

Sindrome nefrosica

G. Lama

Scaricato da www.sunhope.it

Caso clinico n°1

BS, maschio, 3aa 9/12

Da circa 24 h: febbre (38°C), rinite e tosse

Edemi palpebrali ed agli arti inferiori

Proteinuria (+++)

PA 95/60 mmHg (50° -75° Pc per sesso ed età)

Scaricato da www.sunhope.it



Al ricovero

- **Proteinuria 71.4 mg/kg/die**
- ✓ **No ematuria**
- ✓ **Protidemia 5 g/l**
- ✓ **Albuminemia 2.12 g/l**
- ✓ **VES 85 mm/1°h**
- ✓ **ClCr 131.6 ml/min/1.73 mqsc**
- ✓ **Creatininemia 0.4 mg/dl**
- ✓ **CHO 152 mg/dl**
- ✓ **Ig, C3 e C4 nella norma**



Scaricato da www.sunhope.it

Definition of nephrotic syndrome (NS)

“The NS is a clinical entity having multiple causes and is characterized by increased glomerular membrane permeability that is manifested by massive proteinuria and lipiduria.

There is a variable tendency toward edema, hypoproteinemia and hyperlipidemia

Urinary protein excretion rates are usually in excess of 3.5 g/24 hrs per 1.73 sq m BSA (*>40 mg/h/m² in kids*) in the absence of depressed glomerular filtration rates”.

George Schreiner, 1963

Scaricato da www.sunhope.it

SINDROME NEFROSICA

- ✓ **Esordio subdolo**
- ✓ **Frequenza variabile per età, sesso, razza**
- ✓ **Tasso di prevalenza US 16/100 000**
- ✓ **M/F=2/1**
- ✓ **Nella maggioranza dei casi la prognosi è favorevole**



Scaricato da www.sunhope.it

EDEMA NELLA SINDROME NEFROSICA

- **segno clinico più caratteristico**
- **è sottocutaneo e molle**
- **localizzato al dorso piedi, in regione presacrale e periorbitale**
- **può estendersi fino a dare un vero stato anasarcatico**



Scaricato da www.sunhope.it

Sindrome Nefrosica Primitiva o Idiopatica

- ✓ non associata ad alcuna patologia sistemica
- ✓ etiologia sconosciuta
- ✓ 90% dei casi nel bambino

Sindrome Nefrosica Secondaria

- ✓ infezioni
- ✓ farmaci, tossici, allergeni
- ✓ malattie sistemiche e metaboliche
- ✓ tumori
- ✓ alterazioni del circolo, etc

Scaricato da www.sunhope.it



Etiopatogenesi: non nota

- ✓ Perdita delle cariche negative della Membrana Basale Glomerulare
- ✓ alterazioni genetiche delle proteine che compongono la MBG e le membrane podocitarie
- ✓ coinvolgimento del sistema immune (HLA, citokine, atopia)

Scaricato da www.sunhope.it



SINDROMI NEFROSICHE EREDITARIE

SN CONGENITA DI TIPO FINLANDESE	<i>NEFRINA</i>
SN STEROIDO-RESISTENTE FAMILIARE	<i>PODOCINA</i>
GLOMERULOSCLEROSI FAMILIARE	<i>ACTN4</i>
SCLEROSI MESANGIALE DIFFUSA	<i>WT-1</i>

Scaricato da www.sunhope.it

SINDROME NEFROSICA CONGENITA DI TIPO FINLANDESE (NPHS1)

- **incidenza in Finlandia 1:8000**
- **proteinuria nella vita intrauterina (> 2g/dl)**
- **nascita prematura**
- **placenta megalica (>25% del peso di nascita)**
- **alfa-fetoproteina aumentata nel LA**
- **ascite, edema**
- **ipoalbuminemia (< 1 g/dl)**
- **funzione renale normale (per i primi 6 mesi)**
- **reperto istologico (dopo 3-6 mesi)**

GENETICA della NPHS1:

- ✓ recessiva autosomica
- ✓ locus genetico mappa sul cromosoma 19q12
- ✓ geneticamente omogenea
- ✓ linkage disequilibrium nella popolazione finlandese

