



Fondazione La Nuova Speranza onlus
lotta alla glomerulosclerosi focale



**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 BEACH
GIARDINI NAXOS**

23 E 24 APRILE 2017

Patrocinio richiesto a:



SOCIETÀ ITALIANA
DI NEFROLOGIA
PEDIATRICA



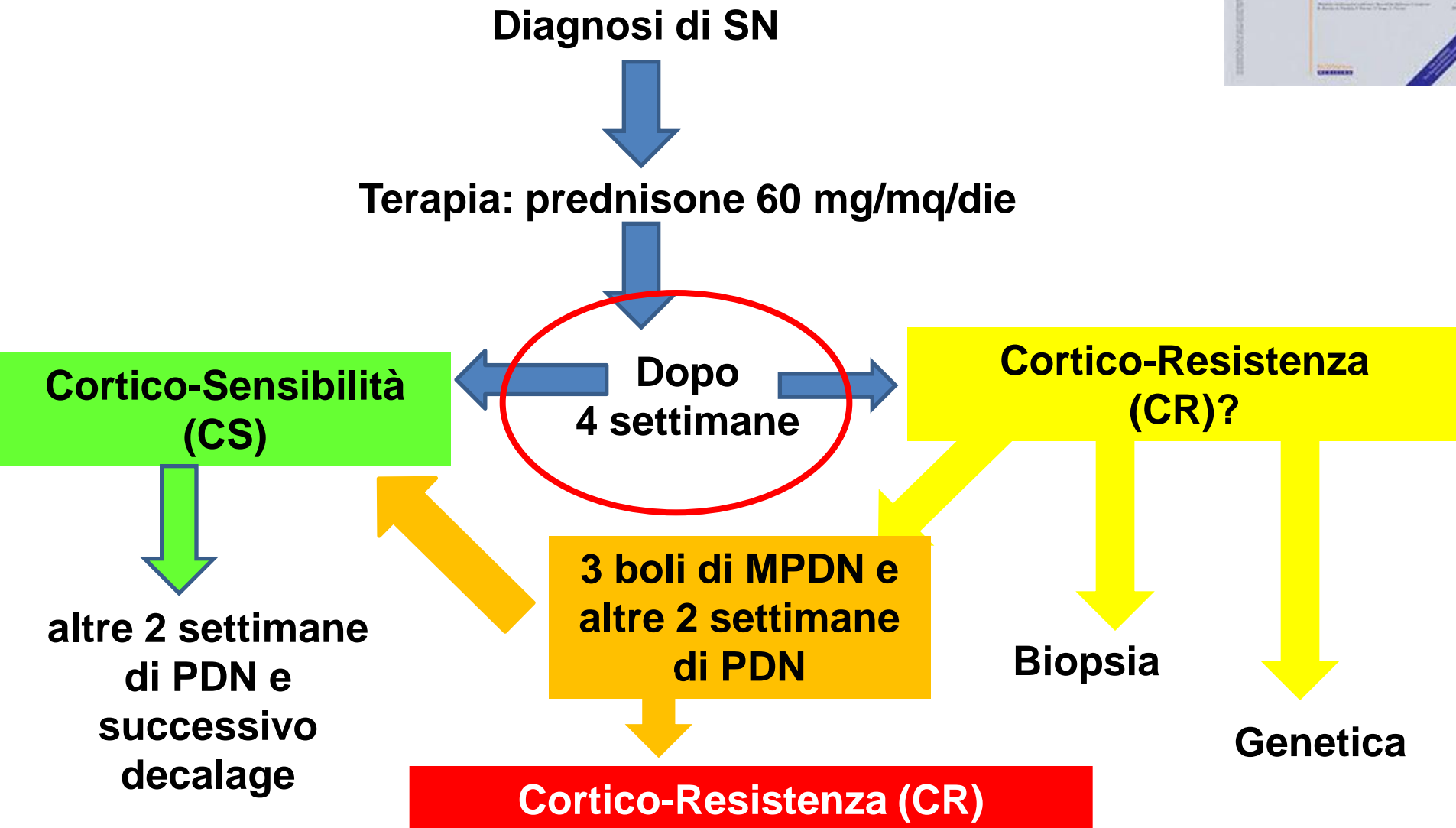
ITER TERAPEUTICO DELLE SNCR

GIOVANNI CONTI

**UOSD NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA PEDIATRICA
CON DIALISI
AOU POLICLINICO G MARTINO
MESSINA**

