 2020, cu permisiunea International Society of Nephrology.⁴⁵¹ Un total de 26,737 biopsii din rinichi nativ au fost evaluate retrospectiv din 2010–2018; 437 (1.6%) de la pacienți cu HIV (vârsta medie: 53 ani; 66% bărbați; 58% negri; 25% albi; 17% hispanici; <1% asiatici; 80% sub tratament antiretroviral [TAR]; comorbiditățile includ: 57% hipertensiune, 31% diabet, 27% coinfecție cu hepatită C). Concluzia studiului: TAR a schimbat aspectul afectării renale asociate HIV spre GN cu complexe imune, nefropatie diabetică și glomeruloscleroză non-colapsantă, dar nu a eradicat nefropatia asociată HIV. GN, glomerulonefrită; HIV, human immunodeficiency virus; HIVAN, nefropatia asociată HIV; NOS, nespecificat altfel (not otherwise specified).

Podocitopatia este o leziune observată în mod curent în glomerul în infecția HIV și poate lua aspectul unei glomerulopatii colapsante (HIVAN) - mai ales la pacienții cu origini africane, GSFS fără modificări colapsante (GSFS-UC) sau GLM (glomerulopatie cu leziuni minime). (Kudose et al., 2020; Rovin et al., 2019) Multe boli mediate prin complexe imune au fost, de asemenea, descrise în context de infecție cu HIV, inclusiv NIGa, GN lupus-like, GM și GNMP. (Kudose et al., 2020) Datorită incertitudinii referitoare la o relație cauzală între HIV și aceste patologii, s-a recomandat ca termenul de boală renală cu complexe imune asociată HIV (HIVICK) să nu fie utilizat. Unele gene, ca APOL1, pot crește riscul de GSFS și HIVAN, dar nu și de boli cu complexe imune în HIV. Aspectul morfopatologic pe biopsie este același, indiferent de numărul variantelor genetice. (Atta et al., 2012) Sunt necesare mai multe informații legate de factorii genetici (Figura 60 (Dummer et al., 2015)).

	Frecvența bolii	APOL1 alele de risc 0	APOL1 alele de risc 1	APOL1 alele de risc 2
		cca 42%	cca 45%	cca 13%
HIVAN (fără TAR)	10% 1:10	2,5% 1:40	4% 1:25	50% 1:2
HIV - GSFS	0,8% 1:125	0,2% 1:500	0,3% 1:333	4,25% 1:24
HIV + GSFS	Nu există date	Nu există date	Nu există date	Nu există date

Figura 60 : Riscul de HIVAN sau GSFS-NC în timpul vieții la pacienții cu HIV în funcție de alele de risc APOL1. Adaptat după *Seminars in Nephrology*, volumul 35, numărul 3, Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, et al. APOL1 kidney disease risk variants: an evolving landscape, pages 222–236, 2015, publicat de Elsevier.⁴⁵³ APOL1, apolipoprotein L1; TAR, tratament antiretroviral; GSFS-CN, glomeruloscleroză focală și segmentară de cauză nedeterminată; HIV, human immunodeficiency virus; HIVAN, nefropatia asociată HIV.

Afectarea tubulointerstițială poate fi prezentă în HIVAN, dar aceasta se poate datora, de asemenea, medicației sau poate fi o consecință a infecției. Afectarea vasculară a fost mai frecventă înainte de terapia antiretrovirală cu activitate înaltă. (Ahmed et al., 2002; Sarmiento et al., 2016b) Mai mult de o treime dintre pacienții cu HIV care au fost biopsiați aveau nefropatie diabetică sau GM, GNMP sau NIGa sau un alt aspect de GN cu complexe imune. (Lucas et al., 2013; Mocroft et al., 2012) O boală rară – sindromul limfocitozei infiltrative difuze (SLID) – care e prezentă la pacienții cu HIV, a fost raportată ca fiind o cauză de afectare renală în HIV. (Yoo et al., 2011) Microangiopatia trombotică asociată HIV a fost raportată ca primă manifestare a HIV (Ahmed et al., 2002; Sarmiento et al., 2016a) și aceasta e asociată cu hematurie și proteinurie. Mecanismul acestei boli nu e clar, dar pare a fi asociat cu nivelul ADAMTS 13. (Atta et al., 2016)

7.2.3.2 Prognostic

Abordare clinică 7.2.3.2.1: Factorii care contribuie la prognosticul pe termen lung al infecției HIV asociată cu GN sunt multipli și includ persistența replicării virale, răspunsul la tratamentul antiviral, predispoziția genetică la afectare glomerulară (de ex. alelele de risc APOL1), coinfecția cu alte virusuri și dezvoltarea bolilor cu complexe imune sau a microangiopatiei trombotice. Așadar, estimarea prognosticului pentru fiecare pacient poate fi foarte dificilă.

Nu există studii care să estimeze prognosticul. O enumerare a factorilor care trebuie avuți în vedere este oferită mai jos (Figura 61 (Swanepoel et al., 2018)). Date limitate arată că unele comorbidități (VHB, VHC, TB și sifilis) pot influența prognosticul pe termen lung. (Beckerman et al., 2017; Fu et al., 2017; Kruzel-Davila et al., 2017; Ma et al., 2017; Palau et al., 2018) De asemenea, IRA este un factor de risc pentru progresia spre BCR terminală la pacienții cu BCR și HIV. (Kasembeli et al., 2015) Nu este clar dacă prezența alelelor de risc APOL1 ar trebui determinată sistematic la pacienții cu HIVAN, originari din Africa de Vest.

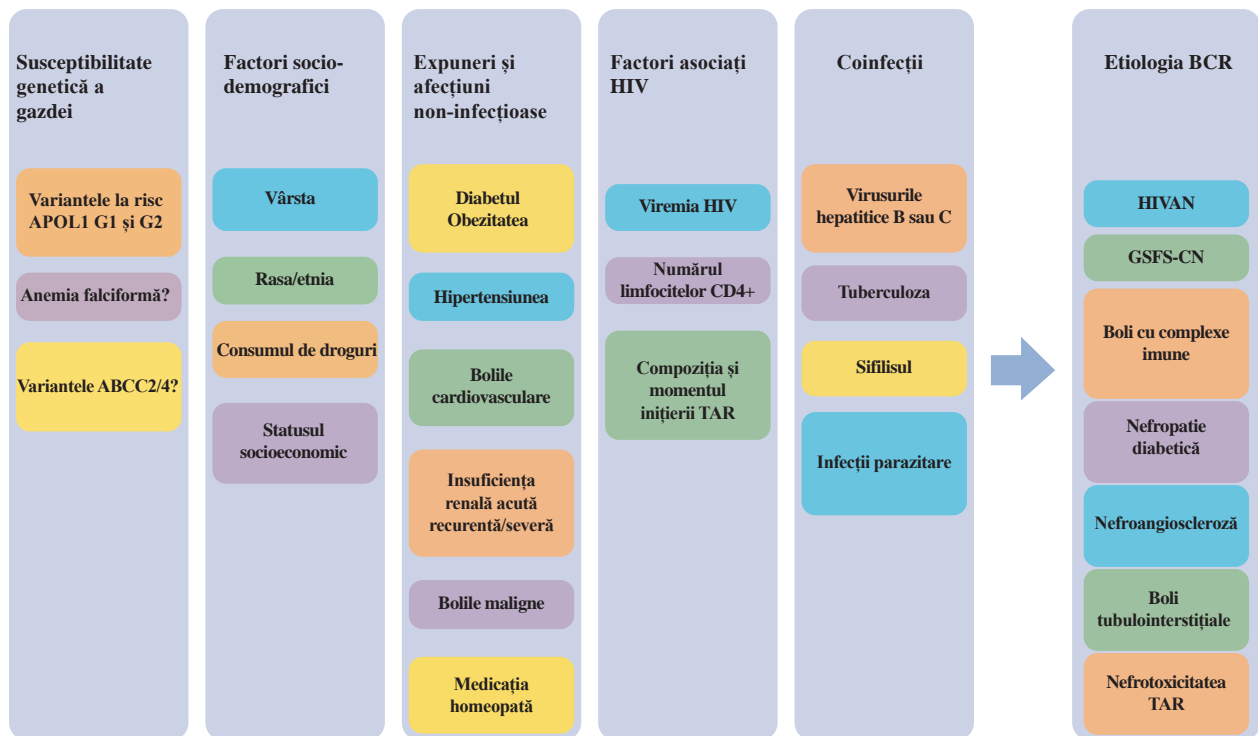


Figura 61 : Factorii de risc și etiologia BCR la pacienții HIV-pozitivi. Reproducere după Swanepoel CR, Atta MG, D’Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018;93:545–559, [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(17\)30823-2/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(17)30823-2/fulltext), Copyright^a 2017, International Society of Nephrology. Publicat de Elsevier Inc. Acesta este un articol accesibil sub licența CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). 445 ABCC, ATP-binding cassette transporter proteins; APOL1, apolipoprotein L1; TAR, tratament antiretroviral; BCR, boală cronică de rinichi; GSFS-CN, glomeruloscleroză focală și segmentară de cauză nedeterminată; HIV, human immunodeficiency virus; HIVAN, nefropatia asociată HIV.

7.2.3.3 Tratament

Recomandarea 1.2.3.3.1: Recomandăm ca tratamentul antiretroviral să fie inițiat la toți pacienții cu HIV și BCR, mai ales la cei cu nefropatie asociată HIV (HIVAN) diagnosticată prin biopsie, indiferent de nivelul CD4, cu ajustare la rata filtrării glomerulare (IC).

Prezența BCR nu este o contraindicație pentru tratamentul antiretroviral (TAR) al infecției HIV. Consensul actual, bazat pe două mari trialuri clinice randomizate, privitor la momentul inițierii TAR, denumite "Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START), and Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults (TEMPRANO)", demonstrează beneficiul inițierii precoce a TAR, la momentul diagnosticului, indiferent de nivelul CD4. ("A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa," 2015; "Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection," 2015) Grupul de lucru consideră că beneficiul depășește riscul în favoarea acestei recomandări, iar pacienții cu această infecție consideră importantă inițierea timpurie a tratamentului, când este posibil.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. Aceste recomandări rezultă din literatura referitoare la TAR la pacienții cu HIV; date cu calitate redusă par să susțină extrapolarea la pacienții cu GN.

Calitatea dovezilor. Calitatea dovezilor este redusă, fără să existe trialuri clinice randomizate care să susțină această abordare la pacienții cu HIVAN. Dovezile care să susțină această recomandare sunt indirecte, așa cum a fost evaluată la populația generală cu HIV și în studiile observaționale, care presupun erori chiar din designul studiului.

Valori și preferințe. Grupul de lucru a considerat mai valoroasă minimizarea efectelor negative ale infecției HIV și mai puțin important riscul efectelor adverse, renale sau nu, legate de TAR și biopsia renală.

Resurse și costuri. Tratamentul infecției HIV, pentru prevenirea afectării renale, este mult mai puțin costisitor decât transplantul renal și decât tratamentul de substituție renală, în timp ce multe terapii de stadiu terminal nu sunt disponibile peste tot în lume. Nu avem date de cost specifice pe care să ne bazăm recomandările.

Considerații pentru implementare. În acest moment, nu există informații suficiente pentru orientarea opțiunilor bazate pe sex sau etnie, în afară de ceea ce face parte din tratamentul standard pentru pacienții care sunt HIV-pozitivi.

Motivare

În acest moment, nu există TRC pentru afectarea renală asociată HIV. (Szczech, Gupta, et al., 2004) Unele date sugerează că TAR are efect benefic în afectarea renală asociată HIV. La pacienții cu HIV, proteinuria și/sau alterarea funcției renale sunt asociate cu creșterea mortalității și un prognostic nefavorabil. (Cohen & Kimmel, 2008) Date din câteva studii clinice randomizate sugerează că TAR este benefică atât în prezervarea cât și în ameliorarea funcției renale la pacienții cu HIV și fără BCR. (Atta et al., 2012; Booth et al., 2016; Fine et al., 2008; Szczech, Gupta, et al., 2004) O reducere a încărcării virale în HIV în timpul TAR este asociată cu ameliorarea funcției renale, iar o creștere a încărcării virale e asociată cu alterarea funcției renale. (Dummer et al., 2015; Gertholtz et al., 2006; Han et al., 2006)

Tratamentul GN asociate HIV este extrapolat, în cea mai mare măsură de la HIVAN. Studii observaționale, date de la studii necontrolate sau retrospective (“A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa,” 2015; “Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection,” 2015; Choi et al., 2010; Szczech, Gupta, et al., 2004; World Health Organization, 2021b; Yahaya et al., 2013) și date dintr-un TRC (Szczech, Hoover, et al., 2004) sugerează că HAART (definit ca combinația TAR cu ≥ 3 medicamente) este benefică atât pentru prezervarea cât și pentru ameliorarea funcției renale la pacienții cu HIVAN. De la introducerea HAART în anii 1990, a existat, de asemenea, o reducere substanțială a incidenței HIVAN. (“CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment,” 2006) În analiză multivariată, riscul HIVAN a fost redus cu 60% prin folosirea HAART și niciun pacient nu a dezvoltat HIVAN când HAART fusese inițiată înaintea dezvoltării sindromului imunodeficienței umane dobândite (SIDA). (“CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment,” 2006) Utilizarea HAART a fost asociată, de asemenea, cu ameliorarea supraviețuirii renale la pacienții cu HIVAN. (Kalayjian et al., 2008)

Terapia antivirală a fost asociată cu ameliorarea RFG la pacienții cu HIV, atât la cei cu număr redus de limfocite CD4 cât și la cei cu funcție renală de fond alterată, susținând o contribuție independentă a replicării HIV-1 la BCR la pacienții cu boală HIV avansată. (Krawczyk et al., 2004) Studii observaționale mai vechi sugerau, de asemenea, un beneficiu al IECA. (Gupta et al., 2005) Câteva studii retrospective, observaționale sau necontrolate, dinaintea sau din timpul fazelor inițiale ale TAR au raportat un succes variabil după utilizarea corticoterapiei la pacienții cu boli renale asociate HIV. (Gupta et al., 2009; Kalayjian et al., 2008; Longenecker et al., 2009) Există doar un studiu care folosește ciclosporină la 15 copii cu HIV și sindrom nefrotic. (Ingulli et al., 1991) Aceste studii observaționale mai vechi sugerau un beneficiu al IECA și al glucocorticoizilor în afectarea renală mediată de HIV, dar studiile au fost făcute înaintea introducerii TAR; iar în epoca terapiei HAART moderne, nu se știe dacă acest beneficiu se menține în condițiile actuale de management. (Gupta et al., 2005) Nu există studii clinice randomizate care să evalueze valoarea TAR la pacienții cu HIVAN. (Szczech, Gupta, et al., 2004) Există dovezi de o calitate foarte redusă care să sugereze că TAR poate fi benefică la pacienții cu afectare renală cu complexe imune asociată HIV și microangiopatii trombotice, (Babut-Gay, 1989; Ifudu et al., 1995; Kirchner, 2002; Szczech et al., 2002) dar alte date sugerează că tratamentul antiviral nu este benefic, în mod specific, în HIVICK. (Lucas et al., 2013)

Cu TAR, prognosticul pacienților cu terapie de substituție a funcțiilor renale este același cu al pacienților HIV-negativi. (Kirchner, 2002) Pacienții cu HIV pot acum să fie transplantați renal ca opțiune terapeutică.

Abordare clinică 7.2.3.3.1: Decizia de utilizare a glucocorticoizilor ca terapie adjuvantă pentru HIVAN trebuie evaluată la fiecare caz în parte, având în vedere că riscurile și beneficiile pe termen lung sunt neclare.

Riscul efectelor adverse nu poate fi ignorat. Un studiu despre HIVAN a comparat TAR tradițional versus TAR plus un regim glucorticoid (1 mg/kg, maxim 60 mg) și terapia cu IECA sau sartan. Acest studiu a demonstrat o ameliorare semnificativă a RFG, o creștere frecvenței efectelor adverse (infecții și mortalitate de toate cauzele) și o reducere a inflamației interstițiale.⁴⁸⁸ (Smith et al., 1996) Aceste observații sunt în conformitate cu alte studii care au demonstrat că glucocorticoizii au ameliorat funcția renală în HIVAN. (Gupta et al., 2005; Sury & Perazella, 2019; Yahaya et al., 2013) Riscul glucocorticoizilor versus beneficiu trebuie evaluat individual.

Recomandări de cercetare

Sunt necesare studii clinice randomizate pentru:

- evaluarea eficacității TAR în afectarea glomerulară asociată HIV, atât în podocitopatii cât și în boala cu complexe imune
- evaluarea rolului altor tratamente (de ex. inhibitorii SRA, glucocorticoizi etc) în combinație cu TAR în afecțiunile renale asociate HIV
- determinarea terapiei optime de substituție a funcției renale și a transplantului renal pentru afecțiunile renale asociate HIV
- identificarea rolului determinării *APOLI* și a altor variante de risc genetic și aplicabilitatea lor clinică pentru optimizarea tratamentului bolii renale asociate HIV.

7.3 Nefropatii datorate infecțiilor din schistosomiază, filarioză și malarie

Infecțiile parazitare cronice sunt identificate tot mai frecvent ca și cauză a BCR și a BCR terminale, mai ales în zonele tropicale și subtropicale ale lumii și în zonele subdezvoltate economic și cu igienă deficitară. Această secțiune se referă la diagnosticul, prognosticul și tratamentul câtorva infecții parazitare care pot cauza glomerulopatii, în mod specific la schistosomiază, filarioză și malarie.

7.3.1 Nefropatia schistosomiazică

Schistosomiaza (sinonimă cu bilharzioza), o infecție cronică cu trematode, este întâlnită în Asia, Africa și America de Sud. Schistosomiaza este consecința răspunsului imun al gazdei împotriva ouălor de schistosoma. Afectarea glomerulară schistosomiazică se crede că derivă din acest răspuns imun.

Afectarea glomerulară clinică a fost descrisă mai frecvent în asocieri cu schistosomiaza hepato-splenică produsă de *Schistosoma mansoni*. (R. S. Barsoum, 2003) African Association of Nephrology (AFRAN; Figura 62) a descris cinci tipuri de afectare glomerulară în schistosomiază. Un al șaselea tip a fost propus pentru a descrie aspectul morfopatologic asociat glomerulonefritei schistosomiazice și coinfectiei VHC (Figura 62). E bine de știut că în zonele endemice, asocierea GN cu schistosomiaza poate fi o fortuită mai degrabă decât cauzală.

Clasificarea AFRAN	Etiologie
I GN proliferativă mezangială	Achistosoma haematobium Schistosoma mansoni
II GN proliferativă exudativă	Schistosoma haematobium Schistosoma mansoni Salmonella
III GN membranoproliferativă	Schistosoma haematobium Schistosoma mansoni
IV GSFS	Schistosoma mansoni
V Amiloidoză	Schistosoma haematobium Schistosoma mansoni
VI Crioglobulinemie	Schistosoma mansoni Hepatită C

Figura 62: Șase tipuri de afectare glomerulară în schistosomiază. AFRAN, African Association of Nephrology.

Mulți pacienți pot avea boli glomerulare asimptomatice autolimitate. GN este observată cel mai adesea la bărbații tineri. Evaluarea histopatologică a confirmat leziuni glomerulare la 10%-12% din cazuri. (da Silva et al., 2013) Fibroza hepatică datorată *S. mansoni* este asociată mai frecvent cu GN schistosomiazică simptomatică și reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea suferinței glomerulare cronice, progresive la 10%-15% din pacienți. Severitatea leziunilor glomerulare și proteinuria se corelează cu disfuncția macrofagică hepatică și cu reducerea clearance-ului complexelor imune. (R. S. Barsoum et al., 1988)

7.3.1.1 Diagnostic

Abordare clinică 7.3.1.1.1: Testați pentru infecțiile endemice specifice zonei (*Salmonella*, VHB, VHC, HIV), având în vedere că tratamentul specific acestora poate atenua agresivitatea unei GN subjacente sau consecințele schistosomiazice.

Coinfecțiile pot influența severitatea afectării glomerulare ca și a complicațiilor asociate. Schistosomiaza coinfectată cu *Salmonella* este asociată cu GN și sindrom nefrotic cu debut rapid. (Martinelli et al., 1992) Tratamentul coinfectiei cu salmonella influențează favorabil evoluția GN. (Abdul-Fattah et al., 1995; Hsiao et al., 2016; Martinelli et al., 1987, 1992) Schistosomiaza asociată cu VHB sau VHC evoluează cu o progresie mai rapidă spre ciroză sau carcinom hepatic. Schistosomiaza coinfectată cu HIV se asociază cu activitate virală mai mare a HIV.

Abordare clinică 7.3.1.1.2: Biopsia renală este necesară la pacienții suspecți de GN schistosomiazică în prezența unei coinfectii virale (VHC, VHB, HIV).

Biopsia renală se recomandă în general la orice pacient cu afectare renală evidentă sau progresivă (proteinurie >1 g/zi, hipocomplementemie, hematurie, RFG redusă). Biopsia renală poate fi amânată în mod rezonabil dacă proteinuria e ușoară (<1 g/zi), iar pacientul nu are hematurie sau o RFG redusă, având în vedere că tratamentul antiparazitar specific va fi eficient și asupra GN schistosomiazice ușoare. Diagnosticul definitiv de GN schistosomiazică necesită identificarea antigenilor parazitari în glomeruli (doar în laboratoare specializate).

E important de diferențiat GNMP datorată schistosomiazice de GNMP produsă de VHB sau VHC. HIV poate fi, de asemenea, o cauză frecventă de GSFS.

7.3.1.2 Tratament

Abordare clinică 7.3.1.2.1: Trebuie tratați pacienții cu schistosomiază și GN cu un agent antiparazitar adecvat cu doză și durată suficiente pentru eradicarea parazitului. Nu există indicații pentru utilizarea imunosupresiei pentru nefropatia schistosomiazică.

Tratamentul antiparazitar specific poate atenua apariția sau progresia bolii renale dacă este inițiat precoce în cursul infecției. GN schistosomiazică Clasa I și Clasa II e probabil să remită spontan și/sau să răspundă la tratamentul antiparazitar. Formele proliferative ale GN schistosomiazice (Clasele III, IV, V, VI) e mai probabil să progreseze spre insuficiență renală în ciuda tratamentului antiparazitar.

Sunt disponibile două medicamente antiparazitare pentru tratamentul schistosomiazice, iar acesta se recomandă tuturor pacienților infectați. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu suferință renală sau hepatică (Figura 63). Medicamentele trebuie administrate în timpul mesei, la intervale de cel puțin 4-6 ore. Tableta nu trebuie suptă. Doza de praziquantel este curativă la 60%-90% dintre pacienții cu schistosomiază. Oxamniquina este utilizată la pacienții rezistenți la praziquantel sau la cei cu boală schistosomiazică refractară. (Ross et al., 2002) Tratamentul eficient poate preveni dezvoltarea afectării glomerulare. Oricum, GN schistosomiazică deja instalată nu răspunde de la niciun agent antiparazitar. (R. S. Barsoum, 2003) Praziquantel are categoria B de risc în sarcină, e secretat în laptele uman și, deci, nu ar trebui utilizat la femeile care alăptează. Oxamniquina este contraindicată în sarcină.

Nu a fost stabilit un rol clar al glucocorticoizilor sau al terapiei imunosupresoare în GN schistosomiazică. Totuși, imunosupresia poate fi necesară, rar, în GN schistosomiazică Clasa VI severă, în coinfecția cu VHC și în sindromul crioglobulinemiei mixte severe. ("KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease," 2018)

Doză	Praziquantel	Oxamniquine
Adulți	20 mg/kg, de trei ori/zi, o singură zi	15 mg/kg, doză unică
Copii >1 an	20 mg/kg, de 2-3 ori/zi, o singură zi	20 mg/kg, doză unică

Figura 63: Dozele agenților antischistosomiali.

7.3.1.3 Situații speciale

Abordare clinică 7.3.1.3.1: Pacienții cu schistosomiază cu fibroză hepatică trebuie monitorizați pentru apariția afectării renale.

Pacienții cu schistosomiază hepatosplenică cronică și fibroză hepatică sunt la risc mai mare de a dezvolta GN schistosomiazică cronică și trebuie monitorizați pentru apariția hematuriei/proteinuriei și a modificărilor creatininei serice. (R. S. Barsoum, 2013) După părerea grupului de lucru, testarea anuală poate fi rezonabilă.

Abordare clinică 7.3.1.3.2: Pacienții cu istoric de schistosomiază și creatinină serică crescută și/sau hematurie trebuie evaluați pentru neoplasm al vezicii urinare și/sau obstrucția tractului urinar.

Infecția cu *S. haematobium* poate produce simptome genitourinare datorate inflamației granulomatoase cronice, ducând la ulceratii, stricturi și uropatie obstructivă. Pentru a stabili dacă hematuria sau afectarea renală provine de la obstrucția cronică pot fi necesare evaluări imagistice, dat fiind faptul că boala schistosomială cronică poate cauza, de asemenea, GN acută sau cronică. Pacienții au, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta cancer al vezicii urinare. Aceștia necesită monitorizare periodică a citologiei urinare sau cistoscopie ("gold standard"), mai ales dacă există hematurie. (R. S. Barsoum, 2013)

Recomandări de cercetare

- Sunt necesare studii care să evalueze succesiunea și momentul optim pentru tratamentul antibiotic pentru salmonella și pentru terapia antiparazitară pentru schistosomiază.

7.3.2 Filarioza și afectarea glomerulară

Viermii filariozei sunt nematode care sunt transmise la om de la țânțar și se stabilesc în țesuturile subcutanate și în vasele limfatice. Afectarea glomerulară apare în asociere cu infecțiile din Africa și unele țări din Asia, cu *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* și *Brugia malayi*. Studiile observaționale sunt limitate și nu există studii clinice randomizate cu privire la nefropatia filariozică.

Incidența, prevalența și evoluția naturală a afectării glomerulare în diverse forme de filarioză sunt slab documentate. Această afecțiune este întâlnită de obicei în zone cu control precar al vectorului și cu facilități de îngrijire a sănătății inadecvate. Implicarea glomerulară este rară. Microscopia optică relevă GNMP, GLM sau GN cronică-sclerozantă, sau varianta colabantă a GSFS. (Pakasa et al., 1997) Microfilarile pot fi găsite în arteriole, glomeruli și capilarele peritubulare, tubi și interstițiu. (Pakasa et al., 1997)

Imunofluorescența și microscopia electronică arată depozite imune împreună cu antigenele viermilor și componente structurale. (Ormerod et al., 1983; Pillay et al., 1973) Anomalii urinare au fost raportate la 11%-25% iar SN se observă la 3-5% dintre pacienții cu loiaza și oncocercioza, în special la cei cu poliartrită și corioretinită. (Hall et al., 2001; Pillay et al., 1973) Proteinuria și/sau hematuria au fost detectate la peste 50% din cazurile de filarioză limfatică, iar 25% au prezentat proteinurie glomerulară. (Dreyer et al., 1992; Langhammer et al., 1997)

7.3.2.1 Tratament

Abordare clinică 7.3.2.1.1: Tratați pacienții cu infecție filarială și GN cu un agent antiparazitar adecvat, în doze și durată suficiente pentru a eradica organismul.

Reducerea proteinuriei poate fi observată după terapia antifilarială la pacienții cu proteinurie subnefrotică și/sau hematurie. O creștere a proteinuriei sau o scădere a funcției renale poate apărea după inițierea diethylcarbamazinei sau a ivermectinei, (Cruel et al., 1997; Langhammer et al., 1997) probabil din cauza exacerbării procesului imun secundar eliberării în circulație a antigenului după moartea parazitului. (Ngu et al., 1980) Afereza terapeutică a fost utilizată pentru a reduce încărcătura microfilarială și pentru a preveni eliberarea antigenului înainte de a începe tratamentul antifilarial. (Abel et al., 1986) Răspunsul renal la terapia antifilarială este inconstant la cei cu SN. Deteriorarea RFG poate continua în ciuda eliminării microfilarilor prin tratament.

Posibila toxicitate renală a schemelor de tratament necesită monitorizarea atentă a funcției renale. Vă rugăm să consultați ghidurile de tratament OMS pentru filarioză. (World Health Organization, 2021c)

Dietilcarbamazina este contraindicată în sarcină (studii la animale au arătat un efect advers asupra fătului, dar nu s-au efectuat studii bine controlate la oameni). Cu toate acestea, beneficiile potențiale pot justifica utilizarea medicamentului la femeile gravide, în ciuda potențialelor riscuri. Dietilcarbamazina este considerată sigură în timpul alăptării. Ivermectina se încadrează în categoria C în sarcină. Ivermectina este de asemenea excretată în laptele matern, iar utilizarea sa nu este recomandată în timpul alăptării decât dacă riscul unui tratament matern întârziat depășește riscul potențial pentru sugarul alăptat.

Recomandări pentru cercetare:

- Studii epidemiologice privind afectarea rinichilor în regiunile endemice pentru filarioză
- Studii populaționale privind efectul tratamentului cu medicație anti-filarică în afectarea renală din cadrul filariozei

7.3.3 Nefropatia asociată malariei

Malaria, cauzată de paraziții *Plasmodium* transmiși de țânțarul femelă *Anopheles*, este boala endemică cea mai răspândită în lume (Figura 64).

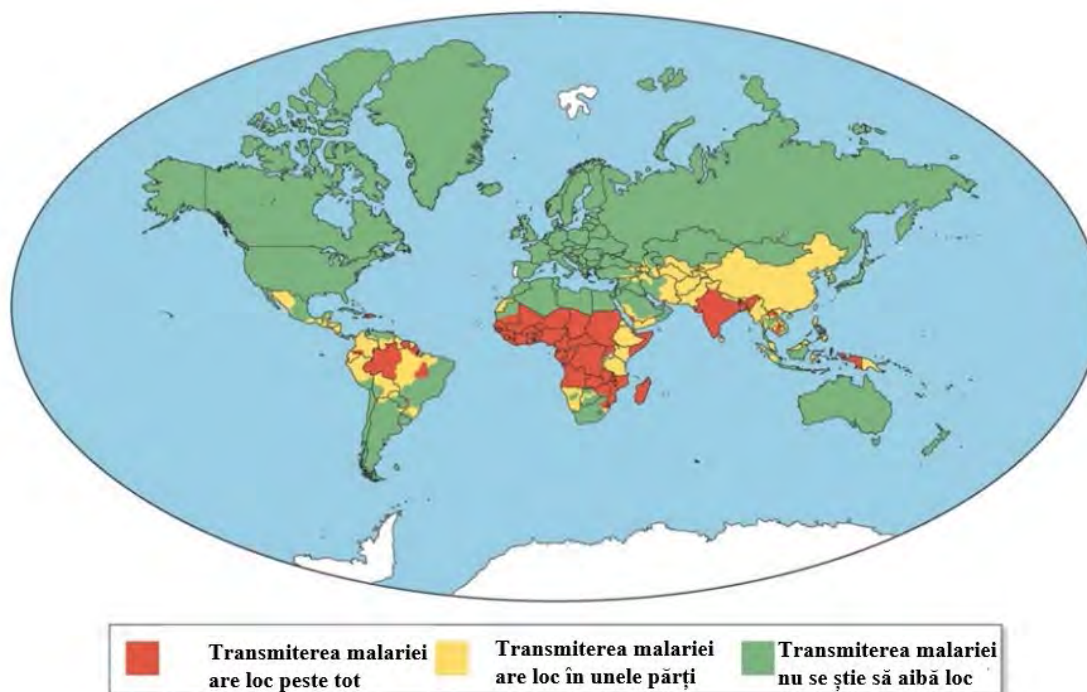


Figura 64: Distribuția globală a transmiterii malariei. Reprodusă după Centers for Disease Control and Prevention-CDC. Disponibil la: <http://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>. Accesat în 27 ianuarie 2021.

Infecția malarică poate cauza o diversitate de leziuni renale, atât acute, cât și cronice. Se crede că GN asociată cu infecția malarică este, în primul rând, o afecțiune mediată de formarea de complexe imune. IRA asociată malariei poate fi clasificată ca IRA cu necroză tubulară acută (NTA), GN acută asociată malariei (reversibilă) sau GN cronică și progresivă (ireversibilă). (Arogundade et al., 2016) Activarea sistemului imun între antigenul malaric și eritrocitele sangvine ale gazdei poate duce la GN mediată prin complexe imune și complement, nefrită interstițială acută sau GN acută (Figura 65). (Silva Junior et al., 2017)

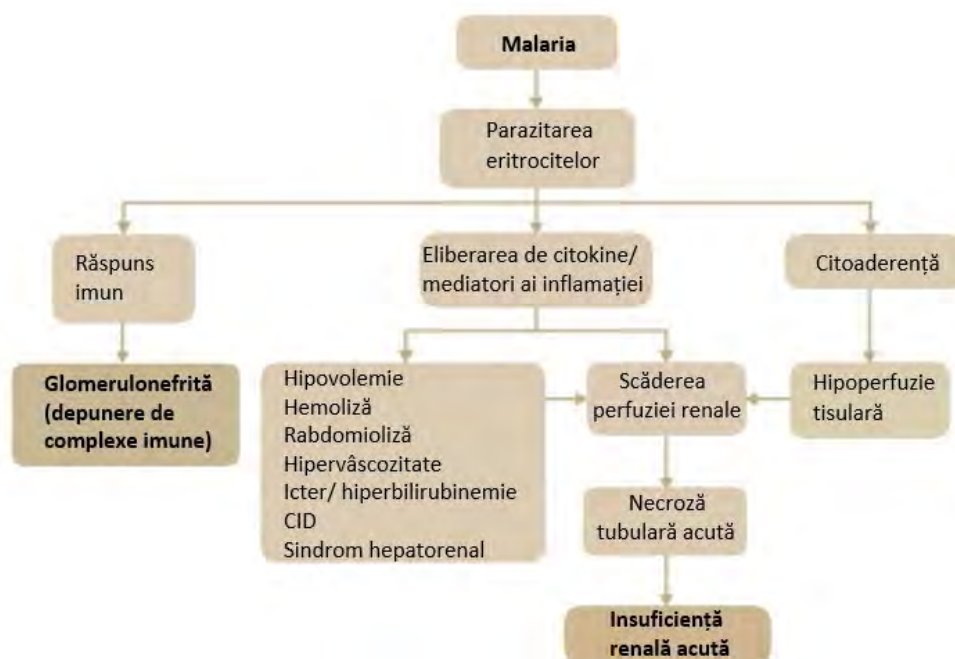


Figura 65: Fiziopatologia afectării renale în malarie.(Silva Junior et al., 2017) CID, coagulare diseminată intravasculară.

Incidența exactă a GN asociate malariei este necunoscută, dar se estimează că este de aproximativ 18%.(Olowu et al., 2017) GN acută asociată malariei poate să apară în infecțiile cu Plasmodium falciparum sau Plasmodium vivax, dar este mai comună în P. falciparum. Acești pacienți se vor prezenta cu sindrom nefrotic (proteinurie ușoară tranzitorie, hematurie microscopică și, ocazional nivelul complementului scăzut) și histopatologic se evidențiază GNMP sau GN mezangioproliferativă.(Arogundade et al., 2016)

Infecția cronică cu P. malariae (și într-o mai mică măsură cu P. vivax, P. ovale) a fost asociată cu GN ireversibilă și progresivă. În trecut, aceasta era cunoscută sub numele de nefrită tropicală sau “nefropatia malarică quartană” (NMQ; Figura 66).(R. Barsoum, 1998; Eiam-Ong, 2003) Sindromul nefrotic, uneori cu funcție renală afectată, este o manifestare clinică frecventă. NMQ este întâlnit în principal la copiii mici.(Silva Junior et al., 2017) În prezent, leziunea este mult mai rară, iar cei mai mulți copii din zonele tropicale cu sindrom nefrotic au GLM, GSFS, infecție cu VHB sau HIV, siclemie sau LES, în loc de NMQ.(Olowu et al., 2010, 2017; Yao Doe et al., 2006)

Stadiul 1	Afectare usoară focală și segmentală
Stadiul 2	Afectare moderată focală și segmentală
Stadiul 3	Leziuni difuze sau segmentale cu modificări interstițiale și tubulare
Stadiul 4	Scleroză marcată, și atrofie interstițială/tubulară

Figura 66: Stadializarea histopatologică a nefropatiei quartane asociată malariei.

7.3.3.1 Tratament

Abordare clinică 7.3.3.1.1: Tratați pacienții cu infecție malarică și GN cu un agent antiparazitar adecvat în doză și durată suficientă pentru a eradica organismul din sânge și de la nivel hepato-splenic. Nu există recomandări pentru utilizarea medicației imunosupresoare în nefropatia asociată malariei.

Consecințele GN datorată infectării cu malaria sunt dificil de prezis, deoarece eradicarea infecției parazitare nu este întotdeauna urmată de recuperare. GN și BCR pot să apară în ciuda eradicării malariei, fiind detectabile la 3-5 ani după infecția inițială. Recuperarea completă renală poate fi observată în aproximativ 64% -79% din cazurile de IRA sau GN acută asociate cu *P. falciparum* și *P. vivax*. (Gomes et al., 2011; Naqvi, 2015; Naqvi et al., 2016; Shukla et al., 2013)

Nu există niciun rol pentru terapia cu glucocorticoizi sau imunosupresoare în nefropatia asociată malariei. (R. Barsoum, 1998; Eiam-Ong, 2003) cu toate că nu există studii controlate. Tratamentul ar trebui să se concentreze pe eradicarea malariei.

Infecția cu *P. falciparum*: terapia combinată bazată pe artemisinină (ACT) este recomandată în detrimentul monoterapiei din cauza dezvoltării rezistenței la artemisinină. Pacientul trebuie să primească, de asemenea, o singură doză mică de primachină pentru a reduce transmiterea malariei. Testarea deficitului de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) nu este necesară din cauza riscului scăzut de toxicitate gravă.

Infecția cu *P. malariae*: ACT sau clorochină în zonele fără rezistență la clorochină.

Infecții cu *P. ovale*, *P. vivax*: ACT sau clorochină în zonele fără rezistență la clorochină. Primachina ar trebui să fie adăugată pentru a preveni recidivele, ajustată în funcție de activitatea enzimei G6PD a pacientului.

Malaria severă necesită tratament cu artesunat i.v. sau intramuscular pentru cel puțin 24 de ore, urmat de o cură completă de 3 zile de ACT de îndată ce pacientul poate tolera medicamentele orale.

OMS oferă, de asemenea, recomandări detaliate pentru tratamentul malariei. (World Health Organization, 2021a)

7.3.3.2 Situații speciale

În cazurile de malarie severă la copiii <6 ani, când nu se poate administra medicația injectabilă, copilul ar trebui să primească artesunat rectal și apoi să fie trimis la o unitate medicală unde poate primi un regim complet de îngrijire.

Halofantrina este atât embrionotoxică, cât și cardiotoxică. Tetraciclina / minociclina sunt asociate cu afectarea creșterii osoase și decolorarea dinților la făt și în timpul copilăriei. Ambele sunt contraindicate pe parcursul sarcinii și/sau alăptării. Primachina și tafenoquina pot provoca hemoliză la indivizii cu deficiență de G6PD și sunt contraindicate la indivizii cu deficiență de G6PD, la femeile însărcinate (deoarece nivelul G6PD al fătului nu poate fi determinat), la copiii <6 luni (deoarece testarea G6PD poate fi influențată de hemoglobina fetală în primele luni de viață) și la femeile care alăptează copii <6 luni (Figura 67 (Nosten et al., 2006)).

Sigure	Nepotrivite
Clorochina	Halofantrina
Amodiachina	Tetraciclina/ doxiciclina
Chinina	Primachina
Azitromicina	
Sulfadoxina-pirimetamina	
Meflochina	
Clorproguanil-dapsona	
Derivați de artemisinină	
Atovaquone-proguanil	
Lemefantrina	

Figura 67: Medicația antimalarică și sarcina. (Nosten et al., 2006)

Recomandări de cercetare

- Studii privind incidența și prevalența nefropatiei asociate malariei și a răspunsului acesteia la terapia antimalarică, în special în zonele endemice ale Africii de Vest.
- TCR pentru a investiga rolul corticosteroizilor și medicației imunosupresoare atunci când nefropatia asociată malariei progresează, în ciuda eradicării parazitului malaric.

Studii pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentelor antimalarice în timpul sarcinii, deoarece femeile gravide sunt adesea excluse din studiile clinice. (Nosten et al., 2006)

Bibliografie

- A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. (2015). *New England Journal of Medicine*, 373(9), 808–822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1507198>
- Abdul-Fattah, M. M., Yossef, S. M., Ebraheem, M. E., Nasr, M. E., Hassan, M. A., & Abdul Wahab, S. E. (1995). Schistosomal glomerulopathy: a putative role for commonly associated Salmonella infection. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 25(1), 165–173. <https://doi.org/NA>
- Abel, L., Ioly, V., Jeni, P., Carbon, C., & Bussel, A. (1986). Apheresis in the management of loiasis with high microfilariaemia and renal disease. *BMJ*, 292(6512), 24–24. <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6512.24>
- Ahmed, S., Siddiqui, R. K., Siddiqui, A. K., Zaidi, S. A., & Cervia, J. (2002). HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgraduate Medical Journal*, 78(923), 520–524. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.923.520>
- Arogundade, F. A., Hassan, M. O., Omotoso, B. A., Oguntola, S. O., Okunola, O. O., Sanusi, A. A., & Akinsola, A. (2016). Spectrum of kidney diseases in Africa: Malaria, schistosomiasis, sickle cell disease, and toxins. *Clinical Nephrology*, 86(S1), 53–60. <https://doi.org/10.5414/CNP86S120>
- Atta, M. G., Estrella, M. M., Kuperman, M., Foy, M. C., Fine, D. M., Racusen, L. C., Lucas, G. M., Nelson, G. W., Warner, A. C., Winkler, C. A., & Kopp, J. B. (2012). HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney International*, 82(3), 338–343. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.111>
- Atta, M. G., Estrella, M. M., Skorecki, K. L., Kopp, J. B., Winkler, C. A., Wasser, W. G., Shemer, R., Racusen, L. C., Kuperman, M., Foy, M. C., Lucas, G. M., & Fine, D. M. (2016). Association of APOL1 Genotype with Renal Histology among Black HIV-Positive Patients Undergoing Kidney Biopsy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(2), 262–270. <https://doi.org/10.2215/CJN.07490715>
- Babut-Gay, M.-L. (1989). Zidovudine and Nephropathy with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *Annals of Internal Medicine*, 111(10), 856. https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-10-856_2
- Barsoum, R. (1998). Malarial nephropathies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(6), 1588–1597. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.6.1588>
- Barsoum, R. S. (2003). Schistosomiasis and the Kidney. *Seminars in Nephrology*, 23(1), 34–41. <https://doi.org/10.1053/snep.2003.50003>
- Barsoum, R. S. (2013). Urinary Schistosomiasis: Review. *Journal of Advanced Research*, 4(5), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2012.08.004>
- Barsoum, R. S., Sersawy, G., Haddad, S., Hashem, M. B., Kamel, M., Wassef, N., Francis, M., Ghonaimy, E., Soliman, M., Khashab, O., Abouzeid, M., Radwan, M., & Hassaballa, A. (1988). Hepatic Macrophage Function in Schistosomal Glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 3(5), 612–616. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a091715>
- Beckerman, P., Bi-Karchin, J., Park, A. S. D., Qiu, C., Dummer, P. D., Soomro, I., Boustany-Kari, C. M., Pullen, S. S., Miner, J. H., Hu, C.-A. A., Rohacs, T., Inoue, K., Ishibe, S., Saleem, M. A., Palmer, M. B., Cuervo, A. M., Kopp, J. B., & Susztak, K. (2017). Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nature Medicine*, 23(4), 429–438. <https://doi.org/10.1038/nm.4287>
- Berchtold, L., Zanetta, G., Dahan, K., Mihout, F., Peltier, J., Guerrot, D., Brochériou, I., Ronco, P., & Debiec, H. (2018). Efficacy and Safety of Rituximab in Hepatitis B Virus–Associated PLA2R-Positive Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, 3(2), 486–491. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.09.009>
- Boils, C. L., Nasr, S. H., Walker, P. D., Couser, W. G., & Larsen, C. P. (2015). Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney International*, 87(6), 1241–1249. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.424>
- Booth, J. W., Hamzah, L., Jose, S., Horsfield, C., O'Donnell, P., McAdoo, S., Kumar, E. A., Turner-Stokes, T., Khatib, N., Das, P., Naftalin, C., Mackie, N., Kingdon, E., Williams, D., Hendry, B. M., Sabin, C., Jones, R., Levy, J., Hilton, R., ... Post, F. A. (2016). Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(12), 2099–2107. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv436>
- CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. (2006). *New England Journal of Medicine*, 355(22), 2283–2296. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA062360>
- Chauvet, S., Berthaud, R., Devriese, M., Mignotet, M., Vieira Martins, P., Robe-Rybkin, T., Miteva, M. A., Gyulkhandanyan, A., Ryckewaert, A., Louillet, F., Merieau, E., Mestrallet, G., Rousset-Rouvière, C., Thervet, E., Hogan, J., Uliniski, T., Villoutreix, B. O., Roumenina, L., Boyer, O., & Frémeaux-Bacchi, V. (2020). Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(4), 829–840. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019080851>
- Choi, A. I., Li, Y., Parikh, C., Volberding, P. A., & Shlipak, M. G. (2010). Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-

- infected. *Kidney International*, 78(5), 478–485. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.171>
- Cohen, S. D., & Kimmel, P. L. (2008). Immune Complex Renal Disease and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Seminars in Nephrology*, 28(6), 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.08.006>
- Cruel, T., Arborio, M., Schill, H., Neveux, Y., Nedelec, G., Chevalier, B., Teyssou, R., & Buisson, Y. (1997). [Nephropathy and filariasis from Loa loa. Apropos of 1 case of adverse reaction to a dose of ivermectin]. *Bulletin de La Societe de Pathologie Exotique (1990)*, 90(3), 179–181.
- da Silva, G. B., Duarte, D. B., Barros, E. J. G., & De Francesco Daher, E. (2013). Schistosomiasis-associated kidney disease: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(1), 79–84. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60018-3](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60018-3)
- De Virgilio, A., Greco, A., Magliulo, G., Gallo, A., Ruoppolo, G., Conte, M., Martellucci, S., & de Vincentiis, M. (2016). Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmunity Reviews*, 15(6), 564–570. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.015>
- Dong, H., Wang, Y., Cheng, X., Wang, G., Sun, L., Cheng, H., & Chen, Y. (2016). Retrospective Study of Phospholipase A2 Receptor and IgG Subclasses in Glomerular Deposits in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. *PLOS ONE*, 11(5), e0156263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156263>
- Dreyer, G., Medeiros, Z., Andrade, L., Coutinho, A., Casimiro, I., Beliz, F., Dreyer, G., Rocha, A., Galdino, E., & Moura, I. (1992). Renal Abnormalities in Microfilaremic Patients with Bancroftian Filariasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(6), 745–751. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.46.745>
- Dummer, P. D., Limou, S., Rosenberg, A. Z., Heymann, J., Nelson, G., Winkler, C. A., & Kopp, J. B. (2015). APOL1 Kidney Disease Risk Variants: An Evolving Landscape. *Seminars in Nephrology*, 35(3), 222–236. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.04.008>
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. (2009). *Journal of Hepatology*, 50(2), 227–242. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.001>
- Eiam-Ong, S. (2003). Malarial Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 23(1), 21–33. <https://doi.org/10.1053/snep.2003.50002>
- Ekrikpo, U. E., Kengne, A. P., Bello, A. K., Effa, E. E., Noubiap, J. J., Salako, B. L., Rayner, B. L., Remuzzi, G., & Okpechi, I. G. (2018). Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(4), e0195443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195443>
- Elewa, U., Sandri, A. M., Kim, W. R., & Fervenza, F. C. (2011a). Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron - Clinical Practice*, 119(1), c41-9; discussion c49. <https://doi.org/10.1159/000324652>
- Elewa, U., Sandri, A. M., Kim, W. R., & Fervenza, F. C. (2011b). Treatment of Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy. *Nephron Clinical Practice*, 119(1), c41–c49. <https://doi.org/10.1159/000324652>
- European Association for the Study of the Liver. (2009). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 50(2), 227–242. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.001>
- FABRIZI, F., DIXIT, V., & MARTIN, P. (2006). Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24(5), 781–788. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03041.x>
- Fang, J., Li, W., Tan, Z., & Li, D. (2014). Comparison of prednisolone and lamivudine combined therapy with prednisolone monotherapy on carriers of hepatitis B virus with IgA nephropathy: a prospective cohort study. *International Urology and Nephrology*, 46(1), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0480-5>
- Fine, D. M., Perazella, M. A., Lucas, G. M., & Atta, M. G. (2008). Kidney Biopsy in HIV: Beyond HIV-Associated Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 51(3), 504–514. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.005>
- Fu, Y., Zhu, J., Richman, A., Zhang, Y., Xie, X., Das, J. R., Li, J., Ray, P. E., & Han, Z. (2017). APOL1-G1 in Nephrocytes Induces Hypertrophy and Accelerates Cell Death. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1106–1116. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050550>
- Gertholtz, T. E., Goetsch, S. J. W., & Katz, I. (2006). HIV-related nephropathy: A South African perspective. *Kidney International*, 69(10), 1885–1891. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000351>
- Glassock, R. J., Alvarado, A., Prosek, J., Hebert, C., Parikh, S., Satoskar, A., Nadasdy, T., Forman, J., Rovin, B., & Hebert, L. A. (2015). Staphylococcus-Related Glomerulonephritis and Poststreptococcal Glomerulonephritis: Why Defining “Post” Is Important in Understanding and Treating Infection-Related Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(6), 826–832. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.023>
- Gomes, A. P., Vitorino, R. R., Costa, A. de P., Mendonça, E. G. de, Oliveira, M. G. de A., & Siqueira-Batista, R. (2011). Malária grave por Plasmodium falciparum. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(3), 358–369. <https://doi.org/10.1590/s0103-507x2011000300015>
- Griffin, K. A., Schwartz, M. M., & Korbet, S. M. (1989). Pulmonary-Renal Syndrome of Bacterial Endocarditis Mimicking Goodpasture’s Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 14(4), 329–332. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(89\)80215-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(89)80215-X)
- Gupta, S. K., Parker, R. A., Robbins, G. K., & Dubé, M. P. (2005). The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(10), 2237–2242. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi053>
- Gupta, S. K., Smurzynski, M., Franceschini, N., Bosch, R. J., Szczech, L. A., & Kalayjian, R. C. (2009). The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. *Antiviral Therapy*, 14(4), 543–549. <https://doi.org/10.1177/135965350901400406>
- Haas, M., Racusen, L. C., & Bagnasco, S. M. (2008). IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Human Pathology*, 39(9), 1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.humphath.2008.02.015>
- Hall, C. L., Stephens, L., Peat, D., & Chiodini, P. L. (2001). Nephrotic syndrome due to loiasis following a tropical adventure holiday: A case report

- and review of the literature. *Clinical Nephrology*, 56(3), 247–250. <https://doi.org/NA>
- Han, T. M., Naicker, S., Ramdial, P. K., & Assounga, A. G. (2006). A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney International*, 69(12), 2243–2250. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000339>
- Hou, J.-H., Zhu, H.-X., Zhou, M.-L., Le, W.-B., Zeng, C.-H., Liang, S.-S., Xu, F., Liang, D.-D., Shao, S.-J., Liu, Y., & Liu, Z.-H. (2018). Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. *Kidney Diseases*, 4(1), 10–19. <https://doi.org/10.1159/000484717>
- Hsiao, A., Toy, T., Seo, H. J., & Marks, F. (2016). Interaction between Salmonella and Schistosomiasis: A Review. *PLOS Pathogens*, 12(12), e1005928. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005928>
- Ifudu, O., Rao, S., Tan, C. C., Fleischman, H., Chirgwin, K., & Friedman, E. A. (1995). Zidovudine Is Beneficial in Human Immunodeficiency Virus Associated Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, 15(3), 217–221. <https://doi.org/10.1159/000168835>
- Ingulli, E., Tejani, A., Fikrig, S., Nicastrì, A., Chen, C. K., & Pomrantz, A. (1991). Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *The Journal of Pediatrics*, 119(5), 710–716. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80284-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80284-7)
- Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. (2015). *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
- Iwata, Y., Ohta, S., Kawai, K., Yamahana, J., Sugimori, H., Ishida, Y., Saito, K., Miyamori, T., Futami, K., Arakawa, Y., Hirota, Y., Wada, T., Yokoyama, H., & Yoshida, K. (2004). Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(5), e20.1-e20.6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.01.015>
- Javaid, M., Khatri, P., & Subramanian, S. (2018). Should antiviral monotherapy with nucleotide analogs be the primary treatment option for focal segmental glomerulosclerosis-related nephrotic syndrome in chronic hepatitis B infection? *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29(3), 714. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.235166>
- JIANG, W., LIU, T., DONG, H., XU, Y., LIU, L. Q., GUAN, G. J., & LIU, X. C. (2015). Relationship Between Serum DNA Replication, Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatitis B Virus-associated Glomerulonephritis with Severe Proteinuria by Lamivudine Plus Adefovir Dipivoxil Combination Therapy. *Biomedical and Environmental Sciences*, 28(3), 206–213. <https://doi.org/10.3967/bes2015.027>
- Kalayjian, R. C., Franceschini, N., Gupta, S. K., Szczech, L. A., Mupere, E., Bosch, R. J., Smurzynski, M., & Albert, J. M. (2008). Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS*, 22(4), 481–487. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f4706d>
- Kapadia, A., Panda, M., & Fogo, A. (2011). Postinfectious glomerulonephritis: Is there a role for steroids? *Indian Journal of Nephrology*, 21(2), 116. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.82141>
- Kasembeli, A. N., Duarte, R., Ramsay, M., Mosiane, P., Dickens, C., Dix-Peek, T., Limou, S., Sezgin, E., Nelson, G. W., Fogo, A. B., Goetsch, S., Kopp, J. B., Winkler, C. A., & Naicker, S. (2015). APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(11), 2882–2890. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050469>
- KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. (2018). *Kidney International Supplements*, 8(3), 91–165. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2018.06.001>
- Khalighi, M. A., Wang, S., Henriksen, K. J., Bock, M., Keswani, M., Meehan, S. M., & Chang, A. (2016). Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clinical Kidney Journal*, 9(3), 397–402. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw032>
- Kirchner, J. T. (2002). Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. *The AIDS Reader*, 12(3), 103–105, 110–112.
- Kong, D., Wu, D., Wang, T., Li, T., Xu, S., Chen, F., Jin, X., & Lou, G. (2013). Detection of viral antigens in renal tissue of glomerulonephritis patients without serological evidence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(7), e535-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.017>
- Krawczyk, C. S., Holmberg, S. D., Moorman, A. C., Gardner, L. I., & McGwin, G. (2004). Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *Aids*, 18(16), 2171–2178. <https://doi.org/10.1097/00002030-200411050-00009>
- Kruzel-Davila, E., Shemer, R., Ofir, A., Bavli-Kertseli, I., Darlyuk-Saadon, I., Oren-Giladi, P., Wasser, W. G., Magen, D., Zaknoun, E., Schuldiner, M., Salzberg, A., Kornitzer, D., Marelja, Z., Simons, M., & Skorecki, K. (2017). APOL1-Mediated Cell Injury Involves Disruption of Conserved Trafficking Processes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1117–1130. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050546>
- Kudose, S., Santoriello, D., Bombardieri, A. S., Stokes, M. B., Batal, I., Markowitz, G. S., Wyatt, C. M., & D'Agati, V. D. (2020). The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney International*, 97(5), 1006–1016. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.018>
- Kupin, W. L. (2017). Viral-associated GN hepatitis B and other viral infections. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(9), 1529–1533. <https://doi.org/10.2215/CJN.09180816>
- Lai, K. N. (2009). *Recent Advances in Iga Nephropathy*. WORLD SCIENTIFIC. <https://doi.org/10.1142/7064>
- Lai, K. N., Lai, F. M., & Tam, J. S. (1989). IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: The pathogenetic role of HBsAg. *The Journal of Pathology*, 157(4), 321–327. <https://doi.org/10.1002/path.1711570409>
- Lai, K. N., Li, P. K. T., Lui, S. F., Au, T. C., Tam, J. S. L., Tong, K. L., & Lai, F. M.-M. (1991). Membranous Nephropathy Related to Hepatitis B Virus in Adults. *New England Journal of Medicine*, 324(21), 1457–1463. <https://doi.org/10.1056/nejm199105233242103>
- Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L. A., Papatheodoridis, G., Zoulim, F., & Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical

- Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67(2), 370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- Langhammer, J., Birk, H. W., & Zahner, H. (1997). Renal disease in lymphatic filariasis: Evidence for tubular and glomerular disorders at various stages of the infection. *Tropical Medicine and International Health*, 2(9), 875–884. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1997.d01-404.x>
- Lin, C.-Y. (1995). Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney International*, 47(1), 225–230. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.27>
- Lisker-Melman, M. (1989). Glomerulonephritis Caused by Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment with Recombinant Human Alpha-Interferon. *Annals of Internal Medicine*, 111(6), 479. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-6-479>
- Liu, T., Yang, S., Yue, Z., Kuang, Y., Guan, W., & Sun, L. (2015). Clinical and pathological characteristics of 5 children with HBV surface antigen (HBsAg)-negative hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Journal of Clinical Virology*, 66, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.02.012>
- Longenecker, C. T., Scherzer, R., Bacchetti, P., Lewis, C. E., Grunfeld, C., & Shlipak, M. G. (2009). HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS*, 23(9), 1089–1096. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832a3f24>
- Lucas, G. M., Jing, Y., Sulkowski, M., Abraham, A. G., Estrella, M. M., Atta, M. G., Fine, D. M., Klein, M. B., Silverberg, M. J., Gill, M. J., Moore, R. D., Gebo, K. A., Sterling, T. R., Butt, A. A., Kirk, G. D., Benson, C. A., Bosch, R. J., Collier, A. C., Boswell, S., ... Mendes, A. (2013). Hepatitis C Viremia and the Risk of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Individuals. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(8), 1240–1249. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit373>
- Ma, L., Chou, J. W., Snipes, J. A., Bharadwaj, M. S., Craddock, A. L., Cheng, D., Weckerle, A., Petrovic, S., Hicks, P. J., Hemal, A. K., Hawkins, G. A., Miller, L. D., Molina, A. J. A., Langefeld, C. D., Murea, M., Parks, J. S., & Freedman, B. I. (2017). APOL1 Renal-Risk Variants Induce Mitochondrial Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1093–1105. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050567>
- Makvandi, M. (2016). Update on occult hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 22(39), 8720. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8720>
- Martinelli, R., Pereira, L. J., Brito, E., & Rocha, H. (1992). Renal involvement in prolonged Salmonella bacteremia: the role of schistosomal glomerulopathy. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 34(3), 193–198. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651992000300002>
- Martinelli, R., Pereira, L. J., & Rocha, H. (1987). The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni. *Clinical Nephrology*, 27(5), 229–232.
- Mazzaro, C., Dal Maso, L., Urraro, T., Mauro, E., Castelnovo, L., Casarin, P., Monti, G., Gattei, V., Zignego, A. L., & Pozzato, G. (2016a). Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Digestive and Liver Disease*, 48(7), 780–784. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.018>
- Mazzaro, C., Dal Maso, L., Urraro, T., Mauro, E., Castelnovo, L., Casarin, P., Monti, G., Gattei, V., Zignego, A. L., & Pozzato, G. (2016b). Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Digestive and Liver Disease*, 48(7), 780–784. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.018>
- Mocroft, A., Neuhaus, J., Peters, L., Ryom, L., Bickel, M., Grint, D., Koirala, J., Szymczak, A., Lundgren, J., Ross, M. J., & Wyatt, C. M. (2012). Hepatitis B and C Co-Infection Are Independent Predictors of Progressive Kidney Disease in HIV-Positive, Antiretroviral-Treated Adults. *PLoS ONE*, 7(7), e40245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040245>
- Montseny, J.-J., Meyrier, A., Kleinknecht, D., & Callard, P. (1995). The Current Spectrum of Infectious Glomerulonephritis: Experience with 76 Patients and Review of the Literature. *Medicine*, 74(2), 63–73. <https://doi.org/10.1097/00005792-199503000-00001>
- Naqvi, R. (2015). Plasmodium Vivax causing Acute Kidney Injury: A foe less addressed. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(6). <https://doi.org/10.12669/pjms.316.8859>
- Naqvi, R., Akhtar, F., Ahmed, E., Sheikh, R., Bhatti, S., Haider, A., Naqvi, A., & Rizvi, A. (2016). Malarial Acute Kidney Injury: 25 Years Experience from a Center in an Endemic Region. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 12(6), 1–6. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/21471>
- Nasr, S. H., & D'Agati, V. D. (2011). IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis: A New Twist on an Old Disease. *Nephron Clinical Practice*, 119(1), c18–c26. <https://doi.org/10.1159/000324180>
- Nasr, S. H., Fidler, M. E., Valeri, A. M., Cornell, L. D., Sethi, S., Zoller, A., Stokes, M. B., Markowitz, G. S., & D'Agati, V. D. (2011). Postinfectious Glomerulonephritis in the Elderly. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1), 187–195. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060611>
- Ngu, J., Mate, A., Leke, R., & Titanji, V. (1980). PROTEINURIA ASSOCIATED WITH DIETHYLCARBAMAZINE. *The Lancet*, 315(8170), 710. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92856-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92856-1)
- Nosten, F., McGready, R., d'Alessandro, U., Bonell, A., Verhoeff, F., Menendez, C., Mutabingwa, T., & Brabin, B. (2006). Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Current Drug Safety*, 1(1), 1–15. <https://doi.org/10.2174/157488606775252584>
- Okuyama, S., Wakui, H., Maki, N., Kuroki, J., Nishinari, T., Asakura, K., Komatsuda, A., & Sawada, K. (2008). Successful treatment of post-MRSA infection glomerulonephritis with steroid therapy. *Clinical Nephrology*, 70(10), 344–347. <https://doi.org/10.5414/CNP70344>
- Olowu, W. A., Adelusola, K. A., Adefehinti, O., & Oyetunji, T. G. (2010). Quartan malaria-associated childhood nephrotic syndrome: now a rare clinical entity in malaria endemic Nigeria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(3), 794–801. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp536>
- Olowu, W. A., Ademola, A., Ajite, A. B., & Saad, Y. M. (2017). Childhood nephrotic syndrome in tropical Africa: then and now. *Paediatrics and International Child Health*, 37(4), 259–268. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374002>