Scaricato da www.sunhope.it

SN STEROIDO-RESISTENTE FAMILIARE

- autosomica recessiva
- esordio precoce
- resistenza primaria agli steroidi
- istologia: FSGS (MCNS)
- rapida evoluzione a IRT
- non recidiva dopo trapianto renale

Scaricato da www.sunhope.it

SINDROME NEFROSICA SINDROMICA			
sindrome	segni clinici	biopsia renale	test diagnostici
FRASER	amenorrea primitiva cariotipo XY disgenesia gonadica	FSGS	WT1
DENIS DRASH	tumore di Wilms Pseudoermafroditismo maschile	DMS	WT1
SCHIMKE	platispondilia ritardo di crescita immunodeficienza attacchi ischemici transitori	FSGS	Rx t-cell subset

Quadri Anatomico-Patologici

Lesioni Minime (66-85%)

- età 2-6 aa
- evoluzione favorevole

GN Proliferativa Mesangiale (5%)

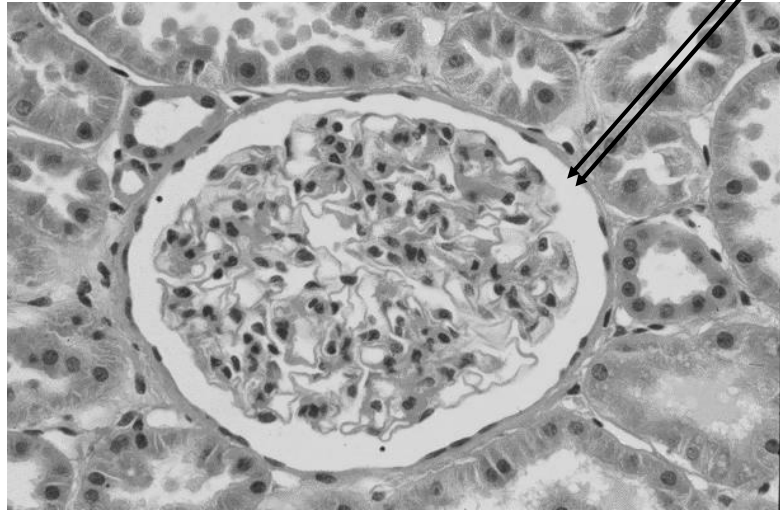
- forma intermedia per caratteristiche anatomico-patologiche, cliniche, prognostiche

Glomerulosclerosi Focale e Segmentale (8-10 %)

