

La GNA postinfettiva

Giuliana lama

Lezioni 2008

Glomerulonefrite acuta post-streptococcica

La glomerulonefrite acuta è una sindrome caratterizzata dall'inizio improvviso di:

- **ematuria**, quasi sempre macroscopica (la GNA è la causa più frequente di macroematuria nel bambino)
- **oliguria**, fino all'anuria, dovuta alla
- insufficienza renale acuta di vario grado, con caduta della filtrazione glomerulare
- **proteinuria**, di grado variabile, sempre in quantità inferiore a quella che di norma s'incontra nella sindrome nefrosica
- ritenzione di liquidi con edema; l'edema risulta più dalla ritenzione renale di sodio, in seguito all'improvvisa diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, piuttosto che come conseguenza dell'ipoalbuminemia
- **ipertensione arteriosa**, tanto più elevata quanto più avanzata è l'età del paziente: oltre i 10-12 anni l'ipertensione, sia pure di lieve grado, è la regola.

Eziologia e patogenesi

Si conoscono molti agenti infettivi, sia batterici, che virali e protozoari, che possono portare a una GNA

l'agente infettivo più comune, quello che classicamente è ritenuto responsabile della GNA, è lo **streptococco b-emolitico gruppo A (SBEGA)**: in questi casi non si parla tanto di GNA post-infettiva, quanto di GNA post-streptococcica.

Fra i diversi tipi di streptococco, suddivisi in base alla proteina M, solo alcuni danno GNA:

le forme a partenza faringea (faringite acuta streptococcica) sono nella maggior parte dei casi dovute a uno SBEGA tipo 12, a **diffusione inverno-primavera**;

le forme con localizzazione dello **streptococco alla cute sono dovute per lo più al tipo 49 e compaiono nei mesi estivi.**

Perché alcuni ceppi siano nefritogeni non è stato ancora sufficientemente chiarito.

Complessivamente la GNA è più spesso associata a faringite che a piodermite

ed è più spesso sporadica che epidemica.

E' evidente che ceppi di SBEGA nefritogeni sono diversi da quelli reumatogeni (tipi 3, 5, 6, 14, 18, 19 e 24), per cui rappresenta un evento eccezionale che in uno stesso soggetto, con una faringite streptococcica, si possano verificare insieme una GNA e una malattia reumatica.

Il meccanismo della lesione renale nella GNA post-streptococcica non è stato ancora compreso completamente.

Si riscontrano depositi di IgG e di C3 all'interno del glomerulo, suggerendo che sono in gioco complessi immuni. Tuttavia rimane ancora da chiarire se le lesioni infiammatorie che si riscontrano a livello glomerulare siano dovute a complessi immuni circolanti o a complessi formati in situ. Correntemente si pensa che uno o più antigeni streptococcici con affinità per le strutture glomerulari si vanno a localizzare nel glomerulo durante la fase precoce dell'infezione streptococcica, **seguiti, dopo 10-14 giorni, da una risposta immune dell'ospite, in seguito alla quale l'anticorpo si attacca all'antigene.**

L'antigene in causa è probabilmente l'endostreptosina, una proteina che si ritrova nei ceppi nefritogeni, dotata di attività streptochinasi, e una proteina legante la plasmina (un precursore dell'esotossina B pirogenica).