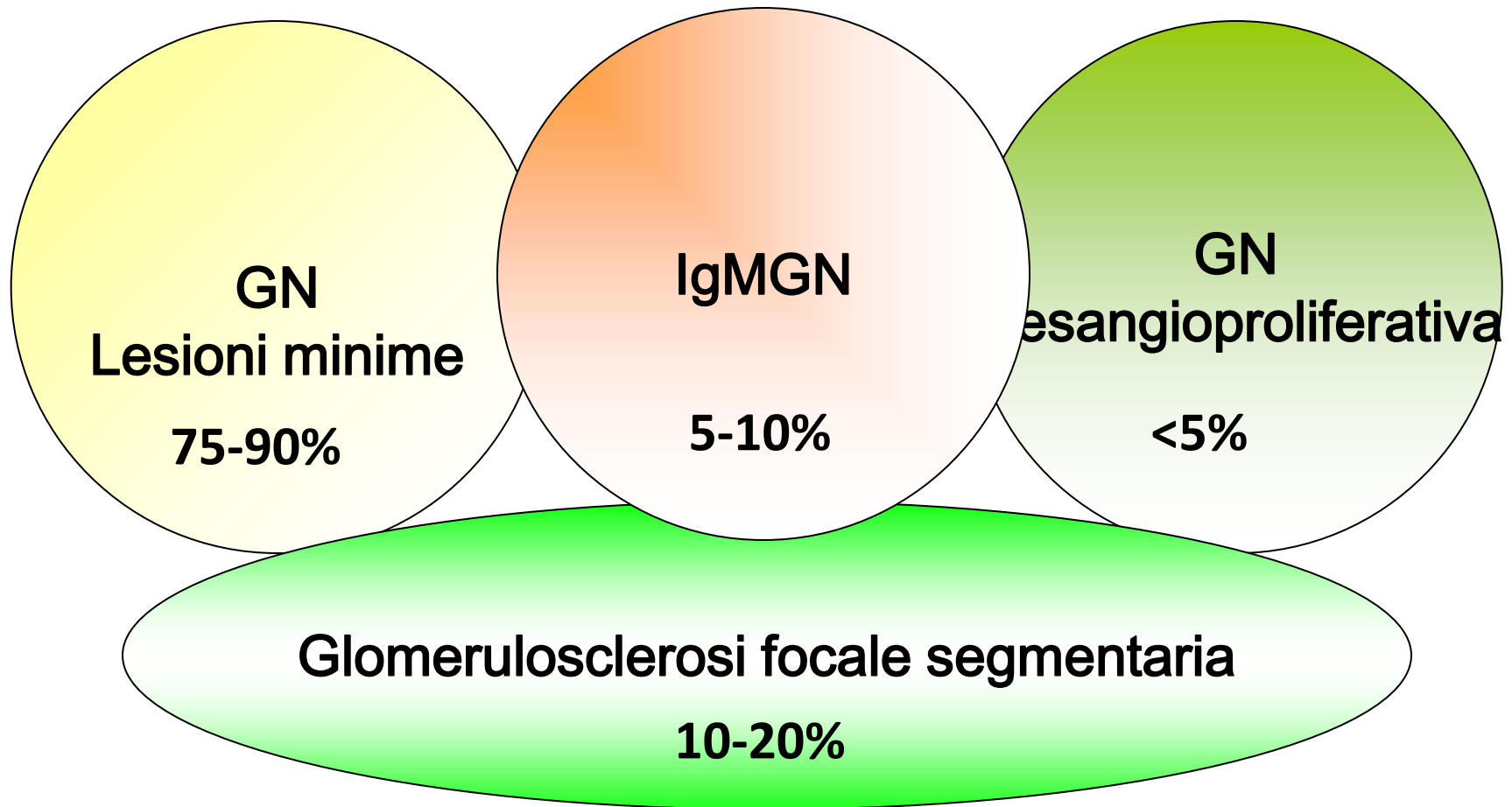
THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE MANAGEMENT OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

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



Sindrome nefrosica idiopatica

Quadro istologico



SN idiopatica Cortico-Resistente

Quadro istologico

Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study

Djalila Mekahli • Aurelia Liutkus • Bruno Ranchin • Anchalee Yu • Lucie Bessenay •
Eric Girardin • Rita Van Damme-Lombaerts • Jean-Bernard Palcoux •
François Cachat • Marie-Pierre Lavocat • Guylhène Bourdat-Michel •
François Nobili • Pierre Cochat

