



Fondazione La Nuova Speranza onlus
lotta alla glomerulosclerosi locale

Asnit onlus
ASSOCIAZIONE SINDROME NEFROSICA ITALIA

A.S.N.IT Onlus & LA NUOVA SPERANZA Onlus

organizzano:
"UNITI NELLA LOTTA ALLA SINDROME NEFROSICA"
VII INCONTRO NAZIONALE MEDICI FAMIGLIE

**DUE GIORNI PER CONOSCERSI,
CONDIVIDERE ED APPROFONDIRE
LA GESTIONE QUOTIDIANA DELLA
MALATTIA**

**ATAHOTEL NAXOS
GIARDINI-NAXOS
23 E 24 APRILE 2017**

Chi vuole partecipare deve fornire la propria adesione
scrivendo a info@asnit.org o anche a info@lanuovasperanza.org
Per info: 393/4784721 339/2030032

Patrocino richiesto a:



ore 12.00

**TRATTAMENTO ALL'ESORDIO
DELLA SNP**

Dott. Pasini Andrea

Responsabile Programma Nefrologia Pediatrica
AOU S.Orsola-Malpighi - Bologna



11.00 Trattamento all'esordio

Dott. A. Pasini



11.00 *Trattamento all'esordio*

Dott. A. Pasini

Trattamento del primo episodio di Sindrome nefrosica idiopatica

In Italia ?

- In Italia, a tutt'oggi non esistono linee guida o raccomandazioni condivise sul trattamento del primo episodio di SNI
- La terapia dell'esordio viene eseguita in strutture pediatriche, spesso da pediatri non nefrologi

11.00 Trattamento all'esordio

Dott. A. Pasini

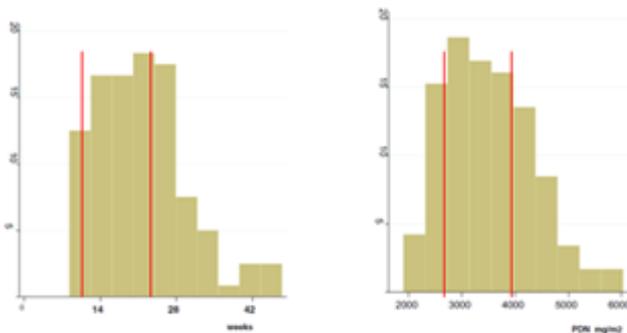
Trattamento del primo episodio di Sindrome nefrosica idiopatica

In Italia ?

Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality

Andrea Pasini • Gabriella Accio • Anita Ammendini • Girolaigi Ardolino • Vitalba Azolina •
 Alberto Bettinelli • Elena Cama • Sante Cantatore • Antonella Crisafi • Giovanni Conti •
 Maria D'Agostino • Alessandra Dozza • Alberto Edefonti • Carmelo Fede • Elena Groppali •
 Chiara Gusleni • Alessandra Lavauchini • Marta Lepore • Silvio Maringhini •
 Paola Marfotti • Marco Materassi • Francesca Mencarelli • Giovanni Mesina • Amata Negri •
 Marina Piepoli • Flaminetta Ravaglia • Angela Simoni • Laura Spagnoletta •
 Giovanni Montini • On behalf of the NefroKid Study Group

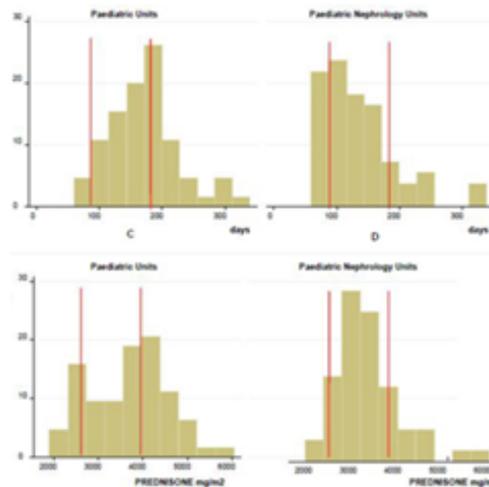
Pasini et al. *Ped Nephrol*, 2014



dose PDI
55.2 (27 – 75 mg/m2)

Durata Totale
(8.5 – 48 sett)
22 sett

PDI totale
(1904 – 6035 mg/m2)
3528 mg/m2



gi non esistono linee guida
 ndivise sul trattamento del

rdio viene eseguita in
 spesso da pediatri non

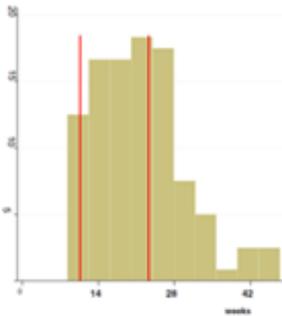
11.00 *Trattamento all'esordio*

Dott. A. Pasini

Trattamento del primo episodio di Sindrome nefrosica idiopatica

Best practice guidel recommendations v

Andrea Pasini • Gabriella Aceto • Anita Anni
Alberto Bettinelli • Elena Cama • Sante Cantar
Maria D'Agostino • Alessandra Dozza • Albert
Chiara Gualeni • Alessandra Lavauchini • Mar
Paola Mariotti • Marco Materassi • Francesca
Marina Piepoli • Flaminetta Ravaglia • Angela
Giovanni Montini • On behalf of the NefroKid



dos:
55.2 (27 -

Durata Totale
(8.5 – 48 sett)
22 sett

Take home message

- Il trattamento "perfetto" della SNI ancora non lo conosciamo.
- La corticosenibilità si associa a quadri clinici diversi (NR-IR-FR-SD) forse poco modificabili con il trattamento steroideo iniziale.
- La ricerca di fattori prognostici clinici e farmacogenetici sarà fondamentale per arrivare ad una terapia personalizzata.
- L'adozione di protocolli condivisi (possibilmente nazionali) e la verifica della loro efficacia è l'unico modo per potere migliorare la conoscenza di questa patologia.



2017

**THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.**

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

Andrea Pasini¹, Elisa Benetti², Giovanni Conti³, Luciana Ghio⁴, Marta Lepore⁴, Laura Massella⁵, Daniela Molino⁶, Licia Peruzzi⁷, Francesco Emma⁵, Carmelo Fede³, Antonella Trivelli⁸, Silvio Maringhini⁹, Marco Materassi¹⁰, Giovanni Messina¹¹, Giovanni Montini⁴, Luisa Murer², Carmine Pecoraro⁶, Marco Pennesi¹².

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

Andrea Pasini¹, Elisa Benetti², Giovanni Conti³, Luciana Ghio⁴, Marta Lepore⁴, Laura Massella⁵, Daniela Molino⁶, Licia Peruzzi⁷, Francesco Emma⁵, Carmelo Fede³, Antonella Trivelli⁸, Silvio Maringhini⁹, Marco Materassi¹⁰, Giovanni Messina¹¹, Giovanni Montini⁴, Luisa Murer², Carmine Pecoraro⁶, Marco Pennesi¹².

¹ Nephrology and Dialysis Unit, Department of Pediatrics, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

² Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Department of Pediatrics, University Hospital of Padua, Padua, Italy

³ Pediatric Nephrology and Rheumatology Unit with Dialysis, AOU G. Martino, Messina, Italy

⁴ Pediatric Nephrology and Dialysis Unit, Fondazione Ca' Granda, IRCCS Ospedale Maggiore, Policlinico Milano, Milan, Italy

⁵ Nephrology and Dialysis Unit, Pediatric Subspecialties Department, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

⁶ Santobono Children's Hospital, Naples, Italy

⁷ City of the Health and the Science of Turin Health Agency, Regina Margherita Children's Hospital, Turin, Italy.