- Ormerod, A. D., Petersen, J., Hussey, J. K., Weir, J., & Edward, N. (1983). Immune complex glomerulonephritis and chronic anaerobic urinary infection—complications of filariasis. *Postgraduate Medical Journal*, *59*(697), 730–733. <https://doi.org/10.1136/pgmj.59.697.730>
- Pakasa, N. M., Nseka, N. M., & Nyimi, L. M. (1997). Secondary collapsing glomerulopathy associated with Loa Loa filariasis. *American Journal of Kidney Diseases*, *30*(6), 836–839. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90090-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90090-1)
- Palau, L., Menez, S., Rodriguez-Sanchez, J., Novick, T., Delsante, M., McMahon, B. A., & Atta, M. G. (2018). HIV-associated nephropathy: links, risks and management. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care, Volume 10*, 73–81. <https://doi.org/10.2147/HIV.S141978>
- Perrillo, R. P., Gish, R., & Falck-Ytter, Y. T. (2015). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*, *148*(1), 221–244.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
- Piaserico, S., Messina, F., & Russo, F. P. (2019). Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *American Journal of Clinical Dermatology*, *20*(6), 829–845. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00457-3>
- Pillay, V. K. G., Kirch, E., & Kurtzman, N. A. (1973). Glomerulopathy Associated With Filarial Loiasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *225*(2), 179. <https://doi.org/10.1001/jama.1973.03220290057028>
- Raveendran, N., Beniwal, P., D'Souza, A. L., Tanwar, R., Kimmatkar, P., Agarwal, D., & Malhotra, V. (2017). Profile of glomerular diseases associated with hepatitis B and C: A single-center experience from India. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, *28*(2), 355. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.202761>
- Roccatello, D., Saadoun, D., Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Fervenza, F. C., Cacoub, P., Zignego, A. L., & Ferri, C. (2018a). Cryoglobulinaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>
- Roccatello, D., Saadoun, D., Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Fervenza, F. C., Cacoub, P., Zignego, A. L., & Ferri, C. (2018b). Cryoglobulinaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>
- Ross, A. G. P., Bartley, P. B., Sleight, A. C., Olds, G. R., Li, Y., Williams, G. M., & McManus, D. P. (2002). Schistosomiasis. *New England Journal of Medicine*, *346*(16), 1212–1220. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012396>
- Rovin, B. H., Caster, D. J., Cattran, D. C., Gibson, K. L., Hogan, J. J., Moeller, M. J., Roccatello, D., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayer, W. C., Floege, J., Adler, S. G., Alpers, C. E., Ayoub, I., Bagga, A., Barbour, S. J., Barratt, J., Chan, D. T. M., Chang, A., ... Wetzels, J. F. M. (2019). Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *95*(2), 281–295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
- Sarmiento, M., Balcells, M. E., & Ramirez, P. (2016a). Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: A case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, *10*(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0938-z>
- Sarmiento, M., Balcells, M. E., & Ramirez, P. (2016b). Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, *10*(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0938-z>
- Satoskar, A. A., Nadasdy, G., Plaza, J. A., Sedmak, D., Shidham, G., Hebert, L., & Nadasdy, T. (2006). Staphylococcus Infection-Associated Glomerulonephritis Mimicking IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *1*(6), 1179–1186. <https://doi.org/10.2215/CJN.01030306>
- Shah, A. S., & Amarapurkar, D. N. (2018). Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver International*, *38*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1111/liv.13498>
- Shen, T.-C., Huang, K.-Y., Chao, C.-H., Wang, Y.-C., Muo, C.-H., Wei, C.-C., Tu, C.-Y., Hsia, T.-C., Shih, C.-M., Hsu, W.-H., Sung, F.-C., & Kao, C.-H. (2015). The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study. *QJM*, *108*(5), 397–403. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu220>
- Shimura, S., Watashi, K., Fukano, K., Peel, M., Sluder, A., Kawai, F., Iwamoto, M., Tsukuda, S., Takeuchi, J. S., Miyake, T., Sugiyama, M., Ogasawara, Y., Park, S.-Y., Tanaka, Y., Kusuhara, H., Mizokami, M., Sureau, C., & Wakita, T. (2017). Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *Journal of Hepatology*, *66*(4), 685–692. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.009>
- Shukla, V. S., Singh, R. G., Rathore, S. S., & Usha. (2013). Outcome of malaria-associated acute kidney injury: A prospective study from a single center. *Renal Failure*, *35*(6), 801–805. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.800808>
- Silva Junior, G. B. da, Pinto, J. R., Barros, E. J. G., Farias, G. M. N., & Daher, E. D. F. (2017). Kidney involvement in malaria: an update. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, *59*(0). <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201759053>
- Smith, M. C., Austen, J. L., Carey, J. T., Emancipator, S. N., Herbener, T., Gripshover, B., Mbanefo, C., Phinney, M., Rahman, M., Salata, R. A., Weigel, K., & Kalayjian, R. C. (1996). Prednisone Improves Renal Function and Proteinuria in Human Immunodeficiency Virus-associated Nephropathy. *The American Journal of Medicine*, *101*(1), 41–48. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00065-4)
- Sorrell, M. F. (2009a). National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*, *150*(2), 104. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00100>
- Sorrell, M. F. (2009b). National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*, *150*(2), 104. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00100>
- Sury, K., & Perazella, M. A. (2019). The Changing Face of Human Immunodeficiency Virus-Mediated Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, *26*(3), 185–197. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.12.001>
- Swanepoel, C. R., Atta, M. G., D'Agati, V. D., Estrella, M. M., Fogo, A. B., Naicker, S., Post, F. A., Wearne, N., Winkler, C. A., Cheung, M.,

- Wheeler, D. C., Winkelmayer, W. C., Wyatt, C. M., Abu-Alfa, A., Adu, D., Agodoa, L. Y., Alpers, C. E., Arogundade, F. A., Ashuntantang, G., ... Zeier, M. (2018). Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 93(3), 545–559. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007>
- Szczzech, L. A., Edwards, L. J., Sanders, L. L., Horst, C. van der, Bartlett, J. A., Heald, A. E., & Svetkey, L. P. (2002). Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clinical Nephrology*, 57(05), 336–341. <https://doi.org/10.5414/CNP57336>
- Szczzech, L. A., Gupta, S. K., Habash, R., Guasch, A., Kalayjian, R., Appel, R., Fields, T. A., Svetkey, L. P., Flanagan, K. H., Klotman, P. E., & Winston, J. A. (2004). The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney International*, 66(3), 1145–1152. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00865.x>
- Szczzech, L. A., Hoover, D. R., Feldman, J. G., Cohen, M. H., Gange, S. J., Gooz , L., Rubin, N. R., Young, M. A., Cai, X., Shi, Q., Gao, W., & Anastos, K. (2004). Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 39(8), 1199–1206. <https://doi.org/10.1086/424013>
- Tan, Z., Fang, J., Lu, J. H., & Li, W. G. (2014). HBV serum and renal biopsy markers are associated with the clinicopathological characteristics of HBV-associated nephropathy. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(11), 8150–8154. <https://doi.org/NA>
- Tsai, M.-S., Chen, J.-H., Fang, Y.-W., Yang, A.-H., & Chang, C.-H. (2012). Membranous nephropathy induced by pegylated interferon α 2a therapy for chronic viral hepatitis B. *Clinical Nephrology*, 77(06), 496–500. <https://doi.org/10.5414/CN106903>
- UNAIDS. (2020).
- Wang, L., Ye, Z., Liang, H., Zhang, B., Xu, L., Feng, Z., Liu, S., & Shi, W. (2016). WITHDRAWN: The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Clinica Chimica Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.01.020>
- Wen, Y. K., & Chen, M. L. (2009). Crescentic glomerulonephritis associated with miliary tuberculosis. *Clinical Nephrology*, 71(03), 310–313. <https://doi.org/10.5414/CNP71310>
- World Health Organization. (2021a). *Malaria: overview of malaria treatment*.
- World Health Organization. (2021b). HIV/AIDS: consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. . Geneva: World Health Organization 2014.
- World Health Organization. (2021c). *Lymphatic filariasis: treatment and prevention*.
- Xie, Q., Li, Y., Xue, J., Xiong, Z., Wang, L., Sun, Z., Ren, Y., Zhu, X., & Hao, C.-M. (2015). Renal Phospholipase A₂ Receptor in Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, 41(4–5), 345–353. <https://doi.org/10.1159/000431331>
- Yahaya, I., Uthman, O. A., & Uthman, M. M. B. (2013). Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007183.pub3>
- Yang, Y., Ma, L., Wang, C., Kong, D., Wang, Y., & Mei, C. (2016). Effectiveness of sulodexide might be associated with inhibition of complement system in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy: An inspiration from a pilot trial. *European Journal of Internal Medicine*, 32, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.04.017>
- Yang, Y., Ma, Y., Chen, D., Zhuo, L., & Li, W. (2016). A Meta-Analysis of Antiviral Therapy for Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *PLOS ONE*, 11(9), e0160437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160437>
- Yao Doe, J., Funk, M., Mengel, M., Doehring, E., & Ehrich, J. H. H. (2006). Nephrotic syndrome in African children: Lack of evidence for “tropical nephrotic syndrome”? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(3), 672–676. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi297>
- Yi, Z., Wei Jie, Y., & Nan, Z. (2011). The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*, 10(2), 165–173. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31565-0](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31565-0)
- Yoo, J., Baumstein, D., Kuppachi, S., Singh, A., & Chander, P. N. (2011). Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome Presenting as Reversible Acute Kidney Injury Associated With Gram-Negative Bacterial Infection in Patients With Newly Diagnosed HIV Infection. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(5), 752–755. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.12.010>
- Zhang, Y. (2010). Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 16(6), 770. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i6.770>
- Zheng, X.-Y. (2012). Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(8), 821. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i8.821>
- Zhou, T. B., & Jiang, Z. P. (2015). Is there an association of hepatitis B virus infection with minimal change disease of nephrotic syndrome? A clinical observational report. *Renal Failure*, 37(3), 459–461. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.1001711>

Capitolul 8: Afecțiunile glomerulare mediate de complexe imune sau de complement cu leziuni tipice de glomerulonefrită membranoproliferativă

Acest capitol îl înlocuiește pe cel din 2012 pentru glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) idiopatică. Având în vedere progresele în înțelegerea etiologiei subiacente și recunoașterea faptului că GNMP nu este o boală, ci un tip de de leziune glomerulară, acest capitol actualizat prezintă evaluarea și managementul afecțiunilor glomerulare care se manifestă histologic printr-un pattern membranoproliferativ, incluzând glomerulopatia cu C3.(Fervenza et al., 2012)

Tratamentul GNMP depinde de identificarea cauzei subiacente. În cele mai multe cazuri, leziunile de GNMP rezultă din depunerea imunoglobulinelor și a complementului sub forma complexelor imune (secundară unui proces autoimun sau a unei infecții subiacente), sau a imunoglobulinelor monoclonale sau se datorează dereglării activității căii alterne a cascadei complementului.

În câteva cazuri de GNMP mediate de complexe imune, o etiologie secundară nu poate fi obiectivată în ciuda unei evaluări extensive. Acest fapt este mai curând întâlnit în cazurile pediatrice sau ale adulților tineri, fiind rare în cadrul populației adulte. Acești pacienți se consideră a avea GNMP mediată de complexe imune “idiopatică” sau de etiologie necunoscută.

Deoarece studiile clinice anterioare au înrolat pacienți stratificați în funcție de vechea clasificare a GNMP bazată pe microscopia electronică și nu a celei utilizate în prezent în funcție de mecanismul patogen, evidențiat prin examenul de imunofluorescență coroborat cu un mecanism fiziopatologic presupus, sunt insuficiente dovezile de calitate superioară pentru a formula recomandări necesare managementului afecțiunilor cu histologie tipică GNMP. Prin urmare, recomandările vor fi furnizate pentru asistarea deciziilor clinice în cazurile acestor pacienți.

Nomenclatură

Glomerulonefrita membranoproliferativă este un pattern histologic de injurie glomerulară evidențiat prin microscopie optică, caracterizat în principal prin proliferarea celulelor intraglomerulare și îngroșarea difuză a pereților capilarelor glomerulare. Tabloul clinic nu este specific, iar pacienții prezintă uzual proteinurie (frecvent asociată cu sindrom nefrotic), hipertensiune arterială, hematurie de cauză glomerulară și disfuncție renală. Hipocomplementemia (C3 și/sau C4) este adesea întâlnită. Leziuni tipice GNMP pot fi întâlnite în multe patologii neînrudite (Figura 68).

<p>GNMP mediate de imunoglobuline sau de sistemul complement</p>	<p>Depunerea complexelor imune antigen-anticorp secundare unui proces infecțios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viral: hepatita C (incluzând crioglobulinemia mixtă asociată VHC), hepatita B • Bacterian: endocardită, șunt ventriculo-atrial infectat, abcese viscerale, lepră, meningita meningococică • Protozoare/alte infecții: malarie, schistosomiază, micoplasme, leșmanioză, filarioză, histoplasmoză <p>Depunerea complexelor imune secundare unei afecțiuni autoimune:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LES • Sindrom Sjögren • Poliartrită reumatoidă • Boală mixtă de țesut conjunctiv <p>Depunerea imunoglobulinelor monoclonale ca rezultat al unei gamapatii monoclonale secundare unei afecțiuni plasmocitare/de celulă B</p> <p>Glomerulonefrita fibrilară</p> <p>Idiopatică</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niciuna dintre afecțiunile menționate anterior nu sunt prezente
<p>GNMP mediate de complement</p>	<p>GN C3 și BDD C3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutații ale proteinelor reglatorii ale sistemului complement: FHC, FIC, FHCR5 • Mutații ale factorilor sistemului complement: C3 • Anticorpi împotriva factorilor sistemului complement: C3, C4 și factori nefritici C5 • Anticorpi împotriva proteinelor reglatorii ale sistemului complement: FHC, FIC, FBC <p>GN C4 sau BDD C4</p>
<p>Leziune tipică membranoproliferativă fără complexe imune sau ale sistemului complement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Faza de vindecare a SHU/PTT • Sindromul antifosfolipidic • Sindromul POEMS • Nefrita de iradiere • Nefropatia asociată transplantului medular • Microangiopatia trombotică indusă medicamentos • Policitemia vera și siclemia • Disfibrinogenemia sau alte condiții protrombotice • Deficiența de antitripsină

Figura 68 : Cauze de afecțiuni cu aspect histopatologic tip membranoproliferativ. FBC, factorul B al complementului; FHC, factorul H al complementului; PAFHC5, proteina asociată factorului H a complementului 5; FIC, factorul I al complementului; BDD, boala depozitelor dense; HVC, hepatita cu virus C; SHU, sindrom hemolitic-uremic, Ig, imunoglobulină; GNMP, glomerulonefrita membranoproliferativă; POEMS, polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, component monoclonal, leziuni cutanate; LES, lupus eritematos sistemic; PTT, purpură trombotică trombocitopenică.

Identificarea mecanismelor patogenice specifice fiecărei afecțiuni este critică pentru tratamentul corespunzător.

Leziunile membranoproliferative au fost clasificate în trecut în funcție de localizarea depozitelor observate în microscopia electronică, astfel:

- *GNMP de tip I* (GNMP I) – caracterizată prin complexe imune electronodense la nivel *subendotelial* și *mezangial* compuse din imunoglobuline și C3
- *GNMP de tip II* (GNMP II – boala depozitelor dense [BDD]) – caracterizată prin depozite electronodense intramembranare, ce constau predominant din fracțiuni ale complementului
- *GNMP de tip III* (caracterizată atât prin prezența de *complexe subendoteliale, cât și subepiteliale*)
Această clasificarea istorică nu a fost bazată pe informații legate de mecanismele fiziopatogenice și, prin urmare, diferite procese patogenice au fost incluse sub denumirea de GNMP.

Progresul în înțelegerea mecanismelor afecțiunilor subiacente ce conduc către dezvoltarea unui model de injurie membranoproliferativă a determinat crearea unei clasificări anatomopatologice noi. Aceasta se bazează pe examenul de imunofluorescență; depozitele sunt definite ca predominant alcătuite din imunoglobuline (monoclonale), imunoglobuline policlonale și complement sau predominant complement (Figura 69). (Sethi & Fervenza, 2011, 2012)

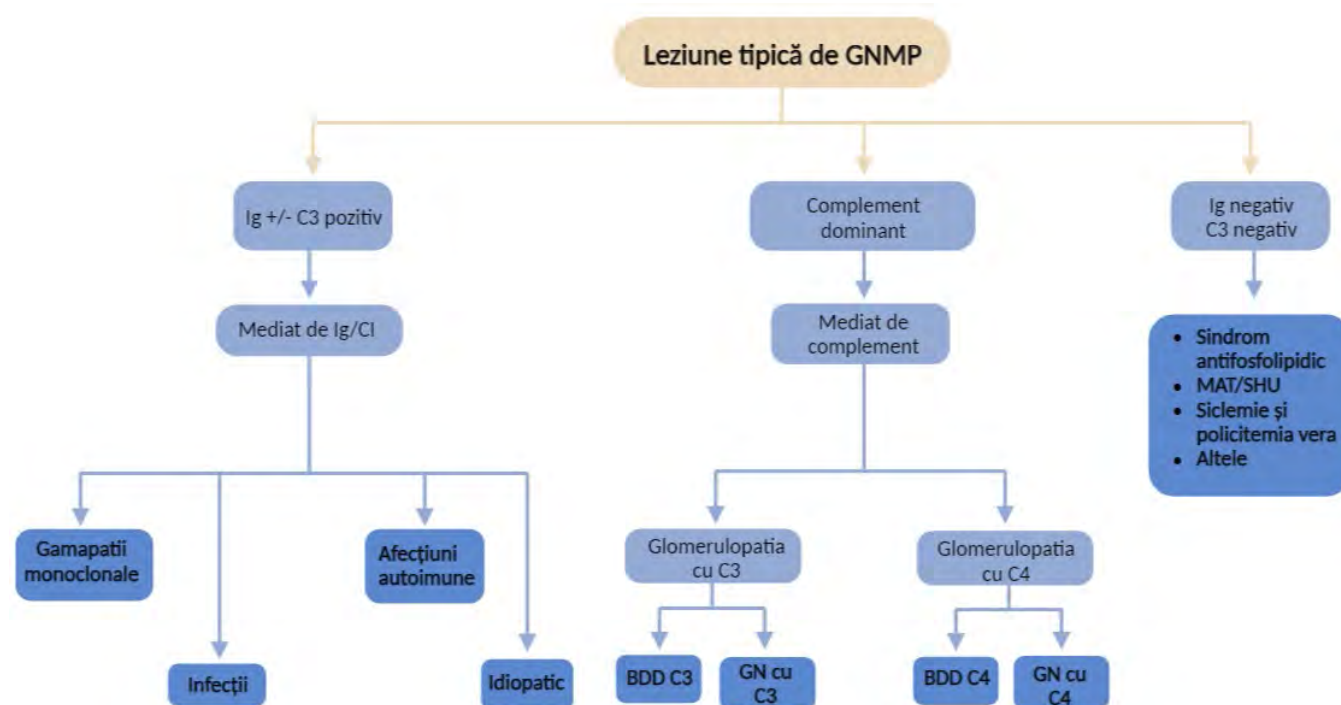


Figura 69 : Fiziopatologia leziunilor membranoproliferative. BDD, boala depozitelor dense; GN, glomerulonefrită; SHU, sindrom hemolitic-uremic; CI, complexe imune; Ig, imunoglobuline; GNMP, glomerulonefrita membranoproliferativă; MAT, microangiopatia trombotică.

În funcție de rezultatul examenului de imunofluorescență, GNMP poate fi clasificată într-un subgrup cu imunofluorescență negativă, un subgrup dominat de complement și un subgrup dominat de imunoglobuline, cu sau fără complement. Când GNMP este mediată de imunoglobuline, indiferent de prezența complementului, ar trebui efectuată o evaluare pentru excluderea unei cauze infecțioase, autoimune sau a unei gamapatii monoclonale. GNMP mediată de complement este împărțită suplimentar în glomerulopatia cu C3/C4. O leziune mediată de complement necesită evaluarea activității căii alterne ale complementului. Absența imunoglobulinelor sau C3 sugerează o microangiopatie trombotică.

Existența unei leziuni de GNMP implică faptul că procesul patogenic a fost prezent pentru o perioadă lungă de timp și că alte tipuri de leziuni, inclusiv de GN endocapilară proliferativă, GN mezangioproliferativă și GN cu formare de semilune pot apărea ca rezultat al aceluiași proces. Astfel, tipul de leziune observat inițial la microscopia optică va depinde, în parte, de momentul efectuării biopsiei renale în raport cu cronicitatea bolii.(Lorenz et al., 2010)

Glomerulonefrita mediată de complexe imune (GNCI) cu pattern de glomerulonefrită membranoproliferativă

GNCI este caracterizată prin depunerea complexelor imune ce conțin simultan imunoglobuline policlonale și componente ale sistemului complement (excluzând NIgA). Această leziune rezultă clasic din expunerea cronică a antigenelor cu sau fără formarea complexelor imune circulante. GNCI se poate prezenta și sub forma unui alt pattern de afectare glomerulară în afară de cel tipic de GNMP.

GNCI apare de obicei în context de:

- **Infecții:** Hepatita cu virusurile B sau C este cea mai frecventă cauză subiacentă a GNCI, dar poate fi determinată, de asemenea, și de infecții bacteriene sau cu protozoare.
- **Autoimunitate:** GNCI poate fi asociată cu anumite afecțiuni autoimune, precum LES, sindromul Sjögren, poliartrita reumatoidă.

Glomerulonefrita cu depozite monoclonale de imunoglobuline

Leziunile proliferative renale secundare depunerii imunoglobulinelor monoclonale sunt observate la pacienții cu gamapatii monoclonale. Aceste afecțiuni sunt întâlnite rareori la pacienții cu afecțiuni hematologice simptomatice, cum ar fi mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström sau limfomul cu celule B. Acestea apar cel mai frecvent în cazul unei patologii clonale indolente, cu celule plasmocitare sau limfocitare și pot fi clasificate drept o gamopatie monoclonală cu semnificație renală (GMSR).(Leung et al., 2018) . Leziunea renală rezultă din depunerea glomerulară directă a imunoglobulinei monoclonale. Exemple includ glomerulopatia imunotactoidă, GN crioglobulinemică tip I și tip II și GN proliferativă cu depozite de Ig monoclonale (GNPDIM). De menționat faptul că în aproximativ 70% din cazurile de GNPDIM, o clonă nu poate fi detectată.(Bhutani et al., 2015) Fiecare tip poate fi diferențiat în funcție de distribuția și aspectul ultrastructural al depozitelor

(spre exemplu, amorfe sau organizate), prin microscopie electronica.(Bridoux et al., 2015) O descriere completă a acestor entități depășește scopul acestui ghid.

Glomerulonefrita cu depozite dominante de C3 și C4

GC3 este o entitate rară, definită prin glomerulonefrita dominantă cu C3 (o leziune histologică proliferativă cu depunere de C3 cu cel puțin două ordine de mărime mai intensă decât orice alt reactant imun) la examenul de imunofluorescență(Pickering et al., 2013). Această categorie include atât BDD, cât și noua entitate de glomerulonefrita cu C3 (GNC3).(Servais et al., 2006) Deși BDD este definită prin depozite electronodense osmofilice, predominant intramembranare, GNC3 este caracterizată de prezența depozitelor mezangiale și la nivelul capilarelor glomerulare de intensitate mai scăzută. Alte cauze cu leziuni glomerulare dominante în C3 (de exemplu, GN asociată infecțiilor) trebuie excluse. Depozitele mascate de imunoglobuline monoclonale trebuie luate în considerare la pacienții cu un pattern de GNC3 atunci când imunofluorescența arată o depunere minimă de imunoglobuline intricată cu depozite de C3. Studiile de imunofluorescență pe țesutul inclus în parafină după digestia cu pronază pot evidenția depozitele glomerulare de Ig monoclonale.(Messias et al., 2015) Un pattern de MPGN este observat inconstant în GC3, iar hipocomplementemia este prezentă numai în aproximativ 50% din cazuri. (Bomback et al., 2018; Ravindran et al., 2018) Mecanismul patogenetic subiacent al GC3 are la bază dereglarea căii alterne a cascadei complementului. (Sethi et al., 2016) O entitate similară de GN mediată de complement, caracterizată prin imunofixarea intensă pentru C4d, dar fără depuneri sau cu depuneri minime de C3 sau imunoglobuline la examenul de imunofluorescență (glomerulopatia C4 [C4G]), a fost descrisă recent.(Sethi et al., 2016) Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina cauza subiacentă a acesteia.

8.1 Diagnostic

Abordare clinică 8.1.1: Pacienții cu GN mediată de complexe imune (GNCI) vor fi evaluați pentru o cauză subiacentă (Figura 68).

În primul rând, vor fi luate în considerare infecții precum cele cu VHB și VHC, infecții bacteriene cronice (spre exemplu endocardita, nefrita de șunt, abcese), infecții fungice și, în mod particular în țările în curs de dezvoltare, cele parazitare (spre exemplu schistosomiaza, echinococoză, malaria). Serologia streptococică ar trebui determinată la pacienții cu istoric recent infecțios. În al doilea rând, se vor considera patologii autoimune precum LES (în mod particular în faza cronică a nefritei lupice (NL)) și, mai puțin frecvent, sindromul Sjögren sau poliartrita reumatoidă. În afară de o cauză autoimună, o anomalie imunologică ar putea fi declanșatorul pentru o GNCI. GNCI se poate asocia cu un proces malign; prin urmare, screening-ul neoplazic adecvat vârstei ar fi justificat.

Abordare clinică 8.1.2: Pacienții cu GN și depozite monoclonale vor fi evaluați pentru o cauză hematologică malignă subiacentă.

Pacienții cu GNPDIM, obiectivată în urma examenului de imunofluorescență, ar trebui supuși unei evaluări complete pentru o patologie hematologică malignă sau a unei afecțiuni plasmocitare indolente sau limfocitare, indiferent de vârstă, care include: (i) electroforeza proteinelor serice și urinare; (ii) electroforeza proteinelor serice și urinare cu imunofixare; (iii) măsurarea lanțurilor ușoare libere serice; și (iv) evaluare hematologică pentru a investiga suplimentar prezența subiacentă a unei clone plasmocitare/cu celulă B producătoare a unui component clonal. (Leung et al., 2018) Cooperarea cu un medic hematolog este importantă nu numai pentru evaluarea ulterioară a acestor pacienți (spre exemplu, efectuarea unei biopsii de măduvă osoasă hematogenă, dacă se indică), dar și pentru că medicamentele utilizate pentru a trata acești pacienți nu sunt folosite în mod curent de către nefrologi.

Abordare clinică 8.1.3: Dacă nu este obiectivată nicio cauză subiacentă pentru GNCI după o evaluare extensivă, se vor investiga atât o anomalie a cascadei complementului, cât și a factorilor care o influențează (Figura 70).

Datele din literatură susțin un rol al dereglării cascadei complementului în GNCI. (Ruggenti et al., 2019; Servais et al., 2012) În plus, datele din studiile de cohortă demonstrează faptul că GC3 clasică se poate masca drept o GNCI (adică poate fi prezentă o componentă semnificativă de imunoglobulină) atunci când este prezent un factor declanșator infecțios la momentul efectuării biopsiei renale (Nasr et al., 2009) Documentarea hiperactivării cascadei complementului poate oferi informații în legătură cu abordarea terapeutică, în afară de măsurile suportive și/sau ale imunosupresiei standard pentru GN activă. O evaluare completă a cascadei complementului include și măsurarea activității totale și a proteinelor serice implicate în sistemul complement și, în cazuri selecționate, screening-ul pentru autoanticorpi împotriva proteinelor reglatorii ale cascadei complementului, precum și studii de genetică (Figura 70)(Angioi et al., 2016)).

Teste funcționale	Funcția FC50, AC50, FH
Cuantificarea componentelor și reglatorilor complementului	C3, C4, FI, FH, FB, Properdina
Măsurarea activității complementului	C3d, Bb, CAMs
Autoanticorpi	Anti-FH, anti-FB, factori nefritici (C3, C4, C5)
Testarea genetică	C3, FHC, FIC, FBC și PAFHC 1-5 PALM
Afecțiunile plasmocitare [±]	Lanțurile ușoare libere serice, electroforeza proteinelor serice și urinare și electroforeza lor cu imunofixare
Imunofluorescența specimenului biopsiei renale	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, fibrinogen, kappa, lambda, C4d (în mod normal C3 intens pozitiv, Ig negative sau minime, C4d negativ)

Figura 70: Evaluarea anormalităților căii alterne ale cascadei complementului. Adaptat din *Kidney International*, volumul 89, ediția 2, Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosticul patologiilor căii alterne ale cascadei complementului, paginile 278-288, Copyright © 2016, cu permisiunea Societății Internaționale de Nefrologie. (Angioi et al., 2016) [±]Prezența unei gamapatii monoclonale este mai puțin frecventă sub vârsta de 50 ani. Abilitatea de a detecta un component proteic monoclonal depinde de sensibilitatea analizei utilizate. Unele analize ale cascadei complementului necesită recomandarea către un laborator specializat sau de cercetare și interpretarea testelor căii complementului necesită consultarea cu un expert. AC50 activarea 50% a căii alterne a complementului; Bb factorul B activat; C3d, componenta 3d a complementului; C4d, componenta 4d a complementului; FBC, factorul B al complementului; FHC, factorul H al complementului; PAFHC 1-5, proteinele asociate factorului H ale complementului; FIC, factorul I al complementului, AHC50, activitatea hemolitică 50% a complementului; FB, factorul B; FH, factorul H; FI, factorul I; Ig, imunoglobulină; IgA, imunoglobulina A; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; PALM, proba amplificării dependente de ligarea multiplex; CAMs, complexul de atac al membranei solubile;

Abordare clinică 8.1.4: Se va exclude o GN intra- sau postinfecțioasă înainte de a diagnostica glomerulopatia cu C3 (GC3).

Atât GN intra- (adică în prezența infecției active), cât și postinfecțioasă (adică infecția premergătoare s-a remis) sunt presupuse a fi procese acute, non-recurente, care necesită doar o evaluare limitată. Terapia se bazează pe rezolvarea infecției și tratamentul suportiv al funcției renale. Imunosupresia este puțin probabil să fie necesară, cu excepția cazurilor extreme (adică pierderea rapidă progresivă a funcției renale și/sau glomerulonefrite cu formare de semilune) și numai după controlarea infecției subiacente.

Abordare clinică 8.1.5 Pacienții în vârstă ≥50 ani, care sunt diagnosticați cu GC3 vor fi evaluați în vederea prezenței unui component monoclonal subiacent (Figura 69).

GC3 clasică este o afecțiune a populației pediatrice și a adulților tineri (Angioi et al., 2016; Lu et al., 2007) legată de prezența unei dereglări a activității cascadei complementului mediate de un autoanticorp (factorul nefritic) împotriva complexelor enzimactice ale căii alterne ale complementului, sau împotriva unei proteine cheie a cascadei complementului sau, mai puțin frecvent, legată de mutații în genele ce codifică Factorul H, Factorul I, proteinele asociate Factorului H sau a C3. (Smith et al., 2019) Recent, a fost descrisă la populația vârstnică asocierea între producția unui component proteic monoclonal și dezvoltarea GC3 (Chauvet et al., 2018; Ravindran et al., 2018) La pacienții în vârstă de peste 50 ani, prevalența gamapatiei monoclonale variază între 31%-83% comparativ cu aproximativ 3% în grupul control (Ravindran et al., 2018) Cu toate acestea, GC3 asociată cu un component monoclonal a fost descrisă uneori și la pacienții în vârstă de 20-47 ani, demonstrând astfel că această patologie afectează o populație într-un interval mai mare de vârstă. (Nasr et al., 2009) Asocierea se bazează pe studii epidemiologice, întrucât dovezi directe care să ateste o legătură între gamapatia monoclonală și GC3 lipsesc. Cu toate acestea, se pare că în anumite situații imunoglobulinele monoclonale determină dereglarea activității sistemului complement, mai precis prin activarea directă a căii alterne. (Chauvet et al., 2018) Necesitatea pentru evaluarea unui pacient cu o afecțiune clonală de celulă B derivă din date din literatură limitate care sugerează că tratamentul împotriva clonei ar avea un beneficiu în tratamentul GC3 asociate unei paraproteine. (Chauvet et al., 2017) Evaluarea completă a unui pacient cu suspiciune de component monoclonal este peste scopul acestui ghid.

8.2 Tratament

8.2.1 Glomerulonefrita mediată de complexe imune

Ghidurile precedente au sugerat administrarea de ciclofosamidă orală sau micofenolat mofetil (MMF) împreună cu glucocorticoizi în doză mică zilnic sau zi-alternă, ca tratament al GNCI, în special la pacienții cu o afecțiune idiopatică cu sindrom nefrotic și/sau cu o evoluție rapid progresivă. Progresul în înțelegerea mecanismelor afecțiunilor subiacente care a determinat o schimbare a nomenclurii a subliniat, de asemenea, heterogenitatea cohortelor anterioare din punctul de vedere al mecanismelor patogenice. În plus, GNCI idiopatică la adulți este o afecțiune foarte rară. Datele din literatură nu mai susțin administrarea globală al tratamentului imunosupresor nespecific, ci o abordare individualizată. Managementul optim al afecțiunilor cu un pattern de GNMP rămâne a fi definit. Dacă nu sunt indicate, abordările clinice de mai jos sunt bazate pe dovezi de calitate foarte scăzută, experiență clinică și pe opinia experților. Tratamentul este adesea influențat și determinat de severitatea proteinuriei și a disfuncției renale.

Abordare clinică 8.2.1.1 Când este cunoscută etiologia GNCI, abordarea terapeutică inițială ar trebui să se concentreze pe procesul patologic subiacent.

După identificarea evenimentului declanșator al GNCI, cea mai eficientă terapie este tratamentul afecțiunii primare subiacente (Figura 68). În plus, toți pacienții cu GNCI ar putea beneficia de abordarea standard, de rutină a celor cu afecțiuni glomerulare active (Capitolul 1).

Abordare clinică 8.2.1.2: GNCI indolentă, indiferent dacă este idiopatică sau secundară unui proces primar, beneficiază de tratament conservator, în timp ce tratamentul imunosupresor trebuie indicat cu atenție.

Pacienții cu o afecțiune indolentă se pot prezenta tardiv când inflamația activă s-a diminuat. Astfel de pacienți prezintă modificări minime la nivelul sedimentului urinar, cu o proteinurie variabilă și o creștere a creatininei serice (CrS). În cazul în care puncția renală nu arată semne de inflamație activă, aceștia ar beneficia de tratament cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (iSRAA). Pacienții care prezintă boală renală avansată și fibroză tubulointerstițială severă au o probabilitate mică de a răspunde în urma tratamentului imunosupresor, chiar dacă există inflamație activă la nivel renal. Astfel, evaluarea extensivă histopatologică a leziunilor cronice renale ar putea indica necesitatea sau nu a tratamentului imunosupresor.

Abordare clinică 8.2.1.3 Pentru pacienții cu GNCI idiopatică și proteinurie < 3.5g/zi, fără sindrom nefrotic și cu RFGe în limite normale, este sugerat doar tratamentul conservator cu inhibitori ai SRAA.

Nu există dovezi care să certifice un beneficiu al tratamentului imunosupresor la adulți. Având în vedere faptul că afecțiunea poate progresa, monitorizarea constantă a CrS, proteinuriei și a examenului urinar este recomandată.

De asemenea, nu există date valabile pentru a indica momentul inițierii tratamentului imunosupresor al GNCI (definit de noua nomenclură) în populația pediatrică ce nu prezintă sindrom nefrotic (SN). Autorii recunosc faptul că, în practica curentă, tratamentul imunosupresor este inițiat la proteinurii inferioare celor considerate în populația adultă, iar MMF este mai frecvent utilizat ca înlocuitor al glucocorticoizilor.

Abordare clinică 8.2.1.4 Pentru pacienții cu GNCI idiopatică, cu sindrom nefrotic și CrS normală sau aproape normală se poate încerca un tratament cu glucocorticoizi.

Prednisonul (sau echivalentul său) poate fi inițiat la o doză de 1mg/KgC/zi (doza maximă 60-80mg/zi) pentru 12-16 săptămâni. Dacă pacientul răspunde, prednisonul poate fi scăzut gradual până la regim de administrare în zile alterne, în decursul a 6-8 luni. Dacă proteinuria scade <30% după 12-16 săptămâni, este recomandată scăderea și sistarea prednisonului.

Pacienții care refuză sau prezintă contraindicații pentru administrarea corticoterapiei pot fi tratați cu ICN. Nu este încurajată administrarea îndelungată a glucocorticoizilor, atunci când este disponibilă o altă opțiune terapeutică, mai ales în cazul populației pediatrice.

Abordare clinică 8.2.1.5: Pentru pacienții cu GNCI idiopatică, cu funcție renală anormală (dar fără formare de semilune), sediment urinar activ, cu sau fără proteinurie de rang nefrotic, se vor adăuga glucocorticoizi și tratament imunosupresor suplimentar față de tratamentul conservator.

Prednisonul (sau echivalentul său) poate fi inițiat la o doză de 1mg/KgC/zi (doza maximă 60-80mg/zi) pentru 12-16 săptămâni. Pacienții care prezintă stabilizarea sau îmbunătățirea funcției renale sau se observă reducerea proteinuriei cu $\geq 30\%$ sunt considerați a avea un răspuns favorabil la tratamentul inițial. În cazul acestor pacienți, se va scădea gradual și ulterior sista prednisonul.

Pacienții care prezintă agravarea funcției renale și/sau scăderea proteinuriei <30% după 12-16 săptămâni sunt considerați a avea un răspuns nefavorabil. În acest caz, se va reduce doza de prednison la 20mg/zi și se va adăuga MMF. Dacă, după 6-12 luni de terapie combinată nu este observată o îmbunătățire a funcției renale, a hematuriei sau a proteinuriei se va sista terapia și va fi considerată repetarea biopsiei renale. Dacă biopsia renală prezintă în continuare leziuni de GN activă se va considera utilizarea de ciclofosamidă sau rituximab.

Se va iniția ciclofosamidă orală zilnic (2mg/KgC/zi; maximum 200mg/zi la adulți) împreună cu prednison (10mg/zi) pentru 3-6 luni. Doza de ciclofosamidă ar trebui redusă cu 25% la populația vârstnică (>60 ani) și ajustată corespunzător funcției renale.

Alternativ, la adulți, se va iniția rituximab 1g, urmat de repetarea administrării acestei doze la 14 zile, și ulterior repetarea acestui regim la 6

luni.

La pacienții cu boală activă persistentă în ciuda administrării a cel puțin 6 luni de MMF plus prednison în doză mică sau după 3-6 luni de ciclofosfamidă orală plus prednison sau rituximab, se va sista administrarea glucocorticoizilor și a imunosupresiei și se va continua tratamentul suportiv.

Abordare clinică 8.2.1.6: Pentru pacienții cu GNCI idiopatică rapid progresivă cu formare de semilune, se va administra tratament cu glucocorticoizi în doze mari și ciclofosfamidă.

Se va iniția tratament cu metilprednisolon i.v. (1-3g) urmat de glucocorticoizi orali și ciclofosfamidă orală utilizând un regim similar celui folosit la pacienții cu vasculită asociată ANCA (VAA; Capitolul 9)

Abordare clinică 8.2.1.7: Pentru majoritatea pacienților cu GNCI idiopatică cu o RFGe <30ml/min/1,73m², se va administra doar tratament suportiv.

Dacă biopsia renală nu obiectivează glomerulonefrită necrotizantă activă cu formare de semilune (GNCS) sau alt argument care să justifice administrarea imunosupresiei (adică fibroză interstițială minimă, nefrită tubulointerstițială acută), acești pacienți ar trebui tratați conservator cu recomandarea de evaluare în vederea oportunității transplantului renal.

Abordare clinică 8.2.1.8: Pacienții care nu răspund conform regimurilor terapeutice prezentate la subpunctele 8.2.1.4 și 8.2.1.5 ar trebui luați în considerare pentru înscrierea într-un studiu clinic.

8.2.2 Glomerulopatia cu C3

O strategie optimă pentru GC3 utilizând mijloacele terapeutice disponibile nu a fost stabilită. Opinia experților a încurajat utilizarea măsurilor suportive uzuale (Capitolul 1), precum și administrarea imunosupresiei în cazurile moderat-severe, definite ca leziuni histopatologice proliferative moderat-severe și proteinurie (>2g/zi)(Goodship et al., 2017). Această opinie se bazează în principal pe rezultatele a 4 cohorte retrospective și din extrapolarea datelor din cadrul altor glomerulonefrite proliferative.

Abordare clinică 8.2.2.1: În absența unei gamapatii monoclonale, GC3 moderat-severă ar trebui tratată inițial cu MMF plus glucocorticoizi și, dacă această abordare nu funcționează, tratamentul cu eculizumab ar trebui luat în considerare.

Se vor lua în considerare pentru tratament pacienții cu GC3 care prezintă proteinurie >1g/24h și hematurie sau cu un declin al funcției renale cel puțin în ultimele 6 luni.

Eficacitatea tratamentului imunosupresor în GC3 este variabilă. Medjeral-Thomas *et al.* a raportat 32 pacienți cu GC3 care au primit tratament imunosupresor (glucocorticoizi în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente). Imunosupresia nu a părut să reducă progresia către insuficiența renală comparativ cu pacienții netratați (Medjeral-Thomas et al., 2014) Rezultate similare au fost obținute de Servais *et al.* într-o cohortă de 85 pacienți cu GC3.(Servais et al., 2012)

Date mai recente au evidențiat rezultate încurajatoare cu MMF. Rabasco *et al.* a raportat un efect favorabil al MMF într-o cohortă de 60 pacienți cu GC3.(Rabasco et al., 2015) După o perioadă medie de urmărire de 47 luni, cei 22 pacienți tratați cu MMF plus glucocorticoizi au prezentat rate mai scăzute de BCRT (boala cronică de rinichi terminală) (0% vs. 16,6%) și de dublare a CrS (0% vs 39%) comparativ cu pacienții expuși la alte regimuri imunosupresoare. În plus, ratele de remisiune clinică în grupul cu MMF au fost semnificativ superioare din punct de vedere statistic (19 din 22 pacienți comparativ cu 9 din 18; P < 0.05). Răspunsul terapeutic observat în această cohortă retrospectivă a furnizat dovezile pentru opinia experților actuală în abordarea terapeutică a GC3.(Goodship et al., 2017)

Avasare *et al.* a raportat rezultate similare din punct de vedere al funcției renale pentru 30 pacienți cu GC3 după administrarea MMF.(Avasare et al., 2018) După o perioadă medie de urmărire de 3 ani, două treimi au prezentat stabilizarea sau reducerea nivelului CrS și scăderea proteinuriei. Ravindran *et al.* a raportat rezultate dintr-o subcohortă de 144 pacienți cu GC3.(Ravindran et al., 2018) Dintre cei 24 pacienți tratați cu MMF (perioadă medie de urmărire 9.6 luni), 3 au prezentat îmbunătățirea funcției renale și pentru alți 4 s-a observat stabilizarea afecțiunii. În cazul celorlalți 15 pacienți, disfuncția renală a progresat. Într-un final, Bomback *et al.* a raportat rezultatele unei subcohorte cu 111 pacienți cu GC3.(Bomback et al., 2018) Dintre cei 42 tratați cu MMF, 19 au obținut fie remisiune parțială, fie completă.

Beneficiile blocării căii terminale ale complementului cu anticorpul monoclonal anti-C5 eculizumab rămâne a fi stabilit. Un studiu a inclus 3 pacienți cu BDD (incluzând 1 pacient transplantat renal) și 3 pacienți cu GNC3 (incluzând 2 pacienți transplantați renal), toți prezentând proteinurie >1g/24h și/sau IRA (insuficiență renală acută) la momentul înrolării. Analiza cascadei complementului a identificat variante patogene pentru 1 pacient cu mutații la nivelul factorului H (FHC) și CD46 și pentru 3 pacienți cu prezența factorului nefritic C3. După administrarea de eculizumab la interval de 2 săptămâni, pentru 12 luni, 3 pacienți au prezentat un răspuns din punct de vedere renal (scăderea nivelului CrS și/sau a proteinuriei) și un pacient cu funcție renală stabilă a prezentat dovezi favorabile histopatologice. Eculizumab-ul a normalizat nivelurile de C5b-9 solubil în cadrul tuturor pacienților cu valori crescute la momentul includerii, sugerând faptul că ar putea fi utilizat pentru evaluarea răspunsului terapeutic.

Într-un studiu retrospectiv recent, 26 pacienți cu GC3 au fost tratați cu eculizumab pentru o durată medie de 14 luni. Dintre aceștia, 6 (23%)

au prezentat o remisiune clinică completă, 6 (23%) una parțială, iar 14 (54%) nu au răspuns. Comparativ cu cei care au răspuns parțial sau nu au răspuns deloc, cei cu remisiune completă au avut RFGe mai mică, evoluție mai rapid progresivă și mai multă proliferare extracapilară la examinările histopatologice. Vârsta, severitatea fibrozei interstițiale, frecvența SN și caracteristici ale activării căii alterne ale complementului nu au fost diferite. Aceste rezultate sunt în concordanță cu faptul că eculizumab-ul țintește în principal inflamația glomerulară și nu are niciun efect sau unul limitat în cadrul dereglării cascadei complementului care controlează GC3.

În absența altor dovezi clare, utilizarea de eculizumab poate fi considerată la pacienții cu boală progresivă, în ciuda utilizării altor regimuri terapeutice. (Le Quintrec et al., 2018)

Abordare clinică 8.2.2.2: Pacienții care nu răspund conform abordărilor terapeutice discutate la subpunctul 8.2.2.1 ar trebui considerați pentru înscrierea într-un studiu clinic.

Recomandări de cercetare

- Definierea suplimentară a criteriilor de diagnostic pentru GC3 (utilizând biomarkeri sau caracteristici histologice) pentru a separa GC3 de alte patologii
- Utilizarea imunosupresiei în SCR (studii clinice randomizate) în cadrul GNCI idiopatică caracterizată corespunzător și GC3 fără gamapatie monoclonală
- Studii care să caracterizeze în profunzime rolul cascadei complementului în fiecare patologie inclusă în acest capitol
- Optimizarea evaluării GC3 suspectate a fi secundare unei paraproteinemii
- SCR care să compare chimioterapia țintită cu cel imunosupresor pentru tratamentul bolilor glomerulare asociate paraproteinelor

Bibliografie

- Alchi, B., Griffiths, M., Sivalingam, M., Jayne, D., & Farrington, K. (2015). Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *30*(5), 814–821. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu399>
- Alper Kiykim, A., Horoz, M., & Gok, E. (2010). Successful Treatment of Resistant Antiglomerular Basement Membrane Antibody Positivity with Mycophenolic Acid. *Internal Medicine*, *49*(6), 577–580. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2321>
- Angioi, A., Fervenza, F. C., Sethi, S., Zhang, Y., Smith, R. J., Murray, D., Van Praet, J., Pani, A., & De Vriese, A. S. (2016). Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney International*, *89*(2), 278–288. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2015.12.003>
- Anti-GBM (Goodpasture) disease: Treatment and prognosis - UpToDate*. (n.d.). Retrieved March 26, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-treatment-and-prognosis?search=goodpasture&source=search_result&selectedTitle=2~90&usage_type=default&display_rank=2
- Avasare, R. S., Canetta, P. A., Bomback, A. S., Marasa, M., Caliskan, Y., Ozluk, Y., Li, Y., Gharavi, A. G., & Appel, G. B. (2018). Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(3), 406–413. <https://doi.org/10.2215/CJN.09080817>
- Benoit, F. L., Rulon, D. B., Theil, G. B., Doolan, P. D., & Watten, R. H. (1964). Goodpasture's syndrome. *The American Journal of Medicine*, *37*(3), 424–444. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90199-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90199-8)
- Bhutani, G., Nasr, S. H., Said, S. M., Sethi, S., Fervenza, F. C., Morice, W. G., Kurtin, P. J., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Kapoor, P., Kumar, S., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Leung, N. (2015). Hematologic Characteristics of Proliferative Glomerulonephritides With Nonorganized Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(5), 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.024>
- Biesenbach, P., Kain, R., Derfler, K., Perkmann, T., Soleiman, A., Benharkou, A., Druml, W., Rees, A., & Säemann, M. D. (2014). Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Immunoabsorption. *PLoS ONE*, *9*(7), e103568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103568>
- Bomback, A. S., Santoriello, D., Avasare, R. S., Regunathan-Shenk, R., Canetta, P. A., Ahn, W., Radhakrishnan, J., Marasa, M., Rosenstiel, P. E., Herlitz, L. C., Markowitz, G. S., D'Agati, V. D., & Appel, G. B. (2018). C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney International*, *93*(4), 977–985. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2017.10.022>
- Borza, D.-B., Chedid, M. F., Colon, S., Lager, D. J., Leung, N., & Fervenza, F. C. (2005). Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-κ antibody autoreactive with the α1/α2 chains of type IV collagen. *American Journal of Kidney Diseases*, *45*(2), 397–406. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.029>
- Bridoux, F., Leung, N., Hutchison, C. A., Touchard, G., Sethi, S., Fervenza, F. C., Picken, M. M., Herrera, G. A., Kastiritis, E., Merlini, G., Roussel, M., Fervenza, F. C., Dispenzieri, A., Kyle, R. A., & Nasr, S. H. (2015). Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*, *87*(4), 698–711. <https://doi.org/10.1038/KI.2014.408>
- Charles Jennette, J. (2003). Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*, *63*(3), 1164–1177. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>
- Chauvet, S., Frémeaux-Bacchi, V., Petitprez, F., Karras, A., Daniel, L., Burtey, S., Choukroun, G., Delmas, Y., Guerrot, D., François, A., Le Quintrec, M., Javaugue, V., Ribes, D., Vrigneaud, L., Arnulf, B., Goujon, J. M., Ronco, P., Touchard, G., & Bridoux, F. (2017). Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*, *129*(11), 1437–1447.

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-737163>

Chauvet, S., Roumenina, L. T., Aucouturier, P., Marinozzi, M.-C., Dragon-Durey, M.-A., Karras, A., Delmas, Y., Le Quintrec, M., Guerrot, D., Jourde-Chiche, N., Ribes, D., Ronco, P., Bridoux, F., & Fremeaux-Bacchi, V. (2018). Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02260>

Choy, B. Y., Chan, T. M., & Lai, K. N. (2006). Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, *6*(11), 2535–2542. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01502.x>

Donaghy, M., & Rees, Andrew J. (1983). CIGARETTE SMOKING AND LUNG HAEMORRHAGE IN GLOMERULONEPHRITIS CAUSED BY AUTOANTIBODIES TO GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE. *The Lancet*, *322*(8364), 1390–1393. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90923-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90923-6)

Fervenza, F. C., Sethi, S., & Glasscock, R. J. (2012). Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *27*(12), 4288–4294. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFS288>

Flores, J. C., Savage, C. O. S., Lockwood, C. M., Taube, D., Cameron, J. S., Williams, D. G., & Ogg, C. S. (1986). CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVOLUTION OF OLIGOANURIC ANTI-GBM NEPHRITIS TREATED BY HAEMODIALYSIS. *The Lancet*, *327*(8471), 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91893-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91893-3)

García-Cantón, C., Toledo, A., Palomar, R., Fernandez, F., Lopez, J., Moreno, A., Esparza, N., Suria, S., Rossique, P., Diaz, J. M., & Checa, D. (2000). Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *15*(6), 920–922. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.6.920>

Goodship, T. H. J., Cook, H. T., Fakhouri, F., Fervenza, F. C., Frémeaux-Bacchi, V., Kavanagh, D., Nester, C. M., Noris, M., Pickering, M. C., Rodríguez de Córdoba, S., Roumenina, L. T., Sethi, S., Smith, R. J. H., Alpers, C. E., Appel, G. B., Ardissino, G., Ariceta, G., Arici, M., Bagga, A., ... Zipfel, P. F. (2017). Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *91*(3), 539–551. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>

Gu, B., Magil, A. B., & Barbour, S. J. (2016). Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clinical Kidney Journal*, *9*(5), 661. <https://doi.org/10.1093/CKJ/SFW048>

Heitz, M., Carron, P. L., Clavarino, G., Jouve, T., Pinel, N., Guebre-Egziabher, F., & Rostaing, L. (2018). Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrology*, *19*(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1038-7>

Huart, A., Josse, A.-G., Chauveau, D., Korach, J.-M., Heshmati, F., Bauvin, E., Cointault, O., Kamar, N., Ribes, D., Pourrat, J., & Faguer, S. (2016). Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *Journal of Autoimmunity*, *73*, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.015>

Jefferson, J. A. (2018). Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(8), 1264–1275. <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>

JOHNSON, J. P., MOORE, J., AUSTIN, H. A., BALOW, J. E., ANTONOVYCH, T. T., & WILSON, C. B. (1985). Therapy of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease. *Medicine*, *64*(4), 219–227. <https://doi.org/10.1097/00005792-198507000-00003>

Kashtan, C. E. (2006). Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatric Transplantation*, *10*(6), 651–657. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00528.x>

KLUTH, D. C., & REES, A. J. (1999). Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(11), 2446–2453. <https://doi.org/10.1681/ASN.V10112446>

Lazor, R., Bigay-Gamé, L., Cottin, V., Cadranet, J., Decaux, O., Fellrath, J.-M., & Cordier, J.-F. (2007). Alveolar Hemorrhage in Anti-Basement Membrane Antibody Disease. *Medicine*, *86*(3), 181–193. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e318067da56>

Le Quintrec, M., Lapeyraqe, A.-L., Lionet, A., Sellier-Leclerc, A.-L., Delmas, Y., Baudouin, V., Daugas, E., Decramer, S., Tricot, L., Cailliez, M., Dubot, P., Servais, A., Mourey-Epron, C., Pourcine, F., Loirat, C., Frémeaux-Bacchi, V., & Fakhouri, F. (2018). Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*, *72*(1), 84–92. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.019>

Leung, N., Bridoux, F., Batuman, V., Chaidos, A., Cockwell, P., D'Agati, V. D., Dispenzieri, A., Fervenza, F. C., Ferman, J. P., Gibbs, S., Gillmore, J. D., Herrera, G. A., Jaccard, A., Jevremovic, D., Kastritis, E., Kukreti, V., Kyle, R. A., Lachmann, H. J., Larsen, C. P., ... Nasr, S. H. (2018). The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology* *2018 15:1*, *15*(1), 45–59. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>

Levy, J. B., Hammad, T., Coulthart, A., Dougan, T., & Pusey, C. D. (2004). Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney International*, *66*(4), 1535–1540. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x>

Levy, J. B., Lachmann, R. H., & Pusey, C. D. (1996). Recurrent goodpasture's disease. *American Journal of Kidney Diseases*, *27*(4), 573–578. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90169-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90169-9)

Levy, J. B., Turner, A. N., Rees, A. J., & Pusey, C. D. (2001). Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Annals of Internal Medicine*, *134*(11), 1033. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009>

LI, F. K., TSE, K. C., LAM, M. F., YIP, T. P., LUI, S. L., CHAN, G. S., CHAN, K. W., CHAN, E. Y., CHOY, B. Y., LO, W. K., CHAN, T. M.,

- & LAI, K. N. (2004). Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology*, *9*(2), 100–104. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2003.00234.x>
- Liu, P., Waheed, S., Boujelbane, L., & Maursetter, L. J. (2016). Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clinical Kidney Journal*, *9*(5), 657–660. <https://doi.org/10.1093/cjk/sfw038>
- Lockwood, C. M., Boulton-Jones, J. M., Lowenthal, R. M., Simpson, I. J., & Peters, D. K. (1975). Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *BMJ*, *2*(5965), 252–254. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5965.252>
- Lorenz, E. C., Sethi, S., Leung, N., Dispenzieri, A., Fervenza, F. C., & Cosio, F. G. (2010). Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney International*, *77*(8), 721–728. <https://doi.org/10.1038/KI.2010.1>
- Lu, D.-F., McCarthy, A. M., Lanning, L. D., Delaney, C., & Porter, C. (2007). A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrology Nursing Journal : Journal of the American Nephrology Nurses' Association*, *34*(3), 295–302; quiz 303.
- Marques, C., Carvelli, J., Biard, L., Faguer, S., Provôt, F., Matignon, M., Boffa, J.-J., Plaisier, E., Hertig, A., Touzot, M., Moranne, O., Belenfant, X., Annane, D., Quémeiner, T., Cadranet, J., Izzedine, H., Bréchet, N., Cacoub, P., Piedrafita, A., ... Saadoun, D. (2019). Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Frontiers in Immunology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01665>
- McAdoo, S. P., & Pusey, C. D. (2017). Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *12*(7), 1162–1172. <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>
- McAdoo, S. P., Tanna, A., Hrušková, Z., Holm, L., Weiner, M., Arulkumaran, N., Kang, A., Satrapová, V., Levy, J., Ohlsson, S., Tesar, V., Segelmark, M., & Pusey, C. D. (2017). Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney International*, *92*(3), 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.014>
- Medjeral-Thomas, N. R., O'Shaughnessy, M. M., O'Regan, J. A., Traynor, C., Flanagan, M., Wong, L., Teoh, C. W., Awan, A., Waldron, M., Cairns, T., O'Kelly, P., Dorman, A. M., Pickering, M. C., Conlon, P. J., & Cook, H. T. (2014). C3 Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(1), 46–53. <https://doi.org/10.2215/CJN.04700513>
- Mehler, P. S., Brunvand, M. W., Hutt, M. P., & Anderson, R. J. (1987). Chronic recurrent goodpasture's syndrome. *The American Journal of Medicine*, *82*(4), 833–835. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90024-6)
- Messias, N. C., Walker, P. D., & Larsen, C. P. (2015). Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *28*(6), 854–860. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2015.1>
- Mori, M., Nwaogwugwu, U., Akers, G. R., & McGill, R. L. (2013). Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasmapheresis. *Clinical Nephrology*, *80*(07), 67–71. <https://doi.org/10.5414/CN107333>
- Nasr, S. H., Valeri, A. M., Appel, G. B., Sherwinter, J., Stokes, M. B., Said, S. M., Markowitz, G. S., & D'Agati, V. D. (2009). Dense Deposit Disease: Clinicopathologic Study of 32 Pediatric and Adult Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *4*(1), 22–32. <https://doi.org/10.2215/CJN.03480708>
- Olivier, M., Watson, H., Lee, D., Mohanlal, V., Madruga, M., & Carlan, S. (2019). Monotypic IgG1-kappa Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis: A Case Report. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*, *9*(1), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000498844>
- Pickering, M. C., D'agati, V. D., Nester, C. M., Smith, R. J., Haas, M., Appel, G. B., Alpers, C. E., Bajema, I. M., Bedrosian, C., Braun, M., Doyle, M., Fakhouri, F., Fervenza, F. C., Fogo, A. B., Frémeaux-Bacchi, V., Gale, D. P., Goicoechea De Jorge, E., Griffin, G., Harris, C. L., ... Cook, H. T. (2013). C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney International*, *84*(6), 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/KI.2013.377>
- Rabasco, C., Cavero, T., Román, E., Rojas-Rivera, J., Olea, T., Espinosa, M., Cabello, V., Fernández-Juarez, G., González, F., Ávila, A., Baltar, J. M., Díaz, M., Alegre, R., Elías, S., Antón, M., Frutos, M. A., Pobes, A., Blasco, M., Martín, F., ... Praga, M. (2015). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney International*, *88*(5), 1153–1160. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.227>
- Ravindran, A., Fervenza, F. C., Smith, R. J. H., De Vriese, A. S., & Sethi, S. (2018). C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, *93*(8), 991–1008. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.019>
- Ruggenenti, P., Daina, E., Gennarini, A., Carrara, C., Gamba, S., Noris, M., Rubis, N., Peraro, F., Gaspari, F., Pasini, A., Rigotti, A., Lerchner, R. M., Santoro, D., Pisani, A., Pasi, A., Remuzzi, G., Remuzzi, G., Ruggenenti, P., Remuzzi, G., ... Sonzogno, A. (2019). C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, *74*(2), 224–238. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.046>
- Salama, A. D., Dougan, T., Levy, J. B., Cook, H. T., Morgan, S. H., Naudeer, S., Maidment, G., George, A. J. T., Evans, D., Lightstone, L., & Pusey, C. D. (2002). Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *American Journal of Kidney Diseases*, *39*(6), 1162–1167. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33385>
- Savage, C. O., Pusey, C. D., Bowman, C., Rees, A. J., & Lockwood, C. M. (1986). Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *BMJ*, *292*(6516), 301–304. <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6516.301>
- Schmaldienst, S., Müllner, M., Goldammer, A., Spitzauer, S., Banyai, S., Hörl, W. H., & Derfler, K. (2001). Intravenous immunoglobulin application following immunoabsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology*, *40*(5), 513–521. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.5.513>
- Servais, A., Fremeaux-Bacchi, V., Lequintrec, M., Salomon, R., Blouin, J., Knebelmann, B., Grunfeld, J.-P., Lesavre, P., Noel, L.-H., &

- Fakhouri, F. (2006). Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *44*(3), 193–199. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045328>
- Servais, A., Noël, L.-H., Roumenina, L. T., Le Quintrec, M., Ngo, S., Dragon-Durey, M.-A., Macher, M.-A., Zuber, J., Karras, A., Provot, F., Moulin, B., Grünfeld, J.-P., Niaudet, P., Lesavre, P., & Frémeaux-Bacchi, V. (2012). Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney International*, *82*(4), 454–464. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>
- Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2011). Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification. *Seminars in Nephrology*, *31*(4), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
- Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2012). Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *New England Journal of Medicine*, *366*(12), 1119–1131. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1108178/SUPPL_FILE/NEJMRA1108178_DISCLOSURES.PDF
- Sethi, S., Quint, P. S., O’Seaghdha, C. M., Fervenza, F. C., Bijol, V., Dorman, A., Dasari, S., Smith, R. J. H., Kurtin, P. J., & Rennke, H. G. (2016). C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *American Journal of Kidney Diseases*, *67*(6), 949–953. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.012>
- Smith, R. J. H., Appel, G. B., Blom, A. M., Cook, H. T., D’Agati, V. D., Fakhouri, F., Frémeaux-Bacchi, V., Józsi, M., Kavanagh, D., Lambris, J. D., Noris, M., Pickering, M. C., Remuzzi, G., de Córdoba, S. R., Sethi, S., Van der Vlag, J., Zipfel, P. F., & Nester, C. M. (2019). C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, *15*(3), 129–143. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>
- Soveri, I., Mölne, J., Uhlin, F., Nilsson, T., Kjellman, C., Sonesson, E., & Segelmark, M. (2019). The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney International*, *96*(5), 1234–1238. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.019>
- Tang, W., McDonald, S. P., Hawley, C. M., Badve, S. V., Boudville, N. C., Brown, F. G., Clayton, P. A., Campbell, S. B., de Zoysa, J. R., & Johnson, D. W. (2013). Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney International*, *83*(3), 503–510. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.375>
- Touzot, M., Poisson, J., Faguer, S., Ribes, D., Cohen, P., Geffray, L., Anguel, N., François, H., Karras, A., Cacoub, P., Durrbach, A., & Saadoun, D. (2015). Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *Journal of Autoimmunity*, *60*, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.04.003>
- van Daalen, E. E., Jennette, J. C., McAdoo, S. P., Pusey, C. D., Alba, M. A., Poulton, C. J., Wolterbeek, R., Nguyen, T. Q., Goldschmeding, R., Alchi, B., Griffiths, M., de Zoysa, J. R., Vincent, B., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2018). Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(1), 63–72. <https://doi.org/10.2215/CJN.04290417>
- Wilson, C. B., & Dixon, F. J. (1973). Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney International*, *3*(2), 74–89. <https://doi.org/10.1038/ki.1973.14>

Capitolul 9: Vasculita asociată anticorpilor anti-citoplasma neutrofilelor

9.1. Diagnostic

Vasculitele de vase mici reprezintă un grup de patologii caracterizate de inflamația necrotizantă a vaselor mici (respectiv arteriole, capilare și venule) și de depunerea limitată, sau chiar absentă, a complexelor imune în peretele vascular (pauci-imune). Vasele medii sau mari pot fi, de asemenea, afectate ocazional. Vasculitele pauci-imune de vase mici includ granulomatoza cu poliangeită (GPA), poliangeita microscopică și granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (GEPA). (Jennette et al., 2013) Afectarea renală asociată cu aceste patologii este o glomerulonefrită (GN) necrotizantă, pauci-imună, focală și segmentară, cu formare de semilune. Vasculita activă pauci-imună de vase mici este tipic asociată cu anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA) circulanți, iar GPA, poliangeita microscopică și GEPA au fost grupate sub termenul de vasculite asociate ANCA (VAA) în definițiile Chapel Hill ale vasculitelor sistemice primitive, ediția 2012. (Jennette et al., 2013) GN necrotizantă cu formare de semilune poate apărea cu sau fără manifestări extrarenale ale bolii.