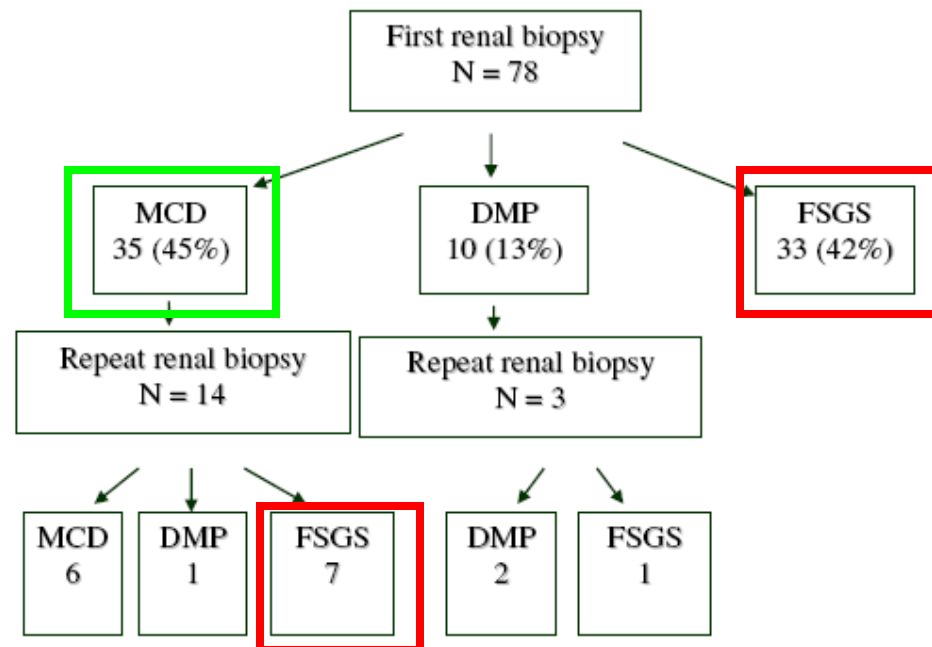
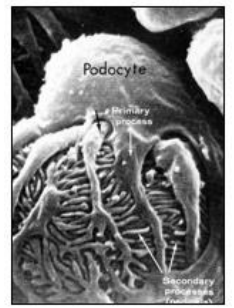


Fig. 1 Histopathological aspects (*MCD* minimal change disease, *DMP* diffuse mesangial proliferation, *FSGS* focal and segmental glomerulosclerosis)