⁸ Division of Nephrology, Dialysis, Transplantation, and Laboratory on Pathophysiology of Uremia, Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy

⁹ Pediatric Nephrology Unit, Children's Hospital 'G. Di Cristina', A.R.N.A.S. 'Civico', Palermo, Italy

¹⁰ Nephrology and Dialysis Unit, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

¹¹ Nephrology Unit, Giovanni XXIII Children's Hospital, Bari, Italy

¹² Institute of Maternal and Child Health IRCCS "Burlo Garofolo", Department of Pediatrics, Trieste, Italy



THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINePe) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- ***Diagnosi ed accertamenti all'esordio***
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- Indicazioni per la biopsia

DIAGNOSI

□ La Sindrome Nefrosica è definita dalla presenza di:

- **Proteinuria elevata:** $\geq 50\text{mg/kg/die}$ (o $\geq 40\text{mg/m}^2/\text{h}$),
o proteinuria/creatininuria > 2 (mg/mg)
- **Albumina sierica** $< 25\text{g/L}$
- **Edema**



□ Di fronte ad un bambino con primo episodio di SN, il pediatra dovrebbe:

- Valutare se è una forma primitiva o secondaria;
- Escludere altre patologie renali con edema o ipoalbuminemia
(*GN acuta o cronica, SEU, insufficienza renale cronica, etc.*)
- Iniziare una terapia adeguata quanto prima possibile

CAUSE DI SINDROME NEFROSICA

SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA (95% nei bambini di 0-12 anni)

Sindrome Nefrosica Idiopatica (80-90% nei bambini di 2-8 anni)

Sindrome nefrosica cortico-sensibile

Sindrome nefrosica cortico-resistente

Sindrome nefrosica genetica (isolata o associata a sindromi)

(95 -100% nei bambini <3 mesi)

(50 - 60% nei bambini tra 4-12 mesi)



SINDROME NEFROSICA SECONDARIA (5% nei bambini di 0-12 anni)

Vasculiti/malattie autoimmuni (LES, Polyangite microscopica, Goodpasture, Nefrite da IgA)

Infezioni (HBV, HCV, HIV, EBV, Mycoplasma, CMV, PVB19, Treponema, Toxoplasma, malaria, parassiti)

Farmaci (Tiopronina, Penicillamina, Sali d'oro, Pamidronato, Interferone, Everolimus, farmaci antiretrovirali e chemioterapici)

Diabete

Tumori (Linfoma, Leucemia)

*I bambini con SN all'esordio dovrebbero essere ricoverati ed essere sottoposti ad una indagine **anamnestica, clinica e laboratoristica** completa*

STORIA	FAMILIARE	GENERALE	PREGRESSA	CORRENTE
Problemi	SN in famiglia	Anamnesi Pre/peri-natale	<u>Malattie sistemiche</u> (autoimmuni, neurologiche, metaboliche, congenite, tumori)	Insorgenza e caratteristiche dell'edema
	Altre patologie renali in famiglia	Accrescimento	Infezioni pregresse	<u>Segni/sintomi associati</u> (ematuria macro/microscopica, febbre, oliguria, vomito, dolore addominale, ipertensione , rash cutanei, artralgia, etc.)
	Altre malattie in famiglia	Età al momento dell'esordio dei sintomi		Viaggi, infezioni
				Farmaci, sostanze tossiche

PARAMETRI CLINICI	EDEMA	SEGNI/SINTOMI DI IPOVOLEMIA	SEGNI/SINTOMI DI INFEZIONI/MALATTIE SISTEMICHE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frequenza cardiaca ▪ Frequenza respiratoria ▪ Pressione arteriosa ▪ Saturazione O2 ▪ Altezza, Peso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Periorbitario ▪ Pretibiale ▪ Ascite ▪ Effusione Pleurica ▪ Edema polmonare ▪ Anasarca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolore addominale ▪ Tachicardia ▪ Mani/piedi fredde ▪ Oliguria ▪ Tempo di refill capillare >2 sec 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Febbre ▪ Rash cutaneo ▪ Porpora ▪ Artrite/artralgie

Esami laboratoristici



ESAMI	EMATICI	URINARI
<p><u>Necessari</u></p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Emocromo con formula▪ Urea, creatinina▪ Elettroliti (incluso il calcio ionizzato)▪ Proteine totali, albumina▪ Colesterolo tot., trigliceridi▪ PCR▪ Coagulazione (inclusa AT III^o)▪ Immunoglobuline▪ Complemento (C3, C4)	<ul style="list-style-type: none">▪ Es.urine standard▪ Proteinuria 24 ore o proteinuria/creatininuria (PrU/CrU)
<p><u>Addizionali</u></p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Markers auto-immunità (ANA, DS-DNA, ENA, ANCA)▪ Funzione tiroidea▪ Infezioni (HBV, HCV, HIV, ParvoB19, CMV, EBV, pneumococco, salmonella, treponema, mycoplasma, etc.)	<ul style="list-style-type: none">▪ Sodio urinario

Dimissione

I pazienti dovrebbero essere dimessi quando la proteinuria sta scendendo e/o sono stati soddisfatti i seguenti criteri:

- **condizioni cliniche e peso stabili,**
- **non necessità di controlli ematici ravvicinati,**
- **genitori istruiti sulla gestione domiciliare** (segni clinici di recidiva, come eseguire il monitoraggio urinario domiciliare)

Follow-up

- **Suggeriamo che, una volta dimessi, i pazienti dovrebbero eseguire un controllo degli sticks urinari:**
- **a giorni alterni durante il decalage degli steroidi e durante il primo mese successivo alla sospensione, poi 2-3 volte a settimana.**
- **giornalmente, in caso di infezioni o positività degli sticks**

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINePe) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- ***Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva***
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- Indicazioni per la biopsia

Dosaggio del prednisone: mg/m² o mg/kg ?

1970: i membri della **ISKDC** concordarono una **dose empirica** di **60mg/m²/die** (4 sett) seguita da **40mg/m²/gg alterni** (4 sett) come trattamento standard del primo episodio.

Dosaggio del prednisone: mg/m² o mg/kg ?

1966: i membri della **ISKDC** concordarono una **dose empirica** di **60mg/m²/die** (4 sett) seguita da **40mg/m²/gg alterni** (4 sett) come trattamento standard del primo episodio.

- **Un dosaggio in base alla superficie corporea (mg/m²)** è stato adottato anche da altri gruppi di studio (German Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, **APN** o Haute Autorité de Santé, **France**)
- **Dosaggi basati sul peso (mg/kg)** sono usualmente adottati in altri paesi (**Canada, USA, India**, etc.) per praticità e facilità di calcolo.
- Nel **2012** le **Linee guida KDIGO** (Kidney Disease Improving Global Outcomes) **raccomandano entrambi i dosaggi indifferentemente**

Dosaggio del prednisone: mg/m² o mg/kg ?

I nostro gruppo di studio ha deciso di adottare il dosaggio per superficie corporea per tutti I nostri pazienti, per evitare ipotetici bias nella valutazione dell'efficacia terapeutica..

- *Noi suggeriamo che il PDN sia somministrato alla dose di 60mg/m²/die, con una dose massima di 60mg/die.*



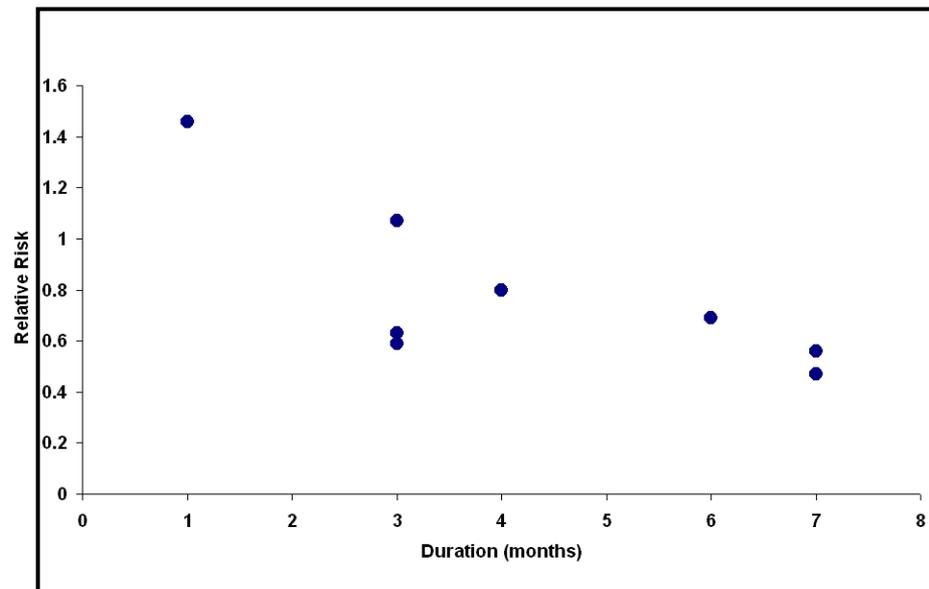
Schemi terapeutici primo episodio

1966	ISKDC	4+4w	PDN tot: 2160 mg/m²
1999	APN	6+6w	PDN tot: 3360 mg/m²
2000	Children's <u>Nephrotic Syndrome</u> Consensus Conference	6+6w	PDN tot: 3360 mg/m²
2008	Indian Revised Guidelines	6+6w	PDN tot: 3360 mg/m²
2008	Haute <u>Autorité de Santé</u> France	4+14w	PDN tot: 3990 mg/m²