Pacienții cu vasculită sistemică se pot prezenta cu manifestări extrarenale, afectând unul sau mai multe sisteme de organe, cu sau fără implicarea rinichiului. Sistemele afectate de obicei sunt tractul respirator superior și inferior, pielea, ochii și sistemul nervos central. Hemoragia pulmonară afectează 10% dintre pacienții cu VAA și este asociată cu un risc ridicat de deces. (Mohammad et al., 2017) Necesitatea de a trata vasculita extrarenală poate influența alegerea terapeutică în ceea ce privește vasculita renală.

Manifestările clinice asociate cu GN necrotizantă cu formare de semilune includ hematuria microscopică, cu eritrocite dismorfice și cilindri eritrocitari, și proteinuria, de obicei moderată (1-3 g/zi). GN necrotizantă, pauci-imună, cu formare de semilune este frecvent asociată cu un declin rapid al ratei de filtrare glomerulară (RFG) într-o perioadă de zile sau săptămâni. O evoluție lent progresivă a fost de asemenea descrisă atunci când leziunile de vasculită activă sunt dificil de evidențiat histologic și unii pacienți cu vasculită renală, mai ales dacă se prezintă cu afectare extrarenală, sunt diagnosticați când RFG este încă preservată.

Insuficiența renală acută (IRA) se poate prezenta în asociere cu hemoragia alveolară și este frecvent menționată ca „sindrom reno-pulmonar”. Deși mai multe boli se pot manifesta ca un sindrom reno-pulmonar, afectarea pulmonară și renală simultană ar trebui să ridice suspiciunea de vasculită. În această situație, recoltarea și interpretarea serologiei au o mare importanță diagnostică. Un test pozitiv pentru anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG) sugerează boală anti-MBG (anterior cunoscută ca sindromul Goodpasture) necesită inițierea plasmaferezei de urgență, fără a aștepta diagnosticul histologic de certitudine (Figura 71), în timp ce o serologie pozitivă pentru ANCA este compatibilă cu diagnosticul de VAA. O parte dintre pacienți sunt pozitivi atât pentru ANCA cât și pentru anticorpi anti-MBG. Diagnosticul de VAA se bazează pe combinația dintre elementele de examen clinic, rezultatele investigațiilor imagistice și testele de laborator (precum nivelul proteinei C-reactive, hemoleucograma completă, parametrii funcției renale și analiza sedimentului urinar). Mai mult, testarea pentru mieloperoxidază (MPO)- și proteinază 3 (PR3)-ANCA precum și biopsia renală sau a altor organe afectate, atunci când este fezabilă, ar trebui efectuate.

Aproximativ 90% dintre pacienții cu vasculită de vase mici sau GN necrotizantă cu formare de semilune au ANCA, îndreptați în principal împotriva proteinelor conținute de granulele neutrofilelor, MPO sau PR3. (Damoiseaux et al., 2017) Consensul internațional referitor la testarea ANCA în GPA și poliangeita microscopică, revizuit în 2017, prevede utilizarea de teste imunologice antigen-specifice de înaltă calitate, ca metodă de screening preferată pentru MPO- și PR3-ANCA. (Bossuyt et al., 2017)

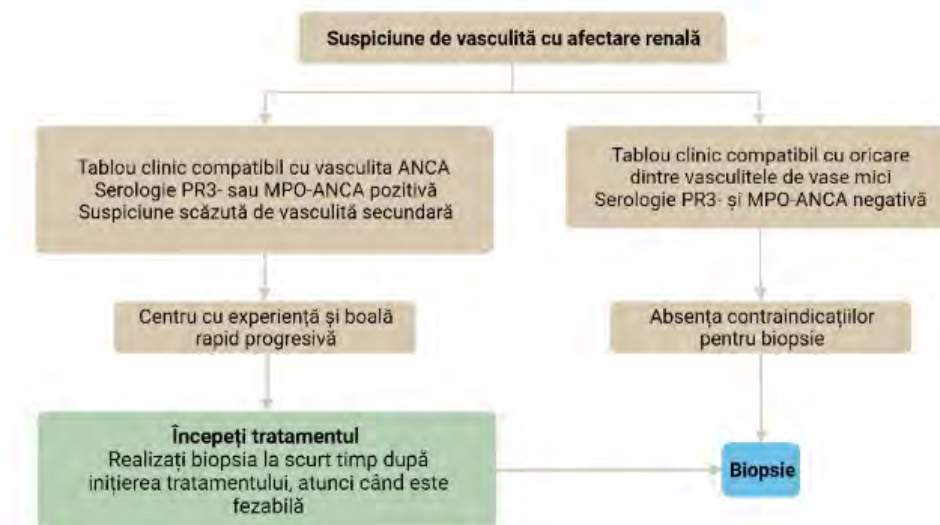


Figura 71 : Strategia de realizare a biopsiei în cazul suspiciunii de vasculită renală. ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor.

Abordare clinică 9.1.1: în cazul unei prezentări clinice compatibile cu vasculita de vase mici, în asociere cu serologie pozitivă pentru mieloperoxidază (MPO)- sau proteinază 3 (PR3)-ANCA, realizarea biopsiei renale sau așteptarea rezultatului acesteia nu ar trebui să întârzie inițierea terapiei imunosupresoare, mai ales în cazul pacienților care se degradează rapid. (Figura 71)

În VAA, biopsia renală prezintă importanță atât pentru diagnosticul la debut, cât și pentru boala recurentă. Acest aspect se referă totodată și la boala recurentă după transplantul renal (Figura 72 și Figura 73). Biopsia rămâne standardul de aur, iar în GPA randamentul diagnostic al biopsiei renale se poate ridica până la 91,5%. (Asarod et al., 2001) Biopsia renală oferă informații prognostice prin evaluarea histopatologiei glomerulare, tubulointerstițiale și vasculare. (Berden et al., 2010) Prin urmare, o biopsie renală ar trebui mereu luată în considerare la pacienții la care se suspicionează afectarea renală activă, dar în contextul serologiei pozitive pentru MPO- sau PR3-ANCA și a tabloului clinic sugestiv pentru vasculita de vase mici, cu suspiciune redusă pentru o vasculită secundară, o biopsie imediată ar putea să nu fie necesară și nu ar trebui să întârzie inițierea tratamentului.

Indicațiile terapeutice din acest ghid provin din studii pe pacienți cu VAA și/sau GN necrotizantă cu formare de semilune. Aproximativ 10% dintre pacienții care se prezintă cu semne și simptome de poliangeită microscopică, GPA sau GN necrotizantă cu formare de semilune au serologie ANCA persistent negativă. Acești pacienți sunt tratați în mod similar cu cei care sunt ANCA-pozitivi, deși niciun studiu nu s-a axat în mod special pe tratamentul pacienților care sunt ANCA-negativi. În ceea ce privește pacienții care sunt ANCA-negativi, este important să conștientizăm că mai multe patologii nonvasculitice pot imita cu mare acuratețe vasculitele de vase mici. Acestea includ boli reumatologice sistemice, de exemplu LES, infecții și afecțiuni maligne (Figura 74 (Jennette & Falk, 1997)).

Abordare clinică 9.1.2: Pacienții cu vasculită asociată ANCA (VAA) ar trebui tratați în centre cu experiență în gestionarea VAA.

Un centru cu experiență în gestionarea VAA este echipat cu facilități adecvate pentru un diagnostic rapid și pentru management. Pentru diagnostic, teste serologice și histologice adecvate ar trebui să fie disponibile. Toate variantele de tratament ar trebui să fie disponibile, inclusiv rituximabul și plasmafereza. Centrul ar trebui să aibă experiență cu aceste modalități de tratament și complicațiile lor. În cele din urmă, un centru ar trebui să aibă acces la o unitate de terapie intensivă și la o unitate de hemodializă acută.

9.2. PROGNOSTIC

9.2.1. Supraviețuire

Au fost descriși mai mulți factori care influențează remisiunea, recăderea, supraviețuirea renală și generală în VAA. (Flossmann et al., 2011; Heijl et al., 2017; Mukhtyar et al., 2008) Factori importanți asociați cu supraviețuirea sunt vârsta și funcția renală și/sau afectarea renală la momentul diagnosticului. Fără terapie imunosupresoare, VAA este asociată cu un prognostic rezervat. În consecință, terapia imunosupresoare este esențială îmbunătățirii supraviețuirii pacienților cu VAA activă sistemică, incluzând vârstnicii (>75 ani), pentru care tratamentul imunosupresor a fost asociat cu o rată superioară a supraviețuirii. (Weiner et al., 2015)

În vasculitele asociate ANCA, **activitatea bolii** reprezintă totalitatea semnelor și simptomelor atribuibile bolii active cu afectarea oricărui sistem de organe

Remisiunea este definită ca absența manifestărilor de vasculită și GN. În cazul GN, aceasta este definită ca o rată de filtrare glomerulară stabilă sau îmbunătățită. Deși hematuria și proteinuria sunt prezente în perioadele de boală activă și se pot remite complet, persistența lor nu implică obligatoriu boala activă.

Recăderea este definită ca reapariția activității ridicate a bolii după o perioadă de remisiune completă sau parțială. O revenire sau o creștere a hematuriei, asociată cu proteinurie, poate indica o recădere renală. Recăderile pot fi împărțite în recăderi majore sau minore, cu recăderile majore definite ca fiind amenințătoare de viață sau organ. Exemple de recăderi majore includ hemoragia alveolară difuză, stenoza subglotică, GN sau vasculita care amenință vederea

Boala refractară la tratament este definită ca persistența sau apariția manifestărilor renale și/sau sistemice ale vasculitei, în cursul administrării unui tratament de intensitate egală cu terapia imunosupresoare inițială.

Figura 72 : Definiții ale activității bolii, remisiunii, recăderii și bolii refractare la tratament în VAA. VAA, vasculite asociate ANCA; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; GN, glomerulonefrită.

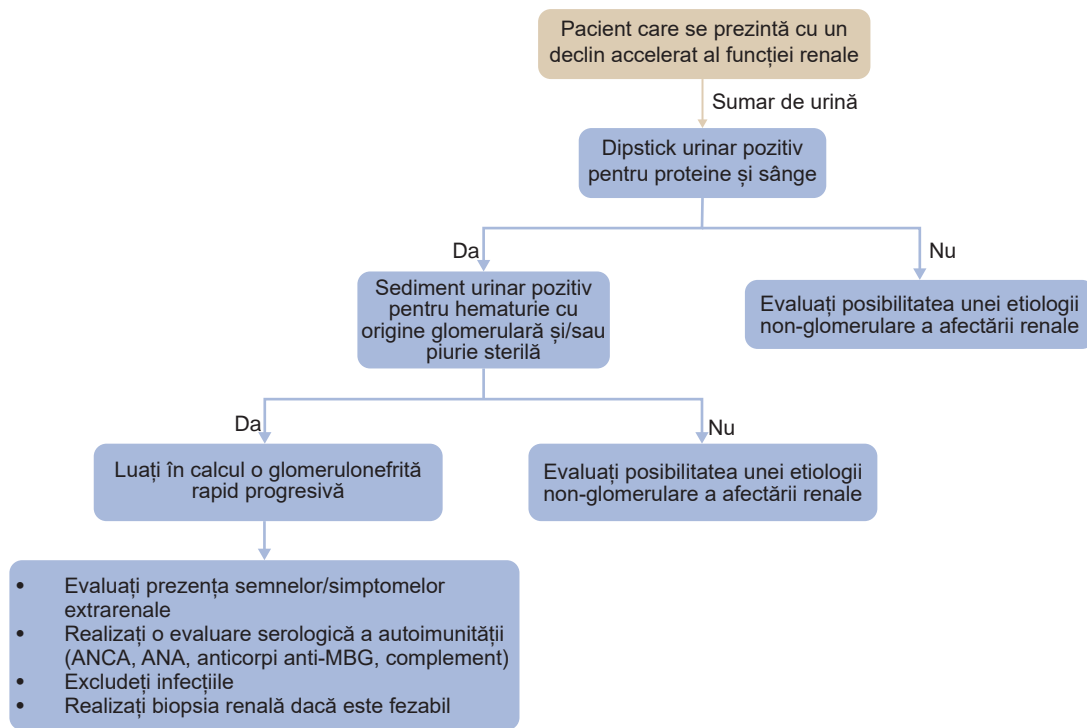


Figura 73 : Algoritm de diagnostic în glomerulonefritele rapid progresive. AAN, anticorpi antinucleari; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; MBG, membrana bazală glomerulară.

Sistem de organe	Poliangeită microscopică (%)	Granulomatoză cu poliangeită (GPA) (%)	Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (GEPa) (%)
Cutanat	40	40	60
Rinichi	90	80	45
Pulmonar	50	90	70
Nas, gât și urechi	35	90	50
Musculoscheletal	60	60	50
Neurologic	30	50	70
Gastrointestinal	50	50	50

Figura 74 : Frecvența afectării de organ în VAA. Reprodus din The New England Journal of Medicine, Jennette JC, Falk RJ, Small-Vessel Vasculitis, Volume 337, Pages 1512–1523, Copyright © 1997 Massachusetts Medical Society. Reprintat cu permisiunea Massachusetts Medical Society.(Jennette & Falk, 1997) AAV, vasculite asociate ANCA.

9.2.2. Prognostic renal și răspuns terapeutic

Histologia renală este predictivă pentru riscul pe termen lung de insuficiență renală; mai multe scoruri histologice cu valoare prognostică au fost dezvoltate (de ex., de către Berden *et al.*(Berden *et al.*, 2010) și Brix *et al.*(Brix *et al.*, 2018); **Figura 75**(Berden *et al.*, 2010)).

În studiile de validare ale clasificării histopatologice realizate de Berden, prezența a >50% glomeruli normali în clasa cu leziuni focale a fost asociată cu un prognostic favorabil, pe când o proporție de >50% dintre glomeruli cu leziuni de scleroză a fost asociată cu un prognostic nefavorabil.(Berden *et al.*, 2018) De asemenea, în scorul de risc renal dezvoltat de Brix *et al.*, un procent crescut de glomeruli normali (>25%) a fost asociat cu rezultate renale favorabile.(Brix *et al.*, 2018) Cu toate acestea, în ceea ce privește clasa cu formare de semilune (>50% semilune celulare) și clasa cu leziuni mixte, au fost raportate discrepanțe privind prognosticul.

Mai important, recuperarea funcției renale poate fi observată și în cazul afectării renale avansate, iar terapia de inducție nu ar trebui evitată din cauza unor leziuni histologice ce asociază prognostic nefavorabil.

Evaluarea răspunsului vasculitei renale poate fi dificilă în prezența hematuriei și a proteinuriei persistente, care sunt observate la 50% dintre pacienți. Un nivel stabil sau în scădere al creatininei reprezintă un indicator; controlul boli extrarenale și normalizarea markerilor inflamatori (de ex., proteina C reactivă) sunt, de asemenea, elemente utile, dar nu exclud persistența activității bolii renale. De asemenea, alte cauze de IRA, fără legătură cu VAA, ar trebui considerate; prin urmare, o biopsie renală ar trebui luată în considerare la prezentare și în cursul perioadei de urmărire în cazul unui răspuns terapeutic nesatisfăcător (Figura 71).

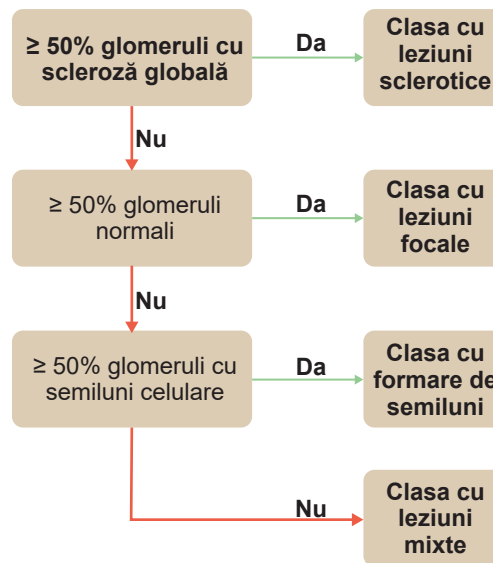


Figura 75: Clasificarea histopatologică a glomerulonefritei asociată ANCA. Biopsiile ar trebui clasificate din perspectiva leziunilor glomerulare în următoarea ordine: glomeruli global sclerotici, glomeruli normali și glomeruli cu semilune celulare. Biopsiile care nu se încadrează într-o categorie bazată pe un fenotip glomerular predominant vor fi incluse în categoria cu leziuni mixte. (Berden et al., 2010)

Activitatea histologică este puțin probabilă în absența hematuriei. Proteinuria persistentă poate reflecta fie activitatea bolii, fie leziuni parenchimotoase cronice cauzate de inflamația anterioară. O astfel de afectare cronică conferă un prognostic renal negativ pe termen lung. Semnificația hematuriei persistente este neclară. Într-un studiu retrospectiv, nu a fost identificată nicio diferență în apariția bolii renale cronice terminale (BCRT) între pacienții cu și cei fără hematurie persistentă, dar mai mulți dintre pacienții cu hematurie au experimentat recăderi ale bolii renale. (Vandenbussche et al., 2019) Mai important, o reapariție a hematuriei după o rezoluție inițială poate indica recăderea renală.

9.2.3. Recădere

Abordare clinică 9.2.3.1: Persistența serologiei pozitive pentru ANCA, creșterea titrului ANCA și modificarea serologiei ANCA de la negativ la pozitiv sunt doar modest predictive pentru o viitoare recădere a bolii și nu ar trebui utilizate pentru ghidarea deciziilor terapeutice.

VAA de tip PR3- și MPO- sunt caracterizate de apariția recăderilor. Pacienții care sunt PR3-ANCA pozitivi experimentează mai multe recăderi față de cei care sunt MPO-ANCA pozitivi. (Walsh et al., 2012) Negativarea serologiei ANCA după tratamentul de inducție este asociată cu un risc mai scăzut de recădere. (McClure et al., 2019; Sanders et al., 2006) Atât o creștere, cât și persistența ANCA sunt doar modest predictive pentru o viitoare recădere a bolii. (Tomasson et al., 2012) De asemenea, o modificare a statusului ANCA de la negativ la pozitiv a fost asociată cu o incidență mai ridicată a recăderii; în acest caz, evaluări clinice mai frecvente ar trebui luate în calcul. Cu toate acestea, în ceea ce privește fenotipul VAA predispus la recăderi, dozarea ANCA nu ar trebui să ghideze deciziile terapeutice individuale.

9.3. TRATAMENT

Tratamentul VAA este în general împărțit într-o etapă inițială, de obicei denumită inducție, urmată de o etapă de menținere

9.3.1. Inducerea remisiunii

Recomandare 9.3.1.1: Recomandăm ca glucocorticozii în combinație cu ciclofosfamida sau rituximabul să fie utilizați ca tratament inițial al VAA nou-instalate (1B).

Cele mai bune dovezi sunt disponibile pentru pacienții cu VAA nou-instalată. La pacienții cu boală renală severă (CrS > 4 mg/dl [$> 354 \mu\text{mol/l}$]), sunt disponibile date limitate pentru terapia de inducție cu rituximab.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Ciclofosfamida, în combinație cu glucocorticozii, a fost utilizată ca terapie de inducție în mai multe trialuri randomizate controlate (TRC). În 2 TRC, administrarea de rituximab în monoterapie sau în combinație cu 2 pulsuri de ciclofosfamidă s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca ciclofosfamida, cu o rată similară a complicațiilor infecțioase (Tabel Suplimentar S31 (JH et al., 2010; Jones et al., 2010; G. Walters et al., 2015; G. D. Walters et al., 2020)). Cu toate acestea, analiza *post hoc* a studiului „Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE)” a identificat o rată a remisiunii la 6 luni superioară pentru subgrupul PR3-ANCA tratat cu rituximab, cu un risc relativ (*odds ratio* - OR) de 2,11 (95% CI: 1,04–4,30), în analiza ajustată pentru vârstă, gen și boală nou-instalată versus recădere la momentul prezentării. (Unizony et al., 2016) La pacienții cu VAA de tip PR3- și boală recidivantă, mai mulți pacienți au obținut remisiunea la 6 și 12 luni cu rituximab, cu un OR de 3,57 (95% CI: 1,43–8,93) la 6 luni și un OR de 4,32 (95% CI: 1,53–12,15) la 12 luni. (Unizony et al., 2016) Nu a fost observată nicio asociere între agentul terapeutic și remisiune la pacienții cu VAA de tip MPO- (studiul RAVE; Tabel Suplimentar S32 (JH et al., 2010; G. D. Walters et al., 2020)).

În ceea ce privește calea de administrare a ciclofosfamidei, administrarea de ciclofosfamidă oral sau i.v. a dus la rezultate similare. În cazul administrării de ciclofosfamidă i.v., este realizată o reducere a dozelor totale de ciclofosfamidă în comparație cu administrarea de ciclofosfamidă oral. În studiul „Pulse Versus Continuous Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA Associated Vasculitides (CYCLOPS)”, aceasta a dus la o frecvență redusă a leucopeniei (Tabel Suplimentar S33 (De Groot et al., 2009; G. D. Walters et al., 2020)). Totuși, mai mulți pacienți au avut tendința la recădere după ciclofosfamidă i.v. pe parcursul urmăririi pe termen lung.

La pacienții cu boală care nu este amenințătoare de viață, cu excepția celor cu boală renală rapid progresivă, MMF ar putea fi o alternativă la ciclofosfamidă pentru subgrupul MPO-ANCA. MMF a avut o rată de remisiune similară ciclofosfamidei la pacienții cu dublă pozitivitate PR3- și MPO-ANCA (Tabel Suplimentar S34 (Han et al., 2011; Hu et al., 2008; Jones et al., 2019; Tuin et al., 2019; G. D. Walters et al., 2020)), dar cu un risc de recădere mult crescut la cei cu PR3-ANCA în cadrul studiului „Clinical Trial of Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis (MYCYC)”. (Jones et al., 2019)

Metotrexatul, în combinație cu glucocorticoizi, a fost utilizat pt VAA fără afectare renală, în absența leziunilor tisulare ireversibile, dar este asociat cu o rată mai ridicată de recădere și, tardiv, cu o acumulare mai importantă a leziunilor comparativ cu ciclofosfamida. (Tabel Suplimentar S35 (De Groot et al., 2005; Karras et al., 2017; G. D. Walters et al., 2020)).

Glucocorticozii au o contribuție majoră la producerea reacțiilor adverse. Metilprednisolonul intravenos (doze de 1–3 g) este utilizat pe scară largă pentru formele cu manifestări clinice mai severe, dar nu a fost testat într-un TRC. Prednisolonul/prednisonul oral începând de la 1,0 mg/kg/zi a fost utilizat în majoritatea TRC, din nou fără sprijin direct dintr-un TRC. Rata de reducere a dozei de glucocorticoizi variază între studii: unii autori vizează întreruperea până în luna a 5-a, pe când alții continuă administrarea de 5–10 mg/zi după 6 luni. (Yates et al., 2016) Studiul „The Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis (PEXIVAS)” a demonstrat că, pentru pacienții cu RFG <50 ml/min/1,73 m², o scădere mai rapidă a fost la fel de eficientă, dar mai sigură decât un regim „standard” de reducere progresivă a dozelor. (Walsh et al., 2020) În studiul RAVE, grupul tratat cu rituximab a avut o expunere mai redusă la glucocorticoizi, iar studiile observaționale au susținut eliminarea precoce a glucocorticoizilor când se utilizează rituximab (Figura 79).

Terapia țintită ce vizează cascada complementului ar putea reprezenta o altă strategie de reducere a expunerii la glucocorticoizi. În studiul de fază 3 „A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients with ANCA Associated Vasculitis (ADVOCATE)”, un antagonist al receptorului C5a cu administrare orală, avacopan, s-a dovedit a fi o alternativă eficientă la tratamentul glucocorticoid în VAA, cu potențial de îmbunătățire al prognosticului renal. (D. R. W. Jayne et al., 2021)

Calitatea dovezilor. Calitatea generală a dovezilor este moderată. SCR care au comparat rituximabul cu ciclofosfamida au prezentat obiective importante, precum remisiunea și recăderea, iar calitatea dovezilor a fost catalogată ca moderată pentru aceste obiective, din cauza unor grave inexactități (Tabel Suplimentar S31 (JH et al., 2010; Jones et al., 2010; G. Walters et al., 2015; G. D. Walters et al., 2020)). Obiectivul esențial, mortalitatea de orice cauză, a fost inclus; cu toate acestea, nu au fost raportate cazuri de insuficiență renală în cele 2 studii. Doar studiul RAVE a fost secretizat atât pentru participanți cât și pentru personal și este considerat de către Grupul de Lucru ca fiind cea mai bună sursă de dovezi disponibilă. Calitatea dovezilor referitoare la efectele asupra remisiunii complete la 6 luni, rata de recădere și evenimentele adverse severe sunt clasificate ca moderate. Într-un articol secundar, a fost raportată remisiunea completă evaluată în subgrupurile ANCA; calitatea dovezilor este clasificată ca fiind redusă din cauza inexactității (doar un singur studiu). Nu au existat diferențe în legătură cu prognosticul renal, iar cei cu CrS > 4 mg/dl (>354 $\mu\text{mol/l}$) au fost excluși. În cele din urmă, urmărirea a fost una scurtă, de 18 luni.

Studiile care au comparat administrarea orală continuă față de pulsurile i.v. de ciclofosfamidă nu au beneficiat de secretizare (participanții și personalul studiilor; Tabel Suplimentar S36 (Adu et al., 1997; Guillevin et al., 1997; Haubitz et al., 1998; G. D. Walters et al., 2020)). În general, calitatea dovezilor în ceea ce privește obiectivele finale majore referitoare la remisiunea completă și la leucopenie este clasificată ca moderată

din cauza limitărilor studiului. Alte obiective au asociat o calitate scăzută a dovezilor din cauza unei grave inexactități, ca urmare a unui număr foarte redus de evenimente (recădere, mortalitate de orice cauză). Grupul de Lucru consideră studiul CYCLOPS ca fiind cel mai bun studiu disponibil referitor la acest aspect, datorită asocierii azatioprinei la ambele brațe de tratament; prin urmare, acesta a fost evaluat separat (Tabel Suplimentar S33 (De Groot et al., 2009; G. D. Walters et al., 2020)). Calitatea dovezilor a fost scăzută pentru toate obiectivele importante, din cauza inexactității, întrucât a fost inclus un singur studiu.

TRC care au comparat MMF cu ciclofosfamida au avut puține evenimente pentru multe dintre obiectivele esențiale și importante (mortalitatea de orice cauză, BCRT, malignitatea, evenimente adverse grave) și astfel, calitatea dovezilor a fost scăzută (Tabel Suplimentar S34 (Han et al., 2011; Hu et al., 2008; Jones et al., 2019; Tuin et al., 2019; G. D. Walters et al., 2020)). Cu toate acestea, pentru obiectivul referitor la infecție și recădere, calitatea dovezilor a fost clasificată ca fiind moderată datorită limitărilor observate în unele studii (secretizare neclară a parametrilor de evaluare a obiectivelor). Studiile MYCYC (Jones et al., 2019) și Tuin *et al.* (Tuin et al., 2019) au avut o comisie de evaluare independentă, cuprinsă în procesul de secretizare, care a evaluat obiectivul final principal al remisiunii complete la 6 luni, dar celelalte studii au prezentat motive de îngrijorare referitor la procesul de secretizare și prin urmare, calitatea dovezilor a fost clasificată ca fiind moderată.

Valori și preferințe. Acest Grup de lucru atribuie o importanță relativ crescută obținerii remisiunii complete a bolii, care a fost principalul obiectiv în majoritatea studiilor evaluate. Cu toate acestea, terapia imunosupresoare prelungită ar trebui să fie asociată cu un număr minim de reacții adverse. Pentru anumite subgrupuri de pacienți, pentru care fertilitatea reprezintă o preocupare, precum și în cazul pacienților care se prezintă cu recădere a bolii, poate fi preferat rituximabul.

Față de administrarea orală continuă de ciclofosfamidă, pulsurile intravenoase duc la rezultate similare. Cu toate acestea, doza cumulativă de ciclofosfamidă este mai scăzută pentru administrarea i.v. de ciclofosfamidă. Pacienții tratați cu pulsuri i.v. de ciclofosfamidă ar putea avea un risc mai crescut de recădere, după cum raportează studiul CYCLOPS.

Glucocorticoizii nu sunt agreeți de pacienți și reprezintă o cauză majoră de reacții adverse. Utilizarea de rituximab sau a combinației dintre rituximab și ciclofosfamidă poate fi asociată cu un necesar mai scăzut de glucocorticoizi, obiectiv dezirabil mai ales pentru cei cu risc ridicat de toxicitate cortizonică. (JH et al., 2010; Pepper et al., 2019) Inhibarea receptorului C5a cu avacopan este o potențială alternativă la tratamentul glucocorticoid, care, pe lângă eficiența sa în controlul bolii, a dus la o îmbunătățire a calității vieții pacientului în comparație cu utilizarea prednisonului în VAA. (D. R. W. Jayne et al., 2021)

Utilizarea resurselor și costuri. Rituximabul este de obicei mai scump decât ciclofosfamida, deși costurile secundare pentru ciclofosfamidă (infuzie și monitorizare) și costul redus al rituximabului generic pot duce la un cost total similar. Ușurința administrării, monitorizarea mai simplă, limitarea utilizării glucocorticoizilor și toxicitatea precoce redusă asociate utilizării de rituximab spre deosebire de ciclofosfamidă, sunt factori suplimentari care influențează costurile și utilizarea resurselor.

În ceea ce privește ciclofosfamida administrată i.v. versus oral, în cazul administrării intravenoase este obținută o reducere a dozei totale de ciclofosfamidă comparativ cu administrarea orală. Cu toate acestea, ciclofosfamida cu administrare orală este mai ieftină. La pacienții tratați cu ciclofosfamidă fie i.v., fie orală, monitorizarea frecventă a toxicității tratamentului, în mod special a leucopeniei, este importantă.

Motivare

Ciclofosfamida în combinație cu glucocorticoizii a fost utilizată ca terapie de inducție în multiple TRC. În 2 TRC, rituximabul s-a dovedit a fi la fel de eficient în inducerea remisiunii ca ciclofosfamida. (JH et al., 2010; Jones et al., 2010) Rituximabul are probabil o diferență nesemnificativă privind rata recăderii la 1-6 luni în comparație cu ciclofosfamida (RR: 0,63; 95% CI: 0,35–1,14). Rituximabul și ciclofosfamida au rate similare de evenimente adverse severe, incluzând infecțiile. Totuși, riscul de comorbidități pe termen lung, precum neoplaziile, reactivarea infecțiilor cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și imunodeficiențele secundare, par să difere între rituximab și ciclofosfamidă și pot influența alegerea. (Guillevin et al., 1997; Van Daalen et al., 2017)

În studiul RAVE, pacienții cu boală recidivantă din grupul tratat cu rituximab au obținut mai frecvent remisiunea la 6 și 12 luni comparativ cu cei din grupul ciclofosfamidă-azatioprină. (Specks et al., 2013; Unizony et al., 2016) Analiza datelor în funcție de serologia ANCA a arătat că pacienții cu VAA de tip PR3- au atins mai frecvent remisiunea completă la 6 luni față de cei tratați cu ciclofosfamidă-azatioprină. (Unizony et al., 2016)

Un aspect important de luat în calcul la interpretarea studiului RAVE este că acesta a exclus pacienții cu boală renală severă (SCR >4 mg/dl [$>354 \mu\text{mol/l}$]). Un studiu unicentric retrospectiv recent a evidențiat că rituximabul a avut un efect comparabil cu al ciclofosfamidei la inducerea remisiunii la 6 luni. (Moura et al., 2020) Totuși, nu sunt disponibile date prospective referitoare la eficiența inducerii remisiunii de către rituximab în boala renală severă. Dimpotrivă, studiul „Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis (RITUXVAS)” a inclus astfel de pacienți și a arătat că rituximabul în combinație cu 2 pulsuri de ciclofosfamidă și glucocorticoizi a avut un efect comparabil cu al ciclofosfamidei în ceea ce privește inducerea remisiunii și numărul de evenimente adverse. (Jones et al., 2010)

Referitor la calea de administrare a ciclofosfamidei, 4 TRC au comparat terapia de inducție cu pulsuri i.v. față de administrarea continuă orală de ciclofosfamidă. (Adu et al., 1997; De Groot et al., 2009; Guillevin et al., 1997; Haubitz et al., 1998; G. D. Walters et al., 2020) Ciclofosfamida intravenos și ciclofosfamida cu administrare orală au dus la rate similare ale remisiunii complete, dar leucopenia a fost mai rar întâlnită la pacienții care au primit ciclofosfamidă i.v.. În studiul CYCLOPS, o rată mai crescută de recădere a fost observată la utilizarea pulsurilor de ciclofosfamidă i.v.. (De Groot et al., 2009) Aceasta reflectă reducerea cu 50% a expunerii la ciclofosfamidă observată în schemele terapeutice i.v.; schemele de durată mai scurtă cu ciclofosfamidă administrată oral sunt de asemenea asociate cu un risc mai ridicat de recădere. La pacienții cu forme non-severe de boală, MMF și metotrexatul au fost comparate cu ciclofosfamida. În ceea ce privește comparația dintre MMF și ciclofosfamidă, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă, dar ciclofosfamida a avut tendința de a avea o eficiență mai bună și mai puține recăderi. (Han et al., 2011; Hu et al., 2008; Jones et al., 2019; Tuin et al., 2019; G. D. Walters et al., 2020) Comparativ cu ciclofosfamida, metotrexatul a fost asociat cu o rată mai mare de recădere (RR: 1,50; 95% CI: 1,03–2,17). (De Groot et al., 2005; Karras et al., 2017; Maritati et al., 2017; G. D. Walters et al., 2020) Efectele asupra altor obiective esențiale nu sunt clare deoarece nu au fost raportate sau au apărut rareori. Glucocorticoizii reprezintă o parte a terapiei de inducție. În studiul PEXIVAS, toți pacienții au primit prednison/prednisolon oral în doze de 1 mg/kg/zi pentru prima săptămână, urmat de un program rapid sau lent de scădere a dozelor. Aceasta a dus la o diferență de aproximativ

50% în expunerea la glucocorticoizi orali în cursul primelor 6 luni. Protocolul cu doze scăzute a fost noninferior din punct de vedere al eficienței, este mai sigur și, prin urmare, este preferat. (Walsh et al., 2020) Toți pacienții incluși în studiul PEXIVAS au primit o doză inițială de metilprednisolon de 1–3 g; doza optimă nu a fost încă determinată.

Doza de ciclofosfamidă ar trebui redusă în funcție de disfuncția renală și de vârstă întrucât acești pacienți sunt expuși unui risc crescut de infecție (Figura 80).

Doze scăzute de sulfametoxazol/trimetoprim (TMP-SMX) sau alternative sunt recomandate pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis* pe perioada curei de ciclofosfamidă sau pentru 6 luni după inducția cu rituximab. Utilizarea pe termen mai lung poate fi avută în vedere la cei ce beneficiază de cure repetate de rituximab, la cei cu boli pulmonare structurale sau la cei care necesită terapie concomitentă cu imunosupresoare sau glucocorticoizi.

Într-un studiu retrospectiv, nivelul IgG înainte de terapia cu rituximab s-a corelat cu hipogammaglobulinemia post-rituximab. (Roberts et al., 2015) Prin urmare, nivelul IgG ar trebui măsurat la momentul inițial și la fiecare 6 luni pentru pacienții tratați cu rituximab. Un nivel scăzut la momentul inițial (definit ca IgG < 3 g/l; Figura 80) ar putea anticipa un risc crescut de imunodeficiență secundară terapiei cu rituximab. (Roberts et al., 2015)

Abordare clinică 9.3.1.1: Un algoritm de tratament recomandat pentru VAA cu afectare renală este ilustrat în Figura 76.

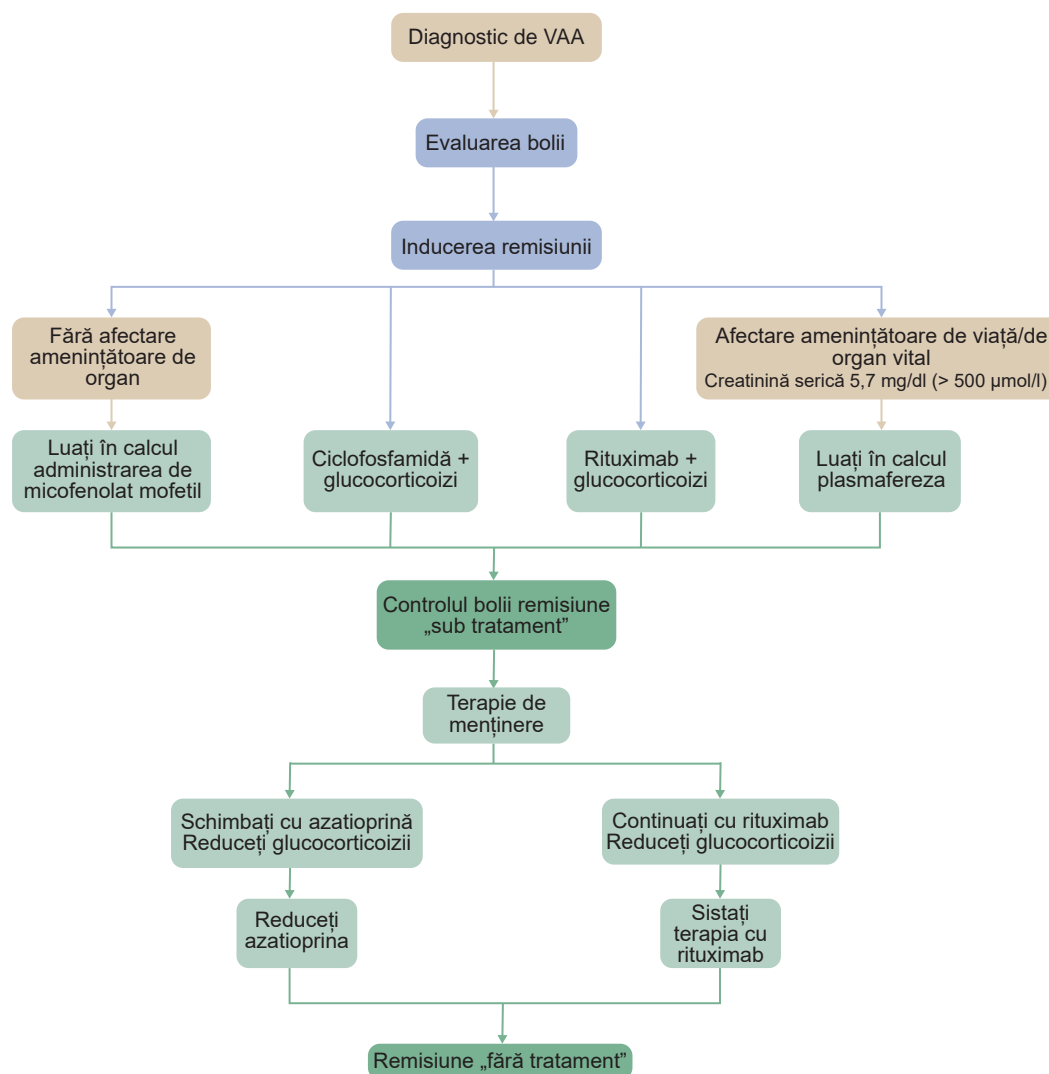


Figura 76 : Protocolul de tratament recomandat pentru VAA. VAA, vasculita asociată ANCA.

Abordare clinică 1.3.1.2: La pacienții care se prezintă cu RFG semnificativ redusă sau în scădere rapidă (CrS >4mg/dl [>354 mmol/l]) există date limitate care să susțină utilizarea de rituximab și glucocorticoizi. Ciclofosfamidă și glucocorticoizii sunt preferați pentru terapia de inducție. Combinația dintre rituximab și ciclofosfamidă poate fi de asemenea luată în calcul în acest context.

Niciun pacient cu CrS >4 mg/dl (>354 mmol/l) nu a fost inclus în studiul RAVE și, prin urmare, în boala renală severă sunt disponibile date limitate referitoare la terapia de inducție cu rituximab în combinație cu glucocorticoizi, ciclofosfamidă fiind în continuare medicamentul

preferat pentru inducerea remisiunii. În boala renală severă, combinarea a 4 administrări săptămânale de rituximab și a 2 pulsuri i.v. de ciclofosfamidă cu glucocorticoizi ar putea fi o alternativă la ciclofosfamidă i.v. pentru 3-6 luni. În studiul RITUXVAS, acest protocol a dus la o rată similară a remisiunii și a reacțiilor adverse ca ciclofosfamidă. (Jones et al., 2010)

Abordare clinică 9.3.1.3: Considerentele pentru alegerea dintre rituximab și ciclofosfamidă ca terapie de inducție sunt prezentate în [Figura 77](#).

Situații în care este preferat rituximabul	Situații în care este preferată ciclofosfamidă
<ul style="list-style-type: none"> • Copii și adolescenți • Femei înainte de menopauză și bărbați îngrijorați în legătură cu fertilitatea • Adulți vârstnici și fragili • Pacienți la care evitarea glucocorticoizilor este importantă în mod particular • Boală recidivantă • Boală cu serologie PR3-ANCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Acces dificil la rituximab • GN severă (CrS >4mg/dl [354 μmol/l]), asocierea a două pulsuri intravenoase de ciclofosfamidă cu rituximab poate fi luată în calcul

Figura 77 : Factorii care trebuie luați în calcul la alegerea între rituximab și ciclofosfamidă pentru terapia de inducție a VAA. VAA, vasculita asociată ANCA; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; GN, glomerulonefrită; PR3, proteinaza 3; CrS, creatinina serică.

Abordare clinică 9.3.1.4: Considerentele pentru alegerea căii de administrare a ciclofosfamidei sunt prezentate în [Figura 78](#).

Ciclofosfamidă intravenos	Ciclofosfamidă oral
<ul style="list-style-type: none"> • Pacienți care au beneficiat deja de o doză cumulată moderată de ciclofosfamidă • Pacienți cu valori reduse ale numărului de leucocite • Acces facil la un centru de tratament parenteral • Pacienți la care complianța la tratament poate constitui o problemă 	<ul style="list-style-type: none"> • Situații în care costul este un factor important • Acces dificil la un centru de tratament parenteral • Complianța la tratament nu este o problemă

Figura 78 : Considerații referitoare la calea de administrare a ciclofosfamidei în VAA. VAA, vasculita asociată ANCA.

Abordare clinică 9.3.1.5: Se întrerupe terapia imunosupresoare după 3 luni la pacienții care rămân în dializă și care nu au nicio manifestare extrarenală a bolii.

Abordare clinică 9.3.1.6: Recomandările de diminuare a dozelor de glucocorticoizi per os sunt prezentate în [Figura 79](#).

Săptămâna	Protocolul de reducere a dozelor de corticosteroizi din studiul PEXIVAS		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	Practica locală a centrului		

Figura 79 : Protocolul de reducere a dozelor de prednisolon. VAA, vasculita asociată ANCA.

După inducția cu ciclofosfamidă, dozele de prednisolon oral ar trebui reduse la 5 mg/zi la 6 luni. După inducția cu rituximab, terapia cu prednisolon poate fi oprită la 6 luni.

Doza de prednisolon oral este de 1 mg/kg/zi pentru prima săptămână, ulterior urmând o reducere programată a dozelor. Metilprednisolonul intravenos este utilizat la scară largă ca terapie inițială pentru pacienții cu prezentări mai severe, la doze de 1–3 g în total. Aceasta abordare nu este bazată pe dovezi și contribuie, probabil, la toxicitatea glucocorticoizilor.

Abordare clinică 9.3.1.7: Recomandările pentru dozele de terapie imunosupresoare sunt prezentate în Figura 80.

Abordare clinică 9.3.1.8: Luați în calcul plasmafereza pentru pacienții cu CrS >5,7 mg/dl (500 mmol/l) cu necesar de dializă sau cu CrS în creștere rapidă, precum și pentru pacienții cu hemoragie alveolară difuză care dezvoltă hipoxemie.

Ciclofosfamidă oral	Ciclofosfamidă intravenos	Rituximab	Rituximab și ciclofosfamidă i.v.	MMF
2mg/kg/zi pentru 3 luni, continuați dacă persistă activitatea bolii până la maxim 6 luni	15 mg/kg în săptămânile 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24 dacă este necesar)	375 mg/m ² /săptămână x 4 săptămâni SAU 1g în săptămânile 0 și 2	Rituximab 375 mg/m ² /săptămână x 4 săptămâni cu ciclofosfamidă i.v. 15 mg/kg în săptămânile 0 și 2 SAU Rituximab 1 g în săptămânile 0 și 2 cu ciclofosfamidă 500mg/2 săptămâni x 6	2000 mg/zi (doze divizate), poate fi crescut până la 3000 mg/zi în cazul unui răspuns terapeutic slab
Ajustare în funcție de vârstă: <ul style="list-style-type: none"> 60 ani, 1,5 mg/kg/zi 70 ani, 1,0 mg/kg/zi Reducere cu 0,5 mg/kg/zi pentru RFG <30 ml/min/1,73m ²	Ajustare în funcție de vârstă: <ul style="list-style-type: none"> 60 ani, 12,5 mg/kg 70 ani, 10 mg/kg Reducere cu 2,5 mg/kg pentru RFG <30 ml/min/1,73m ²			

Figura 80 : Posologia medicației imunosupresoare în VAA. VAA, vasculita asociată ANCA; RFG, rata de filtrare glomerulară; i.v., intravenos; MMF, micofenolat mofetil.

Studiul „The Methylprednisolone Versus Plasma Exchange for Renal Vasculitis (MEPEX)” a arătat un prognostic renal îmbunătățit la pacienții cu boală renală severă (SCr >5,7 mg/dl [>500 mmol/l]) care au beneficiat de plasmafereză. (D. R. W. Jayne et al., 2007) De asemenea, o metaanaliză care a evaluat asocierea plasmaferezei a arătat o reducere a apariției BCRT la 3 și la 12 luni după diagnostic (Tabel Suplimentar S37(Cole et al., 1992; Glockner et al., 1988; D. R. W. Jayne et al., 2007; Jones et al., 2010; Mauri JM, 1985; Riffe et al., 1981; Szpirt et al., 2011; Walsh et al., 2013; G. D. Walters et al., 2020)). Studiul PEXIVAS nu a reușit să demonstreze că plasmafereza a întârziat apariția BCRT sau a decesului la pacienții cu VAA care se prezintă cu RFG <50 ml/min/1,73 m² sau cu hemoragie alveolară pe o perioadă mediană

de urmărire de 2,9 ani. (Walsh et al., 2020) Studiile *post hoc* ale bazei de date și metaanalizei PEXIVAS pot genera rezultate relevante pentru viitoare recomandări. Cu toate acestea, nicio metaanaliză privind efectul plasmaferezei la pacienții cu boală renală severă (CrS >5,7 mg/dl [>500 mmol/l]), incluzând studiul PEXIVAS, nu este încă disponibilă. Pentru moment, utilizarea de rutină a plasmaferezei nu este recomandată pentru pacienții care se prezintă cu o RFG <50 ml/min/1,73 m², dar plasmafereza poate fi considerată la cei cu forme de prezentare mai severe (CrS >5,7 mg/dl [>500 mmol/l]), mai ales în contextul oliguriei) sau la cei cu hemoragie alveolară și hipoxemie la care mortalitatea precoce este ridicată.

Abordare clinică 9.3.1.9: Asociași plasmafereza la pacienții cu suprapunere între vasculită ANCA și anti-MBG.

Într-un studiu unicentric, 5% dintre pacienții care erau ANCA-positiv erau de asemenea pozitivi pentru anticorpi anti-MBG, iar 32% dintre pacienții care erau anti-MBG-positiv aveau ANCA detectabili. (Levy et al., 2004) Prin urmare, dubla pozitivitate, atât pentru ANCA, cât și pentru anticorpii anti-MBG este comună. Acești pacienți au o prezentare clinică mai apropiată de cei cu boală anti-MBG decât de cei cu VAA, susținând inițierea plasmaferezei (Figura 81). Cu toate acestea, spre deosebire de cei cu boală anti-MBG izolată, acești pacienți au o tendință la recădere și ar trebui să primească terapie de menținere.

9.3.2. Terapia de menținere

Recomandare 9.3.2.1: După inducerea remisiunii, recomandăm terapia de menținere fie cu rituximab, fie cu azatioprină și doze scăzute de glucocorticoizi (1C).

Această recomandare atribuie o valoare superioară prevenției recăderilor și o valoare mai redusă reacțiilor adverse legate de medicamentele imunosupresoare

Vasculită ANCA cu afectare renală severă	Vasculită cu hemoragie alveolară difuză	Vasculită în asocieră cu anticorpi anti-MBG
Șapte cure într-o perioadă de maxim 14 zile, 60 ml/kg volum de substituție, substituție cu albumină	Zilnic până la oprirea hemoragiei, înlocuiți albumina cu plasmă proaspătă congelată	Zilnic timp de 14 zile sau până când anticorpii anti-MBG devin nedetectabili

Figura 81 : Dozarea și frecvența plasmaferezei pentru tratamentul VAA. Dacă un pacient este la risc de sângerare, substituția ar trebui realizată cu plasmă proaspătă congelată. ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Până în prezent, cele mai multe studii au fost efectuate după inducerea remisiunii cu ciclofosfamidă plus glucocorticoizi. Protocoalele de menținere au evoluat de-a lungul timpului și au fost evaluate multiple medicamente imunosupresoare. Azatioprina, administrată după ≥ 3 luni de tratament de inducție cu ciclofosfamidă, s-a dovedit a fi la fel de eficientă pentru prevenția recăderilor, cu un risc mai scăzut de leucopenie față de prelungirea terapiei cu ciclofosfamidă pentru 12 luni (Tabel Suplimentar S38(D. Jayne et al., 2003; G. D. Walters et al., 2020)). În comparație cu azatioprina, menținerea cu MMF a fost mai puțin eficientă în prevenția recăderilor și nu a avut un profil superior în ceea ce privește infecțiile (Tabel Suplimentar S39 (Hiemstra et al., 2010; G. D. Walters et al., 2020)). În schimb, metotrexatul și azatioprina s-au dovedit a fi la fel de eficiente în prevenția recăderilor, cu toxicitate și consecințe pe termen lung similare (Tabel Suplimentar S40 (Pagnoux, Mahr, et al., 2008; G. D. Walters et al., 2020)). În general, azatioprina a fost terapia imunosupresoare standard utilizată pentru menținerea remisiunii în VAA pe parcursul ultimilor ani.

Durata terapiei de menținere cu azatioprină a fost evaluată. În comparație cu diminuarea dozelor de azatioprină după 12 luni de tratament de menținere, diminuarea dozelor după 4 ani de terapie a scăzut rata de recădere și incidența insuficienței renale. (Karras et al., 2017; Sanders et al., 2016) Beneficiile unei terapii de menținere cu azatioprină de durată mai lungă au fost similare între PR3- și MPO-ANCA sau la pacienții care au rămas ANCA-positivi sau care au devenit ANCA-negativi după 12 luni. În aceste studii nu au existat diferențe referitoare la mortalitatea de orice cauză, infecții sau reacții adverse severe între brațele de tratament, dar calitatea dovezilor a fost foarte scăzută (Tabel Suplimentar S41 (Karras et al., 2017; Sanders et al., 2016; G. D. Walters et al., 2020))

După ce rituximabul s-a dovedit a fi eficient pentru inducția remisiunii în VAA, acesta a fost testat ca terapie de menținere. În boala cu debut recent, după inducția cu ciclofosfamidă, menținerea cu rituximab a scăzut rata recăderilor majore, dar nu și a celor minore, comparativ cu azatioprina („MAINtenance of Remission Using RITuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis [MAINRITSAN]”; Tabel Suplimentar S42 (Charles et al., 2018; G. D. Walters et al., 2020)). Cu toate acestea, după inducția cu rituximab în VAA recidivantă, menținerea cu rituximab a scăzut rata recăderilor majore și minore în comparație cu azatioprina („Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis [RITAZAREM]”). (R. M. Smith et al., 2020) Nicio diferență în ceea ce privește rata de infecție nu a fost evidențiată între azatioprină și rituximab (Tabel Suplimentar S43 (Guillevin et al., 2014; G. D. Walters et al., 2020)). Ca medicament de menținere, rituximabul poate fi administrat pe baza unui program fix sau în funcție de reparația limfocitelor B CD19+ și/sau a ANCA. Cu toate că ambele protocoale previn recăderea cu aceeași eficiență, administrarea în funcție de reparația limfocitelor B a

necesitat mai puține aplicații de rituximab. În ceea ce privește cu reacțiile adverse, nicio diferență nu a fost raportată (MAINRITSAN2; Tabel suplimentar S42(Charles et al., 2018; G. D. Walters et al., 2020)).

Adăugarea de TMP-SMX (160/800 mg) în cadrul terapiei de menținere, în comparație cu placebo, nu poate avea decât o influență limitată sau chiar absență asupra atingerii remisiunii complete la 1 sau 2 ani (Tabel suplimentar S44(Oen et al., 1996; G. D. Walters et al., 2020; Zycinska et al., 2009)).

Calitatea dovezilor. Calitatea generală a dovezilor a fost evaluată ca fiind redusă din cauza calității reduse a dovezilor privind utilizarea rituximabului ca terapie de menținere, care este bazată pe mai puține TRC comparativ cu utilizarea azatioprinei. Toate comparațiile, cu excepția celei referitoare la durata terapiei cu azatioprină, au inclus date dintr-un singur studiu, cu un număr relativ scăzut de pacienți și urmărire limitată, ducând la intervale de încredere largi și la inexactități grave, mai ales pentru obiectivele majore privind mortalitatea de orice cauză și insuficiența renală. Calitatea dovezilor pentru utilizarea azatioprinei ca terapie de menținere a fost moderată pentru riscul de recădere în TRC care au comparat azatioprina cu ciclofosfamida (Tabel Suplimentar S38(D. Jayne et al., 2003; G. D. Walters et al., 2020)), metotretaxatul (Tabel suplimentar S40 (Pagnoux, Mahr, et al., 2008; G. D. Walters et al., 2020)), MMF (Tabel suplimentar S39(Hiemstra et al., 2010; G. D. Walters et al., 2020)) și SCR care au comparat terapia standard cu azatioprină față de cea extinsă (Tabel Suplimentar S41(Karras et al., 2017; Oen et al., 1996; G. D. Walters et al., 2020)). Calitatea dovezilor a fost retrogradată din cauza inexactității, deoarece a existat un singur studiu pentru fiecare comparație. Cu toate acestea, comparația MMF cu azatioprina a expus o calitate scăzută a dovezilor privind infecțiile din cauza unui interval de încredere foarte larg, care indică un nivel de certitudine mai scăzut referitor la acest efect.

În prezent, sunt disponibile doar dovezi limitate pentru terapia de menținere după inducția cu rituximab și glucocorticoizi. Din studiile care compară rituximabul cu azatioprina pentru riscul de recădere majoră reies dovezi cu o calitate scăzută din cauza lipsei procesului de secretizare al parametrilor de evaluare a obiectivelor și din cauza inexactității grave, întrucât au fost doar 2 TRC care au examinat aceasta comparație (Tabel Suplimentar S42(Charles et al., 2018; G. D. Walters et al., 2020) și Tabel Suplimentar S43(Guillevin et al., 2014; G. D. Walters et al., 2020)). TRC care a comparat terapia cu rituximab individualizată în funcție de reparația limfocitelor B CD19+ și de nivelul ANCA a arătat o calitate scăzută a dovezilor pentru obiective precum recăderile majore și evenimentele adverse, incluzând mortalitatea de orice cauză, infecțiile și neoplazia (Tabel Suplimentar S42(Charles et al., 2018; G. D. Walters et al., 2020)). Calitatea dovezilor din acest TRC a fost retrogradată din cauza inexactității grave, deoarece a cuprins un singur studiu, iar obiectivele au expus intervale de încredere foarte largi, indicând un nivel de certitudine mai scăzut referitor la efectul tratamentului.

Referitor la continuarea administrării de glucocorticoizi în timpul menținerii, datele sunt de asemenea limitate. În majoritatea TRC, glucocorticoizii au fost opriți în cursul sau imediat după terapia de inducție. Cu toate acestea, în studiul „Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis (REMAIN)”, doze scăzute de glucocorticoizi au fost asociate cu menținerea pe bază de azatioprină.(Karras et al., 2017) Într-o metaanaliză a studiilor observaționale și a TRC, o durată mai lungă a terapiei cu glucocorticoizi în VAA a fost asociată cu mai puține recăderi.(Walsh et al., 2010)

Valori și preferințe. Acest Grup de lucru atribuie o importanță relativ crescută prevenției recăderilor bolii, care contribuie la morbiditatea asociată și recomandă ca terapia de menținere să fie administrată tuturor pacienților după terapia de inducție a remisiunii. Cu toate acestea, terapia imunosupresoare prelungită ar trebui să fie asociată cu un număr minim de reacții adverse, iar riscul de recădere poate influența momentul inițierii terapiei de menținere, alegerea medicamentului și durata tratamentului.

Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru recăderea VAA, incluzând antecedentele de rătăcire și diagnosticul de PR3-ANCA mai degrabă decât cel de MPO-ANCA.(Pagnoux, Hogan, et al., 2008; Walsh et al., 2012) În studiul RAVE, pacienții nu au primit terapie de menținere după inducția cu rituximab și o rată crescută de recădere a fost observată atât în grupul cu rituximab, cât și în cel cu ciclofosamidă-azatioprină, însă glucocorticoizii au fost sistați înainte de 6 luni.(Unizony et al., 2016) Practica curentă și, prin urmare, opinia experților variază în privința posibilității evitării terapiei de menținere la pacienții cu VAA de tip MPO- ANCA după inducția remisiunii cu rituximab. Aceasta variază de asemenea în privința utilizării și duratei de administrare a glucocorticoizilor în cadrul protocoalelor de menținere. În studiul REMAIN, care a inclus pacienți cu istoric de vasculită renală, nu a fost evidențiată nicio diferență în privința riscului de recădere în funcție de serotipul ANCA. Dacă terapia de menținere nu este utilizată, astfel de pacienți ar trebui considerați la risc crescut de recădere și monitorizați în mod corespunzător.(Karras et al., 2017)

În subgrupul de pacienți cu VAA de tip MPO care se prezintă cu insuficiență renală fără manifestări de boală extrarenală, riscul de recădere este mic, astfel încât riscul de evenimente adverse de tip infecțios din cauza imunosupresiei ar putea să depășească beneficiile prevenției recăderilor.(Romeu et al., 2014) Astfel, la pacienții cu MPO-ANCA care sunt incluși într-un program de dializă și nu au nicio manifestare extrarenală a bolii, în ciuda unei evaluări amănunțite, incluzând examinarea prin tomografie computerizată (CT) a toracelui, riscul terapiei de menținere ar putea depăși beneficiul. Mai mult, când remisiunea clinică completă este atinsă în subgrupul de pacienți cu boală MPO-ANCA și funcție renală anormală, este posibil ca acești pacienți să nu necesite imunosupresie de menținere, dar în schimb ar putea fi monitorizați îndeaproape cu dozarea regulată a nivelului ANCA.