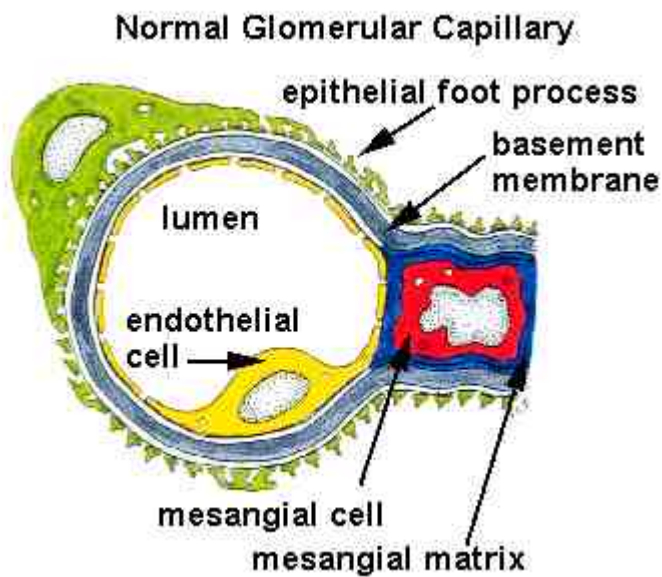
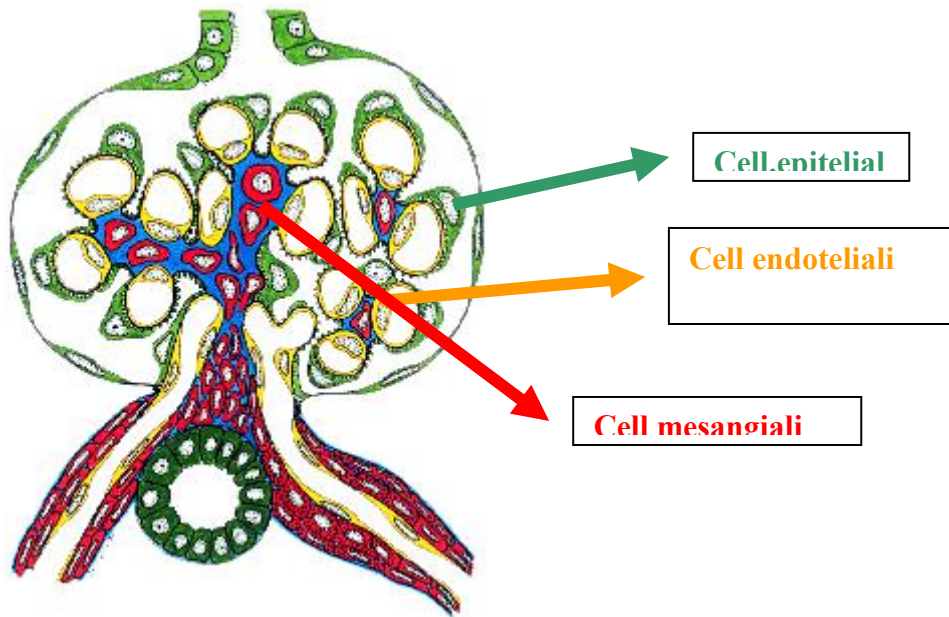
Sebbene la concentrazione dei complessi immuni circolanti non sia correlata con la gravità della malattia, essi possono contribuire alla formazione dei numerosi depositi immuni intraglomerulari, dopo che all'inizio in situ si sono formati complessi immuni, che hanno alterato la permeabilità della membrana basale glomerulare.

Di recente è stata dimostrata l'importanza di alcune citochine nella genesi della reazione infiammatoria :

(IL-6, IL-8, TGF- β (transforming growth factor- β), TNF (tumor necrosis factor)).

Alla microscopia ottica la GNA post-streptococcica appare come un diffuso processo proliferativo con un aumentato numero di cellule mesangiali e di cellule endoteliali, spesso accompagnate da infiltrazione dei lumi dei capillari e del mesangio da parte di cellule polimorfonucleate, di monociti e di eosinofili.

Nei casi più gravi le cellule epiteliali e i macrofagi si accumulano nello spazio di Bowman per formare semilune, che sono il segno evidente della GN rapidamente progressiva



All'immunofluorescenza viene messo in evidenza .

aspetto grossolanamente granulare, costituito da depositi di IgG e di C3 nel mesangio e nelle anse capillari.

I depositi immuni subendoteliali sono probabilmente responsabili dell'afflusso in situ delle cellule infiammatorie: essi sono rapidamente allontanati e possono non essere visti alle biopsie renali, ottenute tardivamente nel corso della malattia. Alla microscopia elettronica sono facilmente visibili grandi depositi immuni, descritti come "gobbe" (humps), durante le prime due settimane di malattia: esse tendono a diminuire fra la 4° e l'8° settimana.

Manifestazioni cliniche

La GNA è rara nei bambini al di sotto dei 2 anni di età:

essa colpisce preferenzialmente soggetti fra i 3 e i 10 anni di età, con una leggera prevalenza di maschi.

Solo il 5% di tutti i casi ha meno di 2 anni e poco meno del 10% ha più di 10 anni. Classicamente il bambino che è ammalato di GNA ha sofferto 1-2 settimane prima di un'infezione delle vie aeree superiori, dovuta allo SBEGA.

Presenta con grande frequenza **macroematuria ed edema**, soprattutto al volto in zona periorale e periorbitaria, spesso in modo improvviso, al mattino al risveglio. La variabilità della sintomatologia può essere forte. La sofferenza renale può andare da una lieve contrazione della diuresi, fino a una completa anuria nei rari casi più gravi. La fase acuta della malattia si risolve rapidamente:

l'ematuria macroscopica, gli edemi, l'oliguria e l'ipertensione si attenuano e scompaiono entro 7-10 giorni;

la creatinina, quando aumentata, ritorna ai valori normali entro 4 settimane.

La velocità di scomparsa delle alterazioni a carico delle urine è più variabile: l'ematuria, di tipo microscopico, non è più presente in generale dopo 6 mesi, 12 mesi.

lieve proteinuria può persistere in un certo numero di pazienti per un anno. Per qualche mese l'ematuria può riapparire, come microscopica, in coincidenza d'infezioni delle vie aeree superiori, anche a eziologia virale.