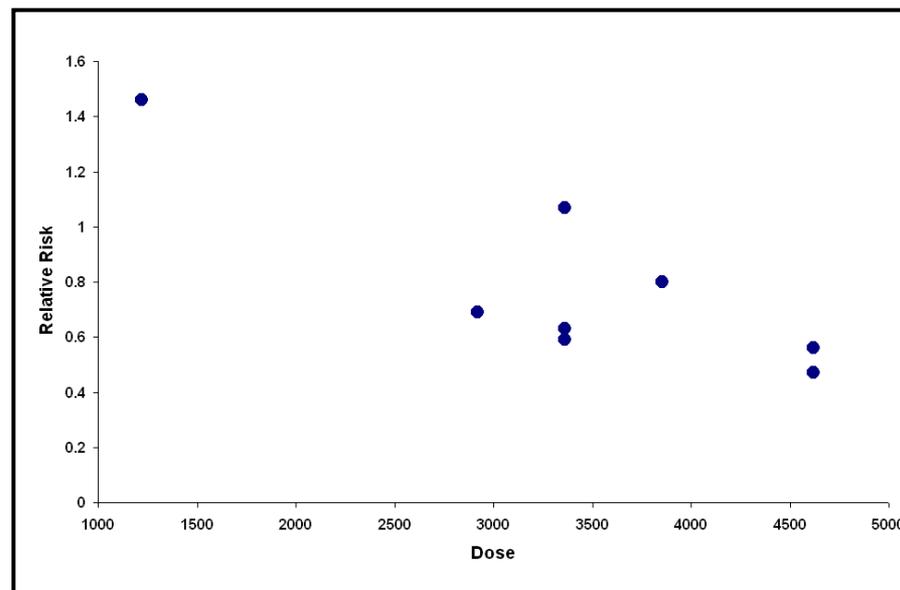
Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review)



THE COCHRANE
COLLABORATION®



Durata terapia



Dose totale

The Cochrane Database of Systematic Reviews.

First published in 2000 and updated in 2003, 2005 and 2007.

Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO

Rebecca M. Lombel • Debbie S. Gipson • Elisabeth M. Hodson

Table 6 Comparison of KDIGO guidelines for steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) with some existing guidelines

	Children's Nephrotic Syndrome Consensus Conference USA, 2009 [4]	Haute Autorité de Santé France, 2008 [5]	Indian revised guidelines, India 2008 [3]
Prednisone in initial episode	2 mg/kg/day × 6 weeks 1.5 mg/kg alt day × 6 weeks No taper Duration 12 weeks	60 mg/m ² /day × 4 weeks 60 mg/m ² alt day × 8 weeks Taper by 15 mg/m ² every 2 weeks Duration 18 weeks	2 mg/kg/day × 6 weeks 1.5 mg/kg alt day × 6 weeks No taper Duration 12 weeks
Prednisone in IF ^a SSNS	2 mg/kg/day until urine protein -ve × 3 days 1.5 mg/kg alt day × 4 weeks	60 mg/m ² /day until 6 days after remission 60 mg/m ² alt day × 4 weeks Taper by 15 mg/m ² alt day 4 wkly	2 mg/kg/day until urine protein -ve × 3 days 1.5 mg/kg alt day × 4 weeks

**KDIGO Guidelines
International, 2012 [8]**

60 mg/m²/day (2 mg/kg/day) × 4–6 weeks
40 mg/m² (1.5 mg/kg) alt day × 2–5 months
with taper

Minimum duration 12 weeks

60 mg/m²/day (2 mg/kg/day) until
urine protein -ve × 3 days
40 mg/m² (1.5 mg/kg) alt day × 4 weeks

Totale PDN (mg/m ²)	3360	3990	3360	2480 – 3990 mg/m²
Durata (weeks)	12w	18w	12w	12-20 w

Studi RCT



Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome

2013

Nynke Teeninga,* Joana E. Kist-van Holthe,[†] Nienske van Rijswijk,* Nienke I. de Mos,[‡]
Wim C.J. Hop,[§] Jack F.M. Wetzels,^{||} Albert J. van der Heijden,* and Jeroen Nauta*

Studi RCT

Novità

Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome

2013

Nynke Teeninga,* Joana E. Kist-van Holthe,[†] Nienske van Rijswijk,* Nienke I. de Mos,[‡] Wim C.J. Hop,[§] Jack F.M. Wetzels,^{||} Albert J. van der Heijden,* and Jeroen Nauta*

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

Aditi Sinha¹, Abhijeet Saha², Manish Kumar³, Sonia Sharma¹, Kamran Afzal⁴, Amarjeet Mehta⁵, Mani Kalaivani⁶, Pankaj Hari¹ and Arvind Bagga¹

Kidney International (2015) **87**, 217–224

A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment

Norishige Yoshikawa¹, Koichi Nakanishi¹, Mayumi Sako², Mari S. Oba³, Rintaro Mori⁴, Erika Ota⁴, Kenji Ishikura⁵, Hiroshi Hataya⁵, Masataka Honda⁵, Shuichi Ito⁶, Yuko Shima¹, Hiroshi Kaito⁷, Kandai Nozu⁷, Hideo Nakamura², Takashi Igarashi⁸, Yasuo Ohashi⁹ and Kazumoto Iijima⁷; for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children¹⁰

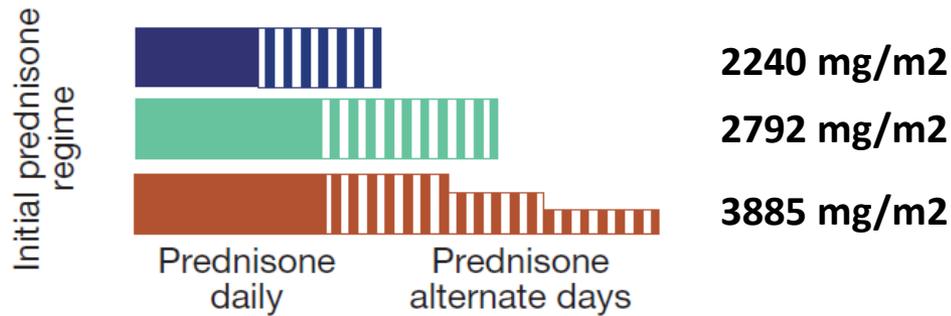
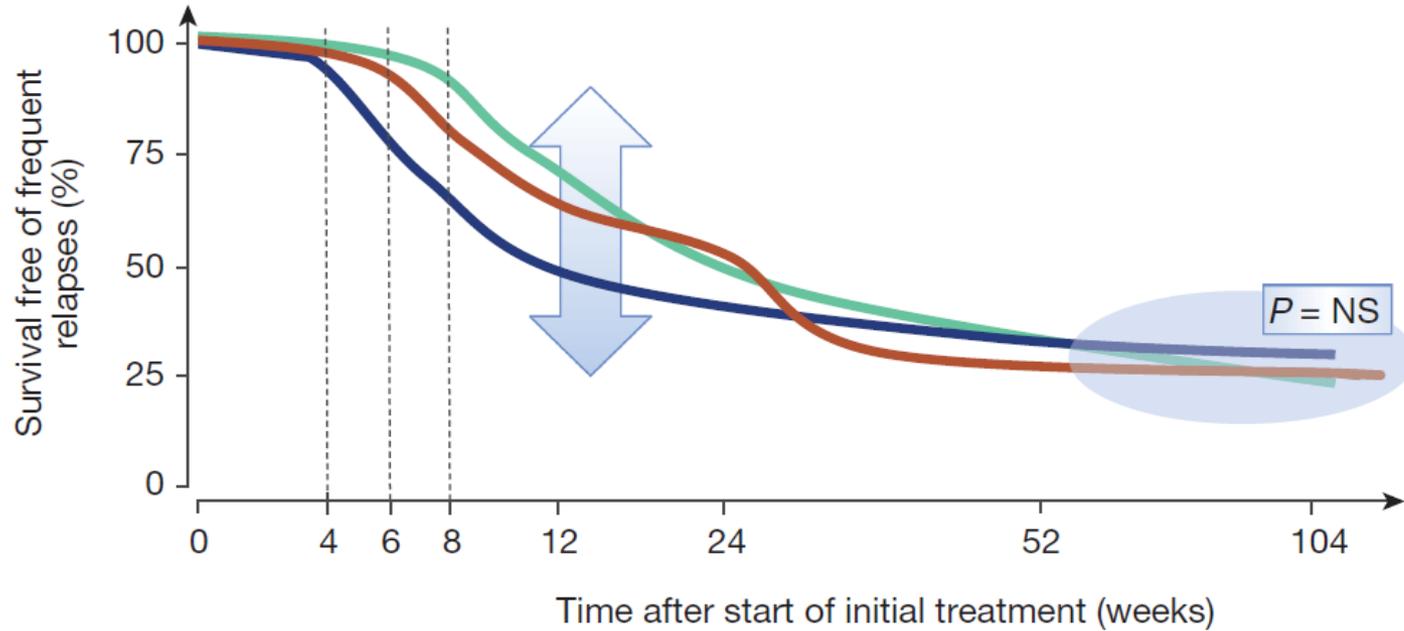
Kidney International (2015) **87**, 225–232