- età di esordio variabile (più tardiva)
- evoluzione più sfavorevole

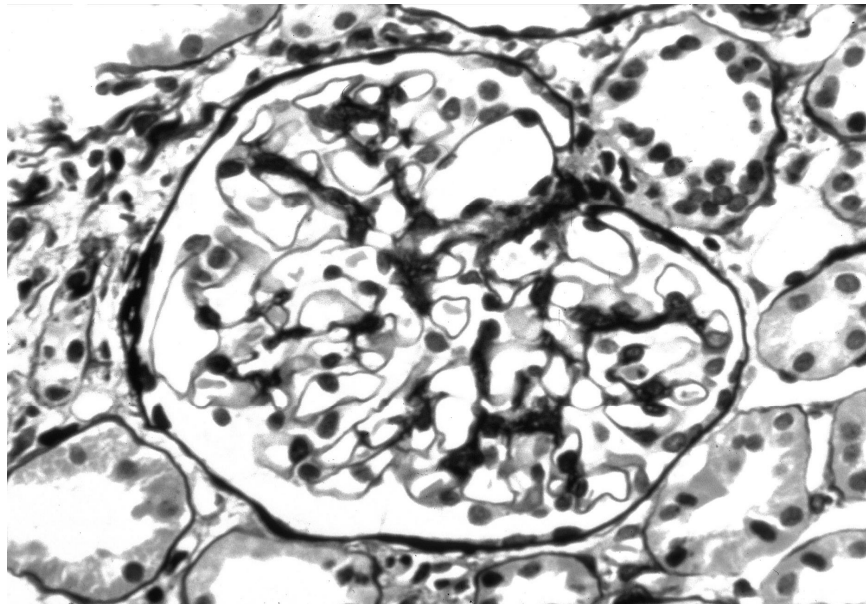
Scaricato da www.sunhope.it





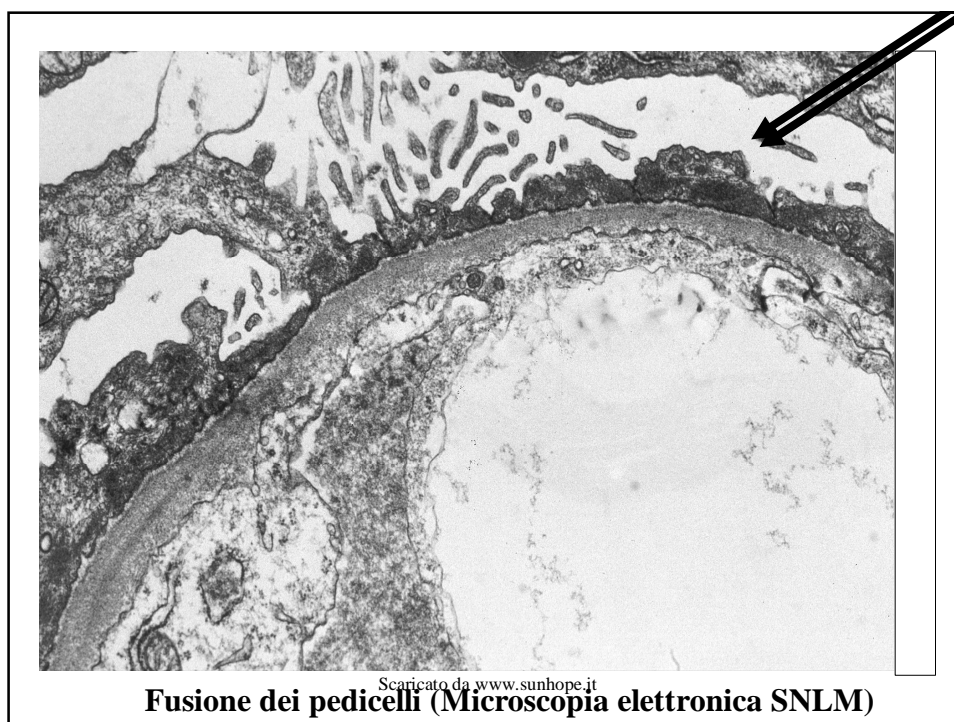
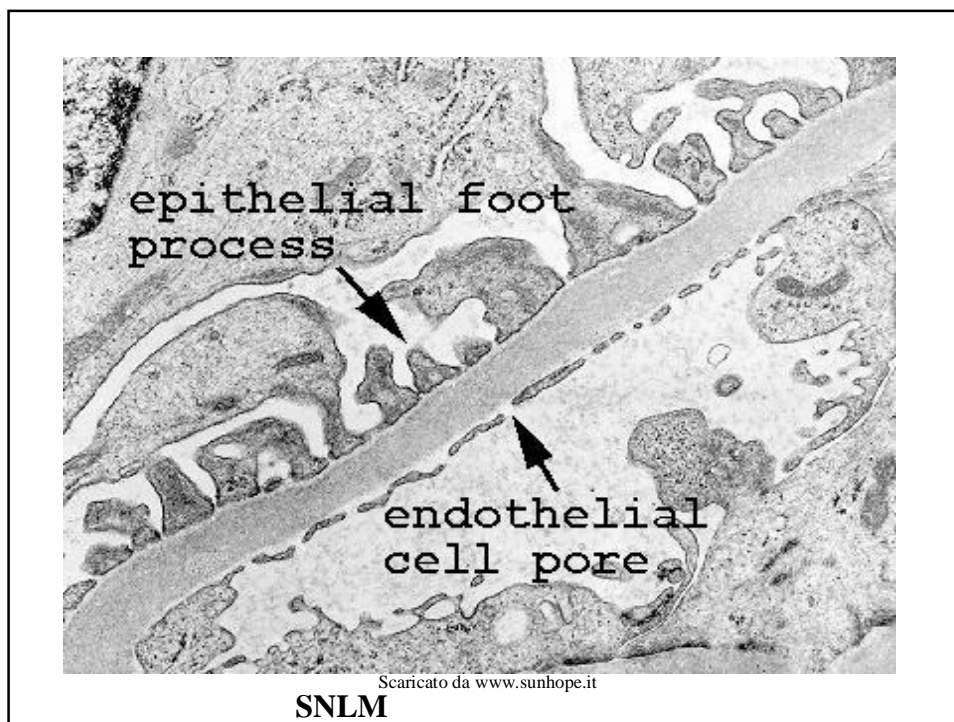
Glomerulo normale