În concluzie, cele mai bune dovezi pentru prevenția eficientă a recăderilor sunt disponibile pentru terapia de menținere cu rituximab sau utilizarea prelungită de azatioprină în combinație cu doze scăzute de glucocorticoizi. Cu toate acestea, ar putea exista un avantaj în favoarea rituximabului. În studiul MAINRITSAN, calitatea vieții asociată stării de sănătate a fost comparată între pacienții tratați cu rituximab și cei tratați cu azatioprină. Îmbunătățirea medie a scorurilor Chestionarului de Evaluare a Sănătății (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*), pornind de la momentul inițial la 24 de luni, a fost semnificativ mai bună în grupul tratat cu rituximab în comparație cu grupul care a primit azatioprină.(Pugnet et al., 2016)

Astfel, acest Grup de lucru preferă rituximabul pentru terapia de menținere, mai ales pentru pacienții cunoscuți cu boală recidivantă, VAA de tip PR3-ANCA, alergie la azatioprină și după inducția cu rituximab (RITAZAREM). Cu toate acestea, ar trebui să existe un grad precauție, întrucât puține date referitoare la efectele pe termen lung ale tratamentului de menținere cu rituximab sunt disponibile. Deși în TRC nu au fost observate scăderi semnificative ale nivelurilor de IgG după administrarea de rituximab, datele observaționale pe termen lung sugerează un risc crescut de imunodeficiență secundară în această populație.

Utilizarea resurselor și costuri. Rituximabul este relativ scump și nu este disponibil la nivel global; totuși, medicamentele biosimilare ar putea

genera un acces global la acest medicament. În plus, prevenția recăderilor reduce costurile spitalizării și ale terapiei de inducție care necesită internări frecvente. De asemenea, rituximabul permite sistarea glucocorticoizilor.

Motivare

Acest Grup de lucru recomandă administrarea terapiei de menținere la toți pacienții cu VAA după inducerea remisiunii, utilizând fie ciclofosfamidă, fie rituximab. Scopul acestei terapii de menținere este să prevină recăderea bolii după inducerea remisiunii. Remisiunea este definită ca absența manifestărilor vasculitei. Pentru cuantificarea absenței manifestărilor clinice ale bolii active, poate fi folosit un sistem de punctare validat precum „Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)” (Mukhtyar et al., 2009) În timpul perioadei de urmărire, în cazul tuturor pacienților ar trebui efectuată o evaluare clinică structurată în combinație cu evaluarea markerilor inflamatori și a funcției renale.

Menținerea cu rituximab după inducția cu ciclofosfamidă s-a demonstrat a fi superioară azatioprinei în privința prevenției recăderilor într-un TRC. Aceasta scade probabil riscul de recăderi majore; nu a fost raportată nicio diferență în privința reacțiilor adverse (MAINRITSAN). (Charles et al., 2018) Menținerea cu azatioprină până la 18 luni după inducția remisiunii cu ciclofosfamidă s-a demonstrat a fi la fel de eficientă precum continuarea ciclofosfamidei („Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis [CYCAZAREM]”) timp de 1 an și apoi trecerea la azatioprina. (D. Jayne et al., 2003) MMF nu s-a demonstrat a fi mai eficient ca azatioprina. (Hiemstra et al., 2010) Dovezile referitoare la durata minimă a terapiei de menținere sunt slabe; menținerea mai îndelungată reduce rata de recădere, dar poate fi asociată cu mai multe reacții adverse. Prelungirea terapiei cu azatioprină (REMAIN trial; „Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive after induction of remission: a randomized clinical trial [AZA-ANCA]”) limitează rata recăderilor după 4 față de 2 ani. (Karras et al., 2017; Sanders et al., 2016)

Având în vedere că scopul terapiei de menținere este prevenția recăderilor, riscul de recădere ar trebui luat în calcul atât pentru alegerea agentului imunosupresor, cât și pentru alegerea duratei terapiei de menținere.

Factorii de risc pentru recădere raportați sunt PR3-ANCA față de MPO-ANCA și afectarea cardiovasculară și pulmonară. (Pagnoux, Hogan, et al., 2008; Walsh et al., 2012) Titrul ANCA persistent pozitiv după inducția remisiunii a fost de asemenea raportat. (Karras et al., 2017; Slot et al., 2004) TRC care a testat terapia prelungită cu azatioprină timp de 4 ani față de administrarea de azatioprină timp de 2 ani, la pacienții cu VAA de tip PR3-ANCA care au rămas ANCA-pozitiv, a arătat o diferență nesemnificativă (la 4 ani, 48% risc de recădere pentru terapia standard vs. 24% pentru terapia prelungită), dar studiul nu a avut suficientă putere. (Sanders et al., 2016)

Comparație cu alte ghiduri. Luând în calcul alte ghiduri, asociațiile *European League Against Rheumatism/ European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA)* preferă azatioprina și glucocorticoizii față de rituximab pentru menținerea remisiunii. (Yates et al., 2016) Conform dovezilor evaluate de echipa de evaluare a dovezilor, rituximabul s-a demonstrat a fi superior azatioprinei, datorită unor rate mai scăzute de recădere majoră. Astfel, acest grup preferă rituximabul mai mult decât azatioprina pentru terapia de menținere în VAA. Ghidurile EULAR/ERA-EDTA recomandă terapia de menținere pentru cel puțin 24 de luni după inducție. Acest grup nu a recomandat o durată fixă pentru terapia de menținere, ci un interval cuprins între 18 luni și 4 ani după inducerea remisiunii, personalizat în funcție de riscul individual de recădere și de medicamentul utilizat pentru menținere. În plus, în cazul VAA de tip MPO-ANCA, după inducția remisiunii cu rituximab, terapia de menținere poate fi evitată câteodată dacă pacientul poate fi atent monitorizat. Cu toate acestea, această recomandare se bazează pe opinia experților; puține dovezi sunt disponibile, iar un consens nu a fost atins, nici măcar în rândul experților.

Abordare clinică 9.3.2.1: După inducția cu ciclofosfamidă, pentru prevenirea recăderilor ar trebui utilizate fie azatioprina împreună cu glucocorticoizi în doză mică, fie rituximab fără glucocorticoizi.

Abordare clinică 9.3.2.2: După inducția cu rituximab, majoritatea pacienților ar trebui să beneficieze de terapie imunosupresoare de menținere.

Preferința acestui Grup de lucru, bazată pe studii observaționale și date nepublicate din studiul RITAZAREM, este terapia de menținere cu rituximab. Studiul RITAZAREM a arătat de asemenea că după inducția cu rituximab în VAA recidivantă, menținerea cu rituximab scade riscul de recădere majoră sau minoră în comparație cu menținerea cu azatioprină (RITAZAREM). (R. Smith et al., 2019) Cu toate acestea, azatioprina în combinație cu glucocorticoizi poate fi considerată ca alternativă.

În studiul RAVE, nicio terapie de menținere nu a fost administrată după inducerea remisiunii în VAA. Rata de recădere a fost mai scăzută în VAA de tip MPO- comparație cu VAA de tip PR3-. Această descoperire i-a determinat pe unii dintre experți să considere că pacienții cu VAA de tip MPO- în remisiune clinică completă după terapia de inducție cu rituximab care asociază un risc scăzut de recădere ar putea să nu necesite terapie de menținere, dar în schimb ar putea fi atent monitorizați cu dozări regulate ale titrului ANCA și analize la domiciliu ale urinei. Totuși, un consens referitor la lipsa terapiei de menținere nu a fost atins în cadrul Grupului de Lucru KDIGO.

Abordare clinică 9.3.2.3: Durata optimă a asocierii de azatioprină și glucocorticoizi în doză mică nu este cunoscută, dar ar trebui să fie cuprinsă între 18 luni și 4 ani după inducerea remisiunii.

Abordare clinică 9.3.2.4: Durata optimă a menținerii cu rituximab nu este cunoscută, dar studiile derulate până în prezent au evaluat o durată de 18 luni după obținerea remisiunii. Nu există nicio indicație pentru asocierea de rutină a unui glucocorticoid oral sau a unei terapii imunosupresoare orale în terapia de menținere cu rituximab.

Abordare clinică 9.3.2.5: Atunci când se ia în calcul sistarea terapiei de menținere, riscul recăderii ar trebui considerat, iar pacienții ar trebui informați cu privire la necesitatea unor acțiuni prompte dacă simptomele reapar (Figura 82).

Factori la momentul inițial	Factori după diagnostic	Factor legați de tratament
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de granulomatoză cu poliangeită • Subgrupul PR3-ANCA • Nivel mai redus la creatininei serice • Boală mai extensivă • Boală cu afectarea urechii, nasului și a gâtului 	<ul style="list-style-type: none"> • Istoric de recădere • Serologie ANCA pozitivă la finalul inducției • Creștere a titrului ANCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Expunere mai scăzută la ciclofosamidă • Sistarea imunosupresiei • Sistarea glucocorticoizilor

Figura 82 :Factori care cresc riscul de recădere în VAA. VAA, vasculita asociată ANCA; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; PR3, proteinaza 3.

Abordare clinică 9.3.2.6: Metotrexatul poate fi luat în calcul pentru terapia de menținere la pacienți, după inducția cu metotrexat sau pentru cei care nu tolerează azatioprina sau MMF, dar nu și dacă RFG este <60 ml/min/1,73 m².

Abordare clinică 9.3.2.7: Considerentele alegerii dintre rituximab și azatioprină pentru terapia de menținere sunt prezentate în **Figura 83**.

Situații în care este preferat rituximabul	Situații în care este preferată azatioprina
<ul style="list-style-type: none"> • Boală recidivantă • Subtipul PR3-ANCA • Adulți vârstnici și fragili • Pacienți la care evitarea glucocorticoizilor este importantă în mod particular • Alergie la azatioprină 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel scăzut de IgG < 300 mg/dl, la momentul inițial • Istoric de hepatită B (AgHBs pozitiv) • Disponibilitate limitată a rituximabului

Figura 83 : Cosiderații pentru utilizarea de rituximab sau azatioprină pentru terapia de menținere în VAA. VAA, vasculită asociată ANCA; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; AgHBs, antigenul de suprafață al virusului hepatitei B; IgG, imunoglobulina G; PR3, proteinaza 3

Abordare clinică 9.3.2.8: Recomandările privind posologia și durata terapiei de menținere sunt prezentate în **Figura 84**.

Rituximab	Azatioprină	MMF
Protocol de planificare a dozelor: 1. 500 mg x 2 la momentul remisiunii complete și 500 mg în lunile 6, 12 și 18 după acest moment (protocolul MAINRITSAN) 2. 1000 mg după inducerea remisiunii și în lunile 4, 8, 12 și 16 după prima administrare (protocolul RITAZAREM*)	1,5-2 mg/kg/zi de la momentul remisiunii complete până la un an de la diagnostic și ulterior reducerea dozelor cu 25 mg la fiecare 3 luni	2000 mg/zi (doze divizate) de la momentul remisiunii complete timp de 2 ani
	Prelunghiți azatioprina de la momentul remisiunii complete până la 4 ani de la diagnostic; începeți cu doze de 1,5-2 mg/kg/zi timp de 18-24 de luni, apoi reduceți până la o doză de 1mg/kg/zi până la 4 ani de la diagnostic, și ulterior reduceți dozele cu 25 mg la fiecare 3 luni. Glucocorticoizii ar trebui de asemenea continuați într-o doză de 5-7,5 mg/zi timp de 2 ani apoi reduși lent cu 1 mg la fiecare 2 luni	

Figura 84 | Posologia medicației imunosupresoare în terapia de menținere a VAA. RITAZAREM a inclus pacienți cu VAA recidivantă. MAINRITSAN, MAINtenance of Remission Using RITuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis; MMF, micofenolat mofetil; RITAZAREM, Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (AAV).

9.3.3. Recăderea bolii

Abordare clinică 9.3.3.1: Pacienții cu recidivă a bolii (amenințătoare de viață sau organ) ar trebui să beneficieze de terapie de reinducție (Recomandare 9.3.1.1), de preferat cu rituximab.

Recăderile răspund la imunosupresie cu o rată de răspuns similară ca în cazul prezentării inițiale, iar recăderile severe ar trebui tratate prin reintroducerea terapiei de inducție. Atunci când se decide dacă să se utilizeze ciclofosfamida din nou, doza cumulativă de ciclofosfamidă deja administrată ar trebui luată în calcul. Dozele cumulative de peste 36 g au fost asociate cu apariția malignităților. (Faurshou et al., 2008) Într-o analiză post hoc a studiului RAVE, au fost observate rate crescute de remisiune la pacienții cu recădere a bolii tratați cu rituximab, în comparație cu ciclofosfamida, mai ales în cazul pacienților cu VAA de tip PR3-. (Unizony et al., 2016) Rituximabul este, astfel, preferat pentru recăderea VAA. Studiul RITAZAREM a evaluat efectul inducției cu rituximab la 187 de pacienți cu GPA/poliangeită microscopică recidivantă – a existat o rată crescută de remisiune, >90% la 4 luni. (R. M. Smith et al., 2020)

La pacienții cu recăderi non-severe, imunosupresia ar trebui augmentată, evitând în același timp ciclofosfamida. Cu excepția MMF, care a fost testat în combinație cu glucocorticoizi în TRC pentru terapia de inducție a pacienților cu recădere, nu există dovezi puternice care să susțină acest protocol. (Jones et al., 2019; Tuin et al., 2019) Cu toate acestea, dacă recăderile non-severe sunt tratate cu MMF, există un risc ridicat al unei viitoare recăderi și expunerea la glucocorticoizi va fi crescută în consecință; astfel, în ghidul curent, rituximabul este preferat.

9.4. SITUAȚII SPECIALE

9.4.1. Boala refractară

Abordare clinică 9.4.1.1: Boala refractară poate fi tratată prin creșterea dozelor de glucocorticoizi (intravenos sau oral), prin adăugarea de rituximab dacă a fost utilizată anterior inducția cu ciclofosfamidă sau vice versa. Plasmafereza poate fi luată în calcul.

Cauzele de boală refractară includ intoleranța medicamentoasă, lipsa aderenței, comorbiditățile concomitente care complică tratamentul, o cauză secundară de vasculită precum malignitatea, medicamentele sau infecția, precum și eșecul real al tratamentului. Progresia insuficienței renale poate reflecta afectarea cronică și nu implică în mod necesar boala activă; o biopsie renală poate fi considerată pentru a evalua activitatea continuă a bolii renale. Câteva serii mici de cazuri sugerează că rituximabul ar putea avea un rol în vasculita ANCA rezistentă.

Abordare clinică 9.4.1.2: În contextul hemoragiei alveolare difuze cu hipoxemie, plasmafereza ar trebui luată în calcul în afară de terapia cu glucocorticoizi asociată fie cu ciclofosfamidă, fie cu rituximab.

În absența hipoxemiei, hemoragia alveolară difuză are un prognostic benign și răspunde odată ce boala extrapulmonară este controlată. Hemoragia alveolară cu hipoxemie are un risc de mortalitate precoce ridicat, iar plasmafereza ar trebui luată în calcul în afară de terapia cu glucocorticoizi asociată fie cu ciclofosfamidă, fie cu rituximab. Pacienții din departamentele de terapie intensivă, precum cei care beneficiază de ventilație asistată, au în mod particular un risc ridicat de infecție și deces. Leucopenia ar trebui evitată, cu minimizarea utilizării de glucocorticoizi. Plasmafereza și dozele ridicate de imunoglobuline i.v. pot fi luate în calcul în acest context.

9.4.2. Transplantul

Abordare clinică 9.4.2.1: Amânați transplantul până când pacienții sunt în remisiune clinică completă pentru ≥ 6 luni. Persistența ANCA nu ar trebui să întârzie transplantul.

VAA pot recădea după transplantul renal. Frecvența bolii recurente în VAA a fost evaluată în mai multe studii retrospective și este de aproximativ 0,02–0,03 per pacient-an. (Geetha et al., 2011; Göçeroglu et al., 2016) Această rată de recădere nu a fost influențată de durata de remisiune sau de statusul ANCA înainte de transplant. (Geetha et al., 2011)

Recomandări de cercetare

SCR să cuprindă obiective raportate de pacienți, să evalueze obiective pe termen lung, să definească utilizarea rituximabului în VAA severă și să evalueze terapiile în populații diverse din punct de vedere etnic.

Studii ale biomarkerilor care să identifice indicatorii precoce ai recăderii bolii, markeri care să ghideze alegerea terapiei, inclusiv în cazul plasmaferezei, markeri care să prezică dozarea optimă și intervalul de dozare pentru rituximab și markeri surrogat ai răspunsului terapeutic.

Bibliografie

- Aasarød, K., Bostad, L., Hammerstrøm, J., Jørstad, S., & Iversen, B. M. (2001). Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 16(5), 953–960. <https://doi.org/10.1093/NDT/16.5.953>
- Adu, D., Pall, A., Luqmani, R. A., Richards, N. T., Howie, A. J., Emery, P., Michael, J., Savage, C. O. S., & Bacon, P. A. (1997). Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 90(6), 401–409. <https://doi.org/10.1093/QJMED/90.6.401>
- Berden, A. E., Ferrario, F., Hagen, E. C., Jayne, D. R., Jennette, J. C., Joh, K., Neumann, I., Noël, L. H., Pusey, C. D., Waldherr, R., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2010). Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 21(10), 1628–1636. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050477>
- Berden, A. E., Wester Trejo, M. A. C., & Bajema, I. M. (2018). Investigations in systemic vasculitis – The role of renal pathology. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(1), 83–93. <https://doi.org/10.1016/J.BERH.2018.10.010>
- Bossuyt, X., Cohen Tervaert, J. W., Arimura, Y., Blockmans, D., Flores-Suárez, L. F., Guillevin, L., Hellmich, B., Jayne, D., Jennette, J. C., Kallenberg, C. G. M., Moiseev, S., Novikov, P., Radice, A., Anne Savige, J., Alberto Sinico, R., Specks, U., Van Paassen, P., Zhao, M. H., Rasmussen, N., ... Csernok, E. (2017). Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology* 2017 13:11, 13(11), 683–692. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>
- Brix, S. R., Noriega, M., Tennstedt, P., Vettorazzi, E., Busch, M., Nitschke, M., Jabs, W. J., Özcan, F., Wendt, R., Hausberg, M., Sellin, L., Panzer, U., Huber, T. B., Waldherr, R., Hopfer, H., Stahl, R. A. K., & Wiech, T. (2018). Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney International*, 94(6), 1177–1188. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2018.07.020>
- Charles, P., Terrier, B., Perrodeau, É., Cohen, P., Faguer, S., Huart, A., Hamidou, M., Agard, C., Bonnotte, B., Samson, M., Karras, A., Jourde-Chiche, N., Lifermann, F., Gobert, P., Hanrotel-Saliou, C., Godmer, P., Martin-Silva, N., Pugnet, G., Matignon, M., ... Guillevin, L. (2018). Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(8), 1143–1149. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2017-212878>
- Cole, E., Cattran, D., Magil, A., Greenwood, C., Churchill, D., Sutton, D., Clark, W., Morrin, P., Posen, G., Bernstein, K., & Dyck, R. (1992). A Prospective Randomized Trial of Plasma Exchange as Additive Therapy in Idiopathic Crescentic Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 20(3), 261–269. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80699-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80699-8)
- Damoiseaux, J., Csernok, E., Rasmussen, N., Moosig, F., Van Paassen, P., Baslund, B., Vermeersch, P., Blockmans, D., Cohen Tervaert, J. W., & Bossuyt, X. (2017). Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(4), 647–653. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-209507>
- De Groot, K., Harper, L., Jayne, D. R. W., Suarez, L. F. F., Gregorini, G., Gross, W. L., Luqmani, R., Pusey, C. D., Rasmussen, N., Sinico, R. A., Tesar, V., Vanhille, P., Westman, K., & Savage, C. O. S. (2009). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 150(10). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004>
- De Groot, K., Rasmussen, N., Bacon, P. A., Tervaert, J. W. C., Feighery, C., Gregorini, G., Gross, W. L., Luqmani, R., & Jayne, D. R. W. (2005). Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*, 52(8), 2461–2469. <https://doi.org/10.1002/ART.21142>
- Faurschou, M., Sorensen, I. J., Møllenkjaer, L., Loft, A. G. R., Thomsen, B. S., Tvede, N., & Baslund, B. (2008). Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *Journal of Rheumatology*, 35(1), 100–105. <https://research.regionh.dk/en/publications/malignancies-in-wegeners-granulomatosis-incidence-and-relation-to>
- Flossmann, O., Berden, A., De Groot, K., Hagen, C., Harper, L., Heijl, C., Höglund, P., Jayne, D., Luqmani, R., Mahr, A., Mukhtyar, C., Pusey, C., Rasmussen, N., Stegeman, C., Walsh, M., & Westman, K. (2011). Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 488–494. <https://doi.org/10.1136/ARD.2010.137778>
- Geetha, D., Eirin, A., True, K., Valentina Irazabal, M., Specks, U., Seo, P., Nachman, P., & Fervenza, F. C. (2011). Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation*, 91(12), 1370–1375. <https://doi.org/10.1097/TP.0B013E31821AB9AA>
- Glockner, W. M., Sieberth, H. G., Wichmann, H. E., Backes, E., Bambauer, R., Boesken, W. H., Bohle, A., Daul, A., Graben, N., Keller, F., Klehr, H. U., Kohler, H., Metz, U., Schultz, W., Thoenes, W., & Vlaho, M. (1988). Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clinical Nephrology*, 29(1), 1–8. <https://europepmc.org/article/med/3289804>
- Göçeroglu, A., Rahmattulla, C., Berden, A. E., Reinders, M. E. J., Wolterbeek, R., Steenbergen, E. J., Hilbrands, L. B., Noorlander, I., Berger, S. P., Peutz-Kootstra, C. J., Christiaans, M. H. L., Van Dijk, M. C. R. F., De Joode, A. A. E., Goldschmeding, R., Van Zuilen, A. D., Harper, L., Little, M. A., Christiaan Hagen, E., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2016). The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation*, 100(4), 916–924. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000910>
- Guillevin, L., Cordier, J. F., Lhote, F., Cohen, P., Jarrousse, B., Royer, I., Lesavre, P., Jacquot, C., Bindi, P., Bielefeld, P., Desson, J. F., Détrée, F., Dubois, A., Hachulla, E., Hoen, B., Jacomy, D., Seigneuric, C., Lauque, D., Stern, M., & Longy-Boursier, M. (1997). A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*, 40(12), 2187–2198. <https://doi.org/10.1002/ART.1780401213>
- Guillevin, L., Pagnoux, C., Karras, A., Khouatra, C., Aumaitre, O., Cohen, P., Maurier, F., Decaux, O., Ninet, J., Gobert, P., Quémener, T.,

- Blanchard-Delaunay, C., Godmer, P., Puéchal, X., Carron, P.-L., Hatron, P.-Y., Limal, N., Hamidou, M., Ducret, M., ... Mouthon, L. (2014). Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1771–1780. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231/SUPPL_FILE/NEJMoa1404231_DISCLOSURES.PDF
- Han, F., Liu, G., Zhang, X., Li, X., He, Q., He, X., Li, Q., Wang, S., Wang, H., & Chen, J. (2011). Effects of Mycophenolate Mofetil Combined with Corticosteroids for Induction Therapy of Microscopic Polyangiitis. *American Journal of Nephrology*, 33(2), 185–192. <https://doi.org/10.1159/000324364>
- Heijl, C., Mohammad, A. J., Westman, K., & Höglund, P. (2017). Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*, 3(1), e000435. <https://doi.org/10.1136/RMDOPEN-2017-000435>
- Hiemstra, T. F., Walsh, M., Mahr, A., Savage, C. O., De Groot, K., Harper, L., Hauser, T., Neumann, I., Tesar, V., Wissing, K. M., Pagnoux, C., Schmitt, W., & Jayne, D. R. W. (2010). Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 304(21), 2381–2388. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2010.1658>
- Hu, W., Liu, C., Xie, H., Chen, H., Liu, Z., & Li, L. (2008). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(4), 1307–1312. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFM780>
- Haubitz, M., Schellong, S., Göbel, U., Schurek, H. J., Schaumann, D., Koch, K. M., & Brunkhorst, R. (1998). Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: A prospective, randomized study - Haubitz - 1998 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library. *Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library*. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10%3C1835::AID-ART16%3E3.0.CO;2-Q](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(199810)41:10%3C1835::AID-ART16%3E3.0.CO;2-Q)
- Jayne, D. R. W., Gaskin, G., Rasmussen, N., Abramowicz, D., Ferrario, F., Guillevin, L., Mirapeix, E., Savage, C. O. S., Sinico, R. A., Stegeman, C. A., Westman, K. W., Van Der Woude, F. J., Van Wijngaarden, R. A. F. D. L., & Pusey, C. D. (2007). Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(7), 2180–2188. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010090>
- Jayne, D. R. W., Merkel, P. A., Schall, T. J., & Bekker, P. (2021). Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 599–609. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386/SUPPL_FILE/NEJMoa2023386_DATA-SHARING.PDF
- Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., Bacon, P., Tervaert, J. W. C., Dadoniené, J., Ekstrand, A., Gaskin, G., Gregorini, G., de Groot, K., Gross, W., Hagen, E. C., Mirapeix, E., Pettersson, E., Siegert, C., Sinico, A., Tesar, V., Westman, K., & Pusey, C. (2003). A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020286>
- Jennette, J. C., & Falk, R. J. (1997). Small-vessel vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 337(21), 1512–1523. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711203372106>
- Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G. M., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., ... Watts, R. A. (2013). 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis and Rheumatism*, 65(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/ART.37715>
- JH, S., PA, M., R, S., P, S., CA, L., GS, H., CG, K., EW, S. C., A, T., NK, T., L, W., L, D., LP, S., K, M., D, W., D, I., V, S.-M., M, M., P, B., ... U, S. (2010). Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 363(3), 168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
- Jones, R. B., Cohen Tervaert, J. W., Hauser, T., Luqmani, R., Morgan, M. D., Peh, C. A., Savage, C. O., Segelmark, M., Tesar, V., van Paassen, P., Walsh, D., Walsh, M., Westman, K., & Jayne, D. R. W. (2010). Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>
- Jones, R. B., Hiemstra, T. F., Ballarin, J., Blockmans, D. E., Brogan, P., Bruchfeld, A., Cid, M. C., Dahlsveen, K., De Zoysa, J., Espigol-Frigolé, G., Lanyon, P., Peh, C. A., Tesar, V., Vaglio, A., Walsh, M., Walsh, D., Walters, G., Harper, L., & Jayne, D. (2019). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(3), 399–405. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2018-214245>
- Karras, A., Pagnoux, C., Haubitz, M., De Groot, K., Puechal, X., Tervaert, J. W. C., Segelmark, M., Guillevin, L., & Jayne, D. (2017). Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(10), 1662–1668. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2017-211123>
- Levy, J. B., Hammad, T., Coulthart, A., Dougan, T., & Pusey, C. D. (2004). Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney International*, 66(4), 1535–1540. <https://doi.org/10.1111/J.1523-1755.2004.00917.X>
- Maritati, F., Alberici, F., Oliva, E., Urban, M. L., Palmisano, A., Santarsia, F., Andrulli, S., Pavone, L., Pesci, A., Grasselli, C., Santi, R., Tumiatì, B., Manenti, L., Buzio, C., & Vaglio, A. (2017). Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLOS ONE*, 12(10), e0185880. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0185880>
- Mauri JM, G. M. P. R. (1985). Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Tech.*, 6, 587–591.
- McClure, M. E., Wason, J., Gopaluni, S., Tieu, J., Smith, R. M., Jayne, D. R., & Jones, R. B. (2019). Evaluation of PR3-ANCA Status after Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 25(5), 217–223. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001030>
- Mohammad, A. J., Mortensen, K. H., Babar, J., Smith, R., Jones, R. B., Nakagomi, D., Sivasothy, P., & Jayne, D. R. W. (2017). Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *The Journal of Rheumatology*, 44(10), 1458–1467. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.161224>
- Moura, M. C., Irazabal, M. V., Eirin, A., Zand, L., Sethi, S., Borah, B. J., Winters, J. L., Moriarty, J. P., Cartin-Ceba, R., Berti, A., Baqir, M., Thompson, G. E., Makol, A., Warrington, K. J., Thao, V., Specks, U., & Fervenza, F. C. (2020). Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(11),

- 2688–2704. <https://doi.org/10.1681/ASN.201911197/-DCSUPPLEMENTAL>
- Mukhtyar, C., Flossmann, O., Hellmich, B., Bacon, P., Cid, M., Cohen-Tervaert, J. W., Gross, W. L., Guillevin, L., Jayne, D., Mahr, A., Merkel, P. A., Raspe, H., Scott, D., Witter, J., Yazici, H., & Luqmani, R. A. (2008). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(7), 1004–1010. <https://doi.org/10.1136/ARD.2007.071936>
- Mukhtyar, C., Lee, R., Brown, D., Carruthers, D., Dasgupta, B., Dubey, S., Flossmann, O., Hall, C., Hollywood, J., Jayne, D., Jones, R., Lanyon, P., Muir, A., Scott, D., Young, L., & Luqmani, R. A. (2009). Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(12), 1827–1832. <https://doi.org/10.1136/ARD.2008.101279>
- Oen, C., Tegeman, A. S., Illem, A. W., Ohen, C., Ervaert, T., De, A. E., Ong, J., Allenberg, G. M. K., O -Trimoxazole, C., Egenger, W., Tudy, S., & Roup, G. (1996). Trimethoprim–Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener’s Granulomatosis. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607043350103>, 335(1), 16–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607043350103>
- Pagnoux, C., Hogan, S. L., Chin, H., Jennette, J. C., Falk, R. J., Guillevin, L., & Nachman, P. H. (2008). Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody - Associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis and Rheumatism*, 58(9), 2908–2918. <https://doi.org/10.1002/ART.23800>
- Pagnoux, C., Mahr, A., Hamidou, M. A., Boffa, J.-J., Ruivard, M., Ducroix, J.-P., Kyndt, X., Lifermann, F., Papo, T., Lambert, M., Le Noach, J., Khellaf, M., Merrien, D., Puéchal, X., Vinzio, S., Cohen, P., Mouthon, L., Cordier, J.-F., & Guillevin, L. (2008). Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802311>, 359(26), 2790–2803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802311>
- Pepper, R. J., McAdoo, S. P., Moran, S. M., Kelly, D., Scott, J., Hamour, S., Burns, A., Griffith, M., Galliford, J., Levy, J. B., Cairns, T. D., Gopaluni, S., Jones, R. B., Jayne, D., Little, M. A., Pusey, C. D., & Salama, A. D. (2019). A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*, 58(2), 260–268. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEY288>
- Pugnet, G., Pagnoux, C., Terrier, B., Perrodeau, E., Puéchal, X., Karras, A., Khouatra, C., Aumaitre, O., Cohen, P., Maurier, F., Decaux, O., Ninet, J., Gobert, P., Quemeneur, T., Blanchard-Delaunay, C., Godmer, P., Carron, P. L., Hatron, P. Y., Limal, N., ... Guillevin, L. (2016). Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(3 Suppl 97), S54-9. <https://europepmc.org/article/med/27049404>
- Rifle, G., Chalopin, J. M., Zech, P., Deteix, P., Ducret, F., Vialtel, P., & Cordonnier, D. (1981). Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. European Dialysis and Transplant Association*, 18, 493–502. <https://europepmc.org/article/med/7036171>
- Roberts, D. M., Jones, R. B., Smith, R. M., Alberici, F., Kumaratne, D. S., Burns, S., & Jayne, D. R. W. (2015). Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity*, 57, 60–65. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2014.11.009>
- Romeu, M., Couchoud, C., Delarozière, J. C., Burtey, S., Chiche, L., Harlé, J. R., Gondouin, B., Brunet, P., Berland, Y., & Jourde-Chiche, N. (2014). Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM: An International Journal of Medicine*, 107(7), 545–555. <https://doi.org/10.1093/QJMED/HCU043>
- Sanders, J. S. F., De Joode, A. A. E., Desevaux, R. G., Broekroelofs, J., Voskuyl, A. E., Van Paassen, P., Kallenberg, C. G. M., Tervaert, J. W. C., Stegeman, C. A., Van Leeuwen, M. A., Du Buf, P. W., Veldman, B. A., Van Daele, P. L., Dolhain, R. J., Van Laar, J. A., Offerman, J. J., De Vries, A. P., Berger, S. P., Siezenga, M. A., ... Moens, H. J. B. (2016). Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(9), 1453–1459. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFW211>
- Sanders, J. S. F., Huitma, M. G., Kallenberg, C. G. M., & Stegeman, C. A. (2006). Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology*, 45(6), 724–729. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEI272>
- Slot, M. C., Tervaert, J. W. C., Boomsma, M. M., & Stegeman, C. A. (2004). Positive Classic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (C-ANCA) Titer at Switch to Azathioprine Therapy Associated with Relapse in Proteinase 3-Related Vasculitis. *Arthritis Care and Research*, 51(2), 269–273. <https://doi.org/10.1002/ART.20234>
- Smith, R., Jayne, D., & Merkel, P. (2019). *A Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine After Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-associated Vasculitis and Relapsing Disease - ACR Meeting Abstracts*. <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-controlled-trial-of-rituximab-versus-azathioprine-after-induction-of-remission-with-rituximab-for-patients-with-anca-associated-vasculitis-and-relapsing-disease/>
- Smith, R. M., Jones, R. B., Specks, U., Bond, S., Nodale, M., Aljanyousi, R., Andrews, J., Bruchfeld, A., Camilleri, B., Cayette, S., Cheung, C. K., Derebail, V., Doulton, T., Forbess, L., Fujimoto, S., Furuta, S., Gewurz-Singer, O., Harper, L., Ito-Ihara, T., ... Jayne, D. (2020). Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(9), 1243–1249. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-216863>
- Specks, U., Merkel, P. A., Seo, P., Spiera, R., Langford, C. A., Hoffman, G. S., Kallenberg, C. G. M., St. Clair, E. W., Fessler, B. J., Ding, L., Viviano, L., Tchao, N. K., Phippard, D. J., Asare, A. L., Lim, N., Ikle, D., Jepson, B., Brunetta, P., Allen, N. B., ... Stone, J. H. (2013). Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 369(5), 417–427. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213277/SUPPL_FILE/NEJMoa1213277_DISCLOSURES.PDF
- Szpiert, W. M., Heaf, J. G., & Petersen, J. (2011). Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener’s granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(1), 206–213. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFQ360>
- Tomasson, G., Grayson, P. C., Mahr, A. D., LaValley, M., & Merkel, P. A. (2012). Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology*, 51(1), 100–109. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KER280>

- Tuin, J., Stassen, P. M., Bogdan, D. I., Broekroelofs, J., van Paassen, P., Tervaert, J. W. C., Sanders, J. S., & Stegeman, C. A. (2019). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Randomized, controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.2215/CJN.11801018/-DCSUPPLEMENTAL>
- Unizony, S., Villarreal, M., Miloslavsky, E. M., Lu, N., Merkel, P. A., Spiera, R., Seo, P., Langford, C. A., Hoffman, G. S., Kallenberg, C. G. M., St. Clair, E. W., Ikle, D., Tchao, N. K., Ding, L., Brunetta, P., Choi, H. K., Monach, P. A., Fervenza, F., Stone, J. H., & Specks, U. (2016). Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *75*(6), 1166–1169. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-208073>
- US National Library of Medicine. Plasma exchange and glucocorticoids for treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA) - associated vasculitis (PEXIVAS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987389>. (n.d.).
- Van Daalen, E. E., Rizzo, R., Kronbichler, A., Wolterbeek, R., Bruijn, J. A., Jayne, D. R., Bajema, I. M., & Rahmattulla, C. (2017). Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(6), 1064–1069. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-209925>
- Vandenbussche, C., Bitton, L., Bataille, P., Glowacki, F., Azar, R., Hatron, P. Y., Macnamara, E., Gheerbrant, J. D., Cardon, G., Hoffmann, M., Auxenfans, E., Gnemmi, V., & Quéméneur, T. (2019). Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *American Journal of Nephrology*, *49*(6), 479–486. <https://doi.org/10.1159/000500352>
- Walsh, M., Flossmann, O., Berden, A., Westman, K., Höglund, P., Stegeman, C., & Jayne, D. (2012). Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*, *64*(2), 542–548. <https://doi.org/10.1002/ART.33361>
- Walsh, M., Merkel, P. A., Mahr, A., & Jayne, D. (2010). Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care and Research*, *62*(8), 1166–1173. <https://doi.org/10.1002/ACR.20176>
- Walsh, M., Merkel, P. A., Peh, C. A., Szpirt, W., Guillemin, L., Pusey, C. D., deZoysa, J., Ives, N., Clark, W. F., Quillen, K., Winters, J. L., Wheatley, K., & Jayne, D. (2013). Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): Protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *14*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-73/FIGURES/2>
- Walsh, M., Merkel, P. A., Peh, C.-A., Szpirt, W. M., Puéchal, X., Fujimoto, S., Hawley, C. M., Khalidi, N., Floßmann, O., Wald, R., Girard, L. P., Levin, A., Gregorini, G., Harper, L., Clark, W. F., Pagnoux, C., Specks, U., Smyth, L., Tesar, V., ... Jayne, D. R. W. (2020). Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, *382*(7), 622–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1803537>
- Walters, G. D., Willis, N. S., Cooper, T. E., & Craig, J. C. (2020). Interventions for renal vasculitis in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003232.PUB4>
- Walters, G., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2015). Interventions for renal vasculitis in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2015*(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003232.PUB3>
- Weiner, M., Goh, S. M., Mohammad, A. J., Hruskova, Z., Tanna, A., Bruchfeld, A., Selga, D., Chocova, Z., Westman, K., Eriksson, P., Pusey, C. D., Tesar, V., Salama, A. D., & Segelmark, M. (2015). Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *10*(7), 1128–1135. <https://doi.org/10.2215/CJN.00480115>
- Yates, M., Watts, R. A., Bajema, I. M., Cid, M. C., Crestani, B., Hauser, T., Hellmich, B., Holle, J. U., Laudien, M., Little, M. A., Luqmani, R. A., Mahr, A., Merkel, P. A., Mills, J., Mooney, J., Segelmark, M., Tesar, V., Westman, K., Vaglio, A., ... Mukhtyar, C. (2016). EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *75*(9), 1583–1594. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-209133>
- Zycinska, K., Wardyn, K. A., Zielonka, T. M., Krupa, R., & Lukas, W. (2009). Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *European Journal of Medical Research*, *14*(SUPPL.4), 265–267. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-265/TABLES/3>

CAPITOLUL 10: NEFRITA LUPICĂ

Incidența nefritei lupice (NL) la pacienții cu LES este de 20-60% în funcție de caracteristicile demografice ale populațiilor studiate. (Alarcón et al., 2002; Bastian et al., 2002; Pons-Estel et al., 2004; Feldman et al., 2013) Afectarea renală la pacienții cu LES a fost asociată cu creșterea mortalității, în special la pacienții cu insuficiență renală progresivă. (Sule et al., 2011; Yap et al., 2012; Mok, Kwok and Yip, 2013) Scopul tratamentului NL este de a prezerva funcția renală și de a reduce morbiditatea și mortalitatea asociate BCR și insuficienței renale având totodată în vedere și minimizarea toxicității medicamentoase.

Acest capitol face recomandări de management pentru adulții cu LES cu afectare renală. Focusul principal este GN mediată prin complexe imune din LES, numită uzual NL dar sunt discutate și alte afectări renale. Informațiile pentru populațiile pediatrice sunt limitate dar o abordare a managementului copiilor cu NL este prezentată în Abordarea practică 10.3.3.

10.1. DIAGNOSTIC

Abordare practică 10.1.1: Abordarea diagnostică a afectării renale în LES (Figura 85)

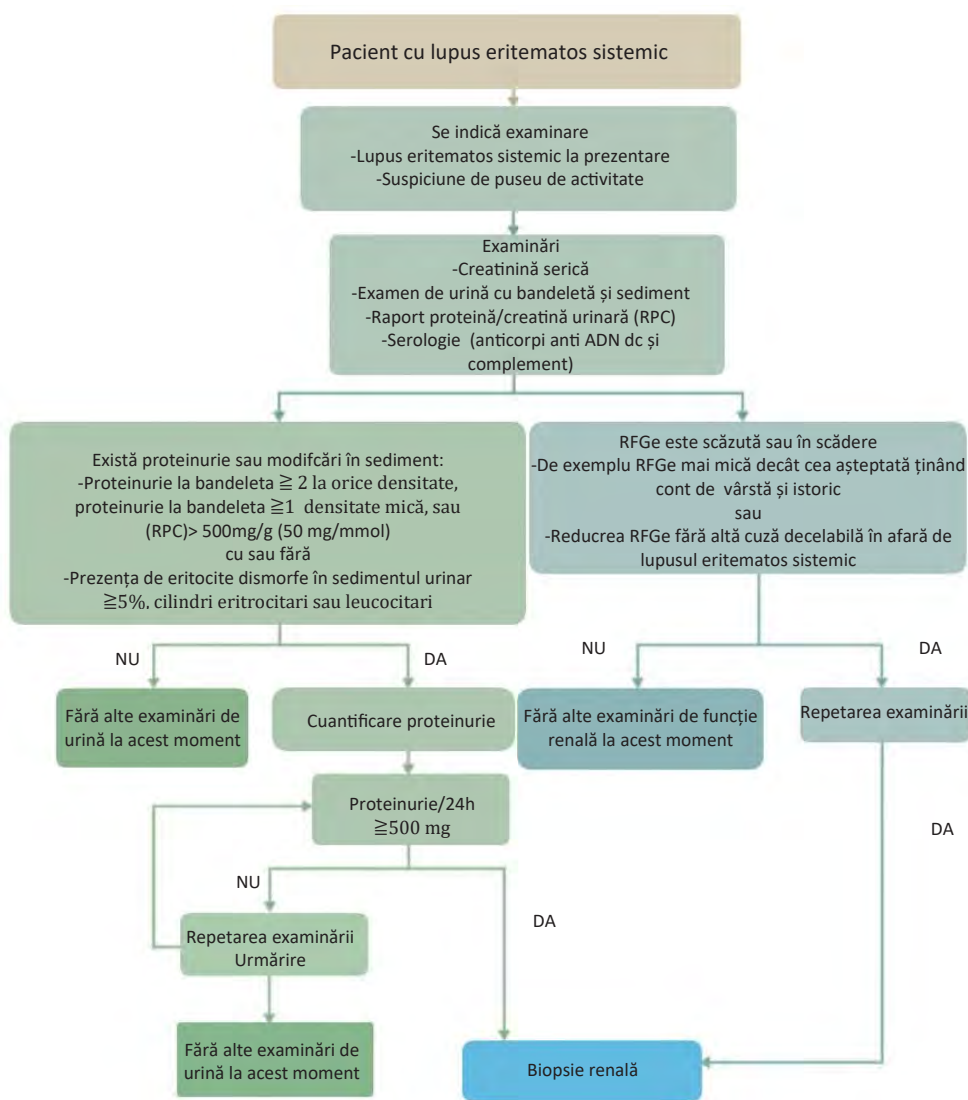


Figura 85: Diagnosticul afectării renale în LES. RFGe – rata de filtrare glomerulară estimată

Pacienții cu LES ar trebui monitorizați activ și regulat având în vedere că afectarea renală poate fi silențioasă sau asimptomatică pentru o perioadă semnificativă de timp. Având în vedere că incidența NL variază în funcție de rasă/etnie și vârstă, se impune un grad ridicat de suspiciune diagnostică la pacienți de origine asiatică, africană/caraibiană și hispanică. (Alarcón et al., 2002; Bastian et al., 2002; Pons-Estel et al., 2004; Feldman et al., 2013) Incidența și severitatea NL sunt mai mari în cazul LES cu debut în copilărie față de cel cu debut la vârsta adultă.⁸ Se sugerează un prag de proteinurie de 500 mg/dl pentru declanșarea unor investigații ulterioare, pentru a evita biopsiile renale necesare și ținând cont și de proteinuria fiziologică; cu toate acestea trebuie avut în vedere că severitatea proteinuriei variază considerabil în NL severă activă și poate apărea uneori ca “ne semnificativă”. Pentru ghidarea managementului este necesară o abordare holistică, incluzând parametri clinici, urinari și de laborator precum și evoluția lor în timp. Având în vedere că manifestările clinice nu se corelează totdeauna cu extensia și severitatea afectării renale, (Zickert et al., 2014; Malvar et al., 2017) o biopsie renală este utilă pentru confirmarea diagnosticului și pentru evaluarea modificărilor active și cronice permițând astfel evaluarea prognostică și ghidarea tratamentului.⁶²⁷⁻⁶³⁷ Biopsiile renale trebuie interpretate de către un morfopatolog cu experiență și clasificate conform criteriilor ISN/RPS. (Weening et al., 2004; Markowitz and D’Agati, 2007; Bajema et al., 2018) Microscopia electronică, acolo unde este disponibilă, poate oferi detalii ultrastructurale precum extinderea și severitatea leziunilor podocitare și localizarea depozitelor imune. Clinicienii ar trebui să acorde atenție atât descrierii modificărilor acute cât și celor cronice a diferitelor structuri din parenchimul renal, în special pentru diferențierea leziunilor acute reversibile de cele cronice reversibile la tratament imunosupresor (Figura 86).

Componente ale indicelui de activitate		Calcularea scorului de activitate
<ul style="list-style-type: none"> Hipercelularitate endocapilară Neutrofile și/sau cariorexă Necroză fibrinoidă Depozite hialine (sârmă de cupru și/ sau trombi hialini) Semilune celulare /fibrocelulare Inflamație interstițială (leucocite interstițiale) 	0-3 0-3 0-3 (0-3)x2 0-3 (0-3)x2 0-3 Total: 24	Nu sunt prezente 0 Prezente < 25% - 1 Prezente 25-50% - 2 Prezente >50% - 3
Componente ale indicelui de cronicitate	Scor	Calcularea scorului de cronicitate
<ul style="list-style-type: none"> Glomeruloscleroză totală (globală sau segmentală) Semilune fibroase Fibroză interstițială Atrofie tubulară 	0-3 0-3 0-3 0-3 Total: 24	Prezente < 10% - 0 Prezente 10-25% - 1 Prezente 25-50% - 2 Prezente >50% - 3
Alte leziuni histologice care nu sunt incluse în scorul de activitate și cronicitate		
<ul style="list-style-type: none"> Fuziunea pedicelilor podocitare Glomerulopatia colabantă Leziuni vasculare (arterioscleroză, depuneri imune vasculare non-inflamatorii, microangiopatie trombotică, vasculită necrotizantă non-inflamatorie, vasculită renală adevărată) 		

Figura 86: Leziuni active și cronice incluse în rezultatul biopsiei renale. NIH – National Institute of Health, USA

10.2. TRATAMENT

10.2.1. Management general al pacienților cu NL

Recomandarea 10.2.1.1: Recomandăm ca pacienții cu LES, inclusiv cei cu NL să primească tratament cu hidroxiclороquină sau un alt echivalent antimalaric, în absența unor contraindicații (1C). 7.

Aceasta recomandare atribuie o valoare relativ mai mare beneficiilor asociate cu administrarea hidroxiclороquinei raportate în studiile observaționale (inclusiv reducerea frecvenței puseelor de activitate, a insuficienței renale progresive, a complicațiilor CV) și pe profilul de siguranță în general favorabil al hidroxiclороquinei. Aceasta recomandare atribuie o valoare relativ mai mică pe lipsei unor date prospective din TRC mari.

Informații cheie:

Raport risc-beneficiu. Beneficiile raportate pentru utilizarea antimalaricelor în LES includ o frecvență mai mică a puseelor de activitate (inclusiv renale), (Pons-Estel et al., 2013; Galindo-Izquierdo et al., 2016) rate mai mari de răspuns la tratament, (Kasitanon et al., 2006; Pons-Estel et al., 2013; Galindo-Izquierdo et al., 2016; Mejía-Vilet et al., 2016) frecvențe mai mici ale evenimentelor CV și trombotice la cei cu sindrom antifosfolipidic, (Ruiz-Iratorza et al., 2006; Kaiser, Cleveland and Criswell, 2009; Tektonidou et al., 2009; Petri, 2011) leziuni de organ mai reduse, (Fessler et al., 2005; Sisó et al., 2008; Pons-Estel et al., 2009; Pokroy-Shapira, Gelernter and Molad, 2014; Shaharir et al., 2014; Pakchotanon et al., 2019) profil lipidic ameliorat (Hodis et al., 1993; Tam et al., 2000) și o mai bună preservare a masei osoase. (Lakshminarayanan et al., 2001). Utilizarea hidroxiclороquinei în sarcină a fost asociată cu o frecvență mai redusă a puseelor de activitate și are un profil de siguranță satisfăcător, atât pentru mamă cât și pentru făt (Leroux et al., 2015; Eudy et al., 2018; Liu, Liu and Zhou, 2018). Efectele adverse semnificative sunt rare dar includ erupții cutanate, pigmentarea pielii, slăbiciune musculară, modificări vizuale sau cecitate.

Hidroxicloroquina se poate acumula în lizizomi și produce o forma de fosfolipidoză cu acumularea de corpi multilamelari tip zebra în podocite, care se pot asemăna cu cei din boala Fabry. (Sperati and Rosenberg, 2018; Serre, Buob and Boffa, 2019)

Calitatea dovezilor. Dovezi de calitate moderată susțin utilizarea hidroxicloroquinei în LES, însă în NL dovezile derivă în principal din studii observaționale și analize *post-hoc*. Într-un trial de 24 săptămâni care a inclus 47 de pacienți Canadieni, Hydroxychloroquine Study Group a raportat o incidență mai mare de pusee de activitate la pacienții care au oprit hidroxicloroquina față de cei care au continuat-o cu un Rata de risc (hazard ratio – HR) de 2.5 (IC: 1.08–5.58). Frecvența puseelor severe de activitate a NL a fost de asemenea crescută dar nu a atins semnificația statistică (Group, 1991). Un review sistematic care a inclus 95 de publicații între 1982 și 2007, dintre care 3 TRC a ajuns la concluzia ca utilizarea hidroxiclorochinei ar putea preveni puseele de LES și crește supraviețuirea pacienților cu prețul unor efecte toxice puțin frecvente, ușoare, și de obicei reversibile; utilizarea hidroxicloroquinei în sarcină a fost asociată cu reducerea activității lupice fără toxicitate fetală. (Ruiz-Irastorza et al., 2010) Studii observaționale de calitate redusă sugerează că hidroxicloroquina ar putea avea beneficii renale, ar putea apăra împotriva infecțiilor și ar putea crește rata remisiilor complete în NL. Calitatea dovezilor este redusă din cauza limitărilor studiilor, studiilor indirecte sau imprecise, dar recomandarea a fost promovată ca grad, având în vedere magnitudinea efectului raportat (Tabel suplimentar 45 (Group, 1991; Hodis et al., 1993; Tam et al., 2000; Lakshminarayanan et al., 2001; Kasitanon et al., 2006; Sisó et al., 2008; Pons-Estel et al., 2009; Ruiz-Irastorza et al., 2010; Zheng et al., 2012; Shaharir et al., 2014; Pokroy-Shapira, Gelemter and Molad, 2014; Feldman et al., 2015; Leroux et al., 2015; Mejía-Vilet et al., 2016; Eudy et al., 2018; Sperati and Rosenberg, 2018; Liu, Liu and Zhou, 2018; Serre, Buob and Boffa, 2019).) Două studii observaționale raportează o asociere între tratamentul cu hidroxicloroquină și reducerea mortalității în NL, dar calitatea dovezilor pentru acest rezultat este foarte scăzută (Tabel suplimentar 45 (Sisó et al., 2008; Zheng et al., 2012)).

Valori și preferințe. Potențialul beneficiu pentru prevenirea leziunilor de organ și a complicațiilor vasculare a fost considerat ca important pentru pacienți. Grupul de lucru a apreciat de asemenea că riscul relativ mic de efecte adverse asociate hidroxicloroquinei este important pentru pacienți. Astfel, grupul de lucru a apreciat ca marea majoritate a pacienților bine informați din grupul țintă ar alege mai degrabă să ia tratament cu hidroxicloroquină decât să se abțină de la tratament.

Utilizarea resurselor și costuri. Hidroxicloroquina poate fi un medicament scump în anumite țări. De aceea, în zone cu venit scăzut ar putea fi acceptabil să fie înlocuită hidroxicloroquina cu medicamente similare ca mecanism de acțiune, dar mai puțin scumpe, precum cloroquina.

Observații pentru implementare. Având în vedere riscul de hemoliză în situațiile de deficit de glucozo-6 fosfat dehidrogenază (G6PD) se preferă măsurarea G6PD înainte de începutul tratamentului cu hidroxicloroquină, mai ales la bărbați de descendență africană sau din Orientul Mijlociu. Totuși, conform rezultatelor unui studiu recent, acest risc este mic. (Mohammad et al., 2018) Toți pacienții trebuie evaluați înainte de tratament prin retinoscopie și apoi printr-un examen oftalmologic anual, în special după mai mult de 5 ani de tratament. Clinicienii trebuie să știe că hidroxicloroquina poate fi cardiotoxică după terapii de lungă durată și doze cumulative mari (de ex. insuficiența cardiacă congestivă, tulburări de conducere). Dozele de hidroxicloroquină sunt 6.5 mg/kg greutate ideală/zi sau 400 mg/zi; în faza de menținere se recomandă reducerea la 4-5 mg/kg/zi. La pacienții cu RFG<30ml/min doza de hidroxicloroquină ar trebui redusă cu 25%.

Motivare

Date din multiple studii observaționale de cohortă arată numeroase beneficii ale hidroxicloroquinei, inclusiv reducerea frecvenței puseelor de activitate și apariția leziunilor de organ și o rată relativ mică a efectelor adverse, inclusiv toxicitate oculară. În ciuda unei calități a dovezilor relativ mică, balanța favorabilă între beneficii și riscul potențial reprezintă rațiunea pentru recomandarea utilizării ei ca parte a managementului general la pacienții cu LES.

Recomandarea 10.2.1.2: Terapii adjuvante pentru managementul NL și reducerea complicațiilor acesteia ar trebui luate în considerare pentru toți pacienții, conform Figurii 87.

Risc	Atenuarea riscului
Risc cardiovascular	Modificarea stilului de viață Management dislipidemie Doza mică de aspirină în sarcină
Proteinuria (capitolul 1)	Evitarea dietei hipersodate Controlul tensiunii arteriale Blocarea SRA
Risc infecțios	Istoric privind infecția cu Herpes Zoster și tuberculoză Screening pentru VHB, VHC, VID și vaccinare VHB Profilaxie pentru <i>Pneumocistis Jirovecii</i> (potențiale efecte adverse la medicamente discutate în text) Vaccinare antigripală și antipneumococică Vaccinare cu vaccin recombinant Herpes-Zoster – indicație individualizată Indicație individualizată pentru alți agenți infecțioși în funcție de problemele de sănătate publică existente la momentul tratamentului
Leziuni osoase	Densitate mineral osoasă și evaluarea riscului de fractură Suplimentare calciu și vitamină D Bifosfonați la indicație
Expunerea la ultraviolete	Crema de protecție solară cu spectru larg Limitarea expunerii la ultraviolete

Insuficiența ovariană prematură	Agoniști de hormon eliberator al gonadotropinei (Gonadotropin-Releasing Hormone -GRH) (de ex. leuprolide) Crioprezervare de spermă/ovocite
Sarcina neplanificată	Evaluare individuală și consiliere pentru contracepție (preferință, risc trombotic, vârstă)
Cancer	Evaluarea riscului individual de malignitate Screening neoplazic conform vârstei Limitarea expunerii totale în timpul vieții la ciclofosfamida la < 36g

Figura 87: Măsurii pentru minimizarea riscului asociat NL sau tratamentului acesteia. VHB – virus hepatitic B, VHC – virus hepatitic C, HIV – virusul imunodeficienței dobândite, NL – nefrita lupică, SRA – sistemul renina angiotensină.

Deși multe dintre recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu nefropatii proteinurice tratate cu imunosupresie în general (Capitolul 1), unele riscuri sunt în special relevante pentru pacienții cu LES și NL. Pacienții cu NL au rate crescute de mortalitate comparativ cu grupurile de control din populația generală similare ca vârstă și sex. (Cervera et al., 2003; Fors Nieves and Izmirly, 2016) Infecțiile, complicațiile CV și BCR, în special în prezența insuficienței renale sunt cauze de mortalitate majore. (Sule et al., 2011; Yap et al., 2012; Mok, Kwok and Yip, 2013; Tselios et al., 2019) Decesele timpurii sunt legate de infecții sau activitatea lususului în timp ce mortalitatea CV, oncologică și cea legata de insuficiența renală este mai tardivă. (Yurkovich et al., 2014)

Complicațiile CV la pacienții cu NL. Pacienții cu NL au factori de risc CV atât tradiționali (dislipidemie, fumat, obezitate, etc) cât și non-tradiționali (proteinurie, inflamație, etc). Un pacient are de obicei multipli factori de risc care pot să fie în legătură cu leziunile de organ secundare bolii (în special BCR, hipertensiune, proteinurie) sau secundare tratamentului (glucocorticoizi și ICN). Evaluarea regulată a diferiților factori de risc și tratamentul lor precoce sunt esențiale pentru a preveni complicațiile CV premature. (Steiman et al., 2012)

Infecțiile la pacienții cu NL. Infecțiile sunt o cauză majoră de deces la pacienții cu NL iar decesele legate de infecții sunt mai frecvente în faza inițială de management ca urmare a expunerii la terapia imunosupresoare intensivă. (Cervera et al., 2003; Feldman et al., 2015; Thong and Chan, 2019) Există date care sugerează o rată mai mare a consecințelor adverse legate de infecție în Asia, posibil în relație cu prezentarea întârziată și accesul întârziat la îngrijiri. (Thong and Chan, 2019) O măsură importantă în limitarea riscului infecțiilor și consecințelor negative ale acestora este evitarea imunosupresiei excesive. Profilaxia infecției cu *Pneumocystis* este o practică standard pentru primitorii de transplant, însă valoarea ei la pacienții tratați cu glucocorticoizi în doză mare HIV- negativi este controversată și sunt puține date despre pacienții cu LES. (Alarcón et al., 2002; Göçeroğlu et al., 2016). Efectele adverse legate de antibiotice nu sunt rare la pacienții cu lupus, o evaluare a raportat 31% alergii la sulfonamidă la 1/5 dintre acești pacienți raportându-se și o agravare lususului în paralel cu intoleranța la medicament (Sowa, Petri and Allbritton, 1992). Într-un studiu retrospectiv din Tailanda care a inclus 132 pacienți cu variate boli de țesut conjunctiv, TMP-SMX a fost eficace pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis Carinii* iar o reacție adversă apărut doar la 9.4% dintre pacienții care au primit profilaxie. (Vananut et al., 2011) Un studiu recent retrospectiv din Japonia a raportat însă o frecvență a alergiilor la TMP-SMX de 41,9% la pacienți cu lupus care au primit profilaxie cu schema convențională și de doar de 10.7% la cei la care s-a introdus progresiv medicamentul de-a lungul a 9 zile. (Suyama et al., 2016) Pneumonia cu *Pneumocystis* este o complicație severă la un pacient imunosupresat și poate fi fatală. Profilaxia trebuie luată în considerare în mod activ, ținând cont și de diateza alergică a pacientului. Frecvența infecțiilor cu *Herpes zoster* este de 2-10 ori mai mare la pacienții cu lupus decât la grupurile de control, însă valoarea profilaxiei antivirale este incertă. Vaccinuri Zoster disponibile includ vaccinul viu atenuat Zostavax R și vaccinul cu adjuvant recombinant Shingrix. În general vaccinurile vii trebuie evitate la subiecții imunosupresați. Nu sunt date privind eficacitatea vaccinului Zoster recombinant la pacienții cu lupus și există temeri asupra posibilității ca adjuvantul să afecteze activitatea bolii. Există de asemeni îngrijorare că vaccinarea polio este asociată cu pusee de activitate ale lususului, în timp ce datele pentru vaccinarea antigripală sunt contradictorii. Răspunsul la vaccinare este redus la pacienții cu imunosupresie importantă. (Murdaca et al., 2016)

Contracepția și sarcina.

Sarcina la paciente cu nefrită lupică este asociată cu complicații materne mai importante și prognostic fetal mai rezervat în comparație cu sarcina la persoane sănătoase iar riscul este și mai mare dacă lususul este activ. Unele dintre medicamentele frecvent utilizate în lupus, cum ar fi MMF, ciclofosfamida și warfarina sunt contraindicate în sarcină. Consilierea în privința contracepției și sarcinii trebuie făcută precoce la persoanele de vârstă fertilă. Pacientele trebuie adresate unui ginecolog pentru a discuta opțiunile de contracepție. Pentru pacientele care preferă contraceptive per os pot fi utilizate preparate estro-progestative care nu conțin etinil estradiol mai mult de 30μg la paciente fără anticorpi antifosfolipidici și cu boală stabilă și puțin activă, în timp ce anticoncepționalele care conțin doar progesteron sunt preferate la paciente cu o activitate a bolii moderată sau severă. Anticoncepționalele care conțin estrogen ar trebui evitate la pacientele cu anticorpi antifosfolipidici sau cu antecedente de tromboze venoase profunde datorită riscului de tromboembolism. (Petri et al., 2005) Eficacitatea analogilor de Hormon eliberator al gonadotropinei (Gonadotropin-Releasing Hormone -GnRH) în ceea ce privește reducerea riscului de insuficiență ovariană prematură a fost dovedită prin date de la paciente tratate cu chimioterapie, în timp ce efectul protector al anticoncepționalelor orale a fost variabil. (Blumenfeld and Von Wolff, 2008) La pacienții tratați cu ciclofosfamidă, mai ales la expunere cumulată semnificativă ar trebui luată în considerație prezervarea fertilității cu GnRH sau prin crioprezervare de spermă sau ovocite.