**“New lessons from randomized trials in steroid-sensitive nephrotic syndrome:
clear evidence against long steroid therapy.”**

commentary

Hoyer, *Kidney Int* 2015

A



B

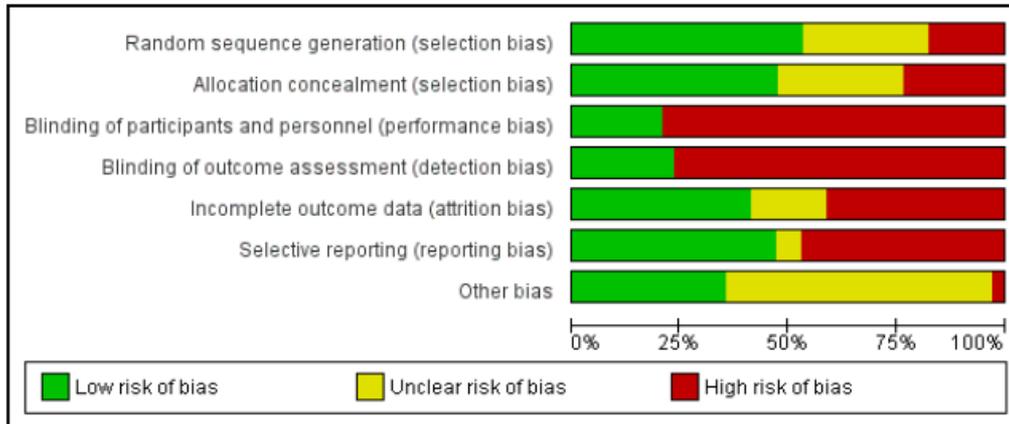
Figure 1 | Lack of effect of extending initial prednisone treatment on long-term freedom from frequent relapses. NS, not significant.

Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review)

Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

<http://www.thecochranelibrary.com>



+ 3 RCT

❑ *Prolungare la terapia steroidea del primo episodio oltre 2-3 mesi non riduce il rischio di recidive negli studi a basso rischio di bias*

Sia che la stessa quantità di PDN sia usato per tempi corti o lunghi

Sia che dosi maggiori di PDN vengano usati per tempi più lunghi

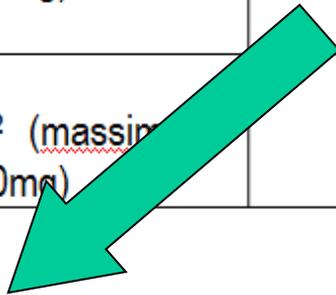
TRATTAMENTO STEROIDEO DEL PRIMO EPISODIO

TRATTAMENTO STEROIDEO DEL PRIMO EPISODIO

PREDNISONE (PDN)	<u>DOSAGGIO</u>	<u>DURATA</u>
60mg/m² (massimo 60mg)	In <u>singola</u> o in due <u>somministrazioni giornaliere</u>	6 <u>settimane</u>
40mg/m² (massimo 40mg)	A giorni alterni	6 settimane

TRATTAMENTO STEROIDEO DEL PRIMO EPISODIO

<u>PREDNISONE (PDN)</u>	<u>DOSAGGIO</u>	<u>DURATA</u>
60mg/m ² (massimo 60mg)	In singola o in due somministrazioni giornaliere	6 settimane
40mg/m ² (massimo 40mg)	A giorni alterni	6 settimane



❑ **Cochrane 2015**: non differenze tra dosaggi singoli e dosaggi frazionati, in termini di efficacia nel mantenere in remissione



Sugeriamo che il PDN sia somministrato alla dose di 60mg/m²/die, con un massimo di 60mg/die in dose singola o in due dosi divise (ore 8.00-ore 20.00.)

- ❑ Il nostro Gruppo di studio ha deciso un **trattamento condiviso per la prima recidiva**, lasciando all'expertise dei singoli Centri le scelte terapeutiche per le ricadute successive.

- ❑ Il nostro Gruppo di studio ha deciso un **trattamento condiviso per la prima recidiva**, lasciando all'expertise dei singoli Centri le scelte terapeutiche per le ricadute successive.

<u>TRATTAMENTO STEROIDEO DELLA PRIMA RECIDIVA</u>		
60mg/m² (<u>massimo 60mg</u>)	In <u>singola</u> o in due <u>somministrazioni giornaliere</u>	Fino al 5° <u>giorno compreso</u> di <u>stiks urinari negativi</u>
40mg/m² (<u>massimo 40mg</u>)	A giorni alterni	4 settimane

- 
- ❑ *Nel caso di una prima recidiva il PDN dovrebbe essere dato giornalmente alla dose di 60mg/m²/die (max 60 mg/die) in singola dose o divisa, fino a 5 giorni di stick negativi.*
 - ❑ *Poi il PDN va continuato in una dose singola di 40mg/m² (max 40mg) al mattino per 4 settimane e quindi sospeso.*

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINePe) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- ***Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica***
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- Indicazioni per la biopsia

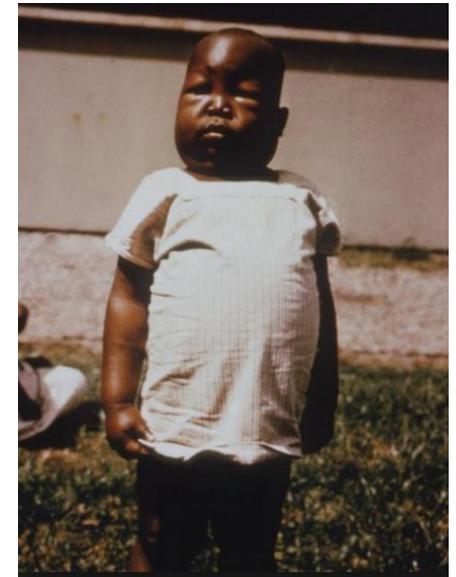
Edema lieve



Edema lieve



Edema severo

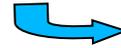


Edema

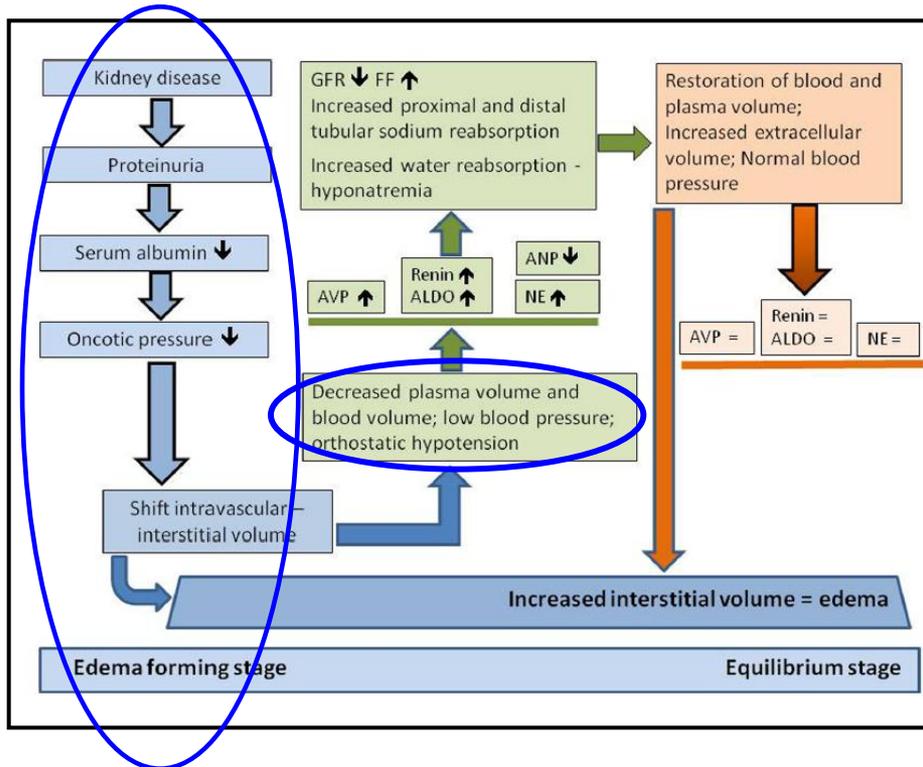
(espansione liquido extra vascolare)