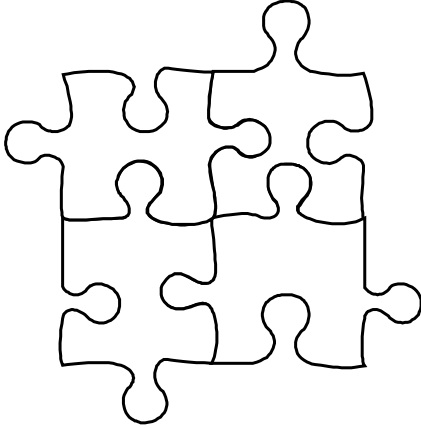
Scaricato da www.sunhope.it



Lesione glomerulare minima

Scaricato da www.sunhope.it





**TERAPIA
DELLA
SINDROME
NEFROSICA**

Scaricato da www.sunhope.it

TERAPIA INIZIALE

- prednisone 60 mg/m^2 o $2 \text{ mg/Kg} \times 6$ settimane tutti i giorni
- + 6 settimane 2 mg/Kg a giorni alterni
- non necessaria biopsia
- edema + ascite = profilassi antibiotica
- terapia anticoagulante (?)
- terapia dell'evento scatenante (?)



Scaricato da www.sunhope.it

- Cautela nell'uso di albumina è stata suggerita da Melvin e Bennet che riservavano l'impiego di albumina solo a bb in attesa di biopsia e nei quali era molto imponente l'ascite.
- Gli AA suggeriscono di iniziare la terapia con piccole dosi (0,25-0,50 g/Kg) somministrata lentamente in 2-4 ore e seguite da 0,25-0,50 mg/Kg di furosemide.

Scaricato da www.sunhope.it

- la descrizione dei meccanismi molecolari e biologici della ritenzione renale di sodio ha permesso un'ottimizzazione del trattamento diuretico.
 - E' stata dimostrata l'efficacia dell'associazione **amiloride. furosemide** sull'escrezione urinaria di sodio, la negatività del bilancio del sodio e il riassorbimento degli edemi nei pazienti nefrotici;
 - **solo in casi che presentano segni marcati di ipovolemia deve essere riservato l'utilizzo di albumina**
- E' chiaro che questo trattamento deve essere solo transitorio in quanto la maggioranza dei bb con SN è sensibile alla terapia steroidea

Scaricato da www.sunhope.it

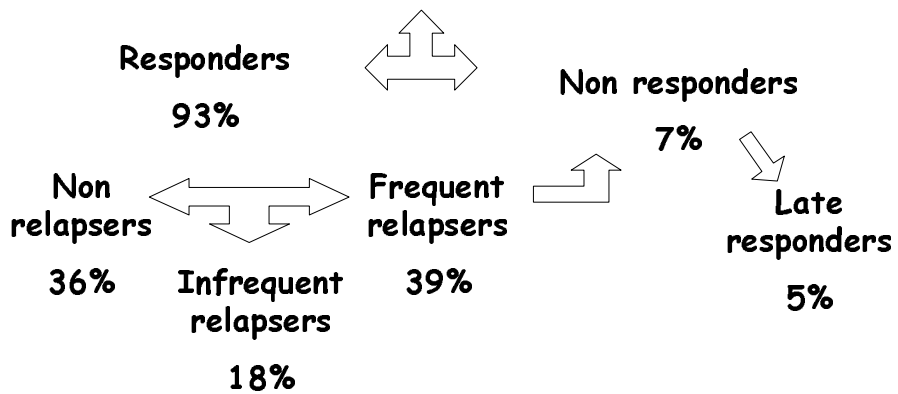
TERAPIA SINTOMATICA

- ✓ **dieta iposodica normoproteica**
- ✓ **bilancio idrico**
- ✓ **non allettare (l'attivit  fisica previene la trombosi)**