CONFRONTO SEGNI CLINICI



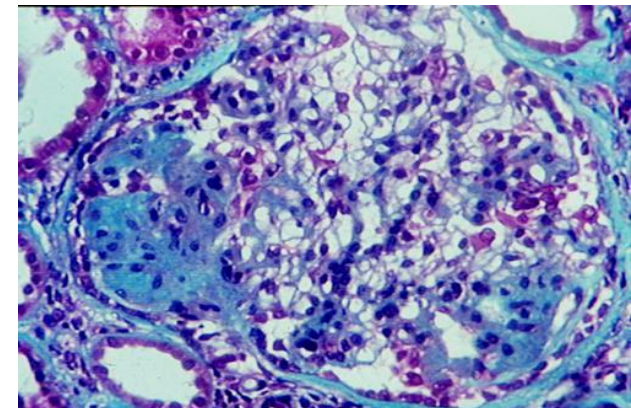
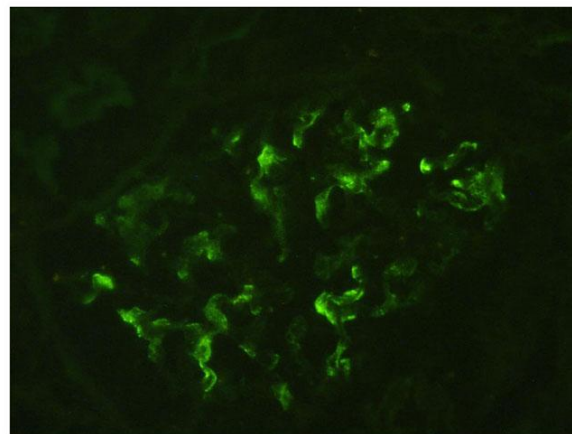
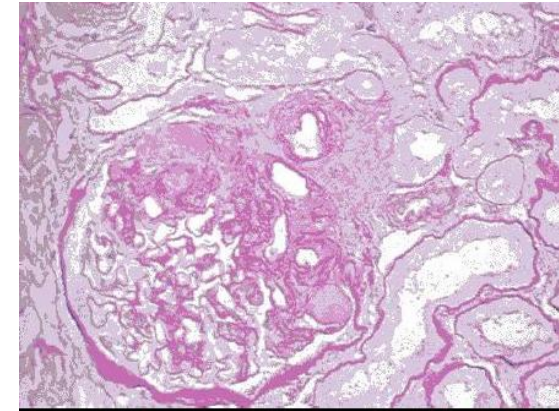
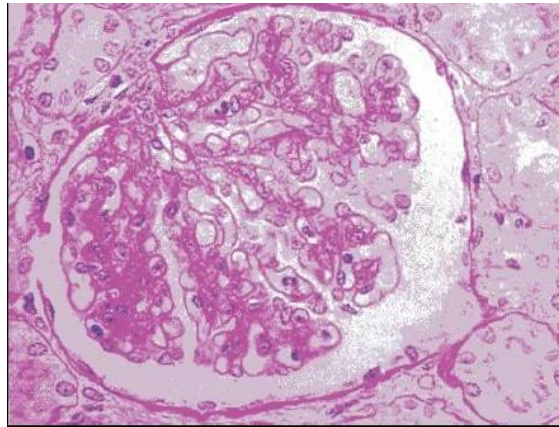
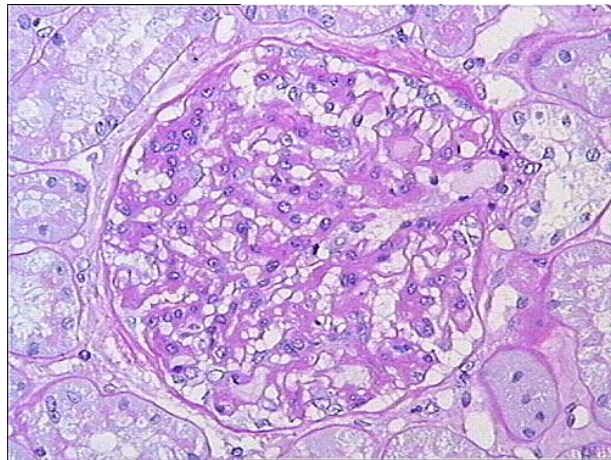
Sindrome nefrosica – istopatologia



LGM

GN Prol Mes IgM

GSFS



Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study

Djalila Mekahli • Aurelia Liutkus • Bruno Ranchin • Anchalee Yu • Lucie Bessenay •
Eric Girardin • Rita Van Damme-Lombaerts • Jean-Bernard Palcoux •
François Cachat • Marie-Pierre Lavocat • Guylhène Bourdat-Michel •
François Nobili • Pierre Cochat