Diagnosi

Il quadro clinico, pur polimorfo, è nella maggior parte dei casi sufficientemente caratterizzato per indirizzare verso un giustificato sospetto diagnostico

Per averne conferma, gli esami di laboratorio più utili sono
1) l'esame delle urine per la ricerca della proteinuria, dell'ematuria e, dei cilindri eritrocitari, che vanno ricercati nelle urine emesse da non più di mezz'ora

2) attività complementare C3, che risulta diminuita nel 90% dei casi.

I valori tornano al normale entro 6-8 settimane

3) la determinazione della creatininemia, e dell'azoto ureico

4) la ricerca e l'identificazione dello SBEGA nel faringe o eventualmente nelle lesioni dermatologiche

In casi particolari può essere utile anche

: a) la determinazione del Na, spesso abbassata per l'emodiluizione, e del K, aumentato in qualche caso

c) la ricerca degli anticorpi diretti verso i prodotti dello SBEGA: titolo antistreptolisinico O (da ricontrollare dopo 10-14 giorni), antistreptochinasi, antiialuronidasi, anti-desossiribonucleasi B

Il reperto di un aumento di uno o più titoli può essere utile come conferma, ma non è diagnostico nemmeno nella GNA post-streptococcica (circa un terzo degli streptococchi tipo 12 non producono streptolisina O e quindi non si accompagnano ad aumento del titolo antistreptolisinico)

. La determinazione seriata dei componenti del complemento si è dimostrata utile nella diagnosi precisa di questa malattia.

L'attività emolitica complementare totale e la concentrazione di C3 sono diminuite precocemente nel decorso della GNA e nella maggior parte dei casi tornano al normale in 6-8 settimane.

Il reperto di una concentrazione persistentemente bassa di C3, oltre le 8 settimane dall'inizio, deve far sorgere al pediatra il sospetto di una nefrite in corso di un lupus eritematoso o di una GN membrano-proliferativa, due condizioni che si accompagnano a un abbassamento prolungato dell'attività del C3

In questi casi la biopsia renale trova spesso una precisa indicazione. In fase acuta i reni risultano ingranditi all'indagine ECO.

Cause principali di GNA ipocomplementemica

Malattie sistemiche

Systemic Lupus Erythematosus

Endocardite batterica subacuta

Nefrite da shunt

Crioglobulinemia

Malattie renali

GNA post-streptococcica

GN membrano-proliferativa

La diagnosi differenziale iniziale va posta con:

- GNA, dovuta ad agenti infettivi diversi dallo SBEGA
- riacutizzazione di una GN cronica
- la porpora di Schoenlein-Henoch
- la malattia di Berger (nefropatia da IgA)
- l'ipercalciuria
- la GN familiare
- l'infezione delle vie urinarie basse con macroematuria
- la sindrome emolitico-uremica
- la somministrazione di aspirina in un soggetto con difetto piastrinico
- il tumore di Wilms
- un trauma renale diretto o indiretto

Prognosi

L'attacco iniziale giunge a risoluzione clinica completa entro 6-12 mesi. La prognosi a distanza, in soggetti con età inferiore ai 15 anni, è quindi costantemente favorevole.

L'evoluzione in cronicità, così frequente nell'adulto, è nel bambino eccezionale. Le recidive sono eccezionali.

Prevenzione e trattamento

Nella GNA è indicato il ricovero ospedaliero, per i primi giorni di malattia, soprattutto nel soggetto di oltre 10 anni, che più portato a presentare crisi ipertensive, che possono essere responsabili di encefalopatia (ambliopia improvvisa e transitoria, crisi convulsiva generalizzata) o di insufficienza cardiaca di tipo congestizio, spesso combinate fra loro.

Il ricovero è consigliabile nei primi giorni di malattia anche per un inquadramento preciso della macroematuria e per un controllo continuo della diuresi e della pressione arteriosa.

Nei primi giorni è utile anche un bilancio idrico, per evitare sovraccarichi.

Per almeno 5-7 giorni il riposo è reso necessario dalla possibilità d'insorgenza di un brusco rialzo pressorio, con le sue conseguenze sul sistema nervoso centrale.

Il tipo di alimentazione verrà rapportato alla presenza e all'intensità dell'insufficienza renale.

Al contrario di quanto avviene per la malattia reumatica, un trattamento precoce dell'infezione streptococcica del faringe con penicillina G non è sufficiente per impedire lo sviluppo della GNA.

Nei primi giorni di malattia è tuttavia utile un trattamento con penicillina G ritardo (benzatina 1.200.000 U) in un'unica somministrazione. Non esiste alcuna indicazione per il proseguimento del trattamento con penicillina al di là della fase acuta, per anni, come viene fatto nella malattia reumatica.

Sono utili, in casi particolari, trattamenti sintomatici rivolti verso l'ipertensione (inibizione dell'enzima convertente, di cui il capostipite è il **Captopril = Capoten, compresse 25 e 50 mg**) Se oligo-anuria (diuretici dell'ansa, come la **Fusoremid, compresse 25 mg e fiale 20, 250 e 500 mg**)