Scaricato da www.sunhope.it

Lesioni Minime



Scaricato da www.sunhope.it

Caso Clinico n° 2

V.F., M

esordio 3 aa

Terapia del primo episodio come da schema standard

Dopo 30 gg dalla sospensione del PDN: 1° ricaduta



Scaricato da www.sunhope.it

Ricaduta: proteinuria ≥ 4 mg/m²/h in almeno tre esami consecutivi in tre gg. non consecutivi

Ricadute Frequenti: ≥ 2 recidive in sei mesi

Steroido-Dipendenza: ≥ 2 recidive in sei mesi di cui almeno due "rapide" (in corso di terapia o entro 14 gg dalla sospensione)



Scaricato da www.sunhope.it

MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE

Nei pazienti frequent relapsers controllare

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA STEROIDEA:

- ✓ **Cushing iatrogeno**
- ✓ **Osteoporosi**
- ✓ **Rallentato accrescimento staturò-ponderale**
- ✓ **Cataratta**



Scaricato da www.sunhope.it

Questi pazienti dovrebbero passare agli immunosoppressori:

QUALI IMMUNOSOPPRESSORI ?

Ciclofosfamide

Ciclosporina

Levamisolo (non più)

Chlorambucil (non più)

Micofenolato Mofetile (NON TRIAL)

Tacrolimus



Scaricato da www.sunhope.it

CICLOFOSFAMIDE

Scaricato da www.sunhope.it

CICLOSPORINA A

- ✓ CsA efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione nelle SNFR o SNCD
- ✓ remissioni di breve durata off therapy
- ✓ necessita' di trattamento prolungato
- ✓ Nefrotossicità, iperuricemia
- ✓ irsutismo, ipertrofia gengivale

Scaricato da www.sunhope.it



Effetti collaterali degli altri immunosoppressori:

- ✓ Epatotossicità
- ✓ Mielotossicità
- ✓ Sterilità
- ✓ Cancerogenesi

Scaricato da www.sunhope.it



Quale evoluzione ?

Guarigione spontanea (?)
Steroido-Resistenza
Insufficienza renale cronica
Trapianto

Scaricato da www.sunhope.it



When corticosteroids fail to decrease proteinuria, the story is quite different..

Scaricato da www.sunhope.it



Caso clinico n° 3

V.F., 2aa 3/12

edemi diffusi

inizia terapia con PDN con schema standard

Dopo un mese: assenza di risposta alla terapia steroidea

Pratica 3 boli di Metilprednisolone e.v.

Scaricato da www.sunhope.it



Il piccolo presenta effetti collaterali da cortisone:

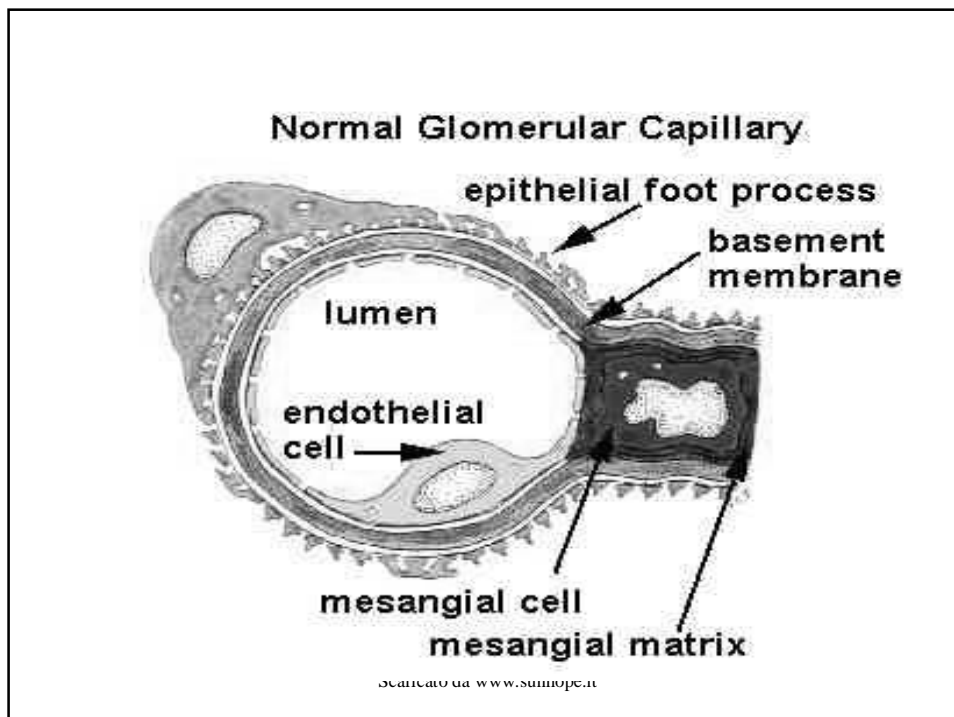
- ✓ **facies cushingoide**
- ✓ **peluria al volto**
- ✓ **strie rubre**