associato a

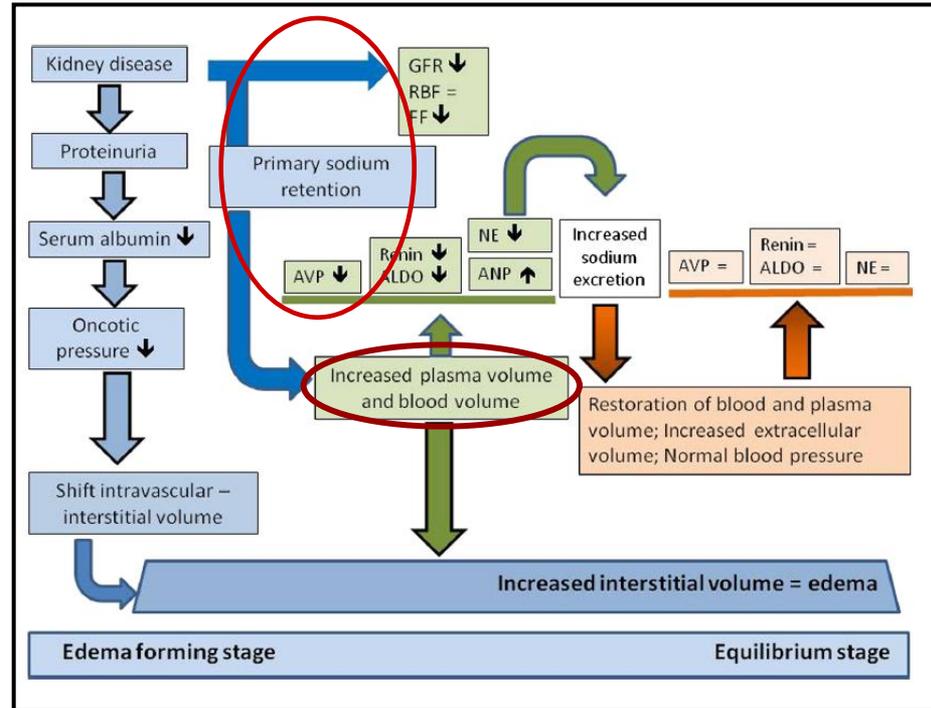
contrazione del volume intravascolare



espansione del volume intravascolare

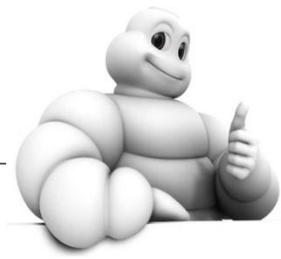


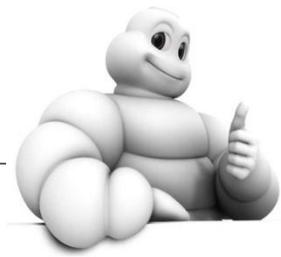
The **“Underfilling”** theory of sodium retention in the NS



The **“Overfilling”** theory of sodium retention in the NS.

TRATTAMENTO DELL'EDEMA NELLA SINDROME NEFROSICA





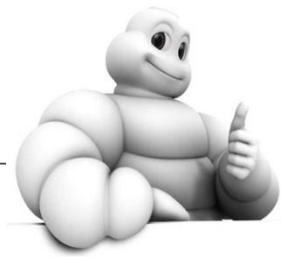
TRATTAMENTO DELL'EDEMA NELLA SINDROME NEFROSICA

EDEMA LIEVE
(aumento di peso < 7-10%)

- Restrizione del sodio**
- Restrizione idrica**

Noi suggeriamo che l'edema lieve sia trattato solamente con restrizione idrica e del sale

- **Restrizione del sodio nella dieta (<1-2 g/die oppure <35mg/kg/die)**
- **Restrizione dei liquidi (perdite insensibili + output urinario)**



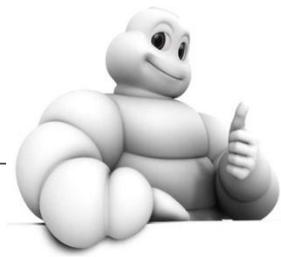
TRATTAMENTO DELL'EDEMA NELLA SINDROME NEFROSICA

EDEMA MODERATO
(aumento di peso 7-10%)

- Restrizione del sodio
- Restrizione idrica
- Diuretici dell'ansa**
- Diuretici risparmiatori di potassio nelle terapie prolungate**

Noi suggeriamo che l'edema moderato sia trattato con diuretici dell'ansa, associati a diuretici risparmiatori di potassio in caso di terapia prolungata

- furosemide (1-3 mg/kg/die)
- spironolattone (1-3 mg/kg/die)



TRATTAMENTO DELL'EDEMA NELLA SINDROME NEFROSICA

**EDEMA
SEVERO/REFRATTARIO**
(aumento di peso >10%)

- Restrizione del sodio
- Restrizione idrica
- Diuretici dell'ansa +/- risparmiatori di potassio
- Diuretici risparmiatori di potassio nelle terapie prolungate
- **Diuretici tiazidici**
- **Albumina, seguita da boli di furosemide**

- Noi suggeriamo l'associazione di diuretici tiazidici in caso di edema severo non responsivo ai diuretici dell'ansa per via orale o ev.*
- Noi suggeriamo **infusioni di albumina** nei pazienti con edema severo non responsivo a diuretici dell'ansa orali o ev*

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- ***Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN***
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- Indicazioni per la biopsia

INFEZIONI

- Incidenza infezioni gravi: **2-6%**
- Grazie all'avvento degli antibiotici la mortalità è scesa dal **40%** al 1.5%

Infezioni	Segni clinici	Organismi comuni	Antibiotici, durata terapia
peritonite	Dolore addominale, edema Meteorismo; diarrea, vomito Liquido ascitico >100leuc/mm ³ >50% neutrofili	S. pneumoniae, S. pyogenes E.coli	Cefotaxime o ceftriaxone per 7-10gg Ampicillina o aminoglicoside per 7-10gg
polmonite	Febbre, tosse, tachipnea Rientramenti intercostali, crepitazioni	S. pneumoniae, H.influenzae S.aureus	Os: Amoxicillina, amoxi-clav, eritromicina EV: ampicillina + aminoglicoside oppure Cefotaxime o ceftriaxone per 7-10gg
cellulite	Eritema cutaneo, edema duro, gonfiore	Staphylococchi, Strep gruppo A H.influenzae	Cloxacillina e ceftriaxone per 7-10gg Amoxi-clav
Infezioni fungine	Infiltrati polmonari, febbre persistente resistente agli antibiotici Sputo/urine con ife settate	Candida, Aspergillus	Pelle, mucose: fluconazolo per 10gg Sisemico: amfotericina per 14-21gg

PROFILASSI DELLE INFEZIONI ?