Sănătate osoasă. Terapia cu glucocorticoizi favorizează pierderea osoasă, mai ales când sunt folosite doze cumulative mari. (Angeli et al., 2006; Curtis et al., 2006) La copii, doza cumulativă de glucocorticoizi afectează masa osoasă maximă și creșterea. (Hansen et al., 2014)

Riscul individual de fractură poate fi estimat folosind scorul FRAX (Fracture Risk Assessment Score). (Fracture risk assessment tool, no date) La pacienții cu NL se recomandă suplimentare de Ca (ingestie optimă de 1000-1200 mg) precum și de vitamină D; în funcție de evaluarea individuală a riscului se vor lua în considerare și bifosfonați. (Zhang and Milojevic, 2017; Maricic et al., 2018)

Neoplaziile la pacienții cu NL. Pacienții cu LES au un risc crescut pentru tumori maligne, inclusiv limfoame non-Hodgkin, cancere pulmonare, hepatice, vulvare/vaginale, tiroidiene, cutanate non-melanomatoase, iar riscul (în special pentru cancerele de vezică) este crescut la pacienții cu expunere ridicată la ciclofosfamidă. (Goobie et al., 2015; Choi et al., 2017) Supravegherea pentru neoplazii se circumscrie în general politicilor de screening neoplazic din comunitatea respectivă având în vedere că ghidurile specifice de screening neoplazic pentru LES lipsesc sau sunt în mare parte bazate pe opinii de experți. (Tessier-Cloutier et al., 2015) Există dovezi preliminare privind eficacitatea și siguranța vaccinului uman împotriva papilomavirusului la pacienții cu LES, însă sunt și controverse cu privire la potențialul acestuia să declanșeze sindroame lupus-like. (Gatto et al., 2013; Pellegrino et al., 2014)

10.2.2 NL clasa I sau II

Abordare clinică 10.2.2.1: Abordarea terapiei imunosupresoare la pacienții cu NL clasa I sau II (Figura 88)

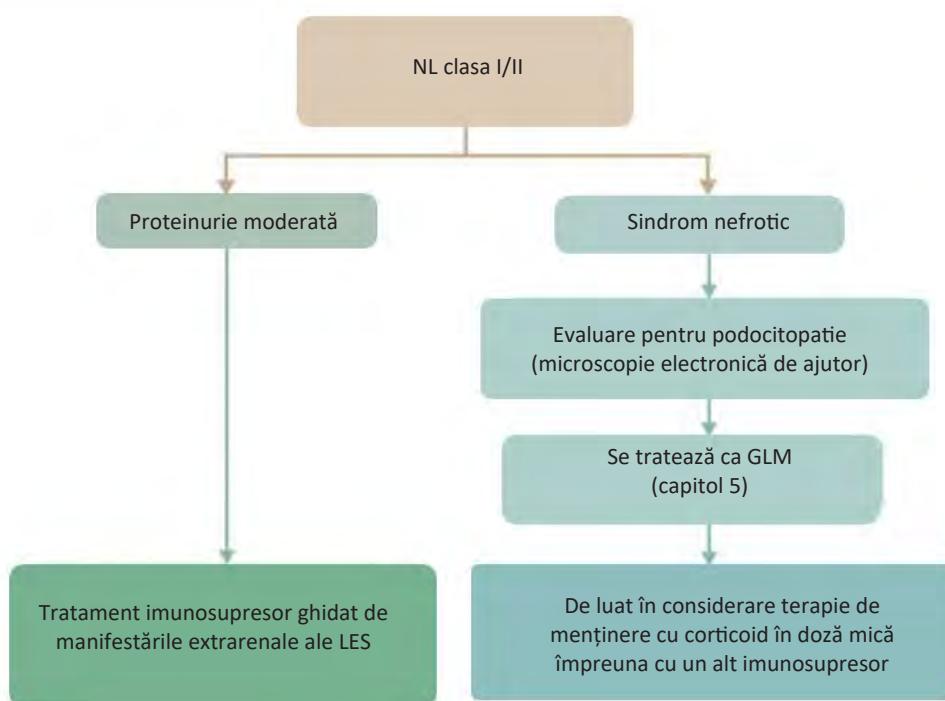


Figura 88: Terapie imunosupresoare la pacienții cu NL clasa I sau II.

NL – nefrită lupică, LES – lupus eritematos sistemic.

Pacienții cu NL clasa I sau II au în general funcție renală normală sau în cel mai rău caz proteinurie moderată, subnefrotică și uneori hematurie microscopică. Pentru acești pacienți nu este necesară terapie imunosupresoare suplimentară față de pacienții lupici fără nefrită. (Baldwin et al., 1977) Pacienții cu histologie compatibilă cu NL clasa I sau II dar cu proteinurie de rang nefrotic sau sindrom nefrotic sunt considerați a avea podocitopatie lupică. Acest diagnostic poate fi confirmat prin demonstrarea fuziunii pedicelelor podocitare la microscopia electronică. Clinic și histologic acești pacienți sunt similari cu cei cu GLM sau GSFS și frecvent au un răspuns bun la corticoizi. (podocytopathy, 2010; Hu et al., 2016; Oliva-Damaso et al., 2019) Deși lipsesc trialuri randomizate controlate (TRC), date observaționale arată ca peste 90% dintre pacienții tratați cu glucocorticoizi în monoterapie au prezentat remisie în interval de 4 săptămâni. (Kraft et al., 2005; Han, Schwartz and Lewis, 2006; Shea-Simonds et al., 2009; Gutierrez et al., 2012; Hu et al., 2016; Wang et al., 2018) Datele privind recăderile sunt și mai limitate, dar se pare că există un risc semnificativ de recădere la reducerea dozelor de glucocorticoizi. (Hu et al., 2015) Se sugerează menținerea unei doze reduse de glucocorticoizi împreună cu un alt imunosupresor precum analogii de acid micofenolic (AAMF), azatioprină sau ICN deși durata optimă nu este cunoscută.

10.2.3. Nefrita lupică clasa III sau IV

10.2.3.1. Terapia inițială a nefritei lupice clasa III sau IV

Recomandarea 10.2.3.1.1: Recomandăm tratamentul inițial pacienților cu NL clasa III sau IV, cu sau fără componentă membranoasă, cu glucocorticoizi și ciclofosomidă intravenoasă în doze reduse sau AAMF (1.B)

Această recomandare atribuie valoare mare datelor care demonstrează că glucocorticoizii, împreună cu AAMF sau ciclofosfamida în doze standard amliorează prognosticul renal în NL. De asemenea se atribuie valoare mare datelor care demonstrează echivalența între MMF și ciclofosamidă în NL severă activă. Grupul de lucru a luat la cunoștință că două noi terapii au fost aprobate recent de FDA USA pentru tratamentul NL (Furie et al., 2020; Brad H Rovin et al., 2021). Datele nu au fost revizuite sistematic în contextul terapilor curente și nu au fost gradate din punct de vedere al calității. Cu toate acestea, aceste terapii sunt promițătoare și sunt discutate mai jos sub formă de abordare practică. Toate abordările potențiale ale terapiei inițiale a NL proliferative sunt figurate în *Figura 89*.

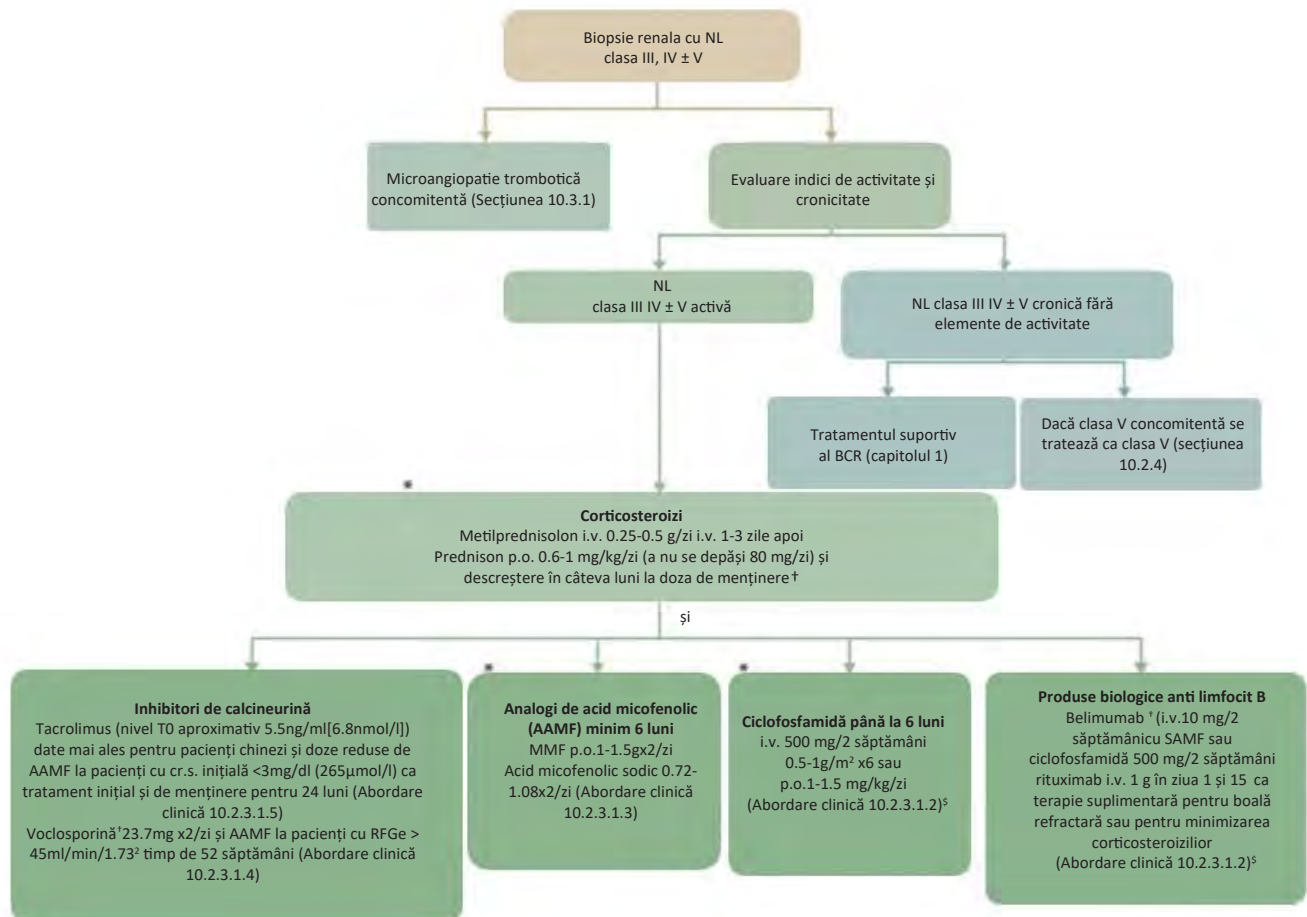


Figura 89: Abordarea recomandată a terapiei inițiale a NL clas III sau IV. *Tratamentele din recomandare 10.2.3.1.1. #A se vedea [Figura 90](#) pentru recomandări privind regimurile de corticoterapie. †A se vedea [Figura 91](#) pentru comentarii asupra regimurilor de ciclofosamidă. ‡Se referă la tratamente aprobate de Food and Drug Administration SUA. RFGe – rata filtrare glomerulară estimată, i.v – intravenos, MMF – micofenolat mofetil, AAMF – analogi de acid micofenolic, p.o. – per os, s.c. – subcutanat, cr.s – creatinina serică.

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Prognosticul pe termen scurt al pacienților cu NL s-a ameliorat dramatic în anii 1960 când s-a introdus terapia cu glucocorticoizi. (Gladman et al., 2003) Cu toate acestea, prognosticul pe termen lung a continuat să fie rezervat cu mulți pacienți progresând spre insuficiență renală terminală în ciuda tratamentului. Trialurile princeps din anii 1980 au arătat că adăugarea ciclofosfamidei la tratamentul cu glucocorticoizi este superioară terapiei cu glucocorticoizi în monoterapie în cea ce privește preservarea funcției renale în NL activă severă. (Steinberg et al., 1971; Donadio et al., 1978; Austin et al., 1986; Gourley et al., 1996; Illei et al., 2001)

Timp de mai multe decade tratamentul standard acceptat pentru NL proliferativă a fost corticoterapia în doze mari plus ciclofosfamidă, însă riscul de efecte secundare severe a determinat evaluarea unor regimuri alternative. Astfel au fost conduse mai multe trialuri care au comparat, pentru tratamentul inițial al NL, ciclofosfamida cu alți agenți, incluzând azatioprina și AAMF.

Analogilor de acid micofenolic li s-a acordat o atenție deosebită deoarece au fost demonstrate ca având o eficacitate echivalentă cu ciclofosfamida în tratamentul NL. (Li et al., 2012; Rathi et al., 2016) Deși unele studii sugerează ca AAMF sunt grevate de mai puține efecte secundare decât ciclofosfamida, mai multe investigații au demonstrat prevalența similară dar profil diferit al efectelor adverse.

Însă toate aceste studii au folosit concomitent doze mari de glucocorticoizi care au fost responsabile de multe efecte adverse asociate terapiei. (Chan et al., 2000a; Ginzler et al., 2005; Appel et al., 2009; Li et al., 2012; Rathi et al., 2016) Dozele de AAMF au fost de asemenea diferite în diferite studii. Cu toate acestea, pe baza experienței din practica clinică, AAMF au înlocuit în mare parte regimurile terapeutice bazate pe ciclofosfamidă în terapia inițială a NL proliferative. Doza de MMF este de obicei de 2-3 g/zi. [Figura 91](#) arată detalii ale regimurilor bazate pe ciclofosfamidă.

Pornind de la prezumția că raportul risc/beneficiu al tratamentului inițial al NL poate fi ameliorat în continuare, într-un studiu care a inclus 90 de pacienți de origine europeană cu NL activă un regim cu doze de ciclofosfamidă reduse a fost comparat cu regimul standard. Rezultatele au arătat lipsa unei diferențe statistice semnificative în ceea ce privește eficacitatea însă un profil de efecte secundare ameliorat. (Cervera et al., 2003) (Houssiau et al., 2002, 2010). Acest regim a fost testat și într-un trial de scurtă durată care a inclus 100 de pacienți indieni și a demonstrat rate de remisii similare cu AAMF. (Rathi et al., 2016) Având în vedere datele insuficiente în ceea ce privește regimul cu ciclofosfamidă în doze reduse la pacienți cu descendență africană sau hispanică eficacitatea acestui regim nu este dovedită pentru aceste grupuri etnice.

Este important de observat că dintre toate aceste opțiuni pentru terapia inițială a NL doar pentru regimul cu doze standard de ciclofosfamidă există date pe termen lung, dovedind eficacitate crescută în comparație cu glucocorticoizii în monoterapie. Se acumulează date din studii observaționale care asugerează că inducerea unui răspuns clinic de către terapia inițială, în special o remisie completă, se asociază cu prognostic favorabil pe termen lung. (T. M. Chan et al., 2005; Tak Mao Chan et al., 2005; Chen et al., 2008; Houssiau et al., 2010; Yap et al., 2014; Dall'Era et al., 2015)

Pe scurt, clasele III și IV de NL sunt frecvent caracterizate de o severitate mare iar în absența tratamentului sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate semnificative și o probabilitate mare de pierdere a funcției renale. Patru abordări distincte au fost dezvoltate cu scopul de a obține răspunsul renal și de a preveni pierderea funcției renale. Încercarea de a diminua efectele secundare ale medicației a fost parțial încununată de succes prin faptul că au fost diminuate leucopenia, infertilitatea și riscul de cancer asociate cu utilizarea ciclofosfamidei. Beneficiile asociate tratării NL depășesc potențialele riscuri, în ciuda toxicităților potențiale asociate tratamentului.

Calitatea dovezilor. Cele 6 TRC care au comparat tratamentul cu ciclofosfamidă cu glucocorticoizii au oferit un grad moderat de evidență pentru beneficiul ei renal și reducerea recăderilor. Calitatea dovezilor din aceste trialuri a fost declasată la moderată din cauza limitărilor studiilor (secretizarea neclară față de personal și pacienți, secretizarea neclară a alocării, - [Tabele suplimentar S46 \(Steinberg et al., 1971; Donadio et al., 1978; Austin et al., 1986; Boumpas et al., 1992; Sesso et al., 1994; Gourley et al., 1996; Tunncliffe and Palmer, 2018\)](#)).

Tratamentul cu ciclofosfamidă în doză standard față de doză redusă a fost comparat în câteva TRC ([Tabel suplimentar S47 \(Houssiau et al., 2002; Sabry et al., 2009; Mitwalli et al., 2011; Mehra et al., 2018; Tunncliffe and Palmer, 2018\)](#)). Rezultatele din aceste trialuri arată ca doză redusă de ciclofosfamidă este asociată cu mai puține efecte secundare (cum ar fi infecțiile, malignitățile, leucopenia și toxicitatea osoasă (Tunncliffe and Palmer, 2018) deși în unele studii și eficacitatea a părut să fie mai redusă decât la regimul cu doze mari). Calitatea dovezilor a fost considerată moderată din cauza impreciziilor importante (număr mic de evenimente rezultând în intervale de confidență largi pentru beneficiu și toxicitate).

Din TRC rezultă cu o calitate a dovezilor moderată că MMF are o eficiență similară și un profil de efecte adverse diferit față de ciclofosfamidă i.v. Calitatea dovezilor a fost considerată moderată din cauza raportării imprecise a secretizării alocării în trialuri ([Tabel suplimentar S48 \(Ginzler et al., 2005; Ong et al., 2005; Appel et al., 2009; El-Shafey, Abdou and Shareef, 2010; Li et al., 2012; Rathi et al., 2016; Mendonca et al., 2017; Sedhain et al., 2018\)](#)).

Valori și preferințe. Prognosticul supraviețuirii renale la pacienții cu NL este rău fără tratament, astfel încât grupul de lucru a considerat că majoritatea pacienților bine informați cu NL clasa III și IV ar opta pentru unul dintre regimurile de imunosupresie descrise mai sus. Având în vedere riscul de infertilitate asociat ciclofosfamidei și spectrul viitoarelor malignități, majoritatea pacienților de vârstă reproducătoare care își doresc să conceapă în viitor, dar și majoritatea pacienților în general, ar opta pentru tratament cu AAMF și nu pentru cel cu dozele standard de ciclofosfamidă. Dozele mici de ciclofosfamidă prezintă risc mai mic decât dozele standard și pot constitui o alternativă rezonabilă la AAMF dar având în vedere că majoritatea datelor în favoarea dozelor mici de ciclofosfamidă provin de la pacienți de rasă albă cu NL de severitate moderată, această alternativă de tratament ar putea să nu fie adecvată pentru pacienții de descendență africană sau hispanică cu NL severă.

Resurse și costuri. Managementul cu imunosupresoare al NL active este consumator de resurse deoarece medicamentele și supravegherea pentru potențiale complicații este scumpă. Administrarea intravenoasă necesită centre capabile să administreze și să supravegheze perfuziile iar pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru complicații legate de boală sau de tratament și necesită analize paraclinice frecvente. Este însă probabil ca aceste costuri să fie mai mici decât cele asociate managementului BCR și insuficienței renale terminale care ar rezulta din lipsa tratamentului deși o analiză economică directă nu a fost efectuată. În plus nu există analize comparative ale calității vieții pacienților cu BCR, pacienților tratați cu epurare extrarenală sau transplantați respectiv pacienților care primesc imunosupresie, în special doze mari sau cure prelungite de glucocorticoizi. AAMF sunt asociați cu costuri mai mari ale medicației dar mai mici legate de tratamentul în instituțiile sanitare și cu o calitate mai mare a vieții în comparație cu ciclofosfamida i.v. (Wilson et al., 2007; Tse et al., 2009; Mohara et al., 2014)

Observații pentru implementare. Având în vedere costurile semnificative ale tratamentului (Wilson et al., 2007; Meacock, Dale and Harrison, 2013; Sahay et al., 2018), alegerea terapiei este adesea specifică regional și depinde de disponibilitatea medicamentului, de politicile de decontare și posibilitățile individuale financiare ale pacienților. Alte considerente pentru alegerea terapiei inițiale a NL sunt probabilitatea aderenței, vârsta, tratamentul imunosupresiv anterior, evoluția și severitatea bolii, rasa și etnia.

Medicii pot opta pentru un regim i.v. dacă anticipează aderență suboptimală. Vârsta este un factor important din perspectiva prezervării fertilității, având în vedere că susceptibilitatea la insuficiența gonadală crește odată cu vârsta. Susceptibilitatea pentru a dezvolta neoplazii crește odată cu doza cumulativă de ciclofosamidă astfel încât cunoașterea detaliată a tratamentelor anterioare este importantă. În ciuda acestor considerente legate de ciclofosamidă mulți clinicieni ar alege o terapie inițială cu doze standard de ciclofosamidă pentru pacienți cu o funcție renală care se degradează rapid și a căror biopsie relevă o activitate importantă (de exemplu necroze capilare, abundența semilunelor). De remarcat că datele privind acești pacienți care se prezintă cu boală agresivă sunt limitate deoarece caracteristicile acestora clinice au împiedicat includerea lor în trialuri. Clinicienii care au în îngrijire pacienți de descendență mixtă sau hispanici ar putea alege AAMF și nu ciclofosamidă deoarece există date *post-hoc* care sugerează o eficacitate mai mare a acestora (Isenberg et al., 2010; Mejía-Vilet et al., 2015) în timp ce medicii care au în grijă pacienți chinezi ar putea prefera AAMF cu glucocorticoizii sau imunosupresia triplă cu glucocorticoizi, AAMF în doză redusă și ICN în doză redusă și nu un regim bazat pe ciclofosamidă.

Motivare

NL clasa III sau IV reprezintă patologii agresive care necesită tratament prompt și eficace pentru a opri propagarea leziunilor și distrugerea nefronilor indemni. Tratamentul imunosupresor se adresează leziunilor inflamatorii active din histopatologia renală, în schimb leziunile cronice sunt legate de dezvoltarea BCR și prognosticul pe termen lung.

Alegerea terapiei inițiale în NL clasa III sau IV presupune decizie personalizată privind beneficiile și riscurile și ia în considerare date privind răspunsul pe termen scurt, eficacitatea și siguranța pe termen lung, efectele toxice potențiale incluzând infecțiile, toxicitățile cumulative, impactul asupra calității vieții precum și alți factori care țin de percepția și aderența pacienților.

Odată cu primele utilizări ale glucocorticoizilor din anii 1970 urmate de adoptarea regimurilor imunosupresive combinate cu ciclofosamidă sau AAMF ca terapie standard, supraviețuirea pacienților precum și supraviețuirea renală la pacienții cu NL clasa III sau IV s-au îmbunătățit.

Glucocorticoizii rămân o parte integrantă a terapiei inițiale a NL clasa III sau IV datorită acțiunilor lor imunosupresive și antiinflamatorii. Adăția ciclofosamidei și AAMF a fost asociată cu frecvență mai mică a recăderilor și supraviețuire renală ameliorată comparativ cu glucocorticoizii în monoterapie. Utilizarea regimurilor combinate de imunosupresoare permite de asemenea minimizarea dozei de glucocorticoizi și reducerea efectelor adverse asociate cu aceștia (Figura 90).

Risc	Regim doza standard	Regim doza moderată	Regim doza redusă
Pulsuri metiprednislon i.v.	Deloc sau 0.25-0.5/zi până la 3 zile ca tratament inițial	Deloc sau 0.25-0.5/zi până la 3 zile frecvent ca tratament inițial	Deloc sau 0.25-0.5/zi până la 3 zile de obicei ca tratament inițial
Prednison oral sau echivalent	0.8-1mg/kg/zi (max 80 mg)	0.6-0.7mg/kg/zi (max 80 mg)	0.5-0.6mg/kg/zi (max 80 mg)
Săptămâna 0-2	30 mg	20 mg	15 mg
Săptămâna 3-4	25 mg	15 mg	10 mg
Săptămâna 5-6	20 mg	10 mg	7.5 mg
Săptămâna 7-8	15 mg	7.5 mg	5 mg
Săptămâna 9-10	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Săptămâna 11-12	10 mg	10 mg	2.5 mg
Săptămâna 13-14	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Săptămâna 15-16	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Săptămâna 17-18	5 mg	<5 mg	2.5 mg
Săptămâna 19-20	<5 mg	<5 mg	<2.5 mg
Săptămâna 21-24	<5 mg	<5 mg	<2.5 mg
Săptămâna 25>	<5 mg	<5 mg	<2.5 mg

Figura 90: Exemple de regimuri de glucocorticoizi pentru nefrita lupică

Abordare clinică 10.2.3.1.1: Un regim cu doze reduse de glucocorticoizi după un curs scurt de pulsuri de metiprednisolon poate fi o opțiune pentru tratamentul inițial al NL atunci când atât afectarea renală cât și cea extrarenală se ameliorează satisfăcător (Figura 90).

Glucocorticoizii sunt utilizați în toate strategiile curente de tratament al NL. Acest medicament are atât efecte imunosupresoare cât și antiinflamatorii și este o opțiune de tratament imediat pentru inflamația extrarenală care este deseori importantă la pacienții cu NL clasa III și IV. Acest tratament este necesar pentru că există un decalaj până la instalarea efectului imunosupresor al ciclofosamidei, AAMF, ICN sau terapiilor anti limfocite B. Dozele, regimul de descreștere și durata schemelor de corticoterapie variază semnificativ de la un clinician la altul și sunt în mare parte bazate pe opinii de experți. Exemple sunt ilustrate în Figura 90.

Rolul pulsurilor de metilpredinsolon i.v. la începutul tratamentului nu este studiat extensiv dar de obicei se administrează 3 doze zilnice de 500 mg fiecare (între 250-1000 mg), mai ales pacienților care se prezintă cu tablou de GNRP cu deteriorare acută și severă a funcției renale însoțită de un procent ridicat de semilune sau leziuni vasculare în biopsia renală sau când există manifestări severe extrarenale precum afectare de sistem nervos central sau pulmonară.

Pentru a minimiza efectele unor doze cumulative mari de glucocorticoizi în trialurile recente este din ce în ce mai des utilizată puls-terapia i.v. cu glucocorticoizi urmată de o doză inițială per os de glucocorticoizi mai mică și o descreștere mai rapidă a acestora. (Rovin et al., 2019) Rezultate dintr-o analiză retrospectivă de propensiune a studiului Aस्प्रेва Lupus Management Study (ALMS) și studiului de fază 2-a Aurinia (Urinary Protein Reduction Active-Lupus with Voclosporin (Aura-LV) sugerează că doze mai mici de glucocorticoizi și de AAMF decât cele din trialul ALMS pot să ducă la ameliorarea siguranței pe termen lung, (Dall’Era et al., 2019) inclusiv în ceea ce privește limfoproliferările, cancerele cutanate și efectele secundare asociate corticoterapiei. Evitarea excesului de glucocorticoizi are la copii implicații în ceea ce privește creșterea, aspecte psihosociale și aderența la tratament. (Mina et al., 2012) Pe măsură ce se acumulează date privind eficacitatea și rolul cortico-economizator al medicațiilor imunosupresoare precum ciclofosfamida și MMF există o tendință de generală de reducere a dozelor de glucocorticoizi. (Tabel suplimentar S49 (Zeher et al., 2011; Tunncliffe and Palmer, 2018)). În Figura 90 sunt redată exemple de dozare inițială și de reducere a dozelor în tratamentul inițial al NL, pe baza datelor din literatură și trialurilor recente care au investigat eficacitatea și siguranța noilor agenți terapeutici. Ele ilustrează diferențele în ceea ce privește expunerea la glucocorticoizi dar este prematur să fie recomandat un regim anume având în vedere că nu există comparații directe între ele.

Abordare clinică 10.2.3.1.2: Ciclofosfamida i.v. ar trebui indicată ca terapie inițială NL clasa III sau IV pacienților care ar putea avea dificultăți să adere la un regim per os.

Ciclofosfamida poate fi dată per os sau i.v. în doza standard (așa numitul regim National Institute of Health modificat sau regim cu doze mari) sau în doze reduse (numit și regimul Euro-Lupus). Durata și dozele aferente acestor regimuri sunt redată în Figura 91.

Risc	Ciclofosfamidă i.v. (regim NIH modificat)	Ciclofosfamidă i.v. (regim Eurolupus)	Ciclofosfamidă p.o.
Ciclofosfamidă	0.5-1g/m ² /lună 6 luni	i.v. 500 mg/2 săptămâni x6	p.o. 1-1.5 mg/kg/zi 2-6 luni
Comentarii	Date de eficacitate pentru diferite rase și etnii	Date de eficacitate mai ales pentru pacienți caucazieni, câteva date pentru pacienți de descendență caraibienă/africană, hispanică, indiană sau alte țări asiatice	Date de eficacitate pentru diferite rase și etnii

Figura 91: Regimuri de dozaj a ciclofosfamidei în combinație cu glucocorticoizi ca tratament inițial pentru NL clasa III/IV. i.v. –intravenos, NL – nefrita lopică, max. – maximum, N.I.H. – National Institute of Health, SUA, p.o. – per oral.

Alegerea regimului folosit depinde de câțiva factori și poate fi individualizată:

- **Eficacitate:** Ciclofosfamida per os și în doză standard a fost utilizată în populații de diverse etnii și pentru toate gradele de severitate ale NL și s-au dovedit echivalente ca eficacitate. (Lewis et al., 1992; Mok et al., 2002; Yee, 2005; Austin et al., 2009; McKinley et al., 2009) Ciclofosfamida în doză redusă (regimul Eurolupus) s-a arătat echivalentă ca eficacitate cu regimul standard dar a fost testată preponderent la pacienți de rasă albă.^{88,89} Date recente sugerează ca regimul cu ciclofosfamidă în doze reduse este eficient și la Asiatici, Hispanici și pacienți de etnie neagră dar aceste studii nu au făcut comparații directe cu regimul cu doze standard i.v. (Tabel suplimentar 47 (Houssiau et al., 2002; Sabry et al., 2009; Mitwalli et al., 2011; ‘Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study’, 2014; Mehra et al., 2018; Tunncliffe and Palmer, 2018)).
- **Costuri:** Ciclofosfamida i.v. este mai scumpă decât cea per os și necesită un centru pentru infuzie și personal experimentat.
- **Comoditate:** Ciclofosfamida per os nu obligă pacientul la întreruperea activității profesionale sau familiale.
- **Toxicitate:** Toxicitatea ciclofosfamidei poate fi considerată imediată (de ex. fenomene gastrointestinale sau susceptibilitatea la infecții) sau tardivă (de ex. pierderea fertilității sau malignități viitoare).
- Doza standard de ciclofosfamidă i.v. s-a dovedit mai puțin toxică decât administrarea per os dar dozele și durata utilizării ciclofosfamidei în aceste studii au fost substanțial mai mari/lungi decât cele recomandate în mod curent azi (Tabel suplimentar suplimentar S⁵⁰ (Austin et al., 1986; Yee, 2005; Tunncliffe and Palmer, 2018)). Incidența toxicității vezicale pare de asemenea mai mică la utilizarea i.v. a ciclofosfamidei. Ciclofosfamida i.v. în doză redusă are toxicitatea imediată cea mai favorabilă dintre cele 3 regimuri de ciclofosfamidă.
- Riscul unei viitoare malignități este în relație cu expunerea totală din timpul vieții la ciclofosfamidă (>36 g), la fel este și cel de mielofibroză (> 80 g). Expunerea cumulată din timpul vieții împreună cu vârsta reprezintă un factor de risc semnificativ pentru insuficiență ovariană prematură (> 7.5-15 g/m² pentru pacienți pediatrici și 300 mg/kg pentru adulți).

Abordare clinică 10.2.3.1.3: Un regim inițial bazat pe AAMF este cel preferat pentru pacienții cu NL și cu risc mare de infertilitate, pacienți care au o doză moderată sau mare anterioară de expunere la ciclofosfamidă și pacienți asiatici, hispanici sau africani.

Trialurile de MMF pentru tratamentul inițial al NL au utilizat doze de 2-3 g/zi. Multiple studii au arătat că MMF are eficacitate pe termen scurt comparabilă cu ciclofosfamida utilizată i.v. sau per os în ceea ce privește inducerea răspunsului renal parțial sau complet (Tabel suplimentar S49 (Chan et al., 2000b; Ginzler et al., 2005; Ong et al., 2005; Appel et al., 2009; El-Shafey, Abdou and Shareef, 2010; Mendonca et al., 2017; Sedhain et al., 2018; Tunnicliffe and Palmer, 2018)). MMF are toxicitate gastrointestinală semnificativă și poate să nu fie tolerat la doze moderate sau mari. Pentru pacienții cu intoleranță la MMF se poate propune încercare de AMF enterosolubil în doze de 1440-2160 mg având în vedere toleranța sa digestivă mai bună. (Zeher et al., 2011)

Deși AAMF nu predisun la insuficiență gonadală sau la malignități la fel de frecvent ca ciclofosfamida, în trialul ALMS (doză țintă de 3 g) pacienții tratați cu MMF plus glucocorticoizi au prezentat o incidență similară a efectelor secundare cu pacienții tratați cu ciclofosfamida și glucocorticoizi.⁶⁹ În acest trial au survenit 9 decese în grupul MMF plus glucocorticoizi și 5 în grupul tratat cu ciclofosfamida plus glucocorticoizi. Șapte dintre cele 9 decese din grupul MMF au fost datorate infecțiilor iar 7 dintre cele 9 decese ale pacienților tratați cu MMF au survenit în Asia. Utilizarea concomitentă de glucocorticoizi în doză mare precum și expunerea la doze relativ mari de AMF au fost propuse ca factori contributivi pentru aceasta rată anormal de mare a efectelor adverse infecțioase din acest trial. În această privință, date pe pacienți transplantați renal au arătat că doze de 3 g/zi nu sunt însoțite de eficacitate mai mare decât doze de 2g/zi de MMF la pacienți non-africani însă sunt grevate de efecte secundare mai importante. (Ciancio, Miller and Gonwa, 2005). Astfel, analiza rasei sau etnicității unui pacient precum și locația geografică pot fi relevante în decizia dozei de AAMF prescrisă, ținând cont de diferențele dintre pacienți. Farmacologia AMF variază semnificativ între pacienți în contextul hipalbuminemiei și funcției renale alterate. Date din studii mici sugerează ca o arie de sub curba concentrație/timp de 3-4.5 mg/dl pentru AMF ar asigura doze adecvate în timpul terapiei inițiale însă rolul monitorizării dozelor terapeutice de medicament nu este certificat. (Neumann et al., 2008; Lertdumrongluk et al., 2010; Kittanamongkolchai et al., 2013; Alexander et al., 2014; Van Gelder, Berden and Berger, 2015)

MMF a fost testat cu succes în diverse grupuri etnice. O analiză mai amănunțită a eficacității MMF în diverse grupuri etnice a fost realizată într-o analiză post-hoc a datelor din studiul ALMS, cel mai mare trial de până acum care a comparat MMF cu ciclofosfamida i.v (Chan et al., 2000a; Appel et al., 2009). Analiza a arătat frecvență mai mare a răspunsului pentru MMF în comparație cu ciclofosfamida pentru pacienți Hispanici (60.9% versus 38.8%, p=0.011) și pacienți din America Latină (60.7% versus 32 %, p=0.003), în timp ce răspunsul la ciclofosfamida a fost numeric - dar nu statistic semnificativ - mai mare față de ciclofosfamida pentru pacienții de rasă neagră (53% versus 40% p=0.039). O rată de răspuns mai mare la MMF decât la ciclofosfamida la Hispanici a fost raportată și în alte studii de cohortă. (Mejia-Vilet et al., 2015) În schimb, rata de răspuns la ciclofosfamida a fost numeric - dar nu statistic semnificativ - mai mare la pacienți asiatici (63.9% versus 53.2% p=0.24). (Appel et al., 2009; Isenberg et al., 2010)

În mod tradițional ciclofosfamida a fost prima opțiune de tratament pentru NL proliferativă foarte severă. Analizând împreună datele din diferite trialuri clinice pacienți cu NL clasa III sau IV, prezența de semilune >15% din glomeruli și creatinina anormală la prezentare răspunsul a fost similar la ciclofosfamida și MMF. (Rovin et al., 2013) Cu toate acestea, datele arată de asemenea că tratamentul cu ciclofosfamida ar putea fi asociat cu un răspuns mai susținut și un prognostic pe termen lung mai favorabil decât MMF. (Dooley et al., 2011) În faza de menținere a trialului ALMS, pacienții tratați cu ciclofosfamida au avut un număr mai mic de recăderi, deși diferența nu a fost statistic semnificativă.

Abordare clinică 10.2.2.1.4: Terapia inițială cu un regim imunosupresor triplu care include un ICN (tacrolimus sau ciclosporină) împreună cu doză redusă de SAMF și glucocorticoizi este rezervat pacienților care nu tolerează doze standard de AAMF sau nu sunt eligibili pentru, sau nu doresc regimuri bazate pe ciclofosfamida.

Inhibitorii de calcineurină (ICN) sunt imunosupresoare puternice acționând prin inhibiția limfocitelor T și a eliberării de interleukină 2. Ele modulează de asemenea citoscheletul podocitar ducând la o reducere a proteinuriei în diferite patologii glomerulare. Utilizarea ICN în NL ar putea deci să fie asociată cu reducere mai eficientă și mai rapidă a proteinuriei.

Date din studii cu durată scurtă, cu o urmărire de 6-12 luni sugerează că un regim de glucocorticoizi în combinație cu ciclosporină sau tacrolimus, cu sau fără adăugarea de doze reduse de AAMF ca terapie inițială a NL are eficacitate comparabilă cu terapia cu glucocorticoizi plus ciclofosfamida. (Liu et al., 2015; Sakai et al., 2018; Yang et al., 2018) Până de curând, majoritatea acestor trialuri au fost conduse în Asia (vezi abordare clinică 10.2.3.1.5). Cel mai mare dintre acestea a fost condus în China și a utilizat combinații între o doză fixă, relativ redusă de tacrolimus (4 mg/zi cu nivele T0 de 5,2-2,5 ng/ml [6.4-4.8nmol/l]) cu doze mici de MMF (1g/zi) la pacienți cu o creatinină serică inițială sub 3 mg/dl (265mmol/l) a raportat obținerea mai precoce a răspunsului renal decât în grupul control care a fost tratat cu ciclofosfamida conform regimului NIH, cu o rată mai mare a răspunsului complet de 46% față de 26% la 24 săptămâni de tratament. (Liu et al., 2015) Extinderea perioadei de urmărire a relevat însă rate de răspuns similare în ambele grupuri în al 2-lea an de tratament. (Zhang et al., 2017) În mod similar, studii din Japonia au raportat o rată de răspuns complet de 80% la 6 luni cu terapia cu triplă imunosupresie cu glucocorticoizi, doza redusă de ciclofosfamida și tacrolimus. (Sakai et al., 2018)

Dovezile din cele câteva trialuri randomizate care au comparat tripla terapie cu ciclofosfamida sunt considerate de calitate redusă având în vedere limitările studiilor și dovezile indirecte (Tabel suplimentar S51 (Bao et al., 2008; Liu et al., 2015; Tunnicliffe and Palmer, 2018)). Ținând cont că aceste trialuri inițiale au inclus preponderent pacienți asiatici și unele dintre ele au exclus pacienți cu boală severă nu este încă clar dacă aceste date pot fi generalizate la toți pacienții cu NL (vezi de asemenea Abordarea practică 10.2.2.1.5)

De notat, în cel mai mare studiu din China numărul de infecții a fost mai mare la pacienții tratați cu triplă terapie decât la cei tratați cu ciclofosfamida, deși această diferență nu a atins semnificația statistică. Mai multe date sunt necesare și în ceea ce privește nefrototoxicitatea acută sau cronică la ICN și în ceea ce privește efectul acestora asupra controlului tensional precum și asupra duratei optime de tratament având în vedere că poate exista o exacerbare a proteinuriei după oprirea ICN. (Yang et al., 2018)

Abordare clinică 10.2.3.1.5. La pacienții cu RFG de minim 45 ml/min/1.73m², voclosporina poate fi adăugată la AAMF și glucocorticoizi ca terapie inițială pentru 1 an.

Voclosporina este un analog de ciclosporină cu un puternic efect inhibitor pe calcineurine. Voclosporina a dovedit non-ineferioritate față de tacrolimus pentru prevenția rejetului acut documentat bioptic în cadrul unui trial multicentric nesecretizat de faza 2b cu durata de 6 luni la recipienți de transplant renal cu risc redus de rejet. (Busque et al., 2011) Voclosporina a fost studiată pentru tratamentul NL clasa III, IV sau V

documentate biptic în trialul de fază 2-a Aurinia Urinary Protein Reduction Active Lupus With Voclosporin (AURA-LV) (Rovin et al., 2019) care a inclus 265 de pacienți și în cel de fază 3-a Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin (AURORA) (Caster et al., 2020; Brad H. Rovin et al., 2021) care a inclus 357 de pacienți. În ambele trialuri pacienții au fost de etnii variate. Voclosporina a fost comparată cu placebo și toți pacienții au primit glucocorticoizi și MMF (doza țintă 2 g/zi) ca terapie de fond. A fost utilizată o nouă schemă de dezescalare rapidă a tratamentului cu glucocorticoizi. Pacienții au primit 2 doze de metilprednisolon i.v. a câte 500 mg urmate de 20-25 mg prednison care a fost rapid redus la 2.5 mg până în săptămâna 16-a. Rezultatul primar al acestor trialuri a fost răspunsul renal (RR) definit ca $RPC \leq 0,5 \text{ mg/}$

mg, RFG_e $\geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ sau absența reducerii acesteia cu mai mult de 20% de la nivelul inițial și doza de prednison sub 10 mg la 8 săptămâni, înainte de evaluarea finală.

În AURA-LV, 33% dintre pacienții tratați cu voclosporină 23.7 mg de două ori pe zi, au atins un RR la 24 de săptămâni comparativ cu 19% dintre pacienții tratați cu placebo (OR, 2.32, $p < 0.05$). (Rovin et al., 2019) În mod similar, în studiul AURORA, 41% dintre pacienții tratați cu voclosporină au atins un RR la 52 de săptămâni, comparativ cu 23% dintre pacienții tratați cu placebo (OR, 2.65, $p < 0.001$). (Caster et al., 2020; Rovin et al., 2021) O analiză complexă a celor două studii a arătat că asocierea voclosporinei la terapia standard a determinat atingerea unui RR de 44% la 1 an, comparativ cu 23% dintre pacienții tratați placebo ($p < 0.0001$). (Rovin BH et al., 2020) Evenimentele adverse au fost similare între cele două loturi comparate.

Comparativ cu alți ICN, precum ciclosporina sau tacrolimusul, voclosporina prezintă o interacțiune farmacocinetică- farmacodinamică constantă datorită proprietății de legare a complexului voclosporină-ciclofilină de calcineurină reducându-se nivelul medicamentului și al metabolitului. Dovezile preliminare, bazate pe datele din studiile AURA-LV și AURORA, sugerează că s-ar putea să nu fie necesară monitorizarea nivelului terapeutic plasmatic.

Rezultatele acestor două studii au dus la aprobarea de către US FDA a voclosporinei pentru tratarea pacienților adulți cu NL din ianuarie 2021. De remarcat că Voclosporina nu este recomandată pacienților cu RFG_e $\leq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiu. De asemenea, voclosporina nu a fost studiată în asociere cu ciclofosfamida.

Rezultatele pozitive ale studiilor AURA-LV și AURORA coroborate cu studiile asiatice privind utilizarea tacrolimusului și ciclosporinei sugerează că un regim de tratament eficient pentru NL ar putea să fie reprezentat de tripla terapie imunosupresoare care cuprinde și un ICN. Un avantaj al utilizării unui regim bazat pe ICN este reprezentat de reducerea mai rapidă a proteinuriei. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe date privind eficacitatea și siguranța utilizării pe termen lung a ICN la pacienții cu NL.

Abordare clinică 10.2.3.1.6: Există un rol emergent al terapiilor biologice care activează împotriva limfocitelor B în tratamentul NL. Belimumabul poate să fie adăugat la terapia standard în NL activă. Rituximabul poate să fie luat în considerare la pacienții cu boală activă persistentă sau cu acutizări repetate.

Rezultatele studiilor clinice de fază 2 și 3 nu au demonstrat superioritatea agenților biologici care acționează împotriva limfocitelor B (rituximab, ocrelizumab), imunomodulatorilor (abatacept) sau anticorpilor monoclonali anti-interleukina-6 când au fost adăugați terapiei standard cu glucocorticoizi și MMF sau ciclofosfamidă. (Furie et al., 2014; Gunnarsson et al., 2007; Mysler et al., 2013; Rovin et al., 2012; Rovin BH et al., n.d.; Wofsy et al., 2012) Rezultatele negative sunt în contrast cu rapoartele unor serii de cazuri care au sugerat un răspuns favorabil atunci când pacienții cu răspuns suboptimal la terapia standard au fost tratați cu rituximab. (Karim et al., 2009; E. K. Li et al., 2009; Lu et al., 2009; Ramos-Casals et al., 2009) În mod interesant, pacienții tratați cu rituximab și abatacept în cadrul TRC-uri au prezentat o supresie mai eficientă a nivelului anticorpilor anti-acid dezoxiribonucleic dublu-catenar (anti-ADNc) și activării complementului, dar această eficacitate biologică nu a fost echivalentă cu indicatorii clinici convenționali ai răspunsului la tratament. (Furie et al., 2014; Rovin et al., 2012) Printre motivele pentru discrepanța aparentă dintre eficacitatea biologică și observațiile clinice precum și dintre rezultatele de la seria de cazuri și TRC, se numără populațiile diferite de pacienți studiați, obiectivele urmărite și durata relativ scurtă de observație în cadrul studiilor. Unele studii care au utilizat terapii biologice au raportat rezultate încurajatoare. De exemplu, un studiu pilot, prospectiv, multicentric, în care s-a evaluat dacă tratamentul cu rituximab duce la evitarea glucocorticoizilor, a inclus 50 pacienți cu NL activă (22 clasa V, 28 clasa III/IV \pm V) care au fost tratați cu rituximab 1g și metilprednisolon 500 mg în ziua 1 și ziua 15 și cu terapie de menținere cu MMF (doza maximă fiind de 1.5 g de 2 ori /zi, nivelul sanguin țintă al acidului micofenolic fiind de 1.2-1.4 ng/ml [3.7-7.5 $\mu\text{mol/l}$]), fără glucocorticoizi, iar până la 52 de săptămâni, 52% dintre pacienți au obținut remisiune completă și 34% au obținut remisiune parțială. (Condon et al., 2013)

Rezultatele negative din studiile clinice anterioare nu exclud un rol terapeutic al unora dintre acești agenți biologici pentru anumiți pacienți selectați, inclusiv la cei care care nu au răspuns la tratament sau la cei care nu tolerează terapia standard, sau atunci când se are în vedere evitarea glucocorticoizilor (Tabel suplimentar S56-S59 [ACCESS Trial Group, 2014; Furie et al., 2014; E. K. Li et al., 2009b; Mysler et al., 2013; Rovin et al., 2012; Tunniciuffe & Palmer, 2018] .(Condon et al., 2013)

Studiile clinice în curs continuă să investigheze rolul agenților biologici în tratamentul NL. Potrivit unui studiu recent de fază 2, la pacienții adulți cu NL proliferativă activă, tratați cu AAMF și glucocorticoizi, introducerea terapiei cu obinutuzumab a determinat o rată mai mare de răspuns renal complet după 76 de săptămâni (40% vs. 18%, $p = 0.007$) respectiv după 104 săptămâni, comparativ cu placebo (54% vs. 29%, $p = 0.005$). Rata evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a fost diferită între cele două grupuri. (Rovin BH et al., 2019.)

Un TRC de fază 3 privind administrarea de belimumab (10 mg/kg i.v. în zilele 1, 15 și 29, ulterior la fiecare 28 de zile până în săptămâna 100) în asociere cu terapia standard a dus la aprobarea belimumab pentru NL de către FDA din USA în decembrie 2020. (Furie et al., 2020) Acest studiu, Eficacitatea și Siguranța administrării Belimumab la pacienții cu nefrită lupică activă (BLISS-NL) a evaluat răspunsul renal primar de eficacitate (RRPE) la 2 ani de la asocierea belimumab sau placebo terapiei standard, care a fost fie MMF, fie regimul EuroLupus cu doze reduse de Ciclofosfamidă ales de investigatorul de la fața locului. RRPE a fost definit ca un raport $RPC < 0.7$, și RFG_e care nu scade cu mai mult de 20% față de nivelul bazal sau RFG_e de cel puțin 60 ml/min/1.73m², și absența utilizării terapiei de salvare în cazul lipsei de răspuns la tratament. În săptămâna 104, un număr semnificativ mai mare de pacienți care au fost tratați cu belimumab au obținut un RRPE comparativ cu numărul celor care au primit placebo (43% vs. 32%, OR=1.60, $p = 0.003$; Tabel suplimentar S60 (Furie et al., 2020) (Furie et al., 2014). Obiectivele secundare au inclus răspunsul renal complet și riscul de eveniment renal și deces. Rezultatele au fost în favoarea belimumab. Analiza subgrupurilor a arătat că, răspunsul general RRPE, a fost determinat de rezultatele din subgrupul mai mare (73.5%) de pacienți care au primit MMF drept terapie de fond. Tratamentul cu belimumab nu a fost asociat cu un număr excesiv de evenimente adverse.

Pe scurt, se acumulează date privind eficacitatea biologică și clinică a diverșilor agenți biologici. Cu toate că se așteaptă rezultate pe termen lung, rezultatele actuale ale diferiților agenți biologici au extins spectrul opțiunilor terapeutice și potențialele asocieri medicamentoase. Profilul de siguranță favorabil asociat cu unele dintre actualele produse biologice prezintă un avantaj distinct. Investigații ulterioare sunt necesare pentru a defini profilurile și caracteristicile pacienților care ar putea beneficia cel mai mult de pe urma tratamentului cu diverși agenți biologici.

Abordare clinică 10.2.3.1.7: Terapii, precum azatioprina și leflunomida în asociere cu glucocorticoizii pot să reprezinte o alternativă la terapia inițială pentru pacienții cu NL proliferativă în situații precum intoleranța, indisponibilitatea medicației, costuri excesive dar terapia alternativă poate să fie asociată cu o rată crescută de recădere și/sau incidență mai mare a toxicității medicamentoase.

Azatioprina administrată în asociere cu pulsuri de metilprednisolon determină beneficii renale pe termen scurt similare cu administrarea de prednison și ciclofosfamidă i.v. conform unui studiu în care au fost incluși 87 de pacienți din Olanda. În grupul tratat cu azatioprină și pulsuri de metilprednisolon s-a observat un număr mai crescut de infecții, o rată mai mare de recădere și o progresie mai accelerată a bolii renale cronice. Cu toate acestea, există persoane care nu pot să tolereze terapia cu AAMF, ciclofosfamidă sau ciclosporină sau aceste medicamente sunt indisponibile, prea costisitoare pentru anumite regiuni ale lumii sau sunt contraindicate, de exemplu la pacientele însărcinate.

Studii de scurtă durată, efectuate pe pacienți chinezi, în care s-au comparat efectele administrării de leflunomidă versus ciclofosfamidă i.v., ambele în asociere cu metilprednisolon, au raportat o rată de răspuns renală similară într-un procent de 70% după 6 luni de la inițierea terapiei. (Wang et al., 2008; M. Zhang et al., 2019)

Asocierea la terapia standard a plasmaferezei (Tabel suplimentar S53 (Clark et al., 1981; Doria A et al., 1994; Göçeroğlu et al., 2016; Lewis et al., 1992; Wallace et al., 1998), anticorpilor anti-interleukina 6 sirukumab, (Tabel suplimentar S54 (Göçeroğlu et al., 2016; Rovin et al., 2016) nu au adus beneficii suplimentare. Într-un studiu de fază 2, asocierea de laquinimod terapiei standard cu glucocorticoizi și MMF a determinat o rată de răspuns renal mai mare (62.5% comparativ cu 33.3% în grupul placebo) la pacienții cu NL activă (Tabel suplimentar S55 (Göçeroğlu et al., 2016; Jayne et al., 2013).

10.2.3.2. Terapia de menținere în nefrita lupică clasa III și clasa IV

Recomandăm ca după încheierea terapiei inițiale, pacienții să înceapă tratamentul cu AAMF drept terapie de menținere a remisiunii (1B).

Această recomandare atribuie o valoare mai mare datelor provenite din studii care au demonstrat că utilizarea, în doze reduse, de AAMF, scade riscul de recidivă al NL comparativ cu azatioprina sau absența tratamentului iar efectele sunt comparabile tratamentului cu ciclofosfamidă dar cu efecte adverse mult mai reduse. Recomandarea atribuie o valoare mai mică riscului de efecte adverse asociate terapiei pe termen lung prin comparație cu absența tratamentului (Figura 92).

Informații cheie

Raportul risc-beneficiu. Tratamentul imunosupresiv de inducere a remisiunii este administrat pe o perioadă de 3-6 luni, în funcție de regimul ales. (Secțiunea 10.2.3.1) La sfârșitul terapiei inițiale, doar aproximativ 10% până la 40% dintre pacienți obțin un răspuns complet conform parametrilor clinici (Houssiau et al., 2002; Liu et al., 2015; Rovin et al., 2019; Zickert et al., 2014) și aproximativ 20% obțin un răspuns histologic complet, definit ca un indice de activitate zero la repetarea biopsiei. (Malvar et al., 2017) De asemenea NL recidivează frecvent iar recidivele contribuie la afectarea suplimentară a rinichiului și progresia către insuficiență renală. Tratamentul continuu este necesar pentru consolidarea răspunsului inițial într-un răspuns complet și susținut și prevenirea reparației bolii. După terapia inițială, imunosupresia continuă este desemnată ca fiind terapie de întreținere. Evoluția tratamentului curent de menținere a remisiunii pentru NL proliferativă reprezintă un exemplu a modului în care se urmărește obținerea unui echilibru între preservarea funcției renale și efectele toxice ale terapiei imunosupresive pe termen lung.

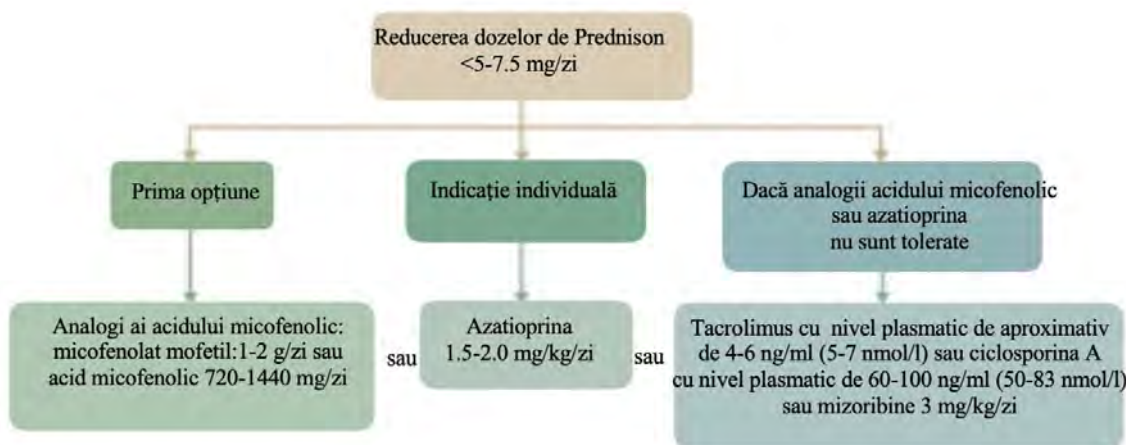


Figura 92: Terapia de menținere pentru NL Clasa III și Clasa IV. Nivelele terapeutice pentru ICN se bazează pe datele din literatură. După cunoștința Grupului de lucru KDIGO nivelele terapeutice pentru bolile glomerulare nu sunt cunoscute. Majoritatea clinicienilor determină aceste nivele pentru testarea aderenței pacienților și evitarea toxicității ICN. În prezent, cea mai rezonabilă doză este titrare individuală pentru obținerea efectului dorit asupra proteinuriei, echilibrarea dozelor în funcție de nivelul creatininei serice, reducerea dozei dacă creatinina serică crește fără să se plafoneze la un anumit nivel sau crește cu peste 30% peste nivelul bazal. Dacă nivelul creatininei serice nu scade după reducerea dozelor atunci administrarea de ICN trebuie întreruptă.

După ce a devenit evident că adăugarea unui agent citotoxic la terapia cu glucocorticoizi în terapia inițială, de inducere a remisiunii, a îmbunătățit supraviețuirea pe termen lung a funcției renale, pacienții au fost tratați p.o. sau conform studiilor ulterioare cu ciclofosfamidă i.v. timp de luni sau ani. (Boumpas et al., 1992) Aceasta a dus la expunerea crescută la ciclofosfamidă de-a lungul vieții și la toxicitate. (Chiu Mok et al., 1998; Radis et al., 1995) Un studiu raportat în 2004 a comparat administrarea trimestrială i.v. de ciclofosfamidă versus terapia orală cu MMF sau azatioprină pentru terapie de menținere a NL, iar rezultatele au arătat nu numai o reducere semnificativă a reacțiilor adverse în grupul celor tratați cu MMF sau azatioprină dar și îmbunătățirea funcției renale și a rezultatelor pacienților comparativ cu grupul tratat cu ciclofosfamidă. (Contreras et al., 2004b) Aceasta a dus la scăderea utilizării trimestriale a ciclofosfamidei ca terapie de menținere. Rezultate favorabile, pe termen lung, cu regim imunosupresor secvențial, au fost publicate și de alții (T. M. Chan et al., 2005a; Y. E. Chen et al., 2008) și împreună au contribuit la instituirea tratamentului imunosupresiv în doze mari pentru tratamentul inițial al NL proliferative, urmată de imunosupresie prelungită dar doze mai reduse pentru a reduce efectele adverse. Astfel se asigură controlul proceselor patogenetice mediate imun, astfel încât răspunsul post terapie inițială să fie consolidat, prevenindu-se reapariția bolii și deteriorarea funcției renale și a altor organe.

Utilizarea MMF și azatioprinei ca terapie de menținere a fost comparată în două mari trialuri (Tabel suplimentar S61 (Appel et al., 2009; Contreras et al., 2004; Houssiau, D’Cruz, et al., 2010; Kabbalo et al., 2016; Tunnicliffe & Palmer, 2018; Dooley et al., 2011; Houssiau, Vasconcelos, et al., 2010) Faza de menținere a ALMS a arătat într-o cohortă de 227 de pacienți cu NL, diferiți din punct de vedere etnic, că după trei ani de urmărire, eșecul tratamentului definit prin deces, boală renală cronică stadiu final, reapariția NL susținută prin dublarea nivelului plasmatic al creatininei serice sau necesitatea terapiei de salvare a fost observată la 16% din pacienții tratați cu MMF și la 32% din pacienții tratați cu azatioprină (p=0.003). Reapariția NL a fost observată la 12.9% din pacienții tratați cu MMF și la 23.4 % din pacienții tratați cu azatioprină. Prin contrast, în studiul Micofenolat Mofetil Versus Azatioprina drept terapie de Menținere a Nefritei Lupice (MAINTAIN), trial randomizat care a inclus 105 pacienți predominant de rasă albă, în care s-a comparat administrarea de MMF sau azatioprină în asociere cu doze mici de glucocorticoizi versus regimul cu ciclofosfamidă în doze reduse, nu a evidențiat diferențe privind timpul apariției recăderii renale între cele două grupuri, cu o rată cumulativă de recădere renală de aproximativ 20% după 36 luni. (Houssiau, Vasconcelos, et al., 2010) O mare proporție de pacienți din grupul celor tratați cu azatioprină au prezentat reacții adverse care au determinat oprirea terapiei în studiul ALMS (39.6% vs.25.2%) și o incidență mai mare a citopeniei în grupul tratat cu azatioprină în trialul MAINTAIN. Astfel, în majoritatea cazurilor de NL, MMF (AAMF) reprezintă medicamentul de menținere de elecție.

Un trial randomizat a comparat tratamentul de menținere cu triplă terapie care a inclus doze mici de MMF, tacrolimus în doze reduse și glucocorticoizi în doze mici (regimul “multitarget”) cu azatioprina la responderii unui regim inițial de 6 luni de tip “multitarget” sau ciclofosfamidă i.v. în doze standard iar rezultatele au arătat eficacitate similară în prevenirea puseelor de activitate în cele 2 loturi și o incidență mai mare a reacțiilor adverse în grupul tratat cu azatioprină. (H. Zhang et al., 2017) Cu toate acestea, durata de urmărire de 18 luni a fost relativ scurtă, fiind necesare studii suplimentare pentru validarea acestor date. De asemenea, deși rata de răspuns a fost semnificativ mai mare în grupul “multitarget” după 6 luni de la terapia inițială, rata de răspuns cumulativ a fost similară între cele două grupuri în timpul celui de-al doilea an de tratament, crescând la aproximativ 90% la sfârșitul celor 24 de luni de tratament. Alți cercetători au raportat rezultate relativ favorabile cu diverse scheme de tratament de menținere care au cuprins terapie imunosupresoare în regim “multitarget” cuprinzând glucocorticoizi și AAMF în asociere cu ciclosporină. (Aragon et al., 2016; Kasitanon et al., 2018) sau tacrolimus. (Choi et al., 2018)

Pe baza acestor rezultate, Grupul de lucru a concluzionat că beneficiile terapiei de menținere depășesc cu mult potențialele efecte adverse, iar AAMF sunt medicamentele preferate recomandate ca terapie de menținere (Abordare clinică 10.2.3.2.1).