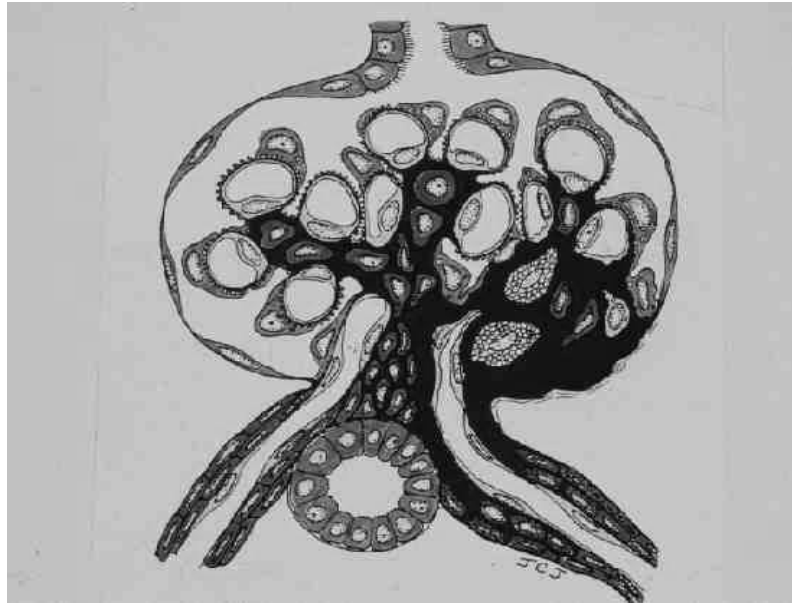
Pratica biopsia renale:

Glomerulosclerosi focale

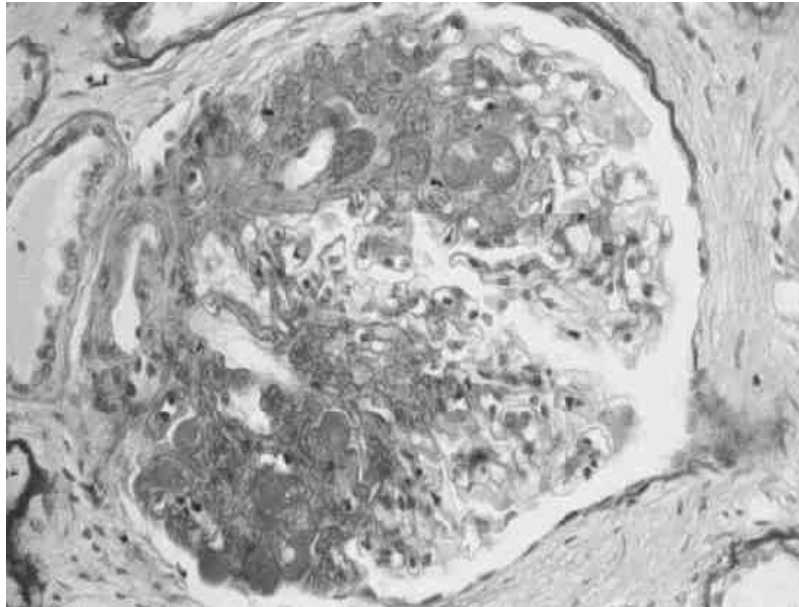


Scaricato da www.sunhope.it

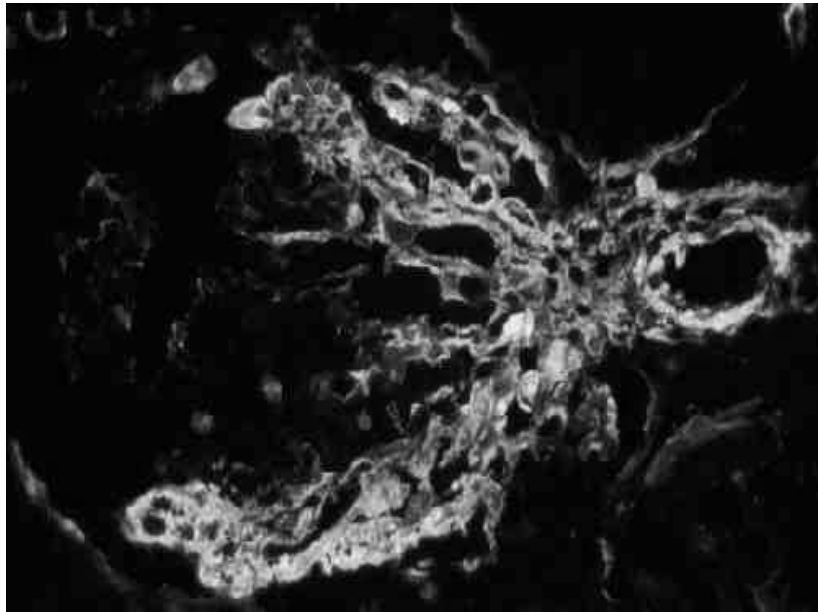




Scaricato da www.sunhope.it
SCLEROSI FOCALE



Scaricato da www.sunhope.it
Sclerosi focale



IF SCLEROSI FOCALE

Corticoresistenza: mancata risposta dopo 8 settimane di PDN a dose di 60 mg/m²/die + tre boli di Metilprednisolone ev 20-30 mg/kg (500 mg/m²)

- ✓ **Forme anatomo-patologiche associate**
- ✓ **età di esordio \geq 8 aa**
- ✓ **forme cliniche differenti**



TRATTAMENTO DELLA SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA STEROIDO-RESISTENTE

- ✓ biopsia renale
- ✓ SRMCNS e SRFSGS stesso trattamento
- ✓ terapia combinata con immunosoppressori
- ✓ non monoterapia (MP iv, Csa, Cy, plasmaferesi)
- ✓ f. familiari e sindromatiche non devono essere trattate con immunosoppressori



FARMACI USATI NEL TRATTAMENTO DELLA SNCR IDIOPATICA

- | | |
|------------------|------------------------|
| • Mercaptopurina | • Tacrolimus |
| • indometacina | • LDL-aferesi |
| • meclofenamato | • plasmaferesi |
| • azatioprina | • ibuprofen |
| • micofenolato | • immunoglobuline e.v. |
| • chlorambucil | • levamisolo |
| • ciclofosfamide | • pefloxacin |
| • vincristina | • mizorbina |

I DIVERSI REPORTS SONO ANEDOTTICI E LE REMISSIONI
MOLTO BASSE



Scaricato da www.sunhope.it

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA COMBINATA NEL TRATTAMENTO DELLA SNCR

- Csa + prednisone
- boli di mp+ prednisone per os + agenti alchilanti
- plasmaferesi + immunosoppressori

Remissione parziale o completa fino ai 2/3 dei pazienti, ma la composizione e la durata della terapia combinata non è mai stata studiata sistematicamente

Scaricato da www.sunhope.it

TERAPIA SINTOMATICA delle FORME SR

La SN in questi casi si accompagna a:

- ipercoagulabilità e iperaggregazione piastrinica (anti-aggreganti)
- uno stato di ridotta risposta immunitaria (attenzione alle infezioni)
- grave e persistente ipercolesterolemia (statine)
- ipertensione dovuta alla malattia di base e alla terapia farmacologica (anti-ipertensivi)

Scaricato da www.sunhope.it



Quale evoluzione ?

Guarigione ?