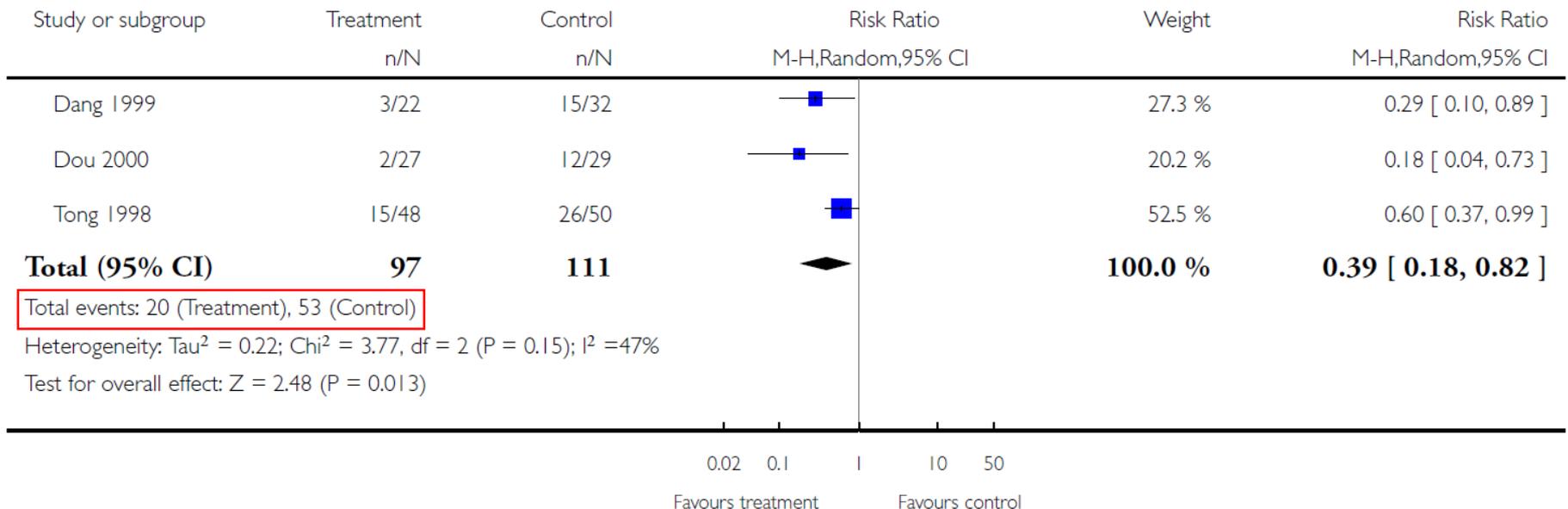
Cochrane review 2004

Ig iv (3 RCT) + timosina im (1 RCT) + erba medicinale cinese (tiaojining) (1RCT)

Review: Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome

Comparison: I | IIG plus baseline treatment versus baseline treatment

Outcome: I | Number of patients developing infections



Insufficiente numero di studi, scarsa qualità metodologica

Infezioni ed immunizzazione

- Noi non raccomandiamo di somministrare immunoglobuline e né antibiotico-profilassi ai bambini con esordio di SN.*
- Noi suggeriamo che una diagnosi precoce ed un immediato trattamento antibiotico delle infezioni siano gli interventi più efficaci*

VACCINI	INATTIVATI / VIVI, ATTENUATI	STEROIDI AD ALTE DOSI	STEROIDI A BASSE DOSI
EPATITE B	I	SI	SI
PERTOSSE	I	SI	SI
DIFTERITE	I	SI	SI
TETANO	I	SI	SI
POLIOMIELITE (SALK)	I	SI	SI
H. INFLUENZAE TIPO B	I	SI	SI
PNEUMOCOCCO	I	SI	SI
MENINGOCOCCO	I	SI	SI
INFLUENZA	I	SI	SI
PAPILLOMAVIRUS UMANO	I	SI	SI
VARICELLA	VA	NO [°] *	NO&
MORBILLO	VA	NO [°] *	NO&
PAROTITE	VA	NO [°] *	NO&
ROSOLIA	VA	NO [°] *	NO&

[°] **Linee Guida Scozzesi:** eseguibile quando gli steroidi ad alte dosi (2 mg/kg/die per più di 7 giorni o 1,5 mg/kg/die per un mese) sono stati sospesi da almeno 3 mesi

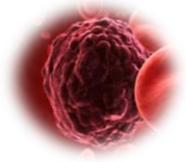
* **AAP:** eseguibili un mese dopo la sospensione di steroidi ad alte dosi (≥ 2 mg /kg/die, o ≥ 20 mg/die per bambini con peso maggiore di 10 kg) se il paziente è stato trattato per più di 14 giorni, o immediatamente dopo la sospensione se il paziente è stato trattato per meno di 14 giorni

Raccomandiamo l'utilizzo di vaccini vivi attenuati solo tre mesi dopo la sospensione degli steroidi

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

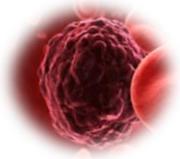
PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- ***Eventi tromboembolici: terapia e profilassi***
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- Indicazioni per la biopsia



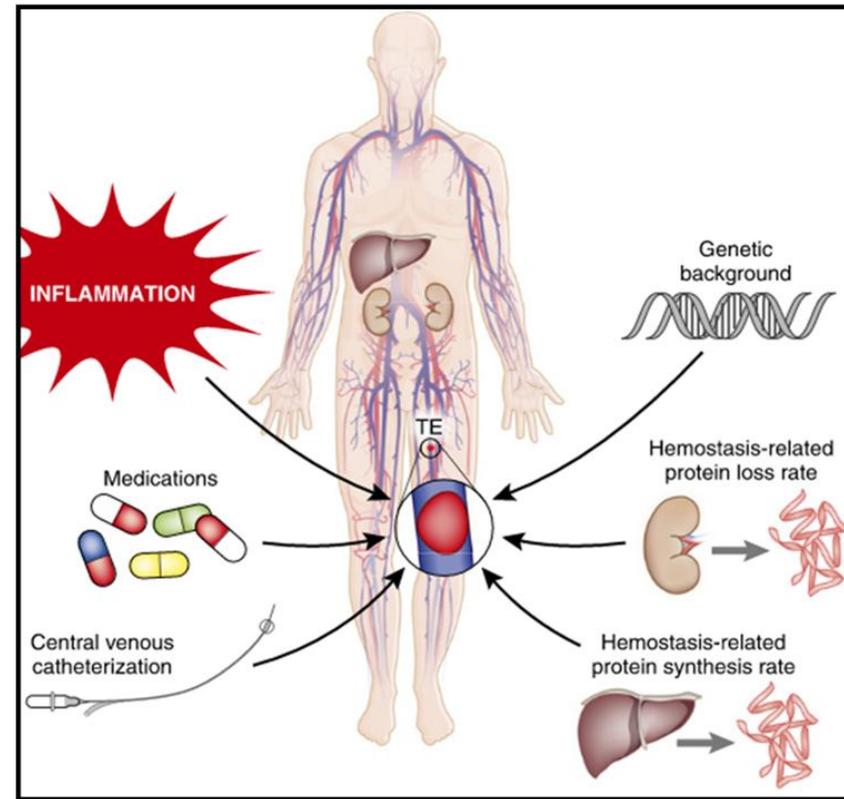
Tromboembolismo

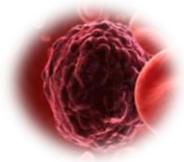
- ❑ **1.8-4.4%** dei soggetti con SN
(SN congenite, GNM sec., GNMP: 25%)



Tromboembolismo

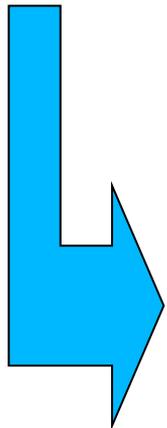
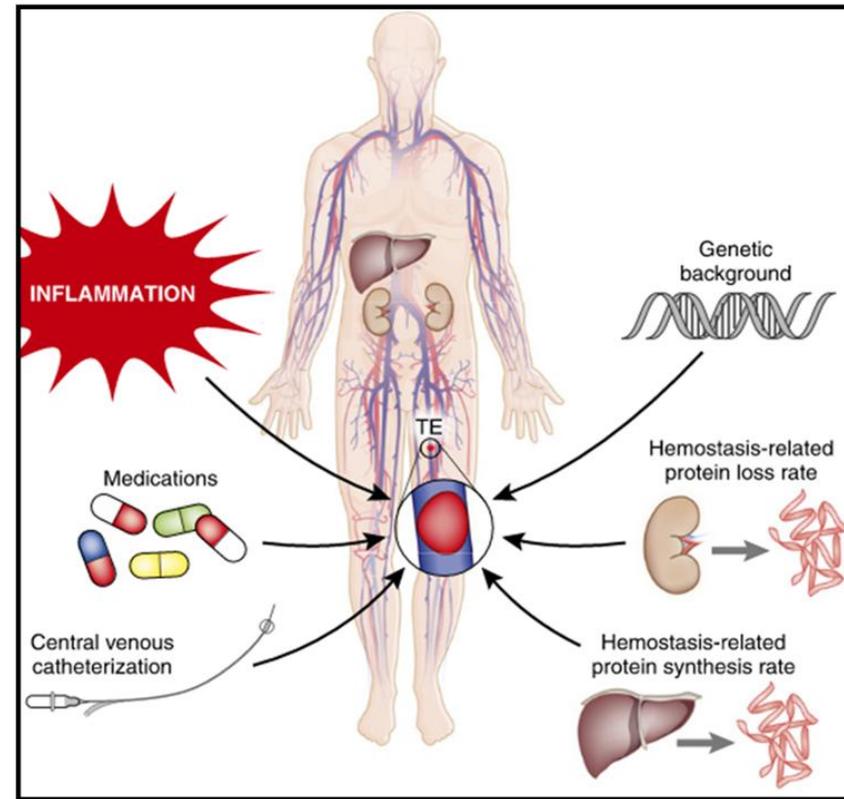
- ❑ **1.8-4.4%** dei soggetti con SN
(SN congenite, GNM sec., GNMP: 25%)
- ❑ Ipovolemia, iperlipemia, iperviscosità,
perdita urinaria di fattori anticoagulanti,
e trombocitosi
- ❑ Fattori genetici, infezioni, CVC