Calitatea dovezilor. Un singur TRC al tratamentului cu ciclofosfamidă standard - durata lungă (18 luni) care cuprinde atât tratamentul inițial, cât și tratamentul de menținere, cu durata scurtă (6 luni), cu ciclofosfamidă ca terapie inițială urmată de tratament de menținere cu diverse scheme de imunosupresoare. Din cauza limitărilor studiului și a impreciziei sale (doar un studiu și IC foarte largi care indică beneficii și reacții adverse apreciabile), calitatea dovezilor pentru acest studiu este foarte scăzută (Tabel Suplimentar S62) (Boumpas et al., 1992).

În mod similar, doar un TRC (n=39) a comparat azatioprina cu administrarea trimestrială de pulsuri ciclofosfamidă ca terapie de menținere, ceea ce indică o calitate foarte scăzută a dovezilor din cauza limitărilor studiului și a impreciziei foarte ridicate (doar un singur studiu și IC-uri largi) (Tabel Suplimentar S63) (Contreras et al., 2004).

Studiul ALMS a comparat azatioprina cu MMF ca terapie de menținere la pacienții cu NL proliferativă arătând o rată crescută a criteriului evaluat definit ca “eșecul tratamentului” și a efectelor adverse (de exemplu, leucopenie) în grupul pacienților care au primit azatioprină. (Dooley et al., 2011) În ciuda dimensiunii mari a eșantionului și a faptului că a fost un trial randomizat, calitatea dovezilor este moderată din cauza impreciziei (puține evenimente) sau a limitărilor studiului (secretizare neclară).

Datele privind utilizarea ciclosporinei sau mizoribinei ca tratament de menținere sunt, în general, de calitate scăzută (Abordare clinică 10.2.3.2.4) (Karasawa et al., 2018; D. Y. H. Yap et al., 2014b; Yumura et al., 2005; Závada et al., 2014).

Valori și preferințe. În opinia grupului de lucru, majoritatea pacienților bine informați, care au urmat o terapie imunosupresoare agresivă pentru controlul NL, ar alege terapia de menținere pentru a se atinge remisiunea completă dacă aceasta nu a fost încă obținută, și în toate cazurile pentru a se evita recidivele bolii care necesită reinstaurarea terapiei imunosupresoare în doze mari. În opinia grupului de lucru eficacitatea mai bună a AAMF cu profilul său de tolerabilitate în general favorabil, în comparație cu azatioprina, atestă că majoritatea pacienților bine informați ar alege AAMF ca primă intenție. Cu toate acestea, pacienții care au prezentat reacții adverse severe pe parcursul tratamentului cu AAMF sau pacientele care doresc să rămână însărcinate pot să aleagă azatioprina (sau un ICN) în locul AAMF, la fel și pacienții pentru care AAMF nu sunt accesibili sau disponibili.

Utilizarea resurselor și costurile. În general, este rezonabil să se presupună că costul personal și al societății rezultat din neutilizarea terapiei de menținere și al riscului de recidivă după terapia inițială este mai mare decât costul medicației utilizate în terapia de menținere. În comparație cu terapia inițială, costurile cu facilitățile necesare terapiei de menținere sunt mai reduse având în vedere că se administrează oral dar, în afara costurilor directe ale medicației, implicațiile asupra resurselor rezultă din monitorizarea prin analize de laborator a activității bolii și imunosupresiei și gestionarea complicațiilor legate de tratament. Deși costul cu AAMF este semnificativ mai mare comparativ cu azatioprina există puține analize cost-eficiență ale tratamentului de menținere pentru NL.(Nee et al., 2015) De asemenea, accesul la anumite medicamente poate să fie limitat în anumite regiuni, iar acest aspect poate influența alegerea. Monitorizarea nivelului plasmatic este necesar pentru tratamentul cu ICN dar nu și în cazul tratamentului cu azatioprină sau AAMF, iar acest lucru are implicații pentru disponibilitate și accesibilitate.

Observații pentru implementare. Pe lângă disponibilitatea și costurile cu AAMF, principalul considerent pentru implementarea tratamentului de menținere îl reprezintă siguranța pe parcursul sarcinii. Deși este recomandabil să se evite o sarcină până nu se obține un control al NL și al LES pentru o perioadă mai lungă de timp, ceea ce ar permite trecerea pe un regim de tratament cu efecte adverse reduse, deciziile legate de o eventuală sarcină sunt complexe, iar terapia de menținere trebuie individualizată (Secțiune 10.3.2.). AAMF este contraindicat în timpul sarcinii și trebuie întrerupt cu mult timp înainte de a concepe. În schimb, azatioprina în doze mici și ICN pot să fie utilizați pe parcursul sarcinii.

Motivare

Utilizarea tratamentului imunosupresor combinat de menținere în NL clasa III/IV pentru a consolida răspunsul la tratamentul inițial și pentru prevenirea recăderilor bolii este susținută de dovezi de calitate cel puțin moderată. Există date mai puternice, din studii clinice care au inclus pacienți de diferite rase și etnii, care susțin superioritatea administrării AAMF față de azatioprină ca tratament de menținere.

Abordare clinică 10.2.3.2.1: Azatioprina este o alternativă la AAMF după finalizarea terapiei inițiale la pacienții care nu tolerează AAMF, care nu au acces la AAMF sau care iau în considerare o sarcină.

Așa cum s-a discutat în Recomandarea 10.2.3.2.1, comparația directă între azatioprină și AAMF, ca tratament de menținere în NL, ambele în asociere cu doze mici de glucocorticoizi, se bazează în principal pe datele din studiile ALMS și MAINTAIN.(Dooley et al., 2011; Furie et al., 2014) Deși rezultatele celui din urmă nu au arătat nici o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește timpul până la declanșarea bolii sau rezultatele clinice pe termen lung la pacienții caucazieni, datele din ALMS, bazate pe un eșantion mare, din diferite țări cu origini diferite, au demonstrat o eficacitate superioară a AAMF față de azatioprină, iar în ambele studii, azatioprina a fost asociată cu mai multe efecte adverse precum leucopenia și nivele anormale ale enzimelor hepatice. Cu toate acestea azatioprina este mult mai ieftină comparativ cu AAMF, aspect care poate limita accesul la AAMF în multe țări. În astfel de circumstanțe, sau la pacienții care nu tolerează AAMF din cauza reacțiilor adverse, azatioprina în asociere cu doze mici de glucocorticoizi reprezintă un tratament de menținere eficient. Date observaționale dintr-un studiu de cohortă, efectuat pe populație chineză, au arătat că la pacienții care au primit AAMF ca tratament inițial, rata de reparație a bolii a crescut atunci când durata totală a AAMF a fost mai mică de 2 ani (T.-M. Chan et al., 2005; D. Y. H. Yap et al., 2013), iar terapia de menținere cu AAMF a fost asociată cu o rată mai mică de reparație a bolii.(D. Y. H. Yap et al., 2017) Chiar dacă, datele privind siguranța și eficacitatea, susțin AAMF ca terapie de menținere, azatioprina este o alternativă acceptabilă, mai ales în fazele tardive ale tratamentului.

Abordare clinică 10.2.3.2.2: Glucocorticoizii trebuie să fie reduși până la doza cea mai mică posibilă pe perioada terapiei de menținere, cu excepția situațiilor în care indicația de tratament este pentru manifestările extrarenale din LES; întreruperea glucocorticoizilor poate să fie luată în considerare dacă pacienții prezintă un răspuns clinic renal susținut pentru mai mult de 12 luni.

Expunerea prelungită la glucocorticoizi este asociată cu dezvoltarea de leziuni de organ continue și semnificative și morbiditate.(Ruiz-Arruzo et al., 2018; Zeher et al., 2011) La sfârșitul fazei inițiale de tratament, scopul este ca majoritatea pacienților să primească o doză zilnică redusă de prednison (sau echivalentă) care este ≤ 7.5 mg și de preferință, cât mai puțin posibil. Regimul de diminuare și durata terapiei de menținere a glucocorticoizilor variază considerabil în rândul clinicienilor și sunt în mare parte bazate pe opinii, considerații individualizate privind riscul pacientului de a dezvolta recăderea bolii și balanța risc-beneficiu al dozei curente de medicamente imunosupresoare. Un studiu controlat dechis recent (Evaluation of the Discontinuation of Maintenance Corticosteroid Treatment in Quiescent Systemic Lupus [Studiul CORTICOLUP]) a evaluat continuarea prednisonului 5 mg pe zi comparativ cu întreruperea tratamentului la 124 pacienți multietnici, cu LES stabil și inactiv (istoric de NL în 34% și respectiv, 41%).(Mathian et al., 2020) Rezultatele au arătat o creștere semnificativă a ratei de apariție a puseelor acute în decursul a 52 săptămâni de urmărire la pacienții care au întrerupt tratamentul cu prednison (risc de 0.2 în grupul care a continuat Prednison 5 mg pe zi, $p=0.002$) și 45 din 63 pacienți din grupul de întrerupere a tratamentului a rămas fără glucocorticoizi. Întreruperea administrării glucocorticoizilor la pacienții cu boală inactivă, stabilă poate fi luată în considerare, dar ar trebui să fie întreprinsă cu atenție și sub monitorizare continuă pentru reparația bolii. S-a încercat evitarea glucocorticoizilor în terapia de menținere prin utilizarea rituximabului, dar dovezile care să susțină această abordare rămân limitate la o singură cohortă.(Condon et al., 2013)

Abordare clinică 10.2.3.2.3. Doza de MMF la inițierea terapiei de întreținere este 750-1000 mg de două ori pe zi, și pentru AMMF doza este de aproximativ 540-720 mg de două ori pe zi.

Dozele sugerate se bazează în mare parte pe datele din studiul ALMS și MAINTAIN.(Angeli et al., 2006; Dooley et al., 2011) După cum s-a menționat mai sus, Grupul de Lucru recomandă menținerea acestor doze până la obținerea unui răspuns complet și apoi reducerea treptată (Figura 93). Din cauza diferențelor farmacogenetice, nivelul de expunere la AAMF variază considerabil în rândul pacienților care primesc aceeași doză de AAMF. Deși nu există date suficiente până în prezent pentru a oferi recomandări privind monitorizarea nivelului terapeutic, măsurarea expunerii la AAMF poate fi utilă la pacienții cu răspuns nesatisfăcător la tratament sau care prezintă toxicitate medicamentoasă. Există date preliminare care asociază puseele de boală cu o expunere scăzută la AAMF, dar o expunere optimă la medicamente presupune determinarea nivelului de medicament în diferite faze ale managementului clinic.(D. Y. H. Yap et al., 2019)

Abordare clinică 10.2.3.2.4: Dacă AAMF și azatioprina nu pot să fie utilizate pentru terapia de întreținere, ICN sau mizoribina trebuie să fie luate în considerare.

Experiența la pacienții japonezi a sugerat că o doză mică de tacrolimus de 3 mg/zi a fost sigură și eficientă atunci când a fost administrat ca terapie de menținere pe termen lung împreună cu doze mici de glucocorticoizi.(Karasawa et al., 2018; H. Tanaka et al., 2013) Într-un studiu

efectuat pe 70 de pacienți chinezi care au obținut remisiune după terapia inițială cu glucocorticoizi și ciclofosfamidă i.v., sau tacrolimus, terapia de menținere cu tacrolimus (nivel sanguin minim țintă de 4-6 ng/ml[5-7,4nmol/l]) a fost comparată cu azatioprina 2 mg/kg/zi, ambele în asociere cu prednison 10 mg/zi. Pe parcursul a 6 luni de urmărire, recidiva renală a apărut la 2 dintre pacienți tratați cu azatioprină și la nici unul din grupul tratat cu tacrolimus (Figura 93).(W. Chen et al., 2012)

Adăugarea de tacrolimus sau ciclosporină la tratamentul de menținere a fost raportată în serii de cazuri ca fiind eficientă în reducerea proteinuriei la pacienții cu reducere nesatisfăcătoare a proteinuriei după terapia inițială cu glucocorticoizi și MMF, în special la pacienții care prezentau caracteristici de NM în biopsiile renale inițiale.(Cortes-Hernandez et al., 2010; Kasitanon et al., 2018; Tse et al., 2007; Uchino A et al., 2010; D. Y. H. Yap et al., 2014) Este însă necesară precauție când se ia în considerare introducerea de ICN cu scopul de a reduce proteinuria. Este de dorit să existe o dovadă histologică a leziunii podocitelor, astfel încât ICN să fie eficiente. De asemenea, este prudent să se evite imunosupresia excesivă și nefrotoxicitatea cronică a ICN mai ales la pacienții cu BCR. Deși majoritatea studiilor au fost realizate la pacienți de origine asiatică, este rezonabil să se ia în considerare un ICN pentru terapia de menținere la orice pacienți care nu pot fi tratați cu AAMF sau azatioprină. ICN pot să fie utilizați în siguranță în timpul sarcinii (Figura 93).

Experiența cu mizoribina ca terapie de menținere la pacienții cu NL este în mare parte limitată la pacienții japonezi. (Sugiyama S., 1996; Yumura et al., 2005) Rezultate dintr-un studiu de supraveghere, post comercializare, care a inclus 559 de pacienți tratați cu mizoribină au arătat că aproape toți primeau glucocorticoizi, iar 43.8 % primeau tacrolimus ca tratament concomitent. În general, 63.3% dintre pacienții au obținut o remisiune completă sau parțială și doar 3.6% dintre pacienți au prezentat reacții adverse severe la medicament pe parcursul a 2 ani de terapie, iar autorii au concluzionat că mizoribina a fost sigură și eficientă (Figura 93).(Takeuchi et al., 2018)

Abordare clinică 10.2.3.2.5: Durata totală a imunosupresiei inițiale plus terapia de menținere pentru NL proliferativă nu trebuie să fie <36 luni.

Durata optimă a terapiei de menținere la pacienții cu NL proliferativă nu este cunoscută. În cazul în care se întrerupe prea devreme tratamentul, pacienții pot recidiva chiar și după ce au avut un răspuns bun la tratament. Menținerea prelungită crește expunerea la imunosupresie și este posibil să nu ofere suficiente beneficii pe termen lung pentru a compensa riscul de toxicitate. Grupul de lucru recomandă ca durata totală a imunosupresiei (terapia inițială plus cea de menținere) pentru pacienții cu NL proliferativă care au obținut un răspuns renal complet și nu au manifestări renale să fie ≥ 36 luni, luând în considerare următoarele dovezi:

La pacienții chinezi care au primit MMF ca terapie inițială, întreruperea tratamentului cu MMF mai devreme de 2 ani, a fost asociată cu un risc crescut de reapariție a bolii.(T.-M. Chan et al., 2005; D. Y. H. Yap et al., 2013)

În timpul celui de-al treilea sau al patrulea an de terapie de menținere cu MMF, puseele de activitate renală au fost asociate cu un nivel plasmatic scăzut al AAMF la 12 ore de la administrare, în timp ce pacienții cu un nivel de aproximativ 2 mg/L au rămas în remisiune.(D. Y. H. Yap et al., 2020)

Menținere Imunosupresie- regime	Doze reduse de glucocorticoizi și				
	Analogi ai acidului micofenolic	AZA	ICN	Mizoribine	Analogi ai acidului micofenolic sau ICN
Comentarii	Tratamentul preferat-bazat pe evidențe de înaltă calitate Rată scăzută de acutizări comparativ cu regime alternative precum azatioprina	Administrare sigură în sarcină Cost redus al medicației	Tacrolimus sau Ciclosporină Sigure în sarcină	Date obținute din studii pe pacienți Japonezi	Date obținute de la populația chineză și japoneză Sunt necesare date privind administrarea pe termen lung a triplei terapii

Figura 93: Regime de imunosupresie de menținere pentru pacienții cu NL. AZA, azatioprina; ICN, inhibitori de calcineurină; NL, nefrită lupică

- Datele din faza de menținere a ALMS au raportat o incidență relativ ridicată a eșecului tratamentului (16%-32%) și puseelor de activitate renală (13%-23%) în ciuda a 36 luni de imunosupresie și menținere cu doze mici de glucocorticoizi și MMF sau azatioprină. (Dooley et al., 2011)
- Într-o cohortă italiană, imunosupresia a fost diminuată la pacienții care au fost în remisiune completă timp de >12 luni, iar 27% au recidivat. Unul dintre factorii de predicție a succesului întreruperii tratamentului a fost o durată mai lungă (mediana fiind de 4 ani) a tratamentului imunosupresor anterior.(Moroni G et al., 2013)
- În ciuda a ≥ 36 luni de imunosupresie și ≥ 12 luni de răspuns clinic renal complet și susținut, 28%-50% din pacienți continuă să prezinte activitate inflamatorie la repetarea biopsiei renale.(De Rosa et al., 2018b; Malvar et al., 2020; Parikh et al., 2015) Pacienții

cu activitate histologică persistentă au un risc crescut de acutizare NL după întreruperea terapiei de menținere comparativ cu pacienții care nu au activitate inflamatorie reziduală la nivel renal.(De Rosa et al., 2018b; Malvar et al., 2020)

- Pacienții care au obținut o remisiune parțială tind să fie lăsați sub terapie de menținere pe termen nelimitat. Studiile bioptice la acești pacienți au arătat rezoluția activității histologice dar pacienții sunt clinic în remisiune parțială din cauza proteinuriei reziduale. La acești pacienți, proteinuria poate reflecta afectarea renală cronică, spre deosebire de o boală activă iar imunosupresia poate să fie întreruptă în absența unei inflamații renale continue.

Pe scurt, chiar dacă nu se știe durata optimă pentru imunosupresia de menținere pentru NL proliferativă, majoritatea pacienților vor avea nevoie de ≥ 3 ani de terapie. Răspunsul clinic nu se corelează complet cu activitatea inflamatorie de la nivel renal. Repetarea biopsiei renale ar putea fi luată în considerare pentru a lua o decizie privind continuarea sau întreruperea terapiei de menținere.

10.2.4 Nefrita lupică clasa V

Abordare clinică 10.2.4.1: O abordare pentru managementul pacienților cu NL clasa V este sugerată în [Figura 94](#).

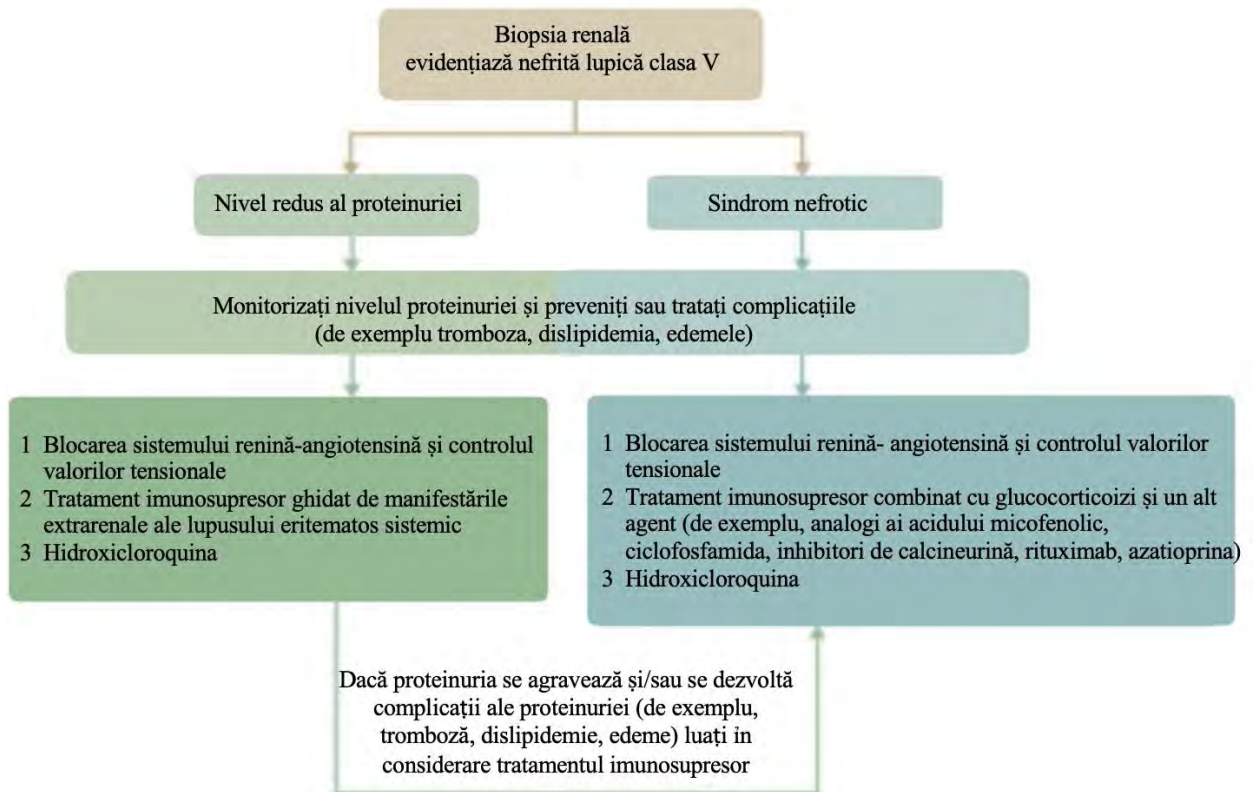


Figura 94: Managementul pacienților cu nefrită lupică clasa V pură. NL, nefrită lupică.

NL clasa V reprezintă 5-10% din totalul cazurilor de NL. Datele referitoare la managementul clinic se bazează pe foarte puține TRC cu eșantioane de mici dimensiuni, pe analiza datelor cumulate din trialuri și pe studii observaționale. Tratamentul pacienților cu NL clasa V și proteinurie de rang nefrotic este justificat deoarece 10-30% dintre pacienții cu NL clasa V și proteinurie nefrotică evoluează spre insuficiență renală pe parcursul urmăririi, proteinuria severă nu remite spontan, așa cum se poate întâmpla în cazul NM primare, și proteinuria severă crește morbiditatea cardiovasculară și predisune la un risc trombotic crescut.(Appel et al., 1987; Mercadal, 2002; C. Mok et al., 2009; C. C. Mok, 2009)

Un mic TRC a demonstrat că remisiunea a fost semnificativ mai probabilă la pacienții tratați cu prednison și ciclofosfamidă (60%) sau prednison și ciclosporină (84%) decât cu regimul bazat doar pe prednison (27%) dar ciclofosfamida a menținut remisiunea mai mult timp (fără recidive în decurs de un an) decât tratamentul cu ciclosporină (0 % au recidivat în decurs de un an de la oprirea tratamentului cu ciclosporină). (Austin et al., 2009) Date din două studii au arătat că prednisonul în asociere cu ciclofosfamida sau MMF au avut o eficacitate similară

în reducerea proteinuriei după 6 luni de tratament.(Radhakrishnan et al., 2010) Alte studii cu un număr relativ mic de pacienți au raportat eficacitatea glucocorticoizilor în asociere cu azatioprina,(Mejia-Vilet et al., 2016; C. C. Mok et al., 2009) ciclofosfamida orală,(Mathian et al., 2020)(T. M. Chan et al., 1999) ciclofosfamida i.v.,(Austin et al., 2009; Cramer et al., 2007) MMF,(Borba et al., 2006; Cramer et al., 2007; Kasitanon et al., 2006; Mejia-Vilet et al., 2016; C. C. Mok et al., 2013, 2016) ciclosporina,(Austin et al., 2009; W. Chen et al., 2011; X. Li et al., 2012; C. C. Mok et al., 2016; Szeto et al., 2008; Tse et al., 2007; D. Y. Yap et al., 2012) rituximabul (Chavarot et al., 2017; Condon et al., 2013) cu rate de răspuns de 40-60%. Tacrolimusul a fost raportat ca fiind eficient atunci când a fost administrat în asociere cu glucocorticoizi ca terapie inițială la pacienții cu NL clasa V și sindrom nefrotic sau atunci când a fost administrat ca terapie suplimentară la pacienții cu NL mixtă de clasa V și clasa III/IV al căror răspuns a fost considerat suboptimal după tratamentul inițial cu prednisolon și MMF.(D. Y. H. Yap et al., 2014)but long-term data are lacking. This study examined the long-term outcomes and tolerability of TAC for the treatment of LN. Methods. We retrospectively reviewed 29 LN patients who received TAC treatment for 46.9 months (S.D. 37.9 În studiul de fază 3 cu voclosporină (AURORA) 14% dintre pacienți au avut NL clasa V. Există o lipsă de date certe în ceea ce privește managementul NL de clasa V, în special la pacienții care prezintă sindrom nefrotic. Datele raportate până la momentul actual susțin administrarea de glucocorticoizi în asociere cu AAMEF, ciclosporină sau ciclofosfamidă pe termen scurt. În plus față de metodele generale cu efect antiproteinuric (administrare de blocanți ai sistemului renină-angiotensină, controlul optim al valorilor tensionale), MMF este o alegere de primă intenție pentru tratamentul pacienților cu NL clasa V și proteinurie de rang nefrotic. Dacă este inefficient, sugerăm ciclofosfamida timp de 6 luni, scopul fiind de a induce o remisiune pe termen lung, dar se poate încerca și ciclosporina pe termen lung sau rituximabul dacă pacientul a avut anterior o expunere prelungită la ciclofosfamidă sau este reticent în ceea ce privește această terapie din cauza toxicității asociate. Trebuie avute în vedere măsuri adecvate de prevenire a trombozei venoase profunde la pacienții a căror proteinurie persistă în ciuda tratamentului (capitolul 1).

10.2.4.1 Evaluarea răspunsului la tratament în NL. Abordare clinică 10.2.4.4.1.1: Definițiile răspunsului la tratament în NL sunt redată în Figura 95.

Criteria	Definiție
Răspuns complet*	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea proteinuriei <0.5g/g (50 mg/mmol) măsurată ca și RPC din urina / 24 h • Stabilizarea sau îmbunătățirea funcției renale (\pm10-15% față de nivelul bazal) • În 6-12 luni de la inițiere terapie, dar poate să fie necesar mai mult de 12 luni
Răspuns parțial	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea proteinuriei cu cel puțin 50% și sub 3g/g (300 mg/mmol) măsurat ca și RPC din urina pe 24 h; • Stabilizare sau îmbunătățire funcție renală(\pm10-15% față de nivelul bazal); • În 6-12 luni de la inițierea terapiei
Răspuns renal absent	<ul style="list-style-type: none"> • Imposibilitatea de obținere răspuns parțial sau complet după 6-12 luni de la inițierea terapiei

Figura 95: Definiții comune utilizate pentru definirea răspunsului la tratament în NL. *Pentru copii <18 ani răspunsul complet este definit ca proteinurie <0.5 g/1.73 m²/zi bazat pe colecția/24 h. NL, nefrită lupică; RPC, raport proteinurie/creatininurie.

Toate criteriile de răspuns utilizate în prezent în studiile clinice de NL presupun ameliorarea proteinuriei și stabilizarea sau ameliorarea funcției renale. Mai multe studii observaționale sugerează că prezervarea renală este considerabil mai importantă la pacienții care răspund la tratament.(T. M. Chan et al., 2005b; Dall’Era et al., 2015; Houssiau et al., 2004; Korbet et al., 2000; Korbet & Lewis, 2013) Cu toate acestea nu există criterii universal acceptate pentru aprecierea răspunsului la tratament, ceea ce face dificilă compararea diferitelor studii clinice.

Definițiile din Figura 95 sunt utilizate în mod obișnuit, funcția renală “de bază” referindu-se la nivelul care precede apariția bolii, aceasta nu este cunoscută în cazul pacienților fără antecedente medicale. Conform datelor obținute din 2 studii europene de amploare privind NL răspunsul renal favorabil a fost prezis prin atingerea unui nivel al proteinuriei de 0.7-0.8 g/zi după 12 luni de tratament, concluzie care a fost susținută și de alte rapoarte.(Dall’Era et al., 2015; Tamirou et al., 2015, 2016; Ugolini-Lopes et al., 2017) În acest sens, au fost utilizate ca obiective răspunsul renal în săptămâna 104 sau săptămâna 52 în studii clinice recente precum studiul de fază 3 BLISS-NL.(Furie et al., 2020)

O altă problemă este lipsa de consens cu privire la momentul potrivit al evaluării răspunsului la tratament. Din motive logistice și economice, în studiile clinice mari evaluarea răspunsului se face la 6-12 luni de tratament, dar ameliorarea valorilor proteinuriei și a RFGe este continuă în timp iar modul de răspuns variază considerabil în funcție de pacienți. De asemenea există diferențe marcate în funcție de nivelul funcției renale în momentul descoperirii bolii. Prin urmare, timpul necesar pentru a atinge valorile țintă stabilite pentru proteinuria și RFGe, fie absolute, fie în raport cu valorile inițiale, variază considerabil în funcție de pacienți. (Appel et al., 2009; T. M. Chan et al., 2000, 2005b; Ioannidis et al., 2000; McKinley et al., 2009; Touma et al., 2014; Tse et al., 2007)

În afara unui cadru formal de studiu clinic, grupul de lucru sugerează că, dacă pacienții se ameliorează, este rezonabil să se acorde o perioadă de 18-24 luni pentru obținerea unui răspuns complet, dacă se constată o îmbunătățire continuă. Un potențial instrument de predicție a

evoluției funcției renale a rezultat dintr-o analiză post hoc a studiului de amploare ALMS. Această analiză a sugerat că rezultatele favorabile privind funcția renală sunt prezise prin normalizarea nivelelor de complement și reducerea cu 25% a proteinuriei după 8 săptămâni de tratament. (Dall'Era et al., 2011) LES este o boală sistemică iar afectarea renală nu trebuie evaluată în mod izolat de alte manifestări clinice. Mulți alți parametrii clinici nu au fost evaluați în detaliu în studiile clinice, dar sunt relevanți la nivel individual, precum activitatea sistemică a LES (de exemplu scorul SLEDAI), controlul tensiunii arteriale, remiterea edemelor, sedimentul urinar, îmbunătățirea albuminei și hemoglobinei serice precum și parametrii serologici, inclusiv anticorpii anti ANDdc și complementul seric. Dacă serologia pentru lupus este anormală, este rezonabil să se aștepte o îmbunătățire sub tratamentul specific, chiar dacă o mare parte din pacienți rămân cu pozitivitate anti ANDdc și cu nivele scăzute ale complementului seric în ciuda evoluției favorabile din punct de vedere al proteinuriei. Manifestările extrarenale din cadrul bolii sistemice necesită continuarea sau schimbarea terapiei chiar dacă există un răspuns renal favorabil. În cele din urmă, la momentul actual evaluarea răspunsului la tratament se bazează pe elemente clinice. Date rezultate din studii sugerează persistența activității boli la nivel renal contrar evoluției favorabile a proteinuriei și GFRc. (Alvarado et al., 2014; De Rosa et al., 2018; Malvar et al., 2020) Repetarea biopsiei renale poate să fie utilă în confirmarea răspunsului renal, în special înaintea unor decizii majore legate de tratament precum întreruperea tratamentului imunosupresor. (Malvar et al., 2017)

10.2.4.2 Managementul lipsei de răspuns la tratament (sau răspuns nesatisfăcător la tratament)

Abordare practică 10.2.4.2.1: Un algoritm de abordare al pacienților a căror răspuns la tratament este considerat nesatisfăcător este redat în Figura 96.

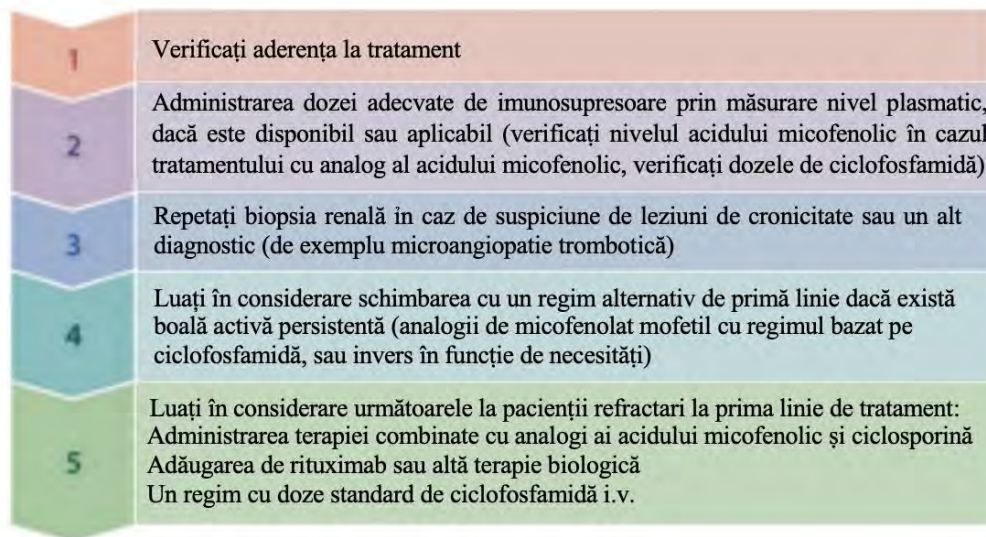


Figura 96: Managementul pacienților cu răspuns nesatisfăcător la terapia inițială pentru NL activă. i.v., intravenos; NL, nefrită lupică.

Stabilirea faptului că răspunsul la tratament este nesatisfăcător este dificilă pentru că nu există date evidente care să permită compararea cu răspunsul individual și este necesar un echilibru între perioada necesară unui pacient pentru obținerea răspunsului și probabilitatea degradării funcției renale. Cu toate acestea, se așteaptă ca pacienții să prezinte îmbunătățiri în timp după tratament. Deci, absența îmbunătățirii sau agravarea după 3-4 săptămâni de tratament justifică evaluarea potențialelor cauze de non-răspuns și intervenția timpurie, în timp ce pacienții care prezintă răspuns la tratament pot să fie monitorizați și investigați dacă după 3-4 luni de tratament răspunsul este suboptimal sau sub nivelul așteptărilor. Pentru aprecierea răspunsului la tratament se recomandă o perioadă de 2 luni, perioadă sugerată pe baza analizei post-hoc a datelor din studiul ALMS, dar este nevoie ca deteriorarea funcției renale să fie apreciată la nivel individual pe baza criteriilor de severitate și rapiditatea deteriorării funcției renale.

Rolul neaderenței în răspunsul nesatisfăcător la tratament trebuie subliniat. Prevalența nonaderenței la pacienții cu LES poate să fie $\geq 60\%$. (Bruce et al., 2000; Marengo et al., 2012; Petri et al., 1991) Schimbarea modului de administrare al ciclofosfamidei de la forma orală la administrarea i.v. trebuie să fie luată în considerare atunci când se suspectează nonaderența.

Calitatea dovezilor privind managementul NL "refractare" la terapia inițială standard este influențată de variabilitatea criteriilor prin care se evaluează răspunsul la tratament, diferențele dintre modificările histologice renale și parametrii clinici, efectul terapiei anterioare și de impactul altor factori decât activitatea bolii asupra parametrilor evaluați precum proteinuria și funcția renală. Datele privind managementul bolii refractare provin, în mare parte din studii de cohortă observaționale, necontrolate, cu criterii de includere variate și eşantioane de dimensiuni relativ mici.

Rolul schimbării diferitelor scheme de tratament nu este foarte bine documentat. Într-un studiu american care a comparat administrarea de MMF cu ciclofosfamidă i.v., pacienții care nu au răspuns la tratament, definit ca o îmbunătățire cu $\geq 30\%$, după 12 săptămâni de terapie au

fost schimbată pe schema de tratament alternativă.(Ginzler et al., 2005) Un alt studiu a raportat eficiența administrării de MMF în cazurile refractare sau la pacienții care au prezentat recădere după tratamentul cu ciclofosfamidă.(Rivera et al., 2014) Cu toate acestea, nu a fost posibilă excluderea unui efect al tratamentului anterior. Lipsesc dovezile incontestabile privind eficacitatea schimbării schemelor terapeutice.

Dovezile care susțin utilizarea rituximabului pentru NL refractară provin din studii observaționale care au raportat rate de răspuns de 50%-80%(Bang et al., 2012; Contis et al., 2016; Díaz-Lagares et al., 2012; Garcia-Carrasco et al., 2010; Gunnarsson et al., 2007; Iaccarino et al., 2015; Iwata et al., 2018; Koike et al., 2009; Kotagiri et al., 2016; Melander et al., 2009; Y. Tanaka et al., 2016; Vigna-Perez et al., 2006; Weidenbusch et al., 2013; D. Y. H. Yap et al., 2017) iar o metaanaliză a 31 de studii cu 1112 pacienți au arătat rate de răspuns complete și parțiale de 46% și respectiv 32%, după adăugarea rituximabului.(Alshaiqi et al., 2018) Rolul altor agenți biologici cu eficacitate demonstrată, în studii clinice recente, precum obinutuzumabul sau belimumabul, necesită investigații suplimentare.

În mod similar, datele din cohortele observaționale au sugerat eficacitatea ciclosporinei, în asociere cu glucocorticoizi și/sau MMF, la pacienții cu NL refractară sau recidivantă.(Choi et al., 2018; Fei et al., 2013; Jesus et al., 2018; Kasitanon et al., 2018; C. Mok et al., 2013; Ogawa et al., 2010; Sheikholeslami et al., 2018)

10.2.4.3 Tratamentul nefritei lupice recidivante

Recidivele NL sunt frecvente iar reapariția afectării renale (nefritei lupice) este un factor predictiv important al supraviețuirii renale reduse pe termen lung.(Arriens et al., 2017; Moroni et al., 2007; Mosca et al., 2002; Parikh et al., 2014) Au fost raportate rate de recidivă ale NL de 10%-50%, iar recidivele apar în timp.(Morris et al., 2013) Eșecul în obținerea unei remisii complete crește riscul de recidivă ulterioară.(T. M. Chan et al., 2005b; Hanaoka et al., 2018; Illei et al., 2001) S-au constatat rate de recidivă de 39% și de 64% la pacienții care au obținut o remisiune completă, respectiv o remisiune parțială, iar timpul până la recidivă după un răspuns complet a fost de 36 luni, comparativ cu 18 luni după un răspuns parțial.(Illei et al., 2001) În mod similar, a fost raportat un risc de 6.2 ori mai mare pentru recidivă la pacienții chinezi care nu au obținut o remisiune completă după terapia inițială.(T. M. Chan et al., 2005)

Abordare clinică 10.2.4.3.1: După obținerea unei remisii complete sau parțiale, recidiva NL trebuie tratată cu aceeași terapie inițială utilizată pentru obținerea răspunsului inițial sau cu o terapie alternativă recomandată de primă linie.

Nu există date care să abordeze doar tratamentul recidivei NL. Cu toate acestea este în general acceptat faptul că nu există nici o diferență majoră între managementul unei recidive de NL și cel al unei NL de novo, active, iar măsurile de tratament sunt aceleași ca și cele prezentate mai sus. Date preliminare dintr-un recent studiu transcriptomic al biopsiilor renale seriate a evidențiat o diferență în ceea ce privește expresia intrarenală a genelor inflamatorii la pacienții cu NL de novo comparativ cu cei cu recidiva NL.(Mejia-Vilet et al., 2019) Toate studiile clinice de NL care testează terapiile inițiale, de inducție includ ambele tipuri de pacienți. Deși aceste considerente stau la baza abordării clinice 10.2.4.3.1, există câteva recomandări în alegerea unei strategii:

1. Dacă pacienții au fost tratați cu ciclofosfamidă anterior, este important să se calculeze doza cumulativă de expunere pe parcursul vieții. Insuficiența ovariană a fost asociată cu vârsta (și rezerva ovocitară) și doza cumulativă, cu amenoree susținută care apare într-un procent de până la 50% din femeile cu vârstă de peste 32 ani cu o expunere cumulată de 8 g/m² (Ioannidis et al., 2002; Katsifis & Tzioufas, 2004). Probabilitatea de apariție a unei afecțiuni maligne crește după o expunere totală de 36 g, astfel încât, dacă un pacient se apropie de acest nivel, se recomandă să se evite administrarea de ciclofosfamidă.
2. În cazul în care NL recidivează în timpul sarcinii, opțiunile de tratament sunt mai limitate. Acestea sunt discutate în secțiunea 10.3.2.3.
3. Trebuie să se ia în considerare preferința pacientei și/sau toleranța la regimul de tratament inițial. De asemenea, în alegerea tratamentului trebuie să se țină cont și de aderența pacientului la tratament.
4. Stabilirea caracterului activ al bolii, deoarece proteinuria poate să fie secundară unei afectări renale cronice.

Ultima recomandare este de o importanță majoră. Aceleași criterii clinice utilizate pentru diagnosticul NL de novo sunt folosite și pentru definirea reapariției NL, în absența unei biopsii renale. La modul concret, se consideră în general că există afectare renală atunci când proteinuria crește peste un anumit nivel, cu sau fără sediment urinar activ, sau prezența insuficienței renale. În absența evaluării histologice, este dificil de stabilit dacă proteinuria este un marker de leziune inflamatorie activă la nivel renal sau reflectă progresia leziunilor cronice survenite în timpul episoadelor precedente de NL activă, deoarece există adesea discordanță între manifestările clinice și modificările histologice.(Malvar et al., 2017b; Zickert et al., 2014) Ritmul și amploarea modificării proteinuriei pot ajuta în cazul creșterilor rapide, iar modificările mari reflectă adesea boala activă. Serologia LES (de exemplu nivelul complementului, ac anti ADN-dc) poate susține un diagnostic de recidivă dacă există posibilitatea de evaluarea în dinamică, ținându-se cont de trendul evolutiv. O evaluare care pune în evidență schimbarea de la normal la anormal este mai utilă decât data serologice constant normale sau anormale. Având în vedere riscurile imunosupresiei, dacă diagnosticul de recidivă rămâne incert se consideră oportună repetarea biopsiei renale pentru evaluarea activității bolii versus leziuni cronice și stabilirea conduitei terapeutice.(Parikh et al., 2015) În loc să se aștepte până la acutizarea NL înainte de tratament, unii autori au evaluat rolul tratamentului preemptiv în prevenția puseelor de NL. Un studiu efectuat în Olanda a comparat "tratamentul precoce" instituit la 16 pacienți cu tratamentul convențional a 23 pacienți la care nivelul ac anti ADNdc a crescut cu 25%.(Bootsma et al., 1995) Doza de prednison a fost crescută cu 30 mg/zi în grupul cu "tratament precoce" fiind redus progresiv, pe parcursul a 18 săptămâni, la doza inițială. După o perioadă de urmărire medie de sub 2 ani de zile, în grupul cu tratament precoce s-au înregistrat 2 recăderi majore (12.5 %, ambele cazuri cu recădere NL) comparativ cu grupul cu tratament convențional unde s-au înregistrat 20 de recăderi (87%), din care 7 majore, unul singur fiind cu afectare renală. Un trial prospectiv efectuat în SUA pe 41 de pacienți care au prezentat creșterea anticorpilor antiADNdc și C3 a comparat răspunsul la terapia cu prednison (30 mg/zi, cu scăderea dozelor pe parcursul a 4 săptămâni) versus placebo. Pe parcursul unei urmăriri scurte (90 de zile)

nici un pacient din grupul tratat cu prednison nu a prezentat nici un puseu de activitate sever, dar s-au înregistrat 6 pusee de activitate în grupul placebo, din care 3 au fost legate de afectarea renală.(Tseng et al., 2006) Un studiu retrospectiv publicat recent la pacienții chinezi cu NL a sugerat că o creștere moderată a dozei de tratament imunosupresor este eficientă în prevenirea puseelor de activitate renale și non-renale, fără efecte adverse excesive legate de tratament.(D. Y. H. Yap et al., 2019) Toate aceste date sugerează că puseele de NL pot să fie prevenite, cel puțin pentru unii pacienți, dar sunt necesare TRC cu un număr mare de pacienți și efectuate pe perioade lungi de timp înainte ca această abordare să fie aprobată.

10.3 Situații speciale

10.3.1 Nefrita lupică și microangiopatia trombotică

Abordare clinică 10.3.1.1: Pacienții cu NL și microangiopatie trombotică (MAT) trebuie să fie abordați în funcție de etiologia MAT, precum se evaluează în Figura 97(Bendapudi et al., 2017)⁸⁶⁴.

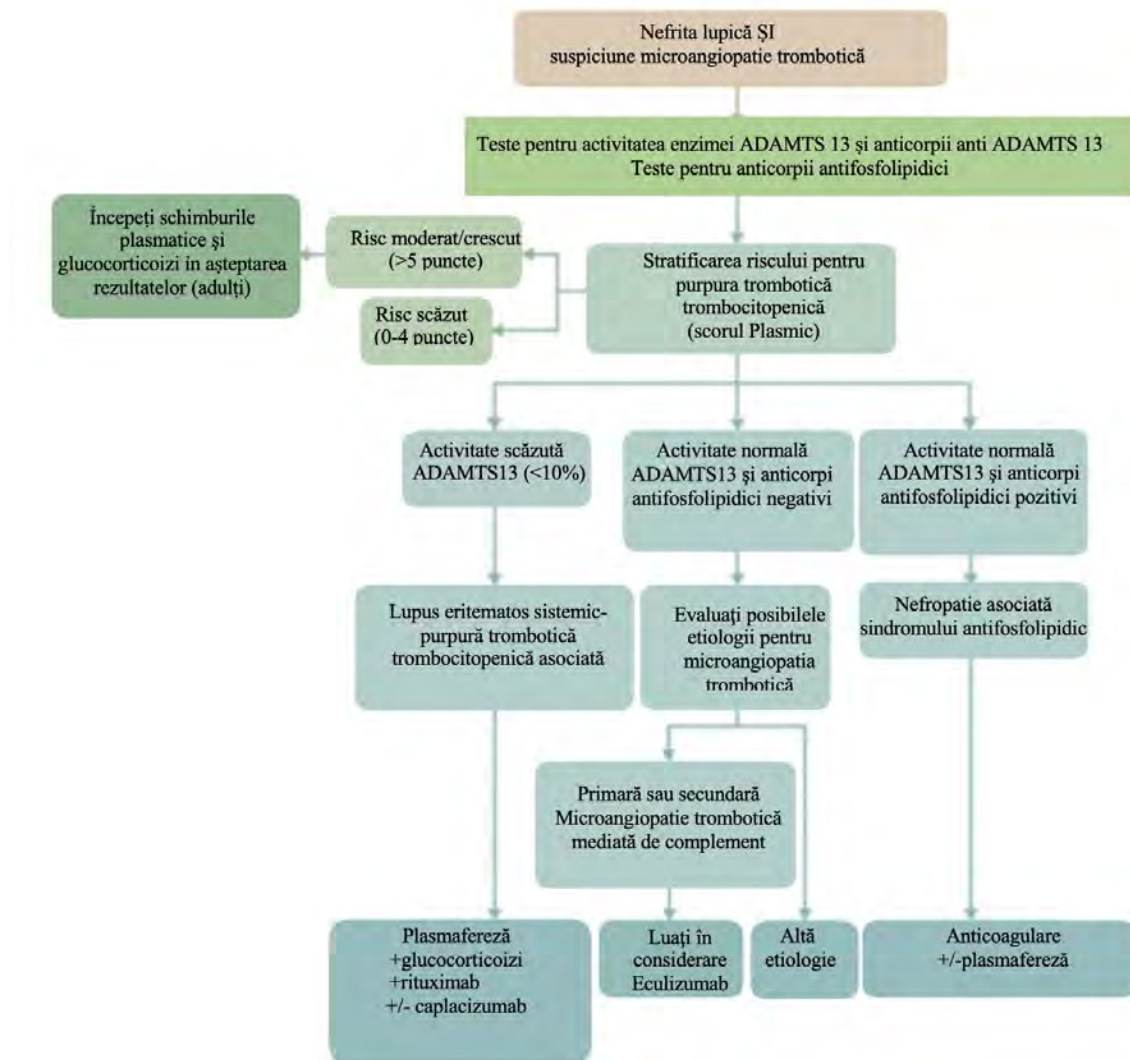


Figura 97. Managementul pacienților cu NL și MAT. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivarea și validarea externă a scorului Plasmic pentru evaluarea rapidă a adulților cu microangiopatie trombotică: studiu de cohortă. *Lancet Haematol.* 2017;4: e157–e164.(Morris et al., 2013) ADAMTS13, metaloproteinază și disintegrină cu domeniul specific trombospondina 1, al 13-lea membru al familiei ADAMTS; PLASMIC, număr trombocite, hemoliză, absența cancerului activ, absența transplantului de celule stem sau organe solide, MCV, INR, Creatinină.

MAT este o descriere patologică a leziunilor endoteliale vasculare care pot să se dezvolte secundar unor variate etiologii.(George & Nester, 2014) Cele mai frecvente cauze de MAT relevante pentru pacienții cu NL sunt purpura trombotică trombocitopenică (PTT), sindromul antifosfolipidic (SAP) și MAT mediate de complement. Cu toate acestea, pacienții cu lupus pot să dezvolte MAT secundar sindromului hemolitic uremic datorat toxinei-Shiga, infecțiilor, medicamentelor sau tumorilor maligne.(Ahmed et al., 2002; Brocklebank et al., 2018) Prognosticul bun al MAT din LES este determinat de diagnosticul precoce și instituirea promptă a terapiei. Atunci când este posibil, este de preferat ca managementul pacienților cu NL și MAT, să fie efectuat în colaborare cu un hematolog cu experiență. Cu toate acestea, unele

dintre testele serologice și genetice necesare pentru un diagnostic specific, precum activitatea ADAMTS13 sau prezența anticorpilor anti ADAMTS13 în cazul în care suspiciunea este de PTT, anticorpii antifosfolipidici sau testele privind anomalii la nivelul complementului, pot să nu fie disponibile și, chiar și atunci când sunt disponibile, deseori necesită un timp considerabil până la finalizare (Figura 97). În cazul în care se suspectează PTT, se poate lua în considerare utilizarea scorului PLASMIC, (Bendapudi et al., 2017) iar dacă scorul definește un risc intermediar spre ridicat de PTT, trebuie să se înceapă plasmafereza și terapia cu glucocorticoizi la adulți în așteptarea rezultatelor investigațiilor. La copii, PTT este mai puțin frecventă, iar schimburile plasmatice se asociază cu morbiditate considerabilă. (Johnson et al., 2014) astfel încât este acceptabil să se amâne schimburile plasmatice de 24-48 ore până când rezultatul ADAMTS13 este disponibil pentru a confirma că procedura este indicată. (Loirat et al., 2016)

MAT datorată PTT asociată LES. Diagnosticul de PTT este rezervat în principal pacienților cu MAT și activitate ADAMTS13 scăzută ($\leq 10\%$). (George & Nester, 2014; Scully et al., 2012) Tratamentul PTT confirmate în LES este extrapolat din cel al PTT dobândite și include plasmafereza. (Rock et al., 1991; von Baeyer, 2002) doze mari de glucocorticoizi, (Allford et al., 2003; Bell et al., 1991) rituximab, (Froissart et al., 2012; Scully et al., 2007, 2011; Westwood et al., 2017)⁸⁷⁴⁻⁸⁷⁷ și/sau caplacizumab (inhibitor al factorului von Willebrand; figura 97). (Peyvandi et al., 2016; Scully et al., 2019)

MAT datorată SAF. Anticorpii antifosfolipidici sunt prezenți la aproximativ 30% din pacienții cu LES și pot să fie asociați cu tromboză venoasă și/ sau arterială macro- sau microvasculară, trombocitopenie, prognostic nefavorabil al sarcinii și anomalii neurologice. Afectarea renală este o complicație frecventă a SAF, prezentându-se sub formă de tromboză sau stenoză de arteră renală, TVR sau leziuni ale microvascularizației renale, cunoscută sub numele de nefropatie asociată SAF. (Tektonidou, 2018) Există puține date privind managementul nefropatiei asociate SAF. Într-un studiu retrospectiv pe 97 de pacienți cu MAT cu afectare renală, 62.9 % au avut rezultat pozitiv pentru anticorpi anti fosfolipidici, 38,1 % pentru anticoagulant lupic și 13.4% aveau SAF. (Sciascia et al., 2019) Ratele de răspuns complet sau parțial au fost de 38,1% și, respectiv, 22,6%, după 12 luni de tratament imunosupresor. Treizeci și șapte dintre cei 61 de pacienți care au fost pozitivi pentru anticorpi anti fosfolipidici au primit, de asemenea, terapie anticoagulantă, iar pacienții anticoagulați, au prezentat o rată de răspuns complet mai mare (59.5% față de 30.8%) iar rata de răspuns parțial a fost de 18.9% și, respectiv 26.9% la pacienții care au primit sau nu terapie anticoagulantă. Prin urmare, este rezonabil să se trateze nefropatia asociată SAF cu anticoagulare pe termen lung cu warfarină. Anticoagulatele orale directe nu sunt recomandate, deoarece ele sunt inferioare warfarinei în prevenirea evenimentelor trombotice la această categorie de pacienți. (Dufrost et al., 2018; Pengo et al., 2018) SAF catastrofal se caracterizează prin tromboze, adesea cu debut rapid, care afectează mai multe organe, și este asociat cu mortalitate ridicată. Tratamentul include atât anticoagulare orală cât și doze mari de glucocorticoizi. (Kazzaz et al., 2016) Plasmafereza este adesea utilizată în SAF catastrofal (Schwartz et al., 2016) și a fost asociată cu o mai bună supraviețuire a pacienților în studiile retrospective. (Bucciarelli et al., 2006) Există rapoarte recente anecdotice privind potențiala eficacitate a rituximabului în SAF catastrofal. (Diószegi et al., 2018; Rymarz & Niemczyk, 2018) S-a demonstrat că activarea complementului este implicată în patogeniza leziunilor tisulare induse de anticorpii antifosfolipidici și există dovezi emergente privind eficacitatea eculizumabului în tratamentul SAF catastrofal. (Guillot et al., 2018; Ruffatti et al., 2019; Tinti et al., 2019)

MAT mediate de complement și sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa). Multe cazuri de MAT cu afectare renală și cu activitatea enzimei ADAMTS13 > 10% și anticorpi antifosfolipidici negativi corespund unei MAT mediate de complement, iar acești pacienți ar trebui în mod ideal, să fie evaluați pentru detectarea anomalii complementului atunci când acestea sunt disponibile. (Angioi et al., 2016; Goodship et al., 2017) SHUa este o formă foarte rară și severă de MAT cauzată de dereglarea căii alternative a complementului din cauza unor defecte funcționale genetice sau dobândite în proteinele reglatoare ale complementului, ceea ce conduce la o producție excesivă a complexului de atac membranar C5b-C9, declanșând leziuni ale celulelor endoteliale care afectează predominant vascularizația renală la nivelul arteriolelor și arterelor interlobulare. MAT mediata de complement în NL nu răspunde bine la plasmafereză sau la imunosupresia cu glucocorticoizi și ciclofosfamidă, și poate să fie cel mai bine tratată cu un inhibitor al complementului, cum ar fi eculizumabul, deși doza optimă și durata tratamentului rămân controversate. (Legendre et al., 2013; Licht et al., 2015; Wijnsma et al., 2019) Datele limitate de la acest moment evidențiază o rată de răspuns ridicată cu rezoluția MAT la 68% dintre pacienții cu SHUa secundar. (Cavero et al., 2017) Datele de la 31 de pacienți adulți (26 pacienți tratați cu plasmafereză și 5 rezistenți la plasmafereză și tratați cu eculizumab) au arătat recuperare renală completă la 4 din 5 pacienți tratați cu eculizumab. (Cao et al., 2018) Eficacitatea tratamentului cu eculizumab a fost, de asemenea, raportată la un pacient cu lupus și deleția heterozigotă în gena factorului H al complementului CFHR1-CFHR3 care s-a prezentat cu MAT iar o analiză a 20 de pacienți a arătat o rată de recuperare renală de 85% la pacienții cu LES și/sau SAP după tratamentul cu eculizumab. (de Holanda et al., 2017) Un raport recent a 9 pacienți cu MAT asociată cu LES și/sau SAF a arătat că funcția renală s-a îmbunătățit cu 25 % la jumătate dintre pacienți după 4 săptămâni de tratament cu eculizumab, iar 2 din 3 pacienți au întrerupt dializa. (Kello et al., 2019) Un alt raport recent bazat pe evaluarea a 11 pacienți cu MAT și NL a arătat mutații ale proteinei reglatoare a complementului la 6 dintre pacienți și răspuns la tratamentul cu eculizumab la 10 pacienți. (Ruffatti et al., 2019)

Înainte de apariția eculizumabului, plasmafereza și/sau infuzia de plasmă era singurul tratament pentru SHUa, cu eficacitate la mai puțin de jumătate dintre pacienți și cu beneficii reduse la pacienții cu mutații ale proteinei cofactorului membranar. (Bell et al., 1991; Caprioli et al., 2006; Loirat et al., 1988) Deoarece studiile privind anomalii complementului necesită adesea o perioadă mai mare de timp, inițierea plasmaferezei este justificată în timpul perioadei de așteptare sau dacă accesul la eculizumab este limitat. Raționamentul și obiectivele infuziei de plasmă și ale schimburilor plasmatice includ înlocuirea reglatorilor de complement circulanți absenți sau mutați, precum CHF, și eliminarea anticorpilor direcționați împotriva proteinelor reglatoare ale complementului sau a factorilor mutați care joacă un rol decisiv în activarea aberantă a complementului. În absența eculizumabului, eficacitatea plasmaferezei și a infuziei de plasma variază, iar durata tratamentului depinde de răspunsul la acesta. (Ariceta et al., 2009; Reid et al., 2013; S. Kaplan et al., 2014; Sengul Samanci et al., 2015) Datele obținute de la 31 de pacienți adulți (6 tratați cu plasmafereză și 5 rezistenți la terapia cu plasma și tratați cu eculizumab) au arătat recuperarea funcției renale la aproximativ 40% din pacienții la care s-au efectuat schimburi plasmatice. (Cao et al., 2018)

10.3.2 Sarcina la pacientele cu nefrită lupică

Abordare clinică 10.3.2.1: Pacientele cu NL active trebuie consiliate să evite sarcina în timp ce boala este activă sau atunci când este în curs de desfășurare tratament cu medicamente potențial teratogene și timp de ≥ 6 luni după ce NL devine inactivă.

Abordare clinică 10.3.2.2: Pentru reducerea riscului de complicații în timpul sarcinii, hidroxiclороquina trebuie continuată pe parcursul sarcinii, și aspirina în doze mici trebuie inițiată înainte de săptămâna 16 de sarcină.

Abordare clinică 10.3.2.3: Doar glucocorticoizii, hidroxiclороquina, azatioprina și ICN sunt considerate tratamente imunosupresoare sigure în timpul sarcinii.

Evenimentele negative în evoluția sarcinii, precum preeclampsia, nașterea prematură sau pierderea fătului, sunt mai frecvente la pacientele cu NL activă.(Buyon et al., 2017; Clowse et al., 2008) Medicamentele utilizate în mod obișnuit pentru terapia de inducere și de menținere a NL, în special ciclofosfamidă și AAMF, sunt toxice pentru făt, sau respectiv, teratogene. Prin urmare, o discuție despre metodele de contracepție trebuie să fie purtată înainte de inițierea tratamentului. Din cauza riscului crescut de coagulare (tromboze) la pacienții cu LES și anticorpi antifosfolipidici, utilizarea contraceptivelor care conțin estrogeni trebuie evitată sau redusă la minim. Unele organizații au propus o listă de verificare a factorilor de risc pentru a stratifica, consilia și planifica sarcina la pacientele cu LES.(Andreoli et al., 2017)

Hidroxiclороquina este considerată sigură în sarcină și poate reduce rata nașterilor premature și a retardului de creștere intrauterin, în timp ce întreruperea administrării a fost asociată cu activarea NL, astfel încât aceasta trebuie continuată când o pacientă cu NL rămâne însărcinată. (Kroese et al., 2017; Leroux et al., 2015; Ruiz-Irastorza et al., 2010) Aspirina în doze mici (≤ 100 mg/zi) poate reduce, de asemenea, riscul de preeclampsie și retard de creștere intrauterină și trebuie inițiat la momentul concepției sau atunci când sarcina este descoperită.(Meher et al., 2017; Xu et al., 2015) Incidența reactivării NL în timpul sarcinii a fost raportată ca fiind de 11-28%, fiind mai mare dacă pacientele au nivele scăzute ale complementului sau titruri crescute de anticorpi anti ADNdc.(Buyon et al., 2017) NL activă în timpul sarcinii poate să fie tratată cu glucocorticoizii în asociere cu azatioprina și/sau un ICN, cu toate că în primul trimestru de sarcină, utilizarea glucocorticoizilor se asociază cu un risc crescut de diabet gestațional și defecte de boltă palatină. În cazul pacienților aflați sub tratament de menținere, dacă sunt tratați cu azatioprină, acesta poate să fie continuat, dar dacă sunt sub AAMF, acesta trebuie întrerupt sau schimbat cu azatioprină.

10.3.3 Tratamentul nefritei lupice la copii

Abordare practică 10.3.3.1: Tratați pacienții pediatrici cu NL folosind regimuri de imunosupresie similare cu cele utilizate la adulți, dar luați în considerare aspectele relevante pentru această populație precum ajustarea dozei, creșterea, fertilitatea și factorii psihosociali, atunci când elaborați planul de tratament.

Aproximativ 20 % din LES este diagnosticat înainte de 18 ani iar aspectele genetice sunt mult mai frecvente în LES cu debut în copilărie. (Remmers et al., 2007; Silva et al., 2012; Wenderfer et al., 2017) Există dovezi sugestive că boala este adesea mai severă la populația pediatrică. La pacienții adolescenți cu LES și proteinurie izolată, trebuie exclusă proteinuria ortostatică sau posturală, deoarece acest fenomen a fost observat frecvent la această populație.(Chandar et al., 2005; Sebestyen & Alon, 2011) Există puține TRC la scară largă care să ghideze tratamentul copiilor cu NL, iar o mare parte din literatura actuală raportează rezultatele regimelor de tratament pentru adulți aplicate la această populație. Datele sunt insuficiente pentru a confirma superioritatea eficacității unui anumit regim. Mai multe aspecte trebuie abordate atunci când se tratează lupusul pediatric, inclusiv preocupările legate de aderența la tratament, care poate favoriza administrarea medicației i.v.; preocupările legate de creștere, care pot limita expunerea la glucocorticoizii; preocupări legate de fertilitate, în special pe măsură ce se apropie de adolescență, care pot favoriza limitarea expunerii la ciclofosfamidă; și preocupările psihosociale legate de școală și socializarea cu colegii. Considerații speciale privind dozarea glucocorticoizilor la copii sunt incluse în abordarea practică 10.2.3.1.1.1. Managementul copiilor cu NL trebuie să fie efectuat de un nefrolog pediatru în colaborare cu un reumatolog specializat în LES, iar implicarea altor specialiști precum psihologi clinici, psihiatrii sau asistenți sociali, poate să fie utilă.