IRC

Trapianto



Scaricato da www.sunhope.it

Proteinuria persistente non nefrosica

- **Raccomandazioni dietetiche:** apporto proteico pari a RDA per età e sesso
- **Controllo pressorio e ACE-inibitori:** Gli ACE-I e i losartanici, oltre a ridurre la PA sistemica, esercitano altri effetti favorevoli quali la riduzione della proteinuria e della progressione del danno renale



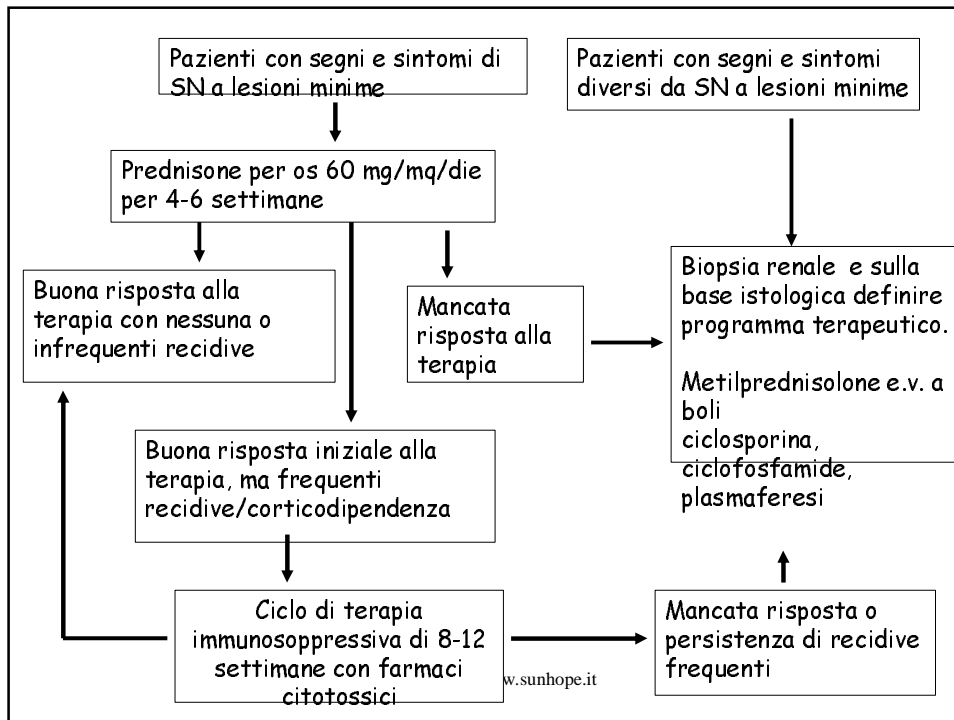
Scaricato da www.sunhope.it

**Cosa possiamo concludere attualmente circa il trattamento della
Sindrome Nefrosica Cortico-Resistente ?**

The scarcity of randomized trials imposes limitations, and therefore some of our recommendations will in the mean time remain opinions only



Scaricato da www.sunhope.it



- la terapia può portare ad una remissione parziale o completa
- la terapia combinata è abitualmente più efficace
- la Cy è efficace in diversi casi, ma solo per il periodo della somministrazione
- boli di MP seguiti da prednisone per os sono anche efficaci, ma la dose e la durata della terapia non sono state standardizzate
- la plasmaferesi può essere efficace, ma anche questa non è stata standardizzata
- i pazienti multiresistenti evolvono verso l'IRT con possibili gravi complicanze: usare cicli ripetuti di IS ?

Scaricato da www.sunhope.it

Il tipo di SNCR dovrebbe essere identificato e classificato prima di ogni trattamento IS infatti nelle SN Steroido-Resistenti geneticamente determinate:

- il rischio di ricorrenza dopo trapianto renale probabilmente non esiste
- il trattamento con immunosoppressori è discutibile
- negli studi clinici la classificazione genetica può aiutare a ridurre l'eterogeneità dei pazienti prima della randomizzazione

Scaricato da www.sunhope.it

***The scarcity of randomized trials
imposes limitations, and therefore some
of our recommendations will in the mean
time remain opinions only***

Scaricato da www.sunhope.it