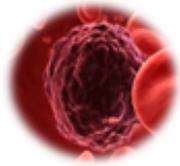


Tromboembolismo

- ❑ **1.8-4.4%** dei soggetti con SN
(SN congenite, GNM sec., GNMP: 25%)
- ❑ Ipovolemia, iperlipemia, iperviscosità,
perdita urinaria di fattori anticoagulanti,
e trombocitosi
- ❑ Fattori genetici, infezioni, CVC
- ❑ Sedi colpite (venose, arteriose)

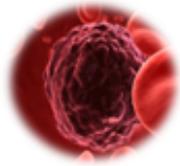


- Trombosi venose cerebrali (T. del seno sagittale)
- Tromboembolismo polmonare
- Trombosi intracranica profonda
- T. della vena renale
- T. delle vene profonde degli AAll
- T. delle arterie periferiche



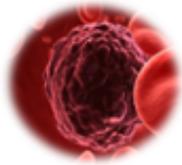
Tromboembolismo

- Non ci sono indicazioni per profilassi anticoagulante/antiplateletica nei bambini con SNI all'esordio.**
- Noi non suggeriamo uno screening tromboembolico nei bambini con SNI all'esordio, in assenza di storia familiare di tromboembolismo in giovane età (<50 anni) o anomalie note dei fattori protrombotici della coagulazione.**



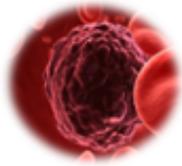
Tromboembolismo

- ❑ **Non ci sono indicazioni per profilassi anticoagulante/antiplatefina nei bambini con SNI all'esordio.**
- ❑ **Noi non suggeriamo uno screening tromboembolico nei bambini con SNI all'esordio, in assenza di storia familiare di tromboembolismo in giovane età <50 anni o anomalie note dei fattori protrombotici della coagulazione.**
- ❑ **Noi suggeriamo la profilassi anticoagulante/antiplatefina nei bambini con anomalie cardiovascolari concomitanti (che dovrebbero già essere già sotto trattamento profilattico)**



Tromboembolismo

- ❑ *Particolare attenzione va posta nei pazienti con SN e concomitante **stato settico** e/o in presenza di **CVC**, nei quali andrebbe considerata una **terapia anticoagulante/antiplatefina**.*
- ❑ *In caso di **condizione nefrosica persistente** nei bambini con SNCR con difficile controllo dell'edema, vanno considerati una **screening trombotico** ed una **profilassi anticoagulante/antiplatefina**.*



Tromboembolismo

- ❑ Particolare attenzione va posta nei pazienti con SN e concomitante **stato settico** e/o in presenza di **CVC**, nei quali andrebbe considerata una **terapia anticoagulante/antiplateletica**.
- ❑ In caso di **condizione nefrosica persistente** nei bambini con SNCR con difficile controllo dell'edema, vanno considerati una **screening trombotico** ed una **profilassi anticoagulante/antiplateletica**.
- ❑ Una **trombocitosi secondaria** solitamente **non richiede trattamento**.
In presenza di SN attiva e livelli piastrinici $>1.000.000/\text{mmc}$, suggeriamo **profilassi con aspirina**

FARMACO	INDICAZIONE	DOSAGGIO	MONITORAGGIO
EPARINA NON FRAZIONATA	Iniziare al momento dell'evento acuto e continuare per 5-10 giorni. Sospendere al 6° giorno dall'inizio degli AO se INR in target. Usata di meno nell'ultima decade.	Bolo (75 UI/kg) in 10 min Dose iniziale di mantenimento: <1 anno: 28 UI/Kg/h >1 anno: 20 UI/Kg/h Poi aggiustare per mantenere aPTT tra 60-85 sec.	aPTT <u>Target terapeutico:</u> tra 60-85 sec.
EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE (LMWH)	Più usato nell'ultima decade nel trattamento del tromboembolismo in età pediatrica	Enoxaparin Dosaggio (>2 mesi) <u>Terapeutico:</u> 100 UI/kg ogni 12h <u>Profilattico:</u> 50 UI/kg ogni 12h Se clearance <60 ml/min il dosaggio deve essere aggiustato in base alla funzione renale	Dosaggio eparina (Anti Xa assay): campione ematico 4h dopo la somministrazione: <u>Target terapeutico:</u> 0.5.1 UI/mL <u>Target profilattico:</u> 0.3-0.5 UI/mL
ANTICOAGULANTI ORALI (AO) (WARFARIN)	Iniziare con terapia eparinica fino al raggiungimento della target INR (2-3). Continuare per 3 mesi, in assenza di fattori predisponenti la SN. Continuare per 6 mesi in presenza di fattori predisponent, come la SN, o in caso di trombosi ricorrenti. Gli antagonisti della Vitamina K sono più usati nei bambini più grandi (controlli ematici frequenti)	Nei pazienti pediatrici > 10 Kg: 0.2 mg/Kg/die (Per aggiustamento dosaggio, vedere Chest 2012 ⁶¹ e Paediatr Drugs 2015 ⁶³)	Target INR: 2-3
ASPIRINA	Se Piastrine > 1.000.000 /mmc in corso di SN	Dosaggio antiplastrinico empirico in soggetti pediatrici: 1- 5 mg/kg/die	
AGENTI FIBRINOLITICI	Non ci sono dati sul trattamento fibrinolitico degli episodi tromboembolici in soggetti pediatrici con SN. Da usarsi solo in casi selezionati (urokinasi, tPA) in accordo con le raccomandazioni pubblicate ^{60,61}		

Per la terapia e profilassi del tromboembolismo ci riferiamo alle [linee guida presenti su CHEST \(2004-2012\)](#)

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- ***Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia***
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- Indicazioni per la biopsia

Gastroprotezione



- ❑ *Noi **non raccomandiamo** l'uso routinario profilattico degli **inibitori di pompa (PPIs)** in combinazione con la terapia steroidea nella SN.*

- ❑ *Noi suggeriamo che i **PPIs** dovrebbero essere usati **solo in casi selezionati**, con dolore gastrico resistente al trattamento con malgadrato o alginato, o con altri fattori di rischio (RGE, malattie esofagee, concomitante terapia gastrotossica).*

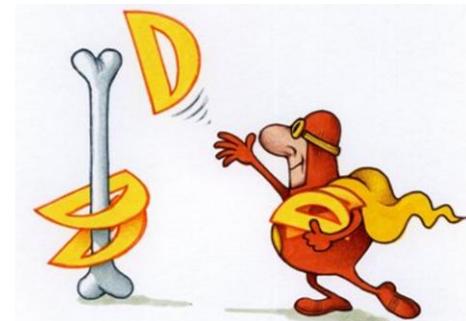
Gastroprotezione



- ❑ **Noi non raccomandiamo** l'uso routinario profilattico degli **inibitori di pompa (PPIs)** in combinazione con la terapia steroidea nella SN.
- ❑ Noi suggeriamo che i **PPIs** dovrebbero essere usati **solo in casi selezionati**, con dolore gastrico resistente al trattamento con malgadrato o alginato, o con altri fattori di rischio (RGE, malattie esofagee, concomitante terapia gastrotossica).

Supplementazione di calcio e vitamina D

- ❑ **Noi non suggeriamo** supplementazioni di **calcio e vitamina D** in bambini al primo episodio di SN, a meno che il deficit di vit D sia conosciuto o dimostrato



Gastroprotezione



- ❑ **Noi non raccomandiamo** l'uso routinario profilattico degli **inibitori di pompa (PPIs)** in combinazione con la terapia steroidea nella SN.
- ❑ Noi suggeriamo che i **PPIs** dovrebbero essere usati **solo in casi selezionati**, con dolore gastrico resistente al trattamento con malgadrato o alginato, o con altri fattori di rischio (RGE, malattie esofagee, concomitante terapia gastrotossica).