10.3.4. Managementul pacienților cu lupus și insuficiență renală

Abordare practică 10.3.4.1: Pacienții cu NL care dezvoltă insuficiență renală pot să fie tratați cu hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal, iar transplantul renal este preferat dializei pe termen lung.

Nu există date care să favorizeze o formă de terapie de substituție a funcției renale în detrimentul alteia în cazul insuficienței renale datorate NL. Pacienții cu lupus tratați cu hemodializă prezintă rate de supraviețuire la 3 ani și mortalitate datorată complicațiilor CV sau infecțioase similare cu pacienții care sunt tratați cu dializă peritoneală.(Contreras et al., 2014; Levy et al., 2015; Mejia-Vilet et al., 2020) Prin urmare, terapia de substituție a funcției renale trebuie individualizată, ținând cont de caracteristicile și preferințele pacienților.

Transplantul renal este preferat dializei. Rezultatele transplantului renal sunt similare cu cele ale pacienților care au dezvoltat insuficiență renală din cauza altor boli.(O'Shaughnessy et al., 2017; Park et al., 2018) iar pacienții transplantați au o mortalitate mai mică decât cei care au rămas sub tratament prin dializă.(Jorge et al., 2019) Deoarece rezultatele clinice sunt mai bune la pacienții care au beneficiat de dializă pentru o perioadă mai redusă,(Goldfarb-Rumyantzev et al., 2005; Plantinga et al., 2015) transplantul renal poate să fie efectuat imediat ce boala este inactivă. Deși activitatea lupusului tinde să scadă după apariția insuficienței renale, pacienții pot să prezinte pusee de activitate(Cheigh et al., 1990) astfel încât este necesară o monitorizare periodică. NL poate recidiva la nivelul grefei renale, dar riscul este scăzut, iar puseele nu duc, în general, la pierderea grefei.(Contreras et al., 2010; Pham & Pham, 2011; Ponticelli et al., 2011) Un aspect important de luat în considerare este faptul că pacienții cu sindrom antifosfolipidic pot prezenta tromboza accesului vascular de dializă sau tromboza grefei renale și pot necesita anticoagulare profilactică.(Bataille et al., 2015; Morales et al., 2019; Wagenknecht et al., 2000)

Recomandări pentru cercetare

- Identificarea și validarea biomarkerilor histologici renali care pot fi utilizați pentru a urmări în timp real răspunsul tisular la tratament,

- pentru gestionarea imunosupresiei
- Identificarea și validarea biomarkerilor specifici pentru un puseu iminent de NL care pot fi utilizați pentru a decide dacă este indicată terapia imunosupresivă preventivă
 - Clasificarea NL pe baza patogenezelor moleculare și histologice, spre deosebire de clasificarea bazată doar pe aspectul histologic. În mod ideal, această clasificare ar putea să fie utilizată împreună cu terapii noi, țintite pentru NL pentru a putea alege cel mai adecvat tratament, inclusiv medicamente biologice care vizează căi patogenetice specifice
 - Stabilirea unor criterii de răspuns renal care să reflecte rezoluția activității bolii la nivel tisular și care să fie, de asemenea, predictive pentru supraviețuirea renală pe termen lung și pentru supraviețuirea pacienților fără să fie nevoie de terapie de substituție a funcției renale.
 - Stabilirea de criterii pentru durata terapiei de menținere și pentru întreruperea în siguranță a tratamentului.
 - Este nevoie de TRC pentru a răspunde la următoarele întrebări:
 - Care este terapia optimă pentru pacienții cu NL clasa III/IV, forma severă (de exemplu, pacienții care prezintă IRA severă și/sau un nivel al CrS sau RFGe sever modificate) care au fost excluși din majoritatea trialurilor clinice de până acum?
 - Care este terapia optimă pentru NL clasa V pură?
 - Îmbunătățesc antimalaricele răspunsul NL la tratament și/sau ajută la menținerea inactivității bolii și prevenirea puseelor de activitate?
 - Care este rolul inhibiției complementului în managementul NL?
 - Care sunt terapiile optime sau prioritare la copii cu NL?
 - Care sunt profilele de eficacitate și siguranță ale ICN, inclusiv expunerea optimă la medicament atunci când sunt utilizați ca terapie inițială sau de menținere a NL? Care sunt implicațiile pe termen lung ale unui astfel de tratament?
 - Care sunt protocoalele optime de reducere a glucocorticoizilor pentru managementul NL?

Bibliografie

- ACCESS Trial Group. (2014). Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis & Rheumatology*, 66(11), 3096–3104. <https://doi.org/10.1002/art.38790>
- Ahmed, S., Siddiqui, R. K., Siddiqui, A. K., Zaidi, S. A., & Cervia, J. (2002). HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgraduate Medical Journal*, 78(923), 520–524. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.923.520>
- Allford, S. L., Hunt, B. J., Rose, P., & Machin, S. J. (2003). Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *British Journal of Haematology*, 120(4), 556–573. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x>
- Alshaiqi, F., Obaid, E., Almuallim, A., Taha, R., El-haddad, H., & Almoallim, H. (2018). Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *European Journal of Rheumatology*, 5(2), 118–126. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.17096>
- Alvarado, A. S., Malvar, A., Lococo, B., Alberton, V., Toniolo, F., Nagaraja, H. N., & Rovin, B. H. (2014). The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus*, 23(8), 840–847. <https://doi.org/10.1177/0961203313518625>
- Andreoli, L., Bertias, G. K., Agmon-Levin, N., Brown, S., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Doria, A., Fischer-Betz, R., Forger, F., Moraes-Fontes, M. F., Khamashta, M., King, J., Lojaco, A., Marchiori, F., Meroni, P. L., Mosca, M., Motta, M., Ostensen, M., Pamfil, C., ... Tincani, A. (2017). EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(3), 476–485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
- Angeli, A., Guglielmi, G., Dovio, A., Capelli, G., de Feo, D., Giannini, S., Giorgino, R., Moro, L., & Giustina, A. (2006). High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone*, 39(2), 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.005>
- Angioi, A., Fervenza, F. C., Sethi, S., Zhang, Y., Smith, R. J., Murray, D., Van Praet, J., Pani, A., & De Vriese, A. S. (2016). Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney International*, 89(2), 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.003>
- Appel, G. B., Cohen, D. J., Pirani, C. L., Meltzer, J. I., & Estes, D. (1987). Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. *The American Journal of Medicine*, 83(5), 877–885. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90645-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90645-0)
- Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., Ginzler, E. M., Isenberg, D., Jayne, D., Li, L.-S., Mysler, E., Sa[Combining Acute Accent]nchez-Guerrero, J., Solomons, N., & Wofsy, D. (2009). Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(5), 1103–1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
- Aragon, E., Resontoc, L. P., Chan, Y. H., Lau, Y. W., Tan, P. H., Loh, H. L., Ng, K. H., & Yap, H. K. (2016). Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 25(4), 399–406. <https://doi.org/10.1177/0961203315615220>
- Ariceta, G., Besbas, N., Johnson, S., Karpman, D., Landau, D., Licht, C., Loirat, C., Pecoraro, C., Taylor, C. M., Van de Kar, N., VandeWalle, J., & Zimmerhackl, L. B. (2009). Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 24(4), 687–696. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
- Arriens, C., Chen, S., Karp, D. R., Saxena, R., Sambandam, K., Chakravarty, E., James, J. A., & Merrill, J. T. (2017). Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clinical Immunology*, 185, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.11.019>
- Austin, H. A., Illei, G. G., Braun, M. J., & Balow, J. E. (2009). Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(4), 901–911. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060665>
- Bang, S.-Y., Lee, C. K., Kang, Y. M., Kim, H.-A., Suh, C.-H., Chung, W. T., Park, Y.-B., Choe, J.-Y., Kim, T.-J., Park, Y.-W., Yoo, D.-H., Bae, S.-C., & Lee, H.-S. (2012). Multicenter Retrospective Analysis of the Effectiveness and Safety of Rituximab in Korean Patients with Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2012/565039>
- Bataille, S., Burtay, S., Decourt, A., Frère, C., Henneuse, A., Aillaud, M.-F., Morange, P., Bardin, N., Duval, A., Sallée, M., Jourde-Chiche, N., Gondouin, B., Samson, L., Cohen, J., Berland, Y., & Brunet, P. (2015). Anticorps antiphospholipides et hémodialyse : une association fréquente

- corrélée à la thrombose de l'abord vasculaire. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(1), 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2014.08.005>
- Bell, W. R., Braine, H. G., Ness, P. M., & Kickler, T. S. (1991). Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 325(6), 398–403. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250605>
- Bendapudi, P. K., Hurwitz, S., Fry, A., Marques, M. B., Waldo, S. W., Li, A., Sun, L., Upadhyay, V., Hamdan, A., Brunner, A. M., Gansner, J. M., Viswanathan, S., Kaufman, R. M., Uhl, L., Stowell, C. P., Dzik, W. H., & Makar, R. S. (2017). Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology*, 4(4), e157–e164. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30026-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30026-1)
- Bootsma, H., Spronk, P., de Boer, G., Limburg, P., Kallenberg, C., Derksen, R., Wolters-Dicke, J., Gmelig-Meyling, F., Kater, L., & Hermans, J. (1995). Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 345(8965), 1595–1599. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90114-0)
- Borba, E. F., Guedes, L. K., Christmann, R. B., Figueiredo, C. P., Gonçalves, C. R., & Bonfá, E. (2006). Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria. *Rheumatology International*, 26(12), 1078–1083. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0142-3>
- Boumpas, D. T., Austin, H. A., Balow, J. E., Vaughan, E. M., Yarboro, C. H., Klippel, J. H., & Steinberg, A. D. (1992a). Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *The Lancet*, 340(8822), 741–745. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92292-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92292-N)
- Boumpas, D. T., Austin, H. A., Balow, J. E., Vaughan, E. M., Yarboro, C. H., Klippel, J. H., & Steinberg, A. D. (1992b). Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *The Lancet*, 340(8822), 741–745. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92292-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92292-N)
- Brocklebank, V., Wood, K. M., & Kavanagh, D. (2018). Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(2), 300–317. <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
- Bruce, I. N., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (2000). Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: The role of patient nonadherence. *Arthritis Care and Research*, 13(6), 406–408. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200012\)13:6<406::aid-art11>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200012)13:6<406::aid-art11>3.0.co;2-2)
- Bucciarelli, S., Espinosa, G., Cervera, R., Erkan, D., Gómez-Puerta, J. A., Ramos-Casals, M., Font, J., & Asherson, R. A. (2006). Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2568–2576. <https://doi.org/10.1002/art.22018>
- Buyon, J. P., Kim, M. Y., Guerra, M. M., Lu, S., Reeves, E., Petri, M., Laskin, C. A., Lockshin, M. D., Sammaritano, L. R., Branch, D. W., Porter, T. F., Sawitzke, A., Merrill, J. T., Stephenson, M. D., Cohn, E., & Salmon, J. E. (2017). Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 940–946. <https://doi.org/10.2215/CJN.11431116>
- Cao, M., Leite, B. N., Ferreira, T., Calvo, M., Fernández, C., Alonso, Á., Rodríguez, A., Salvador, P., Seijo, R., Pita, S., Arjona, E., Rodríguez de Córdoba, S., & Valdés Cañedo, F. (2018). Eculizumab Modifies Outcomes in Adults with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with Acute Kidney Injury. *American Journal of Nephrology*, 48(3), 225–233. <https://doi.org/10.1159/000492865>
- Caprioli, J., Noris, M., Brioschi, S., Pianetti, G., Castelletti, F., Bettinaglio, P., Mele, C., Bresin, E., Cassis, L., Gamba, S., Porrati, F., Bucchioni, S., Monteferrante, G., Fang, C. J., Liszewski, M. K., Kavanagh, D., Atkinson, J. P., & Remuzzi, G. (2006). Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*, 108(4), 1267–1279. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252>
- Caster, D. J., Solomons, N., Randhawa, S., & Huizinga, R. B. (2020). MO019AURORA PHASE 3 TRIAL DEMONSTRATES VOCLOSPORIN STATISTICAL SUPERIORITY OVER STANDARD OF CARE IN LUPUS NEPHRITIS (LN). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(Supplement_3). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa140.MO019>
- Cavero, T., Rabasco, C., López, A., Román, E., Ávila, A., Sevillano, Á., Huerta, A., Rojas-Rivera, J., Fuentes, C., Blasco, M., Jarque, A., García, A., Mendizabal, S., Gavela, E., Macía, M., Quintana, L. F., María Romera, A., Borrego, J., Arjona, E., ... Praga, M. (2017). Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(3), 466–474. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw453>
- Chan, T.-M., Tse, K.-C., Tang, C. S.-O., Mok, M.-Y., & Li, F.-K. (2005). Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(4), 1076–1084. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080686>
- Chan, T. M., Li, F. K., Hao, W. K., Chan, K. W., Lui, S. L., Tang, S., & Lai, K. N. (1999). Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus*, 8(7), 545–551. <https://doi.org/10.1191/096120399678840837>
- Chan, T. M., Li, F. K., Tang, C. S. O., Wong, R. W. S., Fang, G. X., Ji, Y. L., Lau, C. S., Wong, A. K. M., Tong, M. K. L., Chan, K. W., & Lai, K. N. (2000). Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, 343(16), 1156–1162. <https://doi.org/10.1056/nejm200010193431604>
- Chan, T. M., Tse, K. C., Tang, C. S., Lai, K. N., & Li, F. K. (2005a). Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*, 14(4), 265–272. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2081oa>
- Chan, T. M., Tse, K. C., Tang, C. S. O., Lai, K. N., & Li, F. K. (2005b). Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*, 14(4), 265–272. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2081oa>
- Chandar, J., Gómez-Marín, O., del Pozo, R., Sanders, L., Montane, B., Abitbol, C., Strauss, J., & Zilleruelo, G. (2005). Role of Routine Urinalysis in Asymptomatic Pediatric Patients. *Clinical Pediatrics*, 44(1), 43–48. <https://doi.org/10.1177/000992280504400105>
- Chavart, N., Verhelst, D., Pardon, A., Caudwell, V., Mercadal, L., Sacchi, A., Leonardi, C., Le Guern, V., Karras, A., & Daugas, E. (2017). Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis. *Medicine (United States)*, 96(27), e7429-NA. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007429>
- Cheigh, J. S., Kim, H., Stenzel, K. H., Tapia, L., Sullivan, J. F., Stubenbord, W., Riggio, R. R., & Rubin, A. L. (1990). Systemic Lupus Erythematosus in Patients with End-Stage Renal Disease: Long-Term Follow-Up on the Prognosis of Patients and the Evolution of Lupus Activity. *American*

- Journal of Kidney Diseases*, 16(3), 189–195. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)81017-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)81017-1)
- Chen, W., Liu, Q., Chen, W., Tang, X., Fu, P., Liu, F., Liao, Y., Yang, Z., Zhang, J., Chen, J., Lou, T., Fu, J., Kong, Y., Liu, Z., Li, Z., & Yu, X. (2012). Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus*, 21(9), 944–952. <https://doi.org/10.1177/0961203312442259>
- Chen, W., Tang, X., Liu, Q., Chen, W., Fu, P., Liu, F., Liao, Y., Yang, Z., Zhang, J., Chen, J., Lou, T., Fu, J., Kong, Y., Liu, Z., Fan, A., Rao, S., Li, Z., & Yu, X. (2011). Short-term Outcomes of Induction Therapy With Tacrolimus Versus Cyclophosphamide for Active Lupus Nephritis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(2), 235–244. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.036>
- Chen, Y. E., Korbet, S. M., Katz, R. S., Schwartz, M. M., & Lewis, E. J. (2008). Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(1), 46–53. <https://doi.org/10.2215/CJN.03280807>
- Chiu Mok, C., Sing Lau, C., & Woon Sing Wong, R. (1998). Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 41(5), 831–837. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199805\)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1)
- Choi, C.-B., Won, S., & Bae, S.-C. (2018). Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus*, 27(6), 1007–1011. <https://doi.org/10.1177/0961203318758505>
- Clark, W. F., Lindsay, R. M., Cattran, D. C., Chodirker, W. B., Barnes, C. C., & Linton, A. L. (1981). Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: a pilot study. *Canadian Medical Association Journal*, 125(2), 171–174.
- Clowse, M. E. B., Jamison, M., Myers, E., & James, A. H. (2008). A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(2), 127.e1-127.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.012>
- Condon, M. B., Ashby, D., Pepper, R. J., Cook, H. T., Levy, J. B., Griffith, M., Cairns, T. D., & Lightstone, L. (2013a). Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(8), 1280–1286. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>
- Condon, M. B., Ashby, D., Pepper, R. J., Cook, H. T., Levy, J. B., Griffith, M., Cairns, T. D., & Lightstone, L. (2013b). Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(8), 1280–1286. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>
- Contis, A., Vanquaethem, H., Truchetet, M. E., Couzi, L., Rigotherier, C., Richez, C., Lazaro, E., & Duffau, P. (2016). Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clinical Rheumatology*, 35(2), 517–522. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3166-9>
- Contreras, G., Mattiazzi, A., Guerra, G., Ortega, L. M., Tozman, E. C., Li, H., Tamariz, L., Carvalho, C., Kupin, W., Ladino, M., LeClercq, B., Jaraba, I., Carvalho, D., Carles, E., & Roth, D. (2010). Recurrence of Lupus Nephritis after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(7), 1200–1207. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009101093>
- Contreras, G., Pagan, J., Chokshi, R., Virmani, S., Diego, J. M., Byers, P., Isakova, T., Munoz Mendoza, J., Nayer, A., Contreras, J. R., Panama, G., Lenz, O., Carpintero, M., Muchayi, T., & Roth, D. (2014). Comparison of Mortality of ESRD Patients with Lupus by Initial Dialysis Modality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(11), 1949–1956. <https://doi.org/10.2215/CJN.02500314>
- Contreras, G., Pardo, V., Leclercq, B., Lenz, O., Tozman, E., O’Nan, P., & Roth, D. (2004a). Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, 350(10), 971–980. <https://doi.org/10.1056/nejmoa031855>
- Contreras, G., Pardo, V., Leclercq, B., Lenz, O., Tozman, E., O’Nan, P., & Roth, D. (2004b). Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, 350(10), 971–980. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031855>
- Cortes-Hernandez, J., Torres-Salido, M. T., Medrano, A. S., Tarres, M. V., & Ordi-Ros, J. (2010). Long-term outcomes--mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(12), 3939–3948. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq322>
- Cramer, C. H., Mills, M., Valentini, R. P., Smoyer, W. E., Haftel, H., & Brophy, P. D. (2007). Clinical presentation and outcome in a cohort of paediatric patients with membranous lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(12), 3495–3500. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm491>
- Dall’Era, M., Cisternas, M. G., Smilek, D. E., Straub, L., Houssiau, F. A., Cervera, R., Rovin, B. H., & MacKay, M. (2015). Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort. *Arthritis and Rheumatology*, 67(5), 1305–1313. <https://doi.org/10.1002/art.39026>
- Dall’Era, M., Stone, D., Levesque, V., Cisternas, M., & Wofsy, D. (2011). Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care and Research*, 63(3), 351–357. <https://doi.org/10.1002/acr.20397>
- de Holanda, M. I., Pôrto, L. C., Wagner, T., Christiani, L. F., & Palma, L. M. P. (2017). Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clinical Rheumatology*, 36(12), 2859–2867. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3823-2>
- De Rosa, M., Azzato, F., Toblli, J. E., De Rosa, G., Fuentes, F., Nagaraja, H. N., Nash, R., & Rovin, B. H. (2018a). A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney International*, 94(4), 788–794. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.021>
- De Rosa, M., Azzato, F., Toblli, J. E., De Rosa, G., Fuentes, F., Nagaraja, H. N., Nash, R., & Rovin, B. H. (2018b). A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney International*, 94(4), 788–794. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.021>
- Díaz-Lagares, C., Croca, S., Sangle, S., Vital, E. M., Catapano, F., Martínez-Berriotoxa, A., García-Hernández, F., Callejas-Rubio, J.-L., Rascón, J., D’Cruz, D., Jayne, D., Ruiz-Irastorza, G., Emery, P., Isenberg, D., Ramos-Casals, M., & Khamashta, M. A. (2012). Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmunity Reviews*, 11(5), 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.009>

- Diószegi, Á., Tarr, T., Nagy-Vincze, M., Nánásvass, M., Veisz, R., Bidiga, L., Dezső, B., Balla, J., Szodoray, P., Szekanez, Z., & Soltész, P. (2018). Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*, *27*(9), 1552–1558. <https://doi.org/10.1177/0961203318768890>
- Dooley, M. A., Jayne, D., Ginzler, E. M., Isenberg, D., Olsen, N. J., Wofsy, D., Eitner, F., Appel, G. B., Contreras, G., Lisk, L., & Solomons, N. (2011). Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, *365*(20), 1886–1895. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014460>
- Doria A, Piccoli A, Vesco P, & et al. (1994). Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)*, *145*, 307–311.
- Dufrost, V., Risse, J., Reshetnyak, T., Satybaldyeva, M., Du, Y., Yan, X.-X., Salta, S., Gerotziafas, G., Jing, Z.-C., Elalamy, I., Wahl, D., & Zuily, S. (2018). Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, *17*(10), 1011–1021. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.009>
- Fei, Y., Wu, Q., Zhang, W., Chen, H., Hou, Y., Xu, D., Li, M., Zhang, X., Zhao, Y., Zeng, X., & Zhang, F. (2013). Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *31*(1), 62–68.
- Froissart, A., Buffet, M., Veyradier, A., Poullin, P., Provôt, F., Malot, S., Schwarzwinger, M., Galicier, L., Vanhille, P., Vernant, J.-P., Bordessoule, D., Guidet, B., Azoulay, E., Mariotte, E., Rondeau, E., Mira, J.-P., Wynckel, A., Clabault, K., Choukroun, G., ... Coppo, P. (2012). Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Critical Care Medicine*, *40*(1), 104–111. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822e9d66>
- Furie, R., Nicholls, K., Cheng, T., Houssiau, F., Burgos-Vargas, R., Chen, S., Hillson, J. L., Meadows-Shropshire, S., Kinaszczuk, M., & Merrill, J. T. (2014). Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis & Rheumatology*, *66*(2), 379–389. <https://doi.org/10.1002/art.38260>
- Furie, R., Rovin, B. H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y. K. O., Contreras, G., Amoura, Z., Yu, X., Mok, C.-C., Santiago, M. B., Saxena, A., Green, Y., Ji, B., Kleoudis, C., Burriss, S. W., Barnett, C., & Roth, D. A. (2020). Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, *383*(12), 1117–1128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>
- García-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Sandoval-Cruz, M., Soto-Vega, E., Beltrán-Castillo, A., Jiménez-Hernández, M., Graillet, D., González, L., Rojas-Rodríguez, J., Pineda-Almazana, A., Zamudio-Huerta, L., & López-Colombo, A. (2010). Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*, *19*(2), 213–219. <https://doi.org/10.1177/0961203309351541>
- Geng, D. F., Sun, W. F., Yang, L., En, G., & Wang, J. F. (2014). Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *15*(1), 44–51. <https://doi.org/10.1177/1470320312474054>
- George, J. N., & Nester, C. M. (2014). Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New England Journal of Medicine*, *371*(7), 654–666. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312353>
- Ginzler, E. M., Dooley, M. A., Aranow, C., Kim, M. Y., Buyon, J., Merrill, J. T., Petri, M., Gilkeson, G. S., Wallace, D. J., Weisman, M. H., & Appel, G. B. (2005). Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, *353*(21), 2219–2228. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043731>
- Göçeroğlu, A., Rahmattulla, C., Berden, A. E., Reinders, M. E. J., Wolterbeek, R., Steenbergen, E. J., Hilbrands, L. B., Noorlander, I., Berger, S. P., Peutz-Kootstra, C. J., Christiaans, M. H. L., van Dijk, M. C. R. F., de Joode, A. A. E., Goldschmeding, R., van Zuilen, A. D., Harper, L., Little, M. A., Hagen, E. C., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2016). The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study. *Transplantation*, *100*(4), 916–924. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000910>
- Goldfarb-Rumyantzev, A., Hurdle, J. F., Scandling, J., Wang, Z., Baird, B., Barenbaum, L., & Cheung, A. K. (2005). Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *20*(1), 167–175. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh541>
- Goodship, T. H. J., Cook, H. T., Fakhouri, F., Fervenza, F. C., Frémeaux-Bacchi, V., Kavanagh, D., Nester, C. M., Noris, M., Pickering, M. C., Rodríguez de Córdoba, S., Roumenina, L. T., Sethi, S., Smith, R. J. H., Alpers, C. E., Appel, G. B., Ardisson, G., Ariceta, G., Arici, M., Bagga, A., ... Zipfel, P. F. (2017). Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *91*(3), 539–551. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
- Guillot, M., Rafat, C., Buob, D., Coppo, P., Jamme, M., Rondeau, E., Fain, O., & Mekinian, A. (2018). Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome—a case report and literature review. *Rheumatology*, *57*(11), 2055–2057. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key228>
- Gunnarsson, I., Sundelin, B., Jónsdóttir, T., Jacobson, S. H., Henriksson, E. W., & van Vollenhoven, R. F. (2007). Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatism*, *56*(4), 1263–1272. <https://doi.org/10.1002/art.22505>
- Hanaoka, H., Iida, H., Kiyokawa, T., Takakuwa, Y., & Kawahata, K. (2018). Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV. *Arthritis Research & Therapy*, *20*(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1576-1>
- Houssiau, F. A., D’Cruz, D., Sangle, S., Remy, P., Vasconcelos, C., Petrovic, R., Fiehn, C., de Ramon Garrido, E., Gilboe, I.-M., Tektonidou, M., Blockmans, D., Ravelingien, I., le Guern, V., Depresseux, G., Guillevin, L., & Cervera, R. (2010). Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(12), 2083–2089. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.131995>
- Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D’Cruz, D., Sebastiani, G. D., de Ramon Garrido, E., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Cauli, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., ... Cervera, R. (2010). The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(01), 61–64. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102533>
- Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D’Cruz, D., Sebastiani, G. D., de Ramon Garrido, E., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Mathieu, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., ... Cervera, R. (2004). Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of

- patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis & Rheumatism*, 50(12), 3934–3940. <https://doi.org/10.1002/art.20666>
- Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D’Cruz, D., Sebastiani, G. D., Garrido, E. de R., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Mathieu, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., ... Cervera, R. (2002). Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*, 46(8), 2121–2131. <https://doi.org/10.1002/art.10461>
- Iaccarino, L., Bartoloni, E., Carli, L., Ceccarelli, F., Conti, F., De Vita, S., Ferraccioli, G., Galeazzi, M., Gatto, M., Gerli, R., Govoni, M., Gremese, E., Iuliano, A., Mansutti, E., Moroni, G., Mosca, M., Nalli, C., Naretto, C., Padovan, M., ... Doria, A. (2015). Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(4), 449–456.
- Illei, G. G., Austin, H. A., Crane, M., Collins, L., Gourley, M. F., Yarboro, C. H., Vaughan, E. M., Kuroiwa, T., Danning, C. L., Steinberg, A. D., Klippel, J. H., Balow, J. E., & Boumpas, D. T. (2001). Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis. *Annals of Internal Medicine*, 135(4), 248. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00009>
- Ioannidis, J. P. A., Boki, K. A., Katsorida, M. E., Drosos, A. A., Skopouli, F. N., Boletis, J. N., & Moutsopoulos, H. M. (2000). Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney International*, 57(1), 258–264. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x>
- Ioannidis, J. P. A., Katsifis, G. E., Tzioufas, A. G., & Moutsopoulos, H. M. (2002). Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 29(10), 2129–2135. <https://doi.org/NA>
- Iwata, S., Saito, K., Hirata, S., Ohkubo, N., Nakayamada, S., Nakano, K., Hanami, K., Kubo, S., Miyagawa, I., Yoshikawa, M., Miyazaki, Y., Yoshinari, H., & Tanaka, Y. (2018). Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(5), 802–811. <https://doi.org/10.1177/0961203317749047>
- Jayne, D., Appel, G., Chan, T. M., Barkay, H., Weiss, R., & Wofsy, D. (2013). LB0003 A Randomized Controlled Study of Laquinimod in Active Lupus Nephritis Patients in Combination with Standard of Care. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 3), A164.2-A164. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.528>
- Jesus, D., Rodrigues, M., da Silva, J. A. P., & Inês, L. (2018). Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*, 27(8), 1358–1362. <https://doi.org/10.1177/0961203318758508>
- Johnson, S., Stojanovic, J., Ariceta, G., Bitzan, M., Besbas, N., Frieling, M., Karpman, D., Landau, D., Langman, C., Licht, C., Pecoraro, C., Riedl, M., Siomou, E., van de Kar, N., Walle, J. Vande, Loirat, C., & Taylor, C. M. (2014). An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 29(10), 1967–1978. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2817-4>
- Jorge, A., Wallace, Z. S., Lu, N., Zhang, Y., & Choi, H. K. (2019). Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis. *Annals of Internal Medicine*, 170(4), 240. <https://doi.org/10.7326/M18-1570>
- Kaballo, B. G., Ahmed, A. E., Nur, M. M., Khalid, I. O., & Abu-Aisha, H. (2016). Mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance treatment of lupus nephritis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation : An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 27(4), 717–725. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.185233>
- Karasawa, K., Uchida, K., Kodama, M., Moriyama, T., & Nitta, K. (2018). Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center. *Rheumatology International*, 38(12), 2271–2277. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4154-6>
- Karim, M. Y., Pisoni, C. N., & Khamashta, M. A. (2009). Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus--what’s hot and what’s not! *Rheumatology*, 48(4), 332–341. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken476>
- Kasitanon, N., Boripatkosol, P., & Louthrenoo, W. (2018). Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(1), 200–207. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13152>
- Kasitanon, N., Fine, D. M., Haas, M., Magder, L. S., & Petri, M. (2006). Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*, 15(6), 366–370. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2313oa>
- Katsifis, G. E., & Tzioufas, A. G. (2004). Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, 13(9), 673–678. <https://doi.org/10.1191/0961203304lu2012oa>
- Kazzaz, N. M., McCune, W. J., & Knight, J. S. (2016). Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(3), 218–227. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000269>
- Kello, N., Khoury, L. El, Marder, G., Furie, R., Zapantis, E., & Horowitz, D. L. (2019). Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(1), 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.005>
- Koike, R., Harigai, M., Atsumi, T., Amano, K., Kawai, S., Saito, K., Saito, T., Yamamura, M., Matsubara, T., & Miyasaka, N. (2009). Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 19(4), 351–357. <https://doi.org/10.3109/s10165-009-0197-6>
- Korbet, S. M., & Lewis, E. J. (2013). Severe lupus nephritis: The predictive value of a ≥50% reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(9), 2313–2318. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft01>
- Korbet, S. M., Lewis, E. J., Schwartz, M. M., Reichlin, M., Evans, J., & Rohde, R. D. (2000). Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(5), 904–914. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70262-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70262-9)
- Kotagiri, P., Martin, A., Hughes, P., Becker, G., & Nicholls, K. (2016). Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Internal Medicine Journal*, 46(8), 899–901. <https://doi.org/10.1111/imj.13136>

- Kroese, S. J., de Hair, M. J. H., Limper, M., Lely, A. T., van Laar, J. M., Derksen, R. H. W. M., & Fritsch-Stork, R. D. E. (2017). Hydroxychloroquine Use in Lupus Patients during Pregnancy Is Associated with Longer Pregnancy Duration in Preterm Births. *Journal of Immunology Research*, 2017, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2017/2810202>
- Legendre, C. M., Licht, C., Muus, P., Greenbaum, L. A., Babu, S., Bedrosian, C., Bingham, C., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., Eitner, F., Feldkamp, T., Fouque, D., Furman, R. R., Gaber, O., Herthelius, M., Hourmant, M., Karpman, D., Lebranchu, Y., ... Loirat, C. (2013). Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2169–2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal208981>
- Leroux, M., Desveaux, C., Parcevaux, M., Julliac, B., Gouyon, J.-B., Dallay, D., Pellegrin, J.-L., Boukerrou, M., Blanco, P., & Lazaro, E. (2015). Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*, 24(13), 1384–1391. <https://doi.org/10.1177/0961203315591027>
- Levy, B., Couchoud, C., Rougier, J.-P., Jourde-Chiche, N., & Daugas, E. (2015). Outcome of patients with systemic lupus erythematosus on chronic dialysis: an observational study of incident patients of the French National Registry 2002–2012. *Lupus*, 24(10), 1111–1121. <https://doi.org/10.1177/0961203315578763>
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Lan, S.-P., Rohde, R. D., & Lachin, J. M. (1992). A Controlled Trial of Plasmapheresis Therapy in Severe Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, 326(21), 1373–1379. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205213262101>
- Li, E. K., Tam, L.-S., Zhu, T. Y., Li, M., Kwok, C. L., Li, T. K., Leung, Y. Y., Wong, K. C., & Szeto, C. C. (2009a). Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology*, 48(8), 892–898. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep124>
- Li, E. K., Tam, L. S., Zhu, T. Y., Li, M., Kwok, C. L., Li, T. K., Leung, Y. Y., Wong, K. C., & Szeto, C. C. (2009b). Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology*, 48(8), 892–898. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep124>
- Li, X., Ren, H., Zhang, Q., Zhang, W., Wu, X., Xu, Y., Shen, P., & Chen, N. (2012). Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(4), 1467–1472. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr484>
- Licht, C., Greenbaum, L. A., Muus, P., Babu, S., Bedrosian, C. L., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., Furman, R. R., Gaber, O. A., Goodship, T., Herthelius, M., Hourmant, M., Legendre, C. M., Remuzzi, G., Sheerin, N., Trivelli, A., & Loirat, C. (2015). Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International*, 87(5), 1061–1073. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.423>
- Liu, Z., Zhang, H., Liu, Z., Xing, C., Fu, P., Ni, Z., Chen, J., Lin, H., Liu, F., He, Y., He, Y., Miao, L., Chen, N., Li, Y., Gu, Y., Shi, W., Hu, W., Liu, Z., Bao, H., ... Zhou, M. (2015). Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Annals of Internal Medicine*, 162(1), 18–26. <https://doi.org/10.7326/M14-1030>
- Loirat, C., Fakhouri, F., Ariceta, G., Besbas, N., Bitzan, M., Bjerre, A., Coppo, R., Emma, F., Johnson, S., Karpman, D., Landau, D., Langman, C. B., Lapeyraque, A.-L., Licht, C., Nester, C., Pecoraro, C., Riedl, M., van de Kar, N. C. A. J., Van de Walle, J., ... Frémeaux-Bacchi, V. (2016). An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, 31(1), 15–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
- Loirat, C., Sonsino, E., Hinglais, N., Jais, J. P., Landais, P., & Fermanian, J. (1988). Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. *Pediatric Nephrology*, 2(3), 279–285. <https://doi.org/10.1007/BF00858677>
- Lu, T. Y.-T., Ng, K. P., Cambridge, G., Leandro, M. J., Edwards, J. C. W., Ehrenstein, M., & Isenberg, D. A. (2009). A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at university college london hospital: The first fifty patients. *Arthritis & Rheumatism*, 61(4), 482–487. <https://doi.org/10.1002/art.24341>
- Malvar, A., Alberton, V., Lococo, B., Ferrari, M., Delgado, P., Nagaraja, H. N., & Rovin, B. H. (2020). Kidney biopsy–based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney International*, 97(1), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.018>
- Malvar, A., Pirruccio, P., Alberton, V., Lococo, B., Recalde, C., Fazini, B., Nagaraja, H., Indrakanti, D., & Rovin, B. H. (2017a). Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(8), 1338–1344. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv296>
- Malvar, A., Pirruccio, P., Alberton, V., Lococo, B., Recalde, C., Fazini, B., Nagaraja, H., Indrakanti, D., & Rovin, B. H. (2017b). Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(8), 1338–1344. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv296>
- Marengo, M., Waimann, C., Achaval, S. de, Zhang, H., Garcia-Gonzalez, A., Richardson, M., Reveille, J., & Suarez-Almazor, M. (2012). Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus*, 21(11), 1158–1165. <https://doi.org/10.1177/0961203312447868>
- Mathian, A., Pha, M., Haroche, J., Cohen-Aubart, F., Hié, M., Pineton de Chambrun, M., Boutin, T. H. Du, Miyara, M., Gorochov, G., Yssel, H., Cherin, P., Devilliers, H., & Amoura, Z. (2020). Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(3), 339–346. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216303>
- McKinley, A., Park, E., Spetic, D., Hackshaw, K. V., Nagaraja, S., Hebert, L. A., & Rovin, B. H. (2009). Oral Cyclophosphamide for Lupus Glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(11), 1754–1760. <https://doi.org/10.2215/CJN.02670409>
- Meher, S., Duley, L., Hunter, K., & Askie, L. (2017). Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(2), 121–128.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.016>
- Mejia-Vilet, J. M., Córdova-Sánchez, B. M., Uribe-Uribe, N. O., & Correa-Rotter, R. (2016). Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clinical Rheumatology*, 35(9), 2219–2227. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3366-y>
- Mejia-Vilet, J. M., Parikh, S. V., Song, H., Fadda, P., Shapiro, J. P., Ayoub, I., Yu, L., Zhang, J., Uribe-Uribe, N., & Rovin, B. H. (2019). Immune

- gene expression in kidney biopsies of lupus nephritis patients at diagnosis and at renal flare. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(7), 1197–1206. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy125>
- Mejia-Vilet, J. M., Tejada-Maldonado, J., & Correa-Rotter, R. (2020). Comment on “Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology.” *Reumatología Clínica*, 16(5), 433–434. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.011>
- Melander, C., Salle[Combining Acute Accent]e, M., Trolliet, P., Candon, S., Belenfant, X., Daugas, E., Re[Combining Acute Accent]my, P., Zarrouk, V., Pillebout, E. A. A., Jacquot, C., Boffa, J.-J., Karras, A., Masse, V., Lesavre, P., Elie, C., Brocheriou, I., Knebelmann, B., Noe[Combining Diaeresis]l, L.-H. A. A. G. A., & Fakhouri, F. (2009). Rituximab in Severe Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 579–587. <https://doi.org/10.2215/CJN.04030808>
- Mercadal, L. (2002). Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(10), 1771–1778. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.10.1771>
- Mok, C. C. (2009). Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nature Reviews Nephrology*, 5(4), 212–220. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.14>
- Mok, C. C., To, C. H., Yu, K. L., & Ho, L. Y. (2013). Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: A 12-month prospective study. *Lupus*, 22(11), 1135–1141. <https://doi.org/10.1177/0961203313502864>
- Mok, C. C., Ying, K. Y., Yim, C. W., Ng, W. L., & Wong, W. S. (2009). Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus*, 18(12), 1091–1095. <https://doi.org/10.1177/0961203309106602>
- Mok, C. C., Ying, K. Y., Yim, C. W., Siu, Y. P., Tong, K. H., To, C. H., & Ng, W. L. (2016). Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 30–36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206456>
- Mok, C., To, C., Yu, K., & Ho, L. (2013). Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*, 22(11), 1135–1141. <https://doi.org/10.1177/0961203313502864>
- Mok, C., Ying, K., Yim, C., Ng, W., & Wong, W. (2009). Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus*, 18(12), 1091–1095. <https://doi.org/10.1177/0961203309106602>
- Morales, J. M., Serrano, M., Martínez-Flores, J. A., Perez, D., & Serrano, A. (2019). Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis. *Transplantation*, 103(3), 481–486. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002510>
- Moroni, G., Quaglini, S., Gallelli, B., Banfi, G., Messa, P., & Ponticelli, C. (2007). The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(9), 2531–2539. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm245>
- Moroni G, Longhi S, Giglio E, & et al. (2013). What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* , 31, 75–81.
- Morris, H. K., Canetta, P. A., & Appel, G. B. (2013). Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1371–1376. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs447>
- Mosca, M., Bencivelli, W., Neri, R., Pasquariello, A., Batini, V., Puccini, R., Tavoni, A., & Bombardieri, S. (2002). Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney International*, 61(4), 1502–1509. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00280.x>
- Mysler, E. F., Spindler, A. J., Guzman, R., Bijl, M., Jayne, D., Furie, R. A., Houssiau, F. A., Drappa, J., Close, D., Maciucia, R., Rao, K., Shahdad, S., & Brunetta, P. (2013). Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Arthritis & Rheumatism*, 65(9), 2368–2379. <https://doi.org/10.1002/art.38037>
- Nee, R., Rivera, I., Little, D. J., Yuan, C. M., & Abbott, K. C. (2015). Cost-Utility Analysis of Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine Based Regimens for Maintenance Therapy of Proliferative Lupus Nephritis. *International Journal of Nephrology*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/917567>
- O’Shaughnessy, M. M., Liu, S., Montez-Rath, M. E., Lenihan, C. R., Lafayette, R. A., & Winkelmayer, W. C. (2017). Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(2), 632–644. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016020126>
- Ogawa, H., Kameda, H., Amano, K., & Takeuchi, T. (2010). Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*, 19(2), 162–169. <https://doi.org/10.1177/0961203309350320>
- Parikh, S. V., Alvarado, A., Malvar, A., & Rovin, B. H. (2015). The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Seminars in Nephrology*, 35(5), 465–477. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.008>
- Parikh, S. V., Nagaraja, H. N., Hebert, L., & Rovin, B. H. (2014). Renal Flare as a Predictor of Incident and Progressive CKD in Patients with Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(2), 279–284. <https://doi.org/10.2215/CJN.05040513>
- Park, E. S., Ahn, S. S., Jung, S. M., Song, J. J., Park, Y.-B., & Lee, S.-W. (2018). Renal outcome after kidney-transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus*, 27(3), 461–467. <https://doi.org/10.1177/0961203317725591>
- Pengo, V., Denas, G., Zoppellaro, G., Jose, S. P., Hoxha, A., Ruffatti, A., Andreoli, L., Tincani, A., Cenci, C., Prisco, D., Fierro, T., Gresele, P., Cafolla, A., De Micheli, V., Ghirarduzzi, A., Toso, A., Falanga, A., Martinelli, I., Testa, S., ... Banzato, A. (2018). Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, 132(13), 1365–1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>
- Petri, M., Perez-Gutthann, S., Longenecker, J. C., & Hochberg, M. (1991). Morbidity of systemic lupus erythematosus: Role of race and socioeconomic status. *The American Journal of Medicine*, 91(4), 345–353. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90151-M](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90151-M)
- Peyvandi, F., Scully, M., Kremer Hovinga, J. A., Cataland, S., Knöbl, P., Wu, H., Artoni, A., Westwood, J.-P., Mansouri Taleghani, M., Jilma, B., Callewaert, F., Ulrichs, H., Duby, C., & Tersago, D. (2016). Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*, 374(6), 511–522. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505533>
- Pham, P.-T. T., & Pham, P.-C. T. (2011). Graft Loss Due to Recurrent Lupus Nephritis in Living-Related Kidney Donation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(9), 2296–2299. <https://doi.org/10.2215/CJN.00190111>

- Plantinga, L. C., Patzer, R. E., Drenkard, C., Kramer, M. R., Klein, M., Lim, S. S., McClellan, W. M., & Pastan, S. O. (2015). Association of Time to Kidney Transplantation With Graft Failure Among US Patients With End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*, *67*(4), 571–581. <https://doi.org/10.1002/acr.22482>
- Ponticelli, C., Moroni, G., & Glasscock, R. J. (2011). Recurrence of Secondary Glomerular Disease after Renal Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *6*(5), 1214–1221. <https://doi.org/10.2215/CJN.09381010>
- Radhakrishnan, J., Moutzouris, D.-A., Ginzler, E. M., Solomons, N., Siempos, I. I., & Appel, G. B. (2010). Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney International*, *77*(2), 152–160. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.412>
- Radis, C. D., Kahl, L. E., Baker, G. L., Wasko, M. C. M., Cash, J. M., Gallatin, A., Stolzer, B. L., Agarwal, A. K., Medsger, T. A., & Kwok, C. K. (1995). Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis a 20-year followup study. *Arthritis & Rheumatism*, *38*(8), 1120–1127. <https://doi.org/10.1002/art.1780380815>
- Ramos-Casals, M., Soto, M., Cuadrado, M., & Khamashta, M. (2009). Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*, *18*(9), 767–776. <https://doi.org/10.1177/0961203309106174>
- Reid, V. L., Mullan, A., & Erwig, L. P. (2013). Rapid recovery of membrane cofactor protein (MCP; CD46) associated atypical haemolytic uraemic syndrome with plasma exchange. *BMJ Case Reports*, *2013*(sep04 1), bcr2013200980–bcr2013200980. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200980>
- Remmers, E. F., Plenge, R. M., Lee, A. T., Graham, R. R., Hom, G., Behrens, T. W., de Bakker, P. I. W., Le, J. M., Lee, H.-S., Batliwalla, F., Li, W., Masters, S. L., Booty, M. G., Carulli, J. P., Padyukov, L., Alfredsson, L., Klareskog, L., Chen, W. V., Amos, C. I., ... Gregersen, P. K. (2007). *STAT4* and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, *357*(10), 977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073003>
- Rivera, F., Mérida, E., Illescas, M. L., López-Rubio, E., Frutos, M. A., García-Frías, P., Ramos, C., Sierra, M., Baltar, J., Lucas, J., Oliet, A., Vigil, A., Fernández-Juárez, G., Segarra, A., & Praga, M. (2014). Mycophenolate in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis. *American Journal of Nephrology*, *40*(2), 105–112. <https://doi.org/10.1159/000365256>
- Rock, G. A., Shumak, K. H., & Buskard, N. A. (1991). Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, *115*(SUPPL.3), 81. <https://doi.org/10.1056/nejm199108083250604>
- Rovin, B. H., Caster, D. J., Cattran, D. C., Gibson, K. L., Hogan, J. J., Moeller, M. J., Roccatello, D., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayer, W. C., Floege, J., Adler, S. G., Alpers, C. E., Ayoub, I., Bagga, A., Barbour, S. J., Barratt, J., Chan, D. T. M., Chang, A., ... Wetzels, J. F. M. (2019a). Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *95*(2), 281–295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
- Rovin, B. H., Caster, D. J., Cattran, D. C., Gibson, K. L., Hogan, J. J., Moeller, M. J., Roccatello, D., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayer, W. C., Floege, J., Adler, S. G., Alpers, C. E., Ayoub, I., Bagga, A., Barbour, S. J., Barratt, J., Chan, D. T. M., Chang, A., ... Wetzels, J. F. M. (2019b). Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *95*(2), 281–295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
- Rovin, B. H., Furie, R., Latinis, K., Looney, R. J., Fervenza, F. C., Sanchez-Guerrero, J., Maciuga, R., Zhang, D., Garg, J. P., Brunetta, P., & Appel, G. (2012). Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism*, *64*(4), 1215–1226. <https://doi.org/10.1002/art.34359>
- Rovin, B. H., Teng, Y. K. O., Ginzler, E. M., Arriens, C., Caster, D. J., Romero-Diaz, J., Gibson, K., Kaplan, J., Lisk, L., Navarra, S., Parikh, S. V., Randhawa, S., Solomons, N., & Huizinga, R. B. (2021). Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, *397*(10289), 2070–2080. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
- Rovin, B. H., van Vollenhoven, R. F., Aranow, C., Wagner, C., Gordon, R., Zhuang, Y., Belkowsky, S., & Hsu, B. (2016). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment With Sirukumab (CNTO 136) in Patients With Active Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology*, *68*(9), 2174–2183. <https://doi.org/10.1002/art.39722>
- Rovin, B. H., Martinez A, Analia A, & et al. (n.d.). A Phase 2 randomized controlled study of obinutuzumab with mycophenolate and corticosteroids in proliferative lupus nephritis [Abstract FR-OR136. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:B2.
- Rovin, B. H., P. S. H. R. S. N. R. S. (n.d.). Management of lupus nephritis with voclosporin: an update from a pooled analysis of 534 patients [Abstract PO1917]. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:592.
- Ruffatti, A., Tarzia, V., Fedrigo, M., Calligaro, A., Favaro, M., Macor, P., Tison, T., Cucchini, U., Cosmi, E., Tedesco, F., Angelini, A., & Gerosa, G. (2019). Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmunity Reviews*, *18*(5), 561–563. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.03.015>
- Ruiz-Arzuza, I., Lozano, J., Cabezas-Rodríguez, I., Medina, J.-A., Ugarte, A., Erdozain, J.-G., & Ruiz-Irastorza, G. (2018). Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care & Research*, *70*(4), 582–591. <https://doi.org/10.1002/acr.23322>
- Ruiz-Irastorza, G., Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., & Khamashta, M. A. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(01), 20–28. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101766>
- Rymarz, A., & Niemczyk, S. (2018). The complex treatment including rituximab in the Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with renal involvement. *BMC Nephrology*, *19*(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0928-z>
- S. Kaplan, B., L. Ruebner, R., M. Spinale, J., & Copelovitch, L. (2014). Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable & Rare Diseases Research*, *3*(2), 34–45. <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01001>
- Schwartz, J., Padmanabhan, A., Aquilino, N., Balogun, R. A., Connelly-Smith, L., Delaney, M., Dunbar, N. M., Witt, V., Wu, Y., & Shaz, B. H. (2016). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*, *31*(3), 149–338. <https://doi.org/10.1002/jca.21470>

- Sciascia, S., Yazdany, J., Dall’Era, M., Fenoglio, R., Radin, M., Aggarwal, I., Cuadrado, M. J., Schreiber, K., Barreca, A., Papotti, M., & Roccatello, D. (2019). Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(7), 1004–1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214559>
- Scully, M., Cataland, S. R., Peyvandi, F., Coppo, P., Knöbl, P., Kremer Hovinga, J. A., Metjian, A., de la Rubia, J., Pavenski, K., Callewaert, F., Biswas, D., De Winter, H., & Zeldin, R. K. (2019). Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 335–346. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806311>
- Scully, M., Cohen, H., Cavenagh, J., Benjamin, S., Starke, R., Killick, S., Mackie, I., & Machin, S. J. (2007). Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *British Journal of Haematology*, 136(3), 451–461. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x>
- Scully, M., Hunt, B. J., Benjamin, S., Liesner, R., Rose, P., Peyvandi, F., Cheung, B., & Machin, S. J. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 158(3), 323–335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>
- Scully, M., McDonald, V., Cavenagh, J., Hunt, B. J., Longair, I., Cohen, H., & Machin, S. J. (2011). A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 118(7), 1746–1753. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-341131>
- Sebestyen, J. F., & Alon, U. S. (2011). The Teenager With Asymptomatic Proteinuria: Think Orthostatic First. *Clinical Pediatrics*, 50(3), 179–182. <https://doi.org/10.1177/0009922810380904>
- Sengul Samanci, N., Ayer, M., Ergen, A., & Ozturk, S. (2015). An effective treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with plasma exchange and eculizumab: A case report. *Transfusion and Apheresis Science*, 52(3), 314–316. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.01.006>
- Sheikhholeslami, M., Hajjalilo, M., Rasi Hashemi, S. S., Malek Mahdavi, A., Gojazadeh, M., & Khabbazi, A. (2018). Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Modern Rheumatology*, 28(3), 523–529. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1352479>
- Silva, C. A., Avcin, T., & Brunner, H. I. (2012). Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care & Research*, 64(12), 1787–1793. <https://doi.org/10.1002/acr.21757>
- Sugiyama S. (1996). Long-term therapy of mizoribine on lupus nephritis in joint multi-center study. *J Clin Ther Med.*, 12, 215–219.
- Szeto, C. C., Kwan, B. C. H., Lai, F. M. M., Tam, L. S., Li, E. K. M., Chow, K. M., Gang, W., & Li, P. K. T. (2008). Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology*, 47(11), 1678–1681. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken335>
- Takeuchi, T., Okada, K., Yoshida, H., & Yagi, N. (2018). Post-marketing surveillance study of the long-term use of mizoribine for the treatment of lupus nephritis: 2-Year results. *Modern Rheumatology*, 28(1), 85–94. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1349573>
- Tamirou, F., D’Cruz, D., Sangle, S., Remy, P., Vasconcelos, C., Fiehn, C., Ayala Guttierrez, M. del M., Gilboe, I.-M., Tektonidou, M., Blockmans, D., Ravelingien, I., le Guern, V., Depresseux, G., Guillevin, L., Cervera, R., & Houssiau, F. A. (2016). Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 526–531. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206897>
- Tamirou, F., Lauwerys, B. R., Dall’Era, M., Mackay, M., Rovin, B., Cervera, R., & Houssiau, F. A. (2015). A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), e000123–e000123. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000123>
- Tanaka, H., Watanabe, S., Aizawa-Yashiro, T., Oki, E., Kumagai, N., Tsuruga, K., & Ito, E. (2013). Long-Term Tacrolimus-Based Immunosuppressive Treatment for Young Patients with Lupus Nephritis: A Prospective Study in Daily Clinical Practice. *Nephron Clinical Practice*, 121(3–4), c165–c173. <https://doi.org/10.1159/000346149>
- Tanaka, Y., Takeuchi, T., Miyasaka, N., Sumida, T., Mimori, T., Koike, T., Endo, K., Mashino, N., & Yamamoto, K. (2016). Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Modern Rheumatology*, 26(1), 80–86. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1060665>
- Tektonidou, M. G. (2018). Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01181>
- Tinti, M. G., Carnevale, V., Inglese, M., Molinaro, F., Bernal, M., Migliore, A., & De Cata, A. (2019). Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clinical and Experimental Medicine*, 19(3), 281–288. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00565-8>
- Touma, Z., Urowitz, M. B., Ibañez, D., & Gladman, D. D. (2014). Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *Journal of Rheumatology*, 41(4), 688–697. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130005>
- Tse, K. C., Lam, M. F., Tang, S. C., Tang, C. S., & Chan, T. M. (2007). A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus*, 16(1), 46–51. <https://doi.org/10.1177/0961203306073167>
- Tseng, C. E., Buyon, J. P., Kim, M., Belmont, H. M., Mackay, M., Diamond, B., Marder, G., Rosenthal, P., Haines, K., Ilie, V., & Abramson, S. B. (2006). The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: Findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 54(11), 3623–3632. <https://doi.org/10.1002/art.22198>
- Tunnicliffe, D. J., & Palmer, S. C. (2018). Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis: Summary of a Cochrane Review. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(5), 756–757. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.008>
- Uchino A, Tsukamoto H, Tsukamoto H, & et al. (2010). Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol.*, 28, 6–12.
- Ugolini-Lopes, M. R., Seguro, L. P. C., Castro, M. X. F., Daffre, D., Lopes, A. C., Borba, E. F., & Bonfá, E. (2017). Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Science & Medicine*, 4(1), e000213. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000213>
- Vigna-Perez, M., Hernández-Castro, B., Paredes-Saharopolos, O., Portales-Pérez, D., Baranda, L., Abud-Mendoza, C., & González-Amaro, R.

- (2006). Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: A pilot study. *Arthritis Research and Therapy*, 8(3), 1–9. <https://doi.org/10.1186/ar1954>
- von Baeyer, H. (2002). Plasmapheresis in Thrombotic Microangiopathy-Associated Syndromes: Review of Outcome Data Derived from Clinical Trials and Open Studies. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 6(4), 320–328. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x>
- Wagenknecht, D. R., Fastenau, D. R., Torrey, R. J., Becker, D. G., LeFor, W. M., Carter, C. B., Haag, B. W., & McIntyre, J. A. (2000). Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transplant International*, 13(S1), S78–S81. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2000.tb02122.x>
- Wallace, D. J., Goldfinger, D., Pepkowitz, S. H., Fichman, M., Metzger, A. L., Schroeder, J. O., & Euler, H. H. (1998). Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *Journal of Clinical Apheresis*, 13(4), 163–166. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1101\(1998\)13:4<163::AID-JCA4>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1101(1998)13:4<163::AID-JCA4>3.0.CO;2-1)
- Wang, H., Cui, T., Hou, F., Ni, Z., Chen, X., Lu, F., Xu, F., Yu, X., Zhang, F., Zhao, X., Zhao, M., Wang, G., Qian, J., Cai, G., Zhu, T., Wang, Y., Jiang, Z., Li, Y., Mei, C., & Zou, W. (2008). Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus*, 17(7), 638–644. <https://doi.org/10.1177/0961203308089408>
- Weidenbusch, M., Römmele, C., Schröttle, A., & Anders, H. J. (2013). Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(1), 106–111. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs285>
- Wenderfer, S. E., Ruth, N. M., & Brunner, H. I. (2017). Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatric Research*, 81(3), 406–414. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.247>
- Westwood, J. P., Thomas, M., Alwan, F., McDonald, V., Benjamin, S., Lester, W. A., Lowe, G. C., Dutt, T., Hill, Q. A., & Scully, M. (2017). Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Advances*, 1(15), 1159–1166. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017008268>
- Wijnsma, K. L., Duineveld, C., Wetzels, J. F. M., & van de Kar, N. C. A. J. (2019). Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatric Nephrology*, 34(11), 2261–2277. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3>
- Wofsy, D., Hillson, J. L., & Diamond, B. (2012). Abatacept for lupus nephritis: Alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis & Rheumatism*, 64(11), 3660–3665. <https://doi.org/10.1002/art.34624>
- Xu, T., Zhou, F., Deng, C., Huang, G., Li, J., & Wang, X. (2015). Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 17(7), 567–573. <https://doi.org/10.1111/jch.12541>
- Yap, D. Y. H., Kwan, L. P. Y., Ma, M. K. M., Mok, M. M. Y., Chan, G. C. W., & Chan, T. M. (2019). Preemptive immunosuppressive treatment for asymptomatic serological reactivation may reduce renal flares in patients with lupus nephritis: a cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(3), 467–473. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy024>
- Yap, D. Y. H., Ma, M. K. M., Mok, M. M. Y., Kwan, L. P. Y., Chan, G. C. W., & Chan, T. M. (2014a). Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(12), 2232–2237. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu265>
- Yap, D. Y. H., Ma, M. K. M., Mok, M. M. Y., Kwan, L. P. Y., Chan, G. C. W., & Chan, T. M. (2014b). Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology*, 53(12), 2232–2237. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu265>
- Yap, D. Y. H., Ma, M. K. M., Mok, M. M. Y., Tang, C. S. O., & Chan, T. M. (2013). Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatology*, 52(3), 480–486. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes293>
- Yap, D. Y. H., Tam, C. H., Yung, S., Wong, S., Tang, C. S. O., Mok, T. M. Y., Yuen, C. K. Y., Ma, M. K. M., Lau, C. S., & Chan, T. M. (2020). Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(5), 810–818. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy284>
- Yap, D. Y. H., Tang, C., Ma, M. K. M., Mok, M. M. Y., Chan, G. C. W., Kwan, L. P. Y., & Chan, T. M. (2017a). Longterm data on disease flares in patients with proliferative lupus nephritis in recent years. *Journal of Rheumatology*, 44(9), 1375–1383. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170226>
- Yap, D. Y. H., Tang, C., Ma, M. K. M., Mok, M. M. Y., Chan, G. C. W., Kwan, L. P. Y., & Chan, T. M. (2017b). Longterm Data on Disease Flares in Patients with Proliferative Lupus Nephritis in Recent Years. *The Journal of Rheumatology*, 44(9), 1375–1383. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170226>
- Yap, D. Y., Yu, X., Chen, X. M., Lu, F., Chen, N., Li, X. W., Tang, C. S., & Chan, T. M. (2012). Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology*, 17(4), 352–357. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x>
- Yumura, W., Suganuma, S., Uchida, K., Moriyama, T., Otsubo, S., Takei, T., Naito, M., Koike, M., Nitta, K., & Nihei, H. (2005). Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. *Clinical Nephrology*, 64(07), 28–34. <https://doi.org/10.5414/CNP64028>
- Závada, J., Pešičková, S. S., Ryšavá, R., Horák, P., Hrnčíř, Z., Lukáč, J., Rovenský, J., Vítová, J., Havrda, M., Rychlík, I., Böhmova, J., Vlasáková, V., Slatinská, J., Zadražil, J., Olejárová, M., Tetzova, D., & Tesar, V. (2014). Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus*, 23(1), 69–74. <https://doi.org/10.1177/0961203313511555>
- Zeher, M., Doria, A., Lan, J., Aroca, G., Jayne, D., Boletis, I., Hiepe, F., Prestele, H., Bernhardt, P., & Amoura, Z. (2011). Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*, 20(14), 1484–1493. <https://doi.org/10.1177/0961203311418269>
- Zhang, H., Liu, Z., Zhou, M., Liu, Z., Chen, J., Xing, C., Lin, H., Ni, Z., Fu, P., Liu, F., Chen, N., He, Y., Liu, J., Zeng, C., & Liu, Z. (2017). Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(12), 3671–3678. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030263>
- Zhang, M., Qi, C., Zha, Y., Chen, J., Luo, P., Wang, L., Sun, Z., Wan, J., Xing, C., Wang, S., Jiang, G., Sun, M., Chen, Q., Chen, J., Li, D., Guan, T., & Ni, Z. (2019). Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a

- randomized trial. *Clinical Rheumatology*, 38(3), 859–867. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4348-z>
- Zickert, A., Sundelin, B., Svenungsson, E., & Gunnarsson, I. (2014a). Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Science and Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000018>
- Zickert, A., Sundelin, B., Svenungsson, E., & Gunnarsson, I. (2014b). Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Science & Medicine*, 1(1), e000018. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000018>
1. Alarcón, G. *et al.* (2002) ‘Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE’, *Lupus*, 11(2), pp. 95–101. Available at: <https://doi.org/10.1191/9612332lu155oa>.
 2. Alexander, S. *et al.* (2014) ‘Pharmacokinetics of concentration-controlled mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis: An observational cohort study’, *Therapeutic Drug Monitoring*, 36(4), pp. 423–432. Available at: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000031>.
 3. Angeli, A. *et al.* (2006) ‘High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study’, *Bone*, 39(2), pp. 253–259. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.005>.
 4. Appel, G.B. *et al.* (2009) ‘Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(5), pp. 1103–1112. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>.
 5. Austin, H.A. *et al.* (1986) ‘Therapy of Lupus Nephritis’, *New England Journal of Medicine*, 314(10), pp. 614–619. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejm198603063141004>.
 6. Austin, H.A. *et al.* (2009) ‘Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(4), pp. 901–911. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060665>.
 7. Bajema, I.M. *et al.* (2018) ‘Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices’, *Kidney International*, 93(4), pp. 789–796. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>.
 8. Baldwin, D.S. *et al.* (1977) ‘Lupus nephritis’, *The American Journal of Medicine*, 62(1), pp. 12–30. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90345-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90345-X).
 9. Bao, H. *et al.* (2008) ‘Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(10), pp. 2001–2010. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121272>.
 10. Bastian, H.M. *et al.* (2002) ‘Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis’, *Lupus*, 11(3), pp. 152–160. Available at: <https://doi.org/10.1191/0961203302lu158oa>.
 11. Blumenfeld, Z. and Von Wolff, M. (2008) ‘GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy’, *Human Reproduction Update*, 14(6), pp. 543–552. Available at: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn022>.
 12. Boumpas, D.T. *et al.* (1992) ‘Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis’, *The Lancet*, 340(8822), pp. 741–745. Available at: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92292-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92292-N).
 13. Busque, S. *et al.* (2011) ‘The PROMISE Study: A Phase 2b Multicenter Study of Voclosporin (ISA247) Versus Tacrolimus in De Novo Kidney Transplantation’, *American Journal of Transplantation*, 11(12), pp. 2675–2684. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03763.x>.
 14. Caster, D.J. *et al.* (2020) ‘Mo019Aurora Phase 3 Trial Demonstrates Voclosporin Statistical Superiority Over Standard of Care in Lupus Nephritis (Ln)’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(Supplement_3), p. NA-NA. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa140.mo019>.
 15. Cervera, R. *et al.* (2003) ‘Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients’, *Medicine*, 82(5), pp. 299–308. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
 16. Chan, T.M. *et al.* (2000a) ‘Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis’, *New England Journal of Medicine*, 343(16), pp. 1156–1162. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejm200010193431604>.
 17. Chan, T.M. *et al.* (2000b) ‘Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis’, *New England Journal of Medicine*, 343(16), pp. 1156–1162. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431604>.
 18. Chan, T. M. *et al.* (2005) ‘Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine’, *Lupus*, 14(4), pp. 265–272. Available at: <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2081oa>.
 19. Chan, Tak Mao *et al.* (2005) ‘Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(4), pp. 1076–1084. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080686>.
 20. Chen, Y.E. *et al.* (2008) ‘Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(1), pp. 46–53. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.03280807>.
 21. Choi, M.Y. *et al.* (2017) ‘A review on SLE and malignancy’, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 31(3), pp. 373–396. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.013>.
 22. Ciancio, G., Miller, J. and Gonwa, T.A. (2005) ‘Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation’, *Transplantation*, 80(Supplement), pp. S191–S200. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000187035.22298.ba>.
 23. Curtis, J.R. *et al.* (2006) ‘Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use’, *Arthritis Care and Research*, 55(3), pp. 420–426. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.21984>.
 24. Dall’Era, M. *et al.* (2015) ‘Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort’, *Arthritis and Rheumatology*, 67(5), pp. 1305–1313. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.39026>.
 25. Dall’Era, M. *et al.* (2019) ‘Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies’, *Lupus*, 28(5), pp. 591–596. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203319842924>.
 26. Donadio, J. V. *et al.* (1978) ‘Treatment of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis with Prednisone and Combined Prednisone and Cyclophosphamide’, *New England Journal of Medicine*, 299(21), pp. 1151–1155. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM197811232992102>.