Supplementazione di calcio e vitamina D

- ❑ **Noi non suggeriamo** supplementazioni di **calcio e vitamina D** in bambini al primo episodio di SN, a meno che il deficit di vit D sia conosciuto o dimostrato



Trattamento dell'iperlipidemia

- ❑ **Noi non raccomandiamo** l'uso di **trattamenti ipolipidizzanti**, nè **diete povere di lipidi** per i bambini all'esordio della SN



Torvast® 40
40mg compresse rivestite con film
atorvastatina

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINePe) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- ***Sindrome nefrosica cortico-resistente***
- Indicazioni per la biopsia

Corticoresistenza (CR)

- ❑ La dose minima di PDN necessaria per definire la CR non è ancora definita.
- ❑ **Linee KDIGO**: necessarie 4sette di PDN 60mg/m²/die + 4 sette a 40 mg/m²/gg alterni per la definizione di CR
- ❑ **Studi osservazionali**: remissioni tardive (>8 settimane di PDN) dopo esposizioni prolungate a PDN a basso dosaggio o dopo boli di MP.

Corticoresistenza (CR)

- ❑ La dose minima di PDN necessaria per definire la CR non è ancora definita.
- ❑ **Linee KDIGO**: necessarie 4sette di PDN 60mg/m²/die + 4 sette a 40 mg/m²/gg alterni per la definizione di CR
- ❑ **Studi osservazionali**: remissioni tardive (>8 settimane di PDN) dopo esposizioni prolungate a PDN a basso dosaggio o dopo boli di MP.

❑ *E' ragionevole definire la SNCR come la mancanza di remissione malgrado 4 settimane di trattamento con PDN alla dose di 60mg/m²/die, seguita da 3 boli di Metilprednisolone (500 mg/m²) ed altre due settimane di PDN alla dose di 60mg/m²/die*

Corticoresistenza

- ❑ *Noi suggeriamo che una **biopsia renale** sia eseguita dopo le prime 4 settimane di terapia; la continuazione della terapia steroidea dipenderà dal referto istologico.*

Corticoresistenza

❑ Noi suggeriamo che una **biopsia renale** sia eseguita dopo le prime 4 settimane di terapia; la continuazione della terapia steroidea dipenderà dal referto istologico.

❑ Noi suggeriamo che un'**analisi genetica** dovrebbe essere eseguita a tutti i soggetti con forme sporadiche o familiari di SNCR, oltre che nella SN congenita o ad esordio precoce (<12m) o con sindromi associate alla SN

GENI ASSOCIATI ALLA SN

GENE	INHERITANCE	CHARACTERISTIC SIGNS AND FEATURES
NPHS1	AR	CNS/NS
NPHS2	AR	CNS,NS - childhood and adult onset
CD2AP	?	Early-onset NS
PLCe1	AR	Early-onset NS
TRPC6	AD	Adult onset NS
PTPRO	AR	Childhood-onset NS
WT1	Sporadic; AD	Adult onset NS, Denys-Drash and Fraiser Syndromes
LMX1B	AR	Nail-Patella Syndrome/NS only
SMARCAL1	AR	Schimke immuno-osseous dysplasia
E2F3	Chromosomal deletion	Early-onset NS and mental retardation
NXF5	X-linked recessive	NS with co-segregating heart block disorder
PAX2	AD	Adult onset NS
ACTN4	AD	Adult onset NS
MYH9	Risk allele	Adult onset NS
INF2	AD	Familial/sporadic NS
SYNPO	?	Adult onset NS
APOLI	Complex/AR	Adult onset NS
MYO1E	AR	Early or Adult onset NS
ARHGAP24	AD	Adult onset NS
ARHGDI1A	AR	CNS
ANLN	AD	Adult onset NS
EMP2	AR	Childhood-onset NS
CUBN	AR	Intermittent nephritic range proteinuria and epilepsy
GPC5	Risk allele	Adult onset NS
PODXL	AD	Early or Adult onset NS
TTC21B	AR	NS with tubulointerstitial involvement
CLTA4	Risk allele	Sporadic NS
MTTL1	?	MELAS syndrome; NS+/- deafness and diabetes
tRNA ^{Ala}	?	Deafness, NS, epilepsy, and dilated cardiomyopathy
tRNA ^{Asn}	?	Multiorgan failure and NS
tRNA ^{Tyr}	?	Mitochondrial cytopathy and NS
COQ2	AR	Mitochondrial disease/isolated nephropathy
COQ6	AR	NS with sensorineural deafness
ZMPSTE24	AR	Mandibulosacral dysplasia with NS
ADCK4	AR	NS
CYP11B2	Risk allele	NS, IgA nephropathy
LAMB2	AR	Pierson S.; CNS with ocular abnormalities; isolated early-onset NS
ITGB4	AR	NEP syndrome-NS, epidermolysis bullosa and pulmonary disease
ITGA3	AR	Epidermolysis bullosa and pyloric atresia+NS
LMNA	AD	Familial partial lipodystrophy + NS
CD151	AR	NS, pretibial bullous skin lesions, neurosensory deafness, bilateral lacrimal duct stenosis, nail dystrophy, thalassemia minor

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

PART I: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE

- Diagnosi ed accertamenti all'esordio
- Terapia steroidea del primo episodio e della prima recidiva
- Trattamento dell'edema nella Sindrome Nefrosica
- Infezioni ed immunizzazione dei bambini con SN
- Eventi tromboembolici: terapia e profilassi
- Gastroprotezione, supplementazione di calcio e vitamina D, iperlipidemia
- Sindrome nefrosica cortico-resistente
- ***Indicazioni per la biopsia***

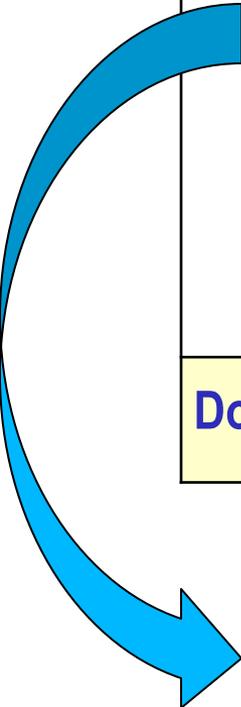
Table 10: INDICAZIONI PER LA BIOPSIA RENALE NEI BAMBINI CON NS

Dopo la terapia steroidea	Corticoresistenza

Table 10: INDICAZIONI PER LA BIOPSIA RENALE NEI BAMBINI CON NS

Prima della terapia steroidea	Esordio a meno di 12 mesi di età o > 12 anni
Dopo la terapia steroidea	Corticoresistenza

Table 10: INDICAZIONI PER LA BIOPSIA RENALE NEI BAMBINI CON NS

Prima della terapia steroidea	Esordio a meno di 12 mesi di età o > 12 anni
<p style="text-align: center;">Forme secondarie</p> 	Iniziale ematuria macroscopica
	Ipertensione persistente e/o microematuria e/o bassi livelli di C3
	SN secondaria (P. Schoenlein Henoch, lupus eritematoso sistemico, etc)
	SN associata a sindromi
	Insufficienza renale non legata ad ipovolemia
Dopo la terapia steroidea	Corticoresistenza

- ❑ Una biopsia renale dovrebbe essere raccomandata nei pazienti **<12 mesi** oppure **>12 anni** di età all'esordio della SN o quando è sospettata una **forma secondaria**.

TO BE CONTINUED.....

**THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINePe) CONSENSUS DOCUMENT ON THE
MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.**

PART II: TREATMENT OF FREQUENT RELAPERS AND STEROID DEPENDENT SUBJECTS

Infezione da Varicella-zoster virus.

L' **American Academy of Pediatrics (AAP)** raccomanda l'utilizzo di immunoglobuline per varicella-zoster (VZIG), in caso di contatto, come per i pazienti immunocompromessi senza evidenza di immunità per la varicella (dose: 125U/10kg, max 625U im).

Un RCT ha mostrato come la profilassi con acyclovir (40 mg/kg/die in 4 dosi per 7 giorni) può rappresentare un'efficace misura aggiuntiva, rispetto alle sole VZIG, nella prevenzione della varicella in bambini che assumono steroidi.

Noi suggeriamo l'uso di acyclovir per os nel caso di contatto con Varicella in soggetti non immuni.

I soggetti con diagnosi di varicella dovrebbero iniziare subito l'acyclovir (80 mg/kg/die in 4 dosi per 5 gg, max 800 mg/dose) per ridurre il rischio di disseminazione sistemica