27. Dooley, M.A. *et al.* (2011) 'Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis', *New England Journal of Medicine*, 365(20), pp. 1886–1895. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014460>.
28. El-Shafey, E.M., Abdou, S.H. and Shareef, M.M. (2010) 'Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients?', *Clinical and Experimental Nephrology*, 14(3), pp. 214–221. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0270-7>.
29. Eudy, A.M. *et al.* (2018) 'Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(6), pp. 855–860. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212535>.
30. Feldman, C.H. *et al.* (2013) 'Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004', *Arthritis and Rheumatism*, 65(3), pp. 753–763. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.37795>.
31. Feldman, C.H. *et al.* (2015) 'Serious infections among adult medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis', *Arthritis and Rheumatology*, 67(6), pp. 1577–1585. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.39070>.
32. Fessler, B.J. *et al.* (2005) 'Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual', *Arthritis and Rheumatism*, 52(5), pp. 1473–1480. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.21039>.
33. Fors Nieves, C.E. and Izmirly, P.M. (2016) 'Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review', *Current Rheumatology Reports*, 18(4), p. 21. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0571-2>.
34. *Fracture risk assessment tool* (no date). Available at: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>.
35. Furie, R. *et al.* (2020) 'Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis', *New England Journal of Medicine*, 383(12), pp. 1117–1128. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001180>.
36. Galindo-Izquierdo, M. *et al.* (2016) 'Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish society of rheumatology registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER)', *Medicine (United States)*, 95(9). Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002891>.
37. Gatto, M. *et al.* (2013) 'Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus', *Clinical Rheumatology*, 32(9), pp. 1301–1307. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2266-7>.
38. Van Gelder, T., Berden, J.H.M. and Berger, S.P. (2015) 'To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF?', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(4), pp. 560–564. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu184>.
39. Ginzler, E.M. *et al.* (2005) 'Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis', *New England Journal of Medicine*, 353(21), pp. 2219–2228. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa043731>.
40. Gladman, D.D. *et al.* (2003) 'Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus', *Journal of Rheumatology*, 30(9), pp. 1955–1959.
41. Göçeroğlu, A. *et al.* (2016) 'The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study', *Transplantation*, 100(4), pp. 916–924. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000910>.
42. Goobie, G.C. *et al.* (2015) 'Malignancies in systemic lupus erythematosus: A 2015 update', *Current Opinion in Rheumatology*, 27(5), pp. 454–460. Available at: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000202>.
43. Gourley, M.F. *et al.* (1996) 'Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis', *Annals of Internal Medicine*, 125(7), pp. 549–558.
44. Group, C.H.S. (1991) 'A Randomized Study of the Effect of Withdrawing Hydroxychloroquine Sulfate in Systemic Lupus Erythematosus', *New England Journal of Medicine*, 324(3), pp. 150–154. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejm199101173240303>.
45. Gutierrez, S. *et al.* (2012) 'Lupus-related podocytopathy', *Could it be a new entity within the spectrum of lupus nephritis? Nefrologia*, 32, pp. 245–246.
46. Han, T.S., Schwartz, M.M. and Lewis, E.J. (2006) 'Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis', *Lupus*, 15(2), pp. 71–75. Available at: <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2264oa>.
47. Hansen, K.E. *et al.* (2014) 'A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1), pp. 47–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.02.002>.
48. Hiraki, L.T. *et al.* (2012) 'Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US medicaid beneficiary population', *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), pp. 2669–2676. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.34472>.
49. Hodis, H.N. *et al.* (1993) 'The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus', *Journal of Rheumatology*, 20(4), pp. 661–665. Available at: <https://doi.org/NA>.
50. Houssiau, F.A. *et al.* (2002) 'Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide', *Arthritis & Rheumatism*, 46(8), pp. 2121–2131. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.10461>.
51. Houssiau, F.A. *et al.* (2010) 'The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), pp. 61–64. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102533>.
52. Hu, W. *et al.* (2016) 'Clinical–morphological features and outcomes of lupus podocytopathy', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4), pp. 585–592. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.06720615>.
53. Hu, W.X. *et al.* (2015) 'Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: A retrospective single-center study', *Lupus*, 24(10), pp. 1067–1075. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203315578766>.
54. Illei, G.G. *et al.* (2001) 'Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis', *Annals of Internal Medicine*, 135(4), p. 248. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00009>.
55. Isenberg, D. *et al.* (2010) 'Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study', *Rheumatology*, 49(1), pp. 128–140. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep346>.
56. Kaiser, R., Cleveland, C.M. and Criswell, L.A. (2009) 'Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: Results from a large, multi-ethnic cohort', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(2), pp. 238–241. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.093013>.
57. Kasitanon, N. *et al.* (2006) 'Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis', *Lupus*, 15(6), pp. 366–370. Available at: <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2264oa>.

- org/10.1191/0961203306lu2313oa.
58. Kittanamongkolchai, W. *et al.* (2013) 'Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis', *Lupus*, 22(7), pp. 727–732. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203313486949>.
 59. Kraft, S.W. *et al.* (2005) 'Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus', *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), pp. 175–179. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004050350>.
 60. Lakshminarayanan, S. *et al.* (2001) 'Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus', *The Journal of rheumatology*, 28(1), pp. 102–108.
 61. Leroux, M. *et al.* (2015) 'Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: A descriptive cohort study', *Lupus*, 24(13), pp. 1384–1391. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203315591027>.
 62. Lertdumrongluk, P. *et al.* (2010) 'Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis', *Kidney International*, 78(4), pp. 389–395. Available at: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.170>.
 63. Lewis, E.J. *et al.* (1992) 'A Controlled Trial of Plasmapheresis Therapy in Severe Lupus Nephritis', *New England Journal of Medicine*, 326(21), pp. 1373–1379. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejm199205213262101>.
 64. Li, X. *et al.* (2012) 'Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(4), pp. 1467–1472. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr484>.
 65. Liu, E.L., Liu, Z. and Zhou, Y.X. (2018) 'Feasibility of hydroxychloroquine adjuvant therapy in pregnant women with systemic lupus erythematosus', *Biomedical Research (India)*, 29(5), pp. 980–983. Available at: <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-17-3539>.
 66. Liu, Zhihong *et al.* (2015) 'Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial', *Annals of Internal Medicine*, 162(1), pp. 18–26. Available at: <https://doi.org/10.7326/M14-1030>.
 67. Malvar, A. *et al.* (2017) 'Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(8), pp. 1338–1344. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv296>.
 68. Maricic, M. *et al.* (2018) '2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Comment on the Article by Buckley *et al.*', *Arthritis Care and Research*, 70(6), pp. 949–950. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.23424>.
 69. Markowitz, G.S. and D'Agati, V.D. (2007) 'The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years', *Kidney International*, 71(6), pp. 491–495. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002118>.
 70. McKinley, A. *et al.* (2009) 'Oral Cyclophosphamide for Lupus Glomerulonephritis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(11), pp. 1754–1760. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.02670409>.
 71. Meacock, R., Dale, N. and Harrison, M.J. (2013) 'The Humanistic and Economic Burden of Systemic Lupus Erythematosus', *Pharmacoeconomics*, 31(1), pp. 49–61. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40273-012-0007-4>.
 72. Mehra, S. *et al.* (2018) 'Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study', *Rheumatology International*, 38(4), pp. 557–568. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3995-3>.
 73. Mejía-Vilet, J.M. *et al.* (2015) 'Comparison of lupus nephritis induction treatments in a hispanic population: A single-center cohort analysis', *Journal of Rheumatology*, 42(11), pp. 2082–2091. Available at: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150395>.
 74. Mejía-Vilet, J.M. *et al.* (2016) 'Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population', *Clinical Rheumatology*, 35(9), pp. 2219–2227. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3366-y>.
 75. Mendonca, S. *et al.* (2017) 'Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience', *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 28(5), pp. 1069–1077. Available at: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.215147>.
 76. Mina, R. *et al.* (2012) 'Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus', *Arthritis Care & Research*, 64(3), pp. 375–383. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.21558>.
 77. Mitwalli, A.H. *et al.* (2011) 'Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial.', *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 22(5), pp. 935–940.
 78. Mohammad, S. *et al.* (2018) 'Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients', *Arthritis Care and Research*, 70(3), pp. 481–485. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.23296>.
 79. Mohara, A. *et al.* (2014) 'A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe lupus nephritis patients in Thailand', *Rheumatology*, 53(1), pp. 138–144. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket304>.
 80. Mok, C.C. *et al.* (2002) 'Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine', *Arthritis & Rheumatism*, 46(4), pp. 1003–1013. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.10138>.
 81. Mok, C.C., Kwok, R.C.L. and Yip, P.S.F. (2013) 'Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus', *Arthritis and Rheumatism*, 65(8), pp. 2154–2160. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.38006>.
 82. Murdaca, G. *et al.* (2016) 'Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus', *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(3), pp. 632–643. Available at: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1107685>.
 83. Neumann, I. *et al.* (2008) 'Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(11), pp. 3514–3520. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn360>.
 84. Oliva-Damaso, N. *et al.* (2019) 'Lupus Podocytopathy: An Overview', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(5), pp. 369–375. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.011>.
 85. Ong, L.M. *et al.* (2005) 'Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis', *Nephrology*, 10(5), pp. 504–510. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x>.
 86. Pakchotanon, R. *et al.* (2019) 'Correction: More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus (J Rheumatol (2018) 45 (90-94) DOI: 10.3899/jrheum.170645)', *Journal of Rheumatology*, 46(11), p. 1548. Available at: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170645.C1>.

87. Pellegrino, P. *et al.* (2014) 'Human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus', *Epidemiology*, 25(1), pp. 155–156. Available at: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000033>.
88. Petri, M. *et al.* (2005) 'Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus', *New England Journal of Medicine*, 353(24), pp. 2550–2558. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051135>.
89. Petri, M. (2011) 'Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients', *Current Rheumatology Reports*, 13(1), pp. 77–80. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0141-y>.
90. podocytopathy, L.E.J.L. (2010) In: *Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM, Chan TM, eds. Lupus Nephritis. 2nd ed.* Oxford, UK: Oxford University Press;199--210.
91. Pokroy-Shapira, E., Gelernter, I. and Molad, Y. (2014) 'Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: A single-center inception cohort study', *Clinical Rheumatology*, 33(5), pp. 649–657. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2527-0>.
92. Pons-Estel, B.A. *et al.* (2004) 'The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity among "Hispanics"', *Medicine*, 83(1), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000104742.42401.e2>.
93. Pons-Estel, G.J. *et al.* (2009) 'Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort', *Arthritis Care and Research*, 61(6), pp. 830–839. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.24538>.
94. Pons-Estel, G.J. *et al.* (2013) 'Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: Data from a Latin American cohort', *Lupus*, 22(9), pp. 899–907. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203313496339>.
95. Rathi, M. *et al.* (2016) 'Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis', *Kidney International*, 89(1), pp. 235–242. Available at: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.318>.
96. Rovin, B.H. *et al.* (2013) 'Lupus nephritis: Induction therapy in severe lupus nephritis-should MMF be considered the drug of choice?', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(1), pp. 147–153. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.03290412>.
97. Rovin, B.H. *et al.* (2019) 'A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis', *Kidney International*, 95(1), pp. 219–231. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>.
98. Rovin, Brad H. *et al.* (2021) 'Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial', *The Lancet*, 397(10289), pp. 2070–2080. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X).
99. Rovin, Brad H. *et al.* (2021) 'Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial', *The Lancet*, 397(10289), pp. 2070–2080. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X).
100. Ruiz-Irastorza, G. *et al.* (2006) 'Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus', *Lupus*, 15(9), pp. 577–583. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203306071872>.
101. Ruiz-Irastorza, G. *et al.* (2010) 'Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), pp. 20–28. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101766>.
102. Sabry, A. *et al.* (2009) 'A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience', *International Urology and Nephrology*, 41(1), pp. 153–161. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11255-007-9325-4>.
103. Sahay, M. *et al.* (2018) 'Mycophenolate versus cyclophosphamide for lupus nephritis', *Indian Journal of Nephrology*, 28(1), p. 35. Available at: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_2_16.
104. Sakai, R. *et al.* (2018) 'Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan', *Lupus*, 27(2), pp. 273–282. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203317719148>.
105. Sedhain, A. *et al.* (2018) 'Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: A randomized control trial', *BMC Nephrology*, 19(1), p. 175. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0973-7>.
106. Serre, J., Buob, D. and Boffa, J.J. (2019) 'Hydroxychloroquine-induced podocytopathy mimicking Fabry disease', *BMJ Case Reports*, 12(5). Available at: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228876>.
107. Sesso, R. *et al.* (1994) 'A Controlled Trial of Pulse Cyclophosphamide Versus Pulse Methylprednisolone in Severe Lupus Nephritis', *Lupus*, 3(2), pp. 107–112. Available at: <https://doi.org/10.1177/096120339400300209>.
108. Shaharir, S.S. *et al.* (2014) 'A descriptive study of the factors associated with damage in Malaysian patients with lupus nephritis', *Lupus*, 23(4), pp. 436–442. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203313518624>.
109. Shea-Simonds, P. *et al.* (2009) 'Lupus podocytopathy', *Rheumatology*, 48(12), pp. 1616–1618. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep256>.
110. Sisó, A. *et al.* (2008) 'Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival', *Lupus*, 17(4), pp. 281–288. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203307086503>.
111. Sowa, J., Petri, M. and Allbritton, J. (1992) 'Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus [1]', *Journal of Rheumatology*, 19(12), p. 1994.
112. Sperati, C.J. and Rosenberg, A.Z. (2018) 'Hydroxychloroquine-induced mimic of renal Fabry disease', *Kidney International*, 94(3), p. 634. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.003>.
113. Steiman, A.J. *et al.* (2012) 'Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period', *Arthritis Care and Research*, 64(4), pp. 511–518. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.21568>.
114. Steinberg, A.D. *et al.* (1971) 'Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial.', *Annals of internal medicine*, 75(2), pp. 165–171. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-75-2-165>.
115. Sule, S. *et al.* (2011) 'Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus', *Pediatric Nephrology*, 26(1), pp. 93–98. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1640-9>.
116. Suyama, Y. *et al.* (2016) 'Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study', *Modern Rheumatology*, 26(4), pp. 557–561. Available at: <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1112467>.

117. Tam, L.S. *et al.* (2000) 'Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus.', *The Journal of rheumatology*, 27(9), pp. 2142–5.
118. Tektonidou, M.G. *et al.* (2009) 'Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies', *Arthritis Care and Research*, 61(1), pp. 29–36. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.24232>.
119. Tessier-Cloutier, B. *et al.* (2015) 'What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE?', *Lupus*, 24(8), pp. 781–787. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203315575587>.
120. Thong, K.M. and Chan, T.M. (2019) 'Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis', *Lupus*, 28(3), pp. 334–346. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203319829817>.
121. 'Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study' (2014) *Arthritis & Rheumatology*, 66(11), pp. 3096–3104. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.38790>.
122. Tse, K.C. *et al.* (2009) 'Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide- azathioprine in the treatment of lupus nephritis', *Journal of Rheumatology*, 36(1), pp. 76–81. Available at: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080517>.
123. Tselios, K. *et al.* (2019) 'All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013)', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), pp. 802–806. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214802>.
124. Tunnicliffe, D.J. and Palmer, S.C. (2018) 'Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis: Summary of a Cochrane Review', *American Journal of Kidney Diseases*, 72(5), pp. 756–757. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.008>.
125. Vananuvat, P. *et al.* (2011) 'Primary Prophylaxis for Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with Connective Tissue Diseases', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41(3), pp. 497–502. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.05.004>.
126. Wang, S.F. *et al.* (2018) 'Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis', *Lupus*, 27(2), pp. 303–311. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203317720526>.
127. Weening, J.J. *et al.* (2004) 'The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited', *Kidney International*, 65(2), pp. 521–530. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>.
128. Wilson, E.C.F. *et al.* (2007) 'The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis', *Rheumatology*, 46(7), pp. 1096–1101. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem054>.
129. Yang, T.-H. *et al.* (2018) 'Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus', *Clinical Nephrology*, 89(4), pp. 277–285. Available at: <https://doi.org/10.5414/CN109325>.
130. Yap, D.Y.H. *et al.* (2012) 'Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(8), pp. 3248–3254. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs073>.
131. Yap, D.Y.H. *et al.* (2014) 'Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis', *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(12), pp. 2232–2237. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu265>.
132. Yee, C.-S. (2005) 'Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(1), pp. 111–113. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.018127>.
133. Yurkovich, M. *et al.* (2014) 'Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of observational studies', *Arthritis Care and Research*, 66(4), pp. 608–616. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.22173>.
134. Zeher, M. *et al.* (2011) 'Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis', *Lupus*, 20(14), pp. 1484–1493. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203311418269>.
135. Zhang, H. *et al.* (2017) 'Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis', *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(12), pp. 3671–3678. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030263>.
136. Zhang, Y. and Milojevic, D. (2017) 'Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations', *Pediatric Drugs*, 19(3), pp. 193–211. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0219-3>.
137. Zheng, Z.H. *et al.* (2012) 'Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis', *Lupus*, 21(10), pp. 1049–1056. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203312445230>.
138. Zickert, A. *et al.* (2014) 'Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis', *Lupus Science and Medicine*, 1(1). Available at: <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000018>.

Capitolul 11: Glomerulonefrita cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară

GN cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (MBG) este o afecțiune glomerulară rară cu o incidență de 0,5-1 la 1 milion. Este cauzată de autoanticorpi împotriva domeniilor non-colagenice ale lanțului $\alpha 3$ ce participă la formarea tipului IV de colagen. GN cu anticorpi anti-MBG se poate prezenta sub forma unei afectări renale izolate sau a unui sindrom pulmo-renal (sindromul Goodpasture). Această afecțiune este în mod uzual o GN rapid progresivă cu proliferare extracapilară și în jur de 80% dintre pacienți prezintă semilune în peste jumătate dintre glomeruli. (Charles Jennette, 2003) Sindromul Goodpasture apare la 40-60% dintre pacienți și este însoțit uneori de hemoragie pulmonară masivă sau fatală. (McAdoo & Pusey, 2017) GN cu anticorpi anti-MBG cu interesare pulmonară este mai frecventă la bărbați (aproximativ 80%) și apare tipic în decada a doua de viață. (Wilson & Dixon, 1973) Glomerulonefrita cu anticorpi anti-MBG izolată nu prezintă o preponderență masculină clară și ar putea apărea și la persoane mai în vârstă. (Savage et al., 1986) Netratată, GN anti-MBG are o morbiditate foarte mare, aproape toți pacienții dezvoltând insuficiență renală și poate să aibă o mortalitate semnificativă. La pacienții cu sindrom Goodpasture rata mortalității a fost de 96% înainte de introducerea imunosupresiei și de 47% în pofida administrării tratamentului imunosupresor. (Benoit et al., 1964) Majoritatea pacienților decedează prin insuficiență respiratorie. (Wilson & Dixon, 1973) Scopul tratamentului este înlăturarea rapidă a autoanticorpilor patogenici și supresarea producerii lor în vederea prevenirii leziunilor renale și pulmonare suplimentare. Acest capitol oferă recomandări pentru adulții (≥ 18 ani) care prezintă GN cu anticorpi anti-MBG cu sau fără interesare pulmonară.

11.1 Diagnostic

Abordare clinică 11.1.1: Glomerulonefrita cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară trebuie diagnosticată fără întârziere la toți pacienții cu suspiciune de GNRP (Figura 98).

Pentru pacienții cu suspiciune de GNRP, ar trebui efectuată urgent testarea serologică a anticorpilor anti-MBG, utilizând testele enzimactice curente. Testele pentru anticorpii anti-MBG pot fi negative până în 10% din cazuri și, în cazul acestor pacienți, diagnosticul este obiectivat doar prin biopsia renală, care demontrează depunerea lineară a IgG de-a lungul MBG. (McAdoo et al., 2017; Salama et al., 2002)

Diagnosticul hemoragiei alveolare difuze este obiectivat deseori clinic și confirmat prin CT de rezoluție înaltă. Bronhoscopia și explorările funcționale respiratorii ar putea fi utilizate, dar sunt deseori inutile și dificil de efectuat la pacienții instabili hemodinamic sau în stare critică. Diagnosticul trebuie obiectivat fără întârziere și concluziile biopsiei renale trebuie raportate clinicianului de către anatomopatolog în aceeași zi cu efectuarea biopsiei (Figura 98).

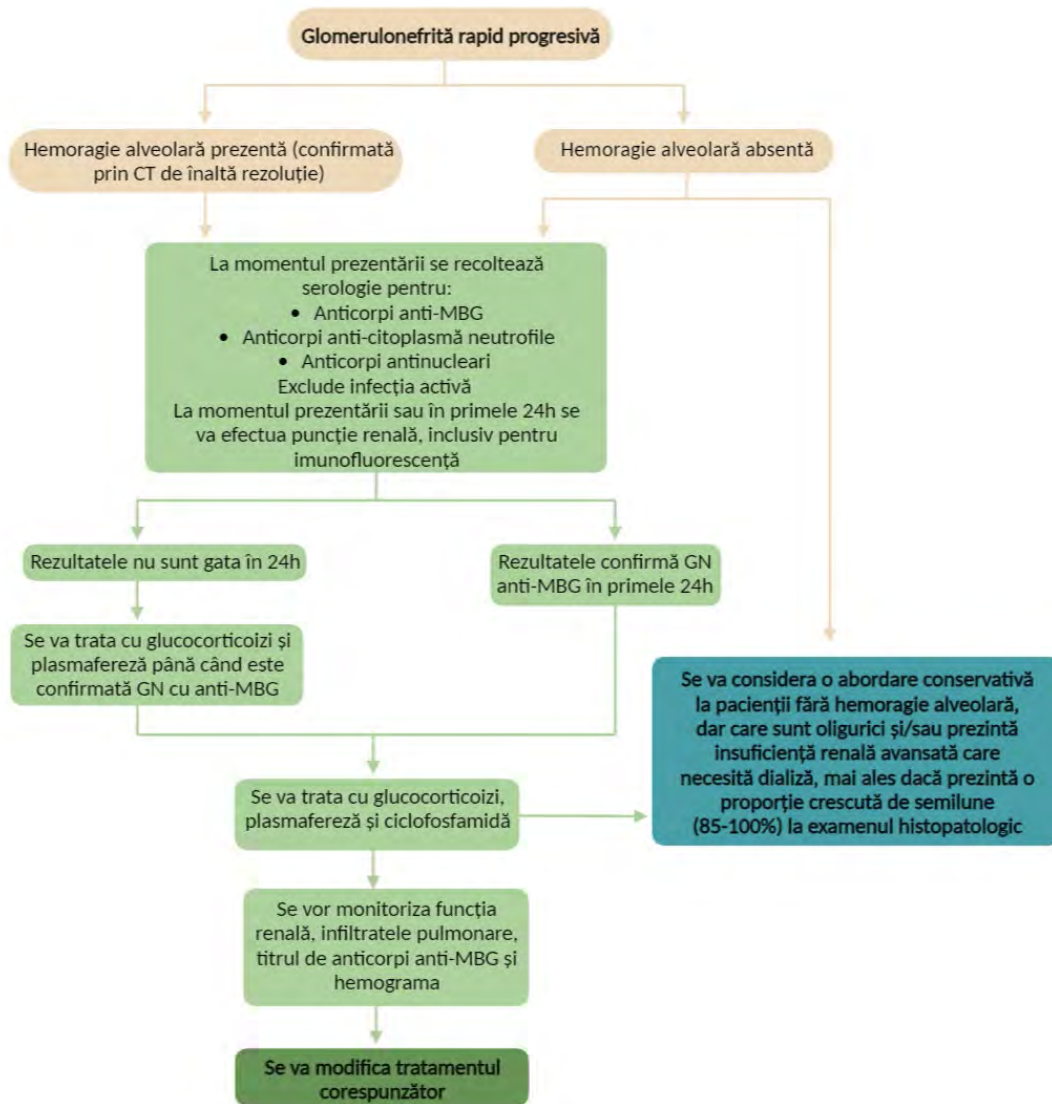


Figura 98: Diagnosticul și tratamentul GN cu anti-MBG. CT, computer tomograf; MBG, membrană bazală glomerulară.

11.2 Tratament

Recomandarea 11.2.1: Se recomandă inițierea tratamentului imunosupresor cu ciclofosamidă și glucocorticoizi plus plasmafereză tuturor pacienților cu GN cu anticorpi anti-MBG, cu excepția celor tratați prin dializă la momentul prezentării, care au semilune în 100% din glomeruli sau prezintă glomeruloscleroză globală >50% într-un specimen biptic adecvat, și nu prezintă hemoragie pulmonară (1C).

Această recomandare atribuie o valoare mai mare prevenției mortalității și progresiei suplimentare a disfuncției renale și atribuie o importanță mai scăzută reacțiilor adverse ale regimurilor imunosupresoare agresive administrate. Având în vedere prognosticul rezervat în cazul netratării acestei afecțiuni, aproape toți pacienții și medicii aleg să utilizeze acest regim terapeutic.

Informații cheie

Raport risc-beneficiu. GN cu anticorpi anti-MBG netratată este asociată cu morbiditate și mortalitate considerabile. Studiile observaționale au demonstrat că mortalitatea în faza incipientă a scăzut de la 47%(McAdoo & Pusey, 2017) la 8,5% în cazul utilizării plasmaferezei și imunosupresiei(Savage et al., 1986), iar supraviețuirea la 5 ani este actual >90% la pacienții tratați.(Marques et al., 2019) Cu toate acestea, deși a crescut supraviețuirea renală cu ajutorul plasmaferezei și imunosupresiei, prognosticul încă rămâne rezervat, în parte deoarece diagnosticul

și inițierea terapiei sunt întârziate. Din 2007, rata supraviețuirii renale la 5 ani a pacienților tratați s-a îmbunătățit de la aproximativ 25% la 50%, probabil ca urmare a diagnosticului mai rapid și a unui număr mai mare de pacienți tratați prin plasmafereză. (Marques et al., 2019; van Daalen et al., 2018)

Plasmafereza împreună cu tratamentul imunosupresor sunt, indubitabil, salvatoare și previn insuficiența renală în cazul pacienților fără necesar de substituție a funcției renale la momentul prezentării.

Potențialele riscuri includ infecțiile asociate imunosupresiei și hemoragii secundare plasmaferezei. Administrarea plasmei proaspete congelate după plasmafereză ar putea fi indicată, mai ales în cazul pacienților cu hemoragie alveolară și pentru cei care efectuează puncție renală.

Calitatea dovezilor. Dovezile din acest ghid se bazează în principal pe studiile care compară supraviețuirea pacienților tratați cu cohorte istorice; există un singur TRC, care prezintă o calitate foarte slabă. Nicio revizuire sistemică a studiilor observaționale nu a fost întreprinsă de către ERT. Cu toate acestea, studiile observaționale care au fost identificate de către Grupul de Studiu expun un beneficiu net din punct de vedere al mortalității și al supraviețuirii renale pentru pacienții tratați cu imunosupresie și plasmafereză, comparativ cu cei cu tratament incomplet sau netratați. Prin urmare, calitatea dovezilor a fost notată ca fiind slabă.

Un TCR mic (n=17) a comparat plasmafereza cu tratamentul standard la pacienții cu GN anti-MBG (Tabel Suplimentar S64 (JOHNSON et al., 1985)). Calitatea dovezilor pentru rezultatele critice (mortalitatea de orice cauză, insuficiență renală și infecțiile asociate) a fost foarte slabă ca urmare a limitărilor studiului (randomizare neclară) și a impreciziei (un singur studiu, foarte puțini pacienți și intervale de încredere foarte largi, ceea ce indică un efect mai puțin cert). Alte variabile, precum anticorpii anti-MBG, nu au fost considerați importanți în dezvoltarea acestui ghid.

Preferințe și valori. Deoarece GN cu anticorpi anti-MBG netratată și sindromul Goodpasture se asociază cu un risc crescut de morbiditate (insuficiență renală) și mortalitate, este probabil ca toți pacienții și medicii să opteze pentru administrarea tratamentului imunosupresor agresiv.

Resurse și costuri. Managementul GN cu anticorpi anti-MBG și a sindromului Goodpasture este costisitoare și consumatoare de resurse. Pacienții cu suspiciune de GN cu anticorpi anti-MBG necesită investigarea într-un centru specializat cu terapie intensivă, plasmafereză, nefropatologie și hemodializă acută disponibile, unele dintre acestea nefiind disponibile în anumite regiuni. Costurile sunt compensate într-o oarecare măsură dacă tratamentul are ca rezultat prezervarea funcției renale, iar pacienții nu necesită terapie de substituție renală pe termen lung.

Considerații pentru implementare. Tratamentul GN cu anticorpi anti-MBG ar trebui început cât mai curând posibil pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea, șansa de recuperare și prezervare a funcției renale este scăzută la pacienții cu anumite caracteristici clinice și biologice. Recuperarea funcției renale este doar de ~5% pentru cei cu un procent crescut de semilune (85-100%) la examinarea histopatologică, cu oligurie și/sau insuficiență renală avansată cu necesar de inițiere a măsurilor de supleere renală (Alchi et al., 2015) În cazul acestor pacienți, decizia de a iniția tratamentul trebuie să ia în calcul această șansă scăzută de recuperare a funcției renale, precum și de riscul asociat regimului imunosupresor agresiv, în funcție de celelalte caracteristici clinice ale lor. Cu toate acestea, tratamentul este necesar dacă pacienții prezintă hemoragie pulmonară.

GN anti-MBG este mai frecventă la populația Caucaziană. În populația chineză, această patologie este întâlnită mai frecvent la pacienții vârstnici. (LI et al., 2004) Afectarea pulmonară este mai frecventă la fumători (Donaghy & Rees, 1983) și prezența acesteia pare a fi asociată cu un prognostic renal mai bun, probabil secundar unui diagnostic mai rapid. (Lazor et al., 2007) Sindromul pulmo-renal apare mai frecvent la bărbații tineri; nefrita izolată anti-MBG apare mai frecvent la pacienții mai în vârstă cu mai puțină preponderență masculină.

Motivare

Scopul tratamentului este de a ameliora inflamația intrarenală, de a înlătura autoanticorpii patogenici circulanți (prin plasmafereză) și de a preveni formarea autoanticorpilor (prin imunosupresie). Acest tratament este capabil să prevină leziunea renală acută, dar nu poate asigura reversibilitatea leziunilor cronice deja constituite. Tratamentul determină de obicei vindecarea hemoragiei alveolare.

Formarea anticorpilor anti-MBG încetează spontan după câteva luni și în decurs de săptămâni la pacienții tratați prin plasmafereză și imunosupresie. Recăderile sunt rare (predominant în cazul fumătorilor), iar tratamentul imunosupresor de menținere pe termen lung nu este necesar. Când anticorpii anti-MBG sunt persistent negativi, transplantul renal este asociat cu o rată foarte scăzută de recădere.

Abordare clinică 11.2.1: Tratamentul pentru GN cu anticorpi anti-MBG ar trebui început cât mai curând dacă există o suspiciune diagnostică, chiar înainte de confirmarea acesteia.

Având în vedere faptul că anticorpii anti-MBG sunt patogenici, trebuie eliminați complet din circulație cât mai rapid. Anticorpii sunt îndepărtați la majoritatea pacienților în primele 8 săptămâni de la inițierea terapiei. (Savage et al., 1986) Rapiditatea cu care sunt eliminați anticorpii anti-MBG ar putea ameliora disfuncția renală. Dacă există o suspiciune crescută pentru GN cu anticorpi anti-MBG, tratamentul trebuie inițiat fără

întârziere (în primele 24 ore), chiar înainte de confirmarea diagnosticului prin biopsie renală.

Abordare clinică 11.2.2: Plasmafereza ar trebui efectuată până când titrul anticorpilor anti-MBG este nedetectabil.

Plasmafereza elimină gradual și relativ lent (în decursul a câtorva săptămâni) din circulație anticorpii anti-MBG și trebuie să fie efectuată timp de 2-3 săptămâni înainte ca anticorpii să dispară complet. (Lockwood et al., 1975; McAdoo et al., 2017; Savage et al., 1986) Pentru pacienții cu hemoragie alveolară sau imediat postpunție renală, plasmafereza trebuie efectuată cu plasmă proaspătă congelată. Dacă se utilizează albumina, este justificată administrarea plasmei proaspete congelate la finalul ședinței de plasmafereză.

Abordare clinică 11.2.3: Ciclofosfamida trebuie administrată pentru 2-3 luni și glucocorticozii pentru aproximativ 6 luni (Figura 99) (Anti-GBM (Goodpasture) Disease: Treatment and Prognosis - UpToDate, n.d.; KLUTH & REES, 1999; McAdoo & Pusey, 2017) (KLUTH & REES, 1999)).

Intervenție	Doză	Durata tratamentului
Plasmafereză	<ul style="list-style-type: none"> 40-50ml/kg greutate ideală schimb zilnic cu albumină 5% Adaugă plasma proaspătă congelată la finalul plasmaferezei la pacienții cu hemoragie pulmonară și/sau după efectuarea biopsiei renale 	Până când nu mai sunt detectați anticorpii anti-MBG; în mod normal 14 zile
Ciclofosdamidă	<ul style="list-style-type: none"> 2-3mg/kg oral (se va reduce la 2mg/kg pentru pacienții > 55 ani); experiența cu pulsurile intravenoase de ciclofosamidă este limitată și eficacitatea incertă Doza de ciclofosamidă trebuie redusă (sau tratamentul întrerupt) în cazul apariției leucopeniei Pentru pacienții care nu tolerează (sau nu răspund) ciclofosfamida, ar putea fi încercate rituximab sau micofenolat mofetil, dar experiența este limitată și eficacitatea incertă 	3 luni
Glucocorticoizi	<ul style="list-style-type: none"> Metilprednisolon în puls ar trebui administrat inițial până la o doză de 1000mg/zi, 3 zile consecutive Prednison 1mg/kg oral Se va reduce doza la 20mg după 6 săptămâni 	6 luni

Figura 99: Tratamentul GN anti-MBG. Adaptat după *Jurnalul Societății Americane de Nefrologie*, volumul 10, ediția 11, Kluth DC, Rees AJ. Boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, paginile 2446-2453, Copyright © 1999, cu permisiunea Societății Americane de Nefrologie. (KLUTH & REES, 1999) Adaptat după *Jurnalul Clinic al Societății Americane de Nefrologie*, volumul 12, ediția 7, McAdoo SP, Pusey CD. Boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, paginile 1162-1172, Copyright © 1997, cu permisiunea Societății Americane de Nefrologie. (McAdoo & Pusey, 2017) Adaptat după Kaplan AA, Appel GB, Pusey CE, et al. Boala anti-MBG (Goodpasture): tratament și prognostic. UpToDate: Evidence-based Clinical Decision Support. Valabil pe: www.uptodate.com. Accesat pe 7 septembrie 2021. (Anti-GBM (Goodpasture) Disease: Treatment and Prognosis - UpToDate, n.d.)

Formarea anticorpilor anti-MBG se oprește spontan după 6-9 luni. (Flores et al., 1986) Cu toate acestea, având în vedere experiența clinică, ciclofosfamida administrată oral, zilnic, timp de 3 luni și corticoterapia administrată în doze descrescând până la sistarea ei în decursul a 6 luni pare a fi tratamentul cel mai potrivit pentru majoritatea pacienților pentru a preveni producerea autoanticorpilor. (Levy et al., 2001; Savage et al., 1986) În cazul pacienților cu titru persistent crescut după 3 luni de administrare de ciclofosamidă, este sugerată continuarea tratamentului cu azatioprină sau micofenolat (împreună cu glucocorticoizi). (Anti-GBM (Goodpasture) Disease: Treatment and Prognosis - UpToDate, n.d.)

Având în vedere riscul crescut infecțios al pacienților cu insuficiență renală tratați cu ciclofosamidă (Jefferson, 2018), profilaxia cu cotrimoxazol pentru pneumonia cu *Pneumocystis* ar putea fi luată în considerare. (Anti-GBM (Goodpasture) Disease: Treatment and Prognosis - UpToDate, n.d.) În cazul pacienților cu infecții severe în timpul tratamentului cu plasmafereză, ar putea fi considerat tratamentul suplimentar cu imunoglobuline intravenoase pe lângă antibioterapia sistemică. Imunoglobulinele intravenoase ar trebui administrate cât mai curând după terminarea plasmaferezei pentru a limita pierderea lor, dar impactul real al acestei abordări este incert. (Schmaldienst et al., 2001)

Abordare clinică 11.2.4: Nu este necesară administrarea terapiei de menținere pentru GN cu anticorpi anti-MBG.

Recăderea GN cu anti-MBG este foarte rară (0-6% din cazuri). Niciunul dintre cei 41 pacienți nu au avut recădere serologică sau clinică după

6 luni. (McAdoo et al., 2017) Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de pacienți care au recăzut la mulți ani după prima prezentare, (Borza et al., 2005; Huart et al., 2016; Levy et al., 1996; Mehler et al., 1987) iar recăderi multiple ar putea apărea la pacienții care continuă să fumeze sau să fie expuși la noxe pulmonare (Gu et al., 2016; Liu et al., 2016). Tratamentul pacienților cu titru nedetectabil după 6 luni nu este recomandat. Fumatul trebuie descurajat.

Abordare clinică 11.2.5: Pacienții cu GN cu anticorpi anti-MBG care prezintă serologie pozitivă pentru ANCA beneficiază de tratament imunosupresor de menținere precum în cazul VAA (vasculite asociate ANCA).

Dubla pozitivitate de anticorpi ANCA și anti-MBG este frecventă. Aproximativ 5% dintre pacienții cu VAA vor avea și anticorpi anti-MBG și până la o treime dintre cei cu GN anti-MBG sunt ANCA pozitivi. (Levy et al., 2004)

Acești pacienți ar putea avea o afectare renală mai severă și prezintă mai frecvent hemoragii pulmonare la momentul diagnosticului, dar au o șansă mai mare de recuperare a necesarului de hemodializă comparativ cu cei cu serologie pozitivă doar pentru anti-MBG. Spre deosebire de cei din urmă, pacienții dubli pozitivi au o rată similară de recidivă comparativ cu VAA și necesită tratament de inducție agresiv precum cel pentru GN cu anti-MBG, urmat de tratament imunosupresor de menținere ca în cazul VAA (Capitol 9). (McAdoo et al., 2017)

Abordare clinică 11.2.6: În cazul GN cu anticorpi anti-MBG refractare, poate fi încercată administrarea de rituximab.

GN anti-MBG refractară este rară (<10%). (Huart et al., 2016) Experiența cu rituximab este limitată unor raportări de cazuri, 2 serii mici de cazuri cu 8 pacienți care au răspuns incomplet la tratamentul standard, dar cu succes la administrarea de rituximab (Touzot et al., 2015) și încă 4 pacienți cu necesar de dializă la diagnostic, tratați cu rituximab în loc de ciclofosfamidă ca primă linie terapeutică pentru remisiunea pulmonară, fără impact asupra funcției renale. (Heitz et al., 2018)

Există unele raportări de cazuri cu pacienți care au fost tratați cu succes cu micofenolat sau SAMF (săruri de acid micofenolic) în loc de ciclofosfamidă. (Alper Kiykim et al., 2010; García-Cantón et al., 2000; Mori et al., 2013; Olivier et al., 2019) Micofenolatul mofetil poate fi utilizat în loc de ciclofosfamidă în cazul pacienților care refuză sau nu tolerează tratamentul cu ciclofosfamidă.

Imlifidaza este o endopeptidază derivată de la *Streptococul pyogen* capabilă să degradeze IgG (SdeI) care clivează IgG umană în 2 fragmente, F(ab) și Fc, și inhibă citotoxicitatea dependentă de anticorpi și complement. Tratamentul cu SdeI a îndepărtat imediat anticorpii anti-MBG din circulația a 3 pacienți care au avut necesar de dializă, dar niciunul dintre aceștia nu au recuperat funcția renală. (Soveri et al., 2019) Un studiu clinic care testează eficacitatea și siguranța SdeI în GN anti-MBG este în curs de desfășurare (NCT03157037).

Imunoadsorbtia înlătură eficient anticorpii anti-MBG. Dintre 10 pacienți tratați prin imunoadsorbtie, sistarea necesarului de dializă a fost întâlnită la 3 din 6 pacienți. (Biesenbach et al., 2014)

Abordare clinică 11.2.7: Transplantul renal la pacienții cu insuficiență renală secundară GN cu anticorpi anti-MBG ar trebui temporizat până când titrul anticorpilor rămâne nedetectabil ≥ 6 luni.

Supraviețuirea pacienților cu GN anti-MBG după transplantul renal este comparabilă cu a altor pacienți cu alte cauze de insuficiență renală. (Tang et al., 2013) Recidiva GN anti-MBG poate să apară până la 50% din cazuri la cei cu titru prezent la momentul transplantului. (Choy et al., 2006) dar este foarte rară (<3%) în cazul pacienților serologic negativi. (Levy et al., 2001)

Anticorpii anti-MBG apar la 5-10% posttransplant la pacienții cu sindrom Alport, dar GN anti-MBG evidentă este mai puțin frecventă. Dacă GN anti-MBG este manifestă clinic, de multe ori apare devreme și determină pierderea grefei. (Kashtan, 2006)

Recomandări de cercetare:

- A se compara:
 - Rituximab vs. Ciclofosfamidă plus glucocorticoizi și plasmafereză pentru tratamentul de inducție al remisiunii GN anti-MBG
 - MMF vs. ciclofosfamidă plus glucocorticoizi și plasmafereză pentru tratamentul de inducție al remisiunii GN anti-MBG
 - Adsorbția imună cu plasmafereza plus imunosupresia standard pentru tratamentul de inducție al remisiunii GN anti-MBG

Bibliografie

- Alchi, B., Griffiths, M., Sivalingam, M., Jayne, D., & Farrington, K. (2015). Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *30*(5), 814–821. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu399>
- Alper Kiykim, A., Horoz, M., & Gok, E. (2010). Successful Treatment of Resistant Antiglomerular Basement Membrane Antibody Positivity with Mycophenolic Acid. *Internal Medicine*, *49*(6), 577–580. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2321>
- Angioi, A., Fervenza, F. C., Sethi, S., Zhang, Y., Smith, R. J., Murray, D., Van Praet, J., Pani, A., & De Vriese, A. S. (2016). Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney International*, *89*(2), 278–288. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2015.12.003>
- Anti-GBM (Goodpasture) disease: Treatment and prognosis - UpToDate*. (n.d.). Retrieved March 26, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-treatment-and-prognosis?search=goodpasture&source=search_result&selectedTitle=2~90&usage_type=default&display_rank=2
- Avasare, R. S., Canetta, P. A., Bomback, A. S., Marasa, M., Caliskan, Y., Ozluk, Y., Li, Y., Gharavi, A. G., & Appel, G. B. (2018). Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(3), 406–413. <https://doi.org/10.2215/CJN.09080817>
- Benoit, F. L., Rulon, D. B., Theil, G. B., Doolan, P. D., & Watten, R. H. (1964). Goodpasture's syndrome. *The American Journal of Medicine*, *37*(3), 424–444. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90199-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90199-8)
- Bhutani, G., Nasr, S. H., Said, S. M., Sethi, S., Fervenza, F. C., Morice, W. G., Kurtin, P. J., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Kapoor, P., Kumar, S., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Leung, N. (2015). Hematologic Characteristics of Proliferative Glomerulonephritides With Nonorganized Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(5), 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.024>
- Biesenbach, P., Kain, R., Derfler, K., Perkmann, T., Soleiman, A., Benharkou, A., Druml, W., Rees, A., & Säemann, M. D. (2014). Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Immunoabsorption. *PLoS ONE*, *9*(7), e103568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103568>
- Bomback, A. S., Santoriello, D., Avasare, R. S., Regunathan-Shenk, R., Canetta, P. A., Ahn, W., Radhakrishnan, J., Marasa, M., Rosenstiel, P. E., Herlitz, L. C., Markowitz, G. S., D'Agati, V. D., & Appel, G. B. (2018). C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney International*, *93*(4), 977–985. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2017.10.022>
- Borza, D.-B., Chedid, M. F., Colon, S., Lager, D. J., Leung, N., & Fervenza, F. C. (2005). Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1- κ antibody autoreactive with the $\alpha 1/\alpha 2$ chains of type IV collagen. *American Journal of Kidney Diseases*, *45*(2), 397–406. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.029>
- Bridoux, F., Leung, N., Hutchison, C. A., Touchard, G., Sethi, S., Femand, J. P., Picken, M. M., Herrera, G. A., Kastritis, E., Merlini, G., Roussel, M., Fervenza, F. C., Dispenzieri, A., Kyle, R. A., & Nasr, S. H. (2015). Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*, *87*(4), 698–711. <https://doi.org/10.1038/KI.2014.408>
- Charles Jennette, J. (2003). Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*, *63*(3), 1164–1177. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>
- Chauvet, S., Frémeaux-Bacchi, V., Petitprez, F., Karras, A., Daniel, L., Burtey, S., Choukroun, G., Delmas, Y., Guerrot, D., François, A., Le Quintrec, M., Javaugue, V., Ribes, D., Vrigneaud, L., Arnulf, B., Goujon, J. M., Ronco, P., Touchard, G., & Bridoux, F. (2017). Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*, *129*(11), 1437–1447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-737163>
- Chauvet, S., Roumenina, L. T., Aucouturier, P., Marinozzi, M.-C., Dragon-Durey, M.-A., Karras, A., Delmas, Y., Le Quintrec, M., Guerrot, D., Jourde-Chiche, N., Ribes, D., Ronco, P., Bridoux, F., & Frémeaux-Bacchi, V. (2018). Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02260>
- Choy, B. Y., Chan, T. M., & Lai, K. N. (2006). Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, *6*(11), 2535–2542. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01502.x>
- Donaghy, M., & Rees, Andrew J. (1983). CIGARETTE SMOKING AND LUNG HAEMORRHAGE IN GLOMERULONEPHRITIS CAUSED BY AUTOANTIBODIES TO GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE. *The Lancet*, *322*(8364), 1390–1393. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90923-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90923-6)
- Fervenza, F. C., Sethi, S., & Glassock, R. J. (2012). Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *27*(12), 4288–4294. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFS288>
- Flores, J. C., Savage, C. O. S., Lockwood, C. M., Taube, D., Cameron, J. S., Williams, D. G., & Ogg, C. S. (1986). CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVOLUTION OF OLIGOANURIC ANTI-GBM NEPHRITIS TREATED BY HAEMODIALYSIS. *The Lancet*, *327*(8471), 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91893-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91893-3)
- García-Cantón, C., Toledo, A., Palomar, R., Fernandez, F., Lopez, J., Moreno, A., Esparza, N., Suria, S., Rossique, P., Diaz, J. M., & Checa, D. (2000). Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *15*(6), 920–922. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.6.920>
- Goodship, T. H. J., Cook, H. T., Fakhouri, F., Fervenza, F. C., Frémeaux-Bacchi, V., Kavanagh, D., Nester, C. M., Noris, M., Pickering, M. C., Rodríguez de Córdoba, S., Roumenina, L. T., Sethi, S., Smith, R. J. H., Alpers, C. E., Appel, G. B., Ardissino, G., Ariceta, G., Arici, M., Bagga, A., ... Zipfel, P. F. (2017). Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *91*(3), 539–551. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
- Gu, B., Magil, A. B., & Barbour, S. J. (2016). Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical

- phenotype and antibody characteristics over time. *Clinical Kidney Journal*, 9(5), 661. <https://doi.org/10.1093/CKJ/SFW048>
- Heitz, M., Carron, P. L., Clavarino, G., Jouve, T., Pinel, N., Guebre-Egziabher, F., & Rostaing, L. (2018). Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrology*, 19(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1038-7>
- Huart, A., Josse, A.-G., Chauveau, D., Korach, J.-M., Heshmati, F., Bauvin, E., Cointault, O., Kamar, N., Ribes, D., Pourrat, J., & Faguer, S. (2016). Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *Journal of Autoimmunity*, 73, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.015>
- Jefferson, J. A. (2018). Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(8), 1264–1275. <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>
- JOHNSON, J. P., MOORE, J., AUSTIN, H. A., BALOW, J. E., ANTONOVYCH, T. T., & WILSON, C. B. (1985). Therapy of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease. *Medicine*, 64(4), 219–227. <https://doi.org/10.1097/00005792-198507000-00003>
- Kashtan, C. E. (2006). Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatric Transplantation*, 10(6), 651–657. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00528.x>
- KLUTH, D. C., & REES, A. J. (1999). Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(11), 2446–2453. <https://doi.org/10.1681/ASN.V10112446>
- Lazor, R., Bigay-Gamé, L., Cottin, V., Cadranet, J., Decaux, O., Fellrath, J.-M., & Cordier, J.-F. (2007). Alveolar Hemorrhage in Anti-Basement Membrane Antibody Disease. *Medicine*, 86(3), 181–193. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e318067da56>
- Le Quintrec, M., Lapeyraqe, A.-L., Lionet, A., Sellier-Leclerc, A.-L., Delmas, Y., Baudouin, V., Daugas, E., Decramer, S., Tricot, L., Cailliez, M., Dubot, P., Servais, A., Mourey-Epron, C., Pourcine, F., Loirat, C., Frémeaux-Bacchi, V., & Fakhouri, F. (2018). Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(1), 84–92. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.019>
- Leung, N., Bridoux, F., Batuman, V., Chaidos, A., Cockwell, P., D'Agati, V. D., Dispenzieri, A., Fervenza, F. C., Fervenza, J. P., Gibbs, S., Gillmore, J. D., Herrera, G. A., Jaccard, A., Jevremovic, D., Kastiritis, E., Kukreti, V., Kyle, R. A., Lachmann, H. J., Larsen, C. P., ... Nasr, S. H. (2018). The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology* 2018 15:1, 15(1), 45–59. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>
- Levy, J. B., Hammad, T., Coulthart, A., Dougan, T., & Pusey, C. D. (2004). Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney International*, 66(4), 1535–1540. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x>
- Levy, J. B., Lachmann, R. H., & Pusey, C. D. (1996). Recurrent goodpasture's disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 27(4), 573–578. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90169-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90169-9)
- Levy, J. B., Turner, A. N., Rees, A. J., & Pusey, C. D. (2001). Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Annals of Internal Medicine*, 134(11), 1033. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009>
- LI, F. K., TSE, K. C., LAM, M. F., YIP, T. P., LUI, S. L., CHAN, G. S., CHAN, K. W., CHAN, E. Y., CHOY, B. Y., LO, W. K., CHAN, T. M., & LAI, K. N. (2004). Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology*, 9(2), 100–104. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2003.00234.x>
- Liu, P., Waheed, S., Boujelbane, L., & Maursetter, L. J. (2016). Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clinical Kidney Journal*, 9(5), 657–660. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw038>
- Lockwood, C. M., Boulton-Jones, J. M., Lowenthal, R. M., Simpson, I. J., & Peters, D. K. (1975). Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *BMJ*, 2(5965), 252–254. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5965.252>
- Lorenz, E. C., Sethi, S., Leung, N., Dispenzieri, A., Fervenza, F. C., & Cosio, F. G. (2010). Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney International*, 77(8), 721–728. <https://doi.org/10.1038/KI.2010.1>
- Lu, D.-F., McCarthy, A. M., Lanning, L. D., Delaney, C., & Porter, C. (2007). A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrology Nursing Journal : Journal of the American Nephrology Nurses' Association*, 34(3), 295–302; quiz 303.
- Marques, C., Carvelli, J., Biard, L., Faguer, S., Provôt, F., Matignon, M., Boffa, J.-J., Plaisier, E., Hertig, A., Touzot, M., Moranne, O., Belenfant, X., Annane, D., Quéméneur, T., Cadranet, J., Izzedine, H., Bréchet, N., Cacoub, P., Piedrafit, A., ... Saadoun, D. (2019). Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01665>
- McAdoo, S. P., & Pusey, C. D. (2017). Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(7), 1162–1172. <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>
- McAdoo, S. P., Tanna, A., Hrušková, Z., Holm, L., Weiner, M., Arulkumaran, N., Kang, A., Satrapová, V., Levy, J., Ohlsson, S., Tesar, V., Segelmark, M., & Pusey, C. D. (2017). Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney International*, 92(3), 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.014>
- Medjeral-Thomas, N. R., O'Shaughnessy, M. M., O'Regan, J. A., Traynor, C., Flanagan, M., Wong, L., Teoh, C. W., Awan, A., Waldron, M., Cairns, T., O'Kelly, P., Dorman, A. M., Pickering, M. C., Conlon, P. J., & Cook, H. T. (2014). C3 Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(1), 46–53. <https://doi.org/10.2215/CJN.04700513>
- Mehler, P. S., Brunvand, M. W., Hutt, M. P., & Anderson, R. J. (1987). Chronic recurrent goodpasture's syndrome. *The American Journal of Medicine*, 82(4), 833–835. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90024-6)
- Messias, N. C., Walker, P. D., & Larsen, C. P. (2015). Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 28(6), 854–860. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2015.1>
- Mori, M., Nwaogwugwu, U., Akers, G. R., & McGill, R. L. (2013). Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasmapheresis. *Clinical Nephrology*, 80(07), 67–71. <https://doi.org/10.5414/CN107333>
- Nasr, S. H., Valeri, A. M., Appel, G. B., Sherwinter, J., Stokes, M. B., Said, S. M., Markowitz, G. S., & D'Agati, V. D. (2009). Dense Deposit

- Disease: Clinicopathologic Study of 32 Pediatric and Adult Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(1), 22–32. <https://doi.org/10.2215/CJN.03480708>
- Olivier, M., Watson, H., Lee, D., Mohanlal, V., Madruga, M., & Carlan, S. (2019). Monotypic IgG1-kappa Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis: A Case Report. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*, 9(1), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000498844>
- Pickering, M. C., D'agati, V. D., Nester, C. M., Smith, R. J., Haas, M., Appel, G. B., Alpers, C. E., Bajema, I. M., Bedrosian, C., Braun, M., Doyle, M., Fakhouri, F., Fervenza, F. C., Fogo, A. B., Frémeaux-Bacchi, V., Gale, D. P., Goicoechea De Jorge, E., Griffin, G., Harris, C. L., ... Cook, H. T. (2013). C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney International*, 84(6), 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/KI.2013.377>
- Rabasco, C., Caverro, T., Román, E., Rojas-Rivera, J., Olea, T., Espinosa, M., Cabello, V., Fernández-Juarez, G., González, F., Ávila, A., Baltar, J. M., Díaz, M., Alegre, R., Elías, S., Antón, M., Frutos, M. A., Pobes, A., Blasco, M., Martín, F., ... Praga, M. (2015). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney International*, 88(5), 1153–1160. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.227>
- Ravindran, A., Fervenza, F. C., Smith, R. J. H., De Vriese, A. S., & Sethi, S. (2018). C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(8), 991–1008. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.019>
- Ruggenti, P., Daina, E., Gennarini, A., Carrara, C., Gamba, S., Noris, M., Rubis, N., Peraro, F., Gaspari, F., Pasini, A., Rigotti, A., Lerchner, R. M., Santoro, D., Pisani, A., Pasi, A., Remuzzi, G., Remuzzi, G., Ruggenti, P., Remuzzi, G., ... Sonzogno, A. (2019). C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(2), 224–238. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.046>
- Salama, A. D., Dougan, T., Levy, J. B., Cook, H. T., Morgan, S. H., Naudeer, S., Maidment, G., George, A. J. T., Evans, D., Lightstone, L., & Pusey, C. D. (2002). Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(6), 1162–1167. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33385>
- Savage, C. O., Pusey, C. D., Bowman, C., Rees, A. J., & Lockwood, C. M. (1986). Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980–4. *BMJ*, 292(6516), 301–304. <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6516.301>
- Schmaldienst, S., Müllner, M., Goldammer, A., Spitzauer, S., Banyai, S., Hörl, W. H., & Derfler, K. (2001). Intravenous immunoglobulin application following immunoabsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology*, 40(5), 513–521. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.5.513>
- Servais, A., Frémeaux-Bacchi, V., Lequintrec, M., Salomon, R., Blouin, J., Knebelmann, B., Grunfeld, J.-P., Lesavre, P., Noel, L.-H., & Fakhouri, F. (2006). Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 44(3), 193–199. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045328>
- Servais, A., Noël, L.-H., Roumenina, L. T., Le Quintrec, M., Ngo, S., Dragon-Durey, M.-A., Macher, M.-A., Zuber, J., Karras, A., Provot, F., Moulin, B., Grünfeld, J.-P., Niaudet, P., Lesavre, P., & Frémeaux-Bacchi, V. (2012). Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney International*, 82(4), 454–464. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>
- Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2011). Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification. *Seminars in Nephrology*, 31(4), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
- Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2012). Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *New England Journal of Medicine*, 366(12), 1119–1131. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1108178/SUPPL_FILE/NEJMRA1108178_DISCLOSURES.PDF
- Sethi, S., Quint, P. S., O'Seaghdha, C. M., Fervenza, F. C., Bijol, V., Dorman, A., Dasari, S., Smith, R. J. H., Kurtin, P. J., & Rennke, H. G. (2016). C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(6), 949–953. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.012>
- Smith, R. J. H., Appel, G. B., Blom, A. M., Cook, H. T., D'Agati, V. D., Fakhouri, F., Frémeaux-Bacchi, V., Józsi, M., Kavanagh, D., Lambris, J. D., Noris, M., Pickering, M. C., Remuzzi, G., de Córdoba, S. R., Sethi, S., Van der Vlag, J., Zipfel, P. F., & Nester, C. M. (2019). C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(3), 129–143. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>
- Soveri, I., Mölne, J., Uhlin, F., Nilsson, T., Kjellman, C., Sonesson, E., & Segelmark, M. (2019). The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney International*, 96(5), 1234–1238. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.019>
- Tang, W., McDonald, S. P., Hawley, C. M., Badve, S. V., Boudville, N. C., Brown, F. G., Clayton, P. A., Campbell, S. B., de Zoysa, J. R., & Johnson, D. W. (2013). Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney International*, 83(3), 503–510. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.375>
- Touzot, M., Poisson, J., Faguer, S., Ribes, D., Cohen, P., Geffray, L., Anguel, N., François, H., Karras, A., Cacoub, P., Durrbach, A., & Saadoun, D. (2015). Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *Journal of Autoimmunity*, 60, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.04.003>
- van Daalen, E. E., Jennette, J. C., McAdoo, S. P., Pusey, C. D., Alba, M. A., Poulton, C. J., Wolterbeck, R., Nguyen, T. Q., Goldschmeding, R., Alchi, B., Griffiths, M., de Zoysa, J. R., Vincent, B., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2018). Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 63–72. <https://doi.org/10.2215/CJN.04290417>
- Wilson, C. B., & Dixon, F. J. (1973). Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney International*, 3(2), 74–89. <https://doi.org/10.1038/ki.1973.14>



Editura MVP Cluj-Napoca, 2024

ISBN 978-606-95871-6-4