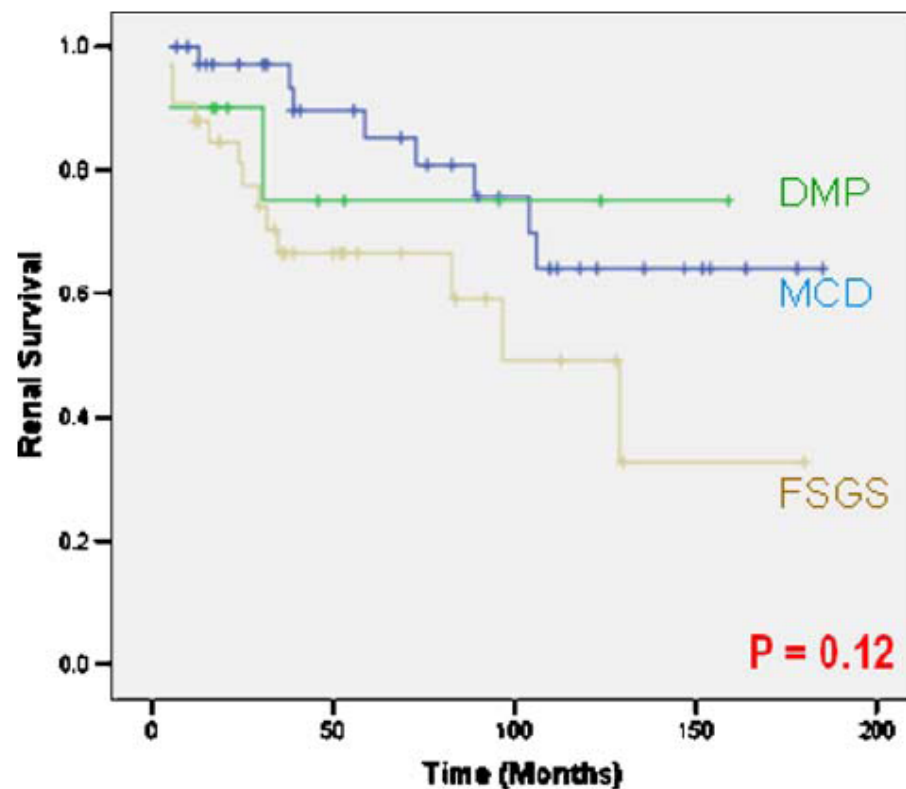


Fig. 6 Renal survival according to initial renal lesions (*MCD* minimal change disease, *DMP* diffuse mesangial proliferation, *FSGS* focal and segmental glomerulosclerosis)

FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI NELLA GSFS

- RAZZA AFRO-AMERICANA**
- VARIANTE ISTOLOGICA “COLLAPSING”**
- FIBROSI TUBULO-INTERSTIZIALE ALL’ES ISTOLOGICO**
- MANCATA REMISSIONE DELLA PROTEINUIRA**

Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis

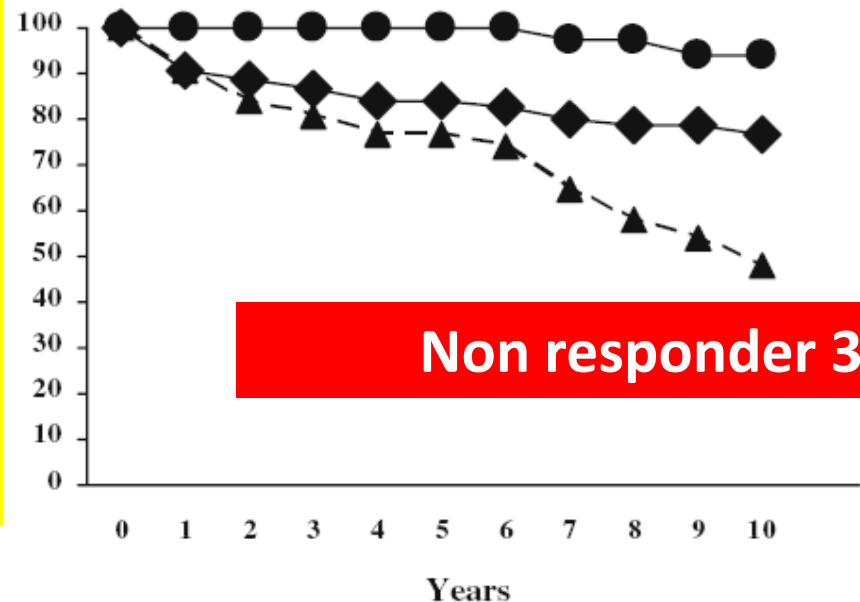
Asiri S. Abeyagunawardena • Neil J. Sebire •
R. Anthony Risdon • Michael J. Dillon • Lesley Rees •
William van't Hoff • Pallegoda V. Kumarasiri •
Richard S. Trompeter

66 pz: età esordio 0,4-14.1 anni
(media 6.4 anni)

Osservazione dal 1980 per un
follow-up di almeno 10 anni

Responder 35 pz

Sopravvivenza renale



Non responder 31 pz

Fig. 1 Renal survival at 10 years; responders (*asterisk*), non-responders (*triangle*) and total (*diamond*)

SCOPI DELLA TERAPIA NELLA SNCR-GSFS

1 curare la malattia, con risoluzione completa

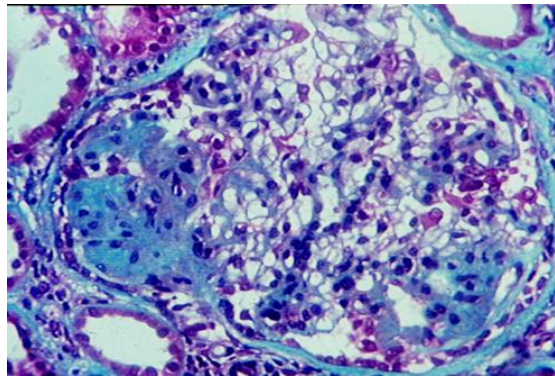
2 se non possibile ridurre la proteinuria più possibile, cercando di evitare gli effetti collaterali della terapia, e rallentando la progressione della malattia renale

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis





***Steroid-resistant nephrotic syndrome in children
Kidney International Suppl (2012) 2, 172–176;***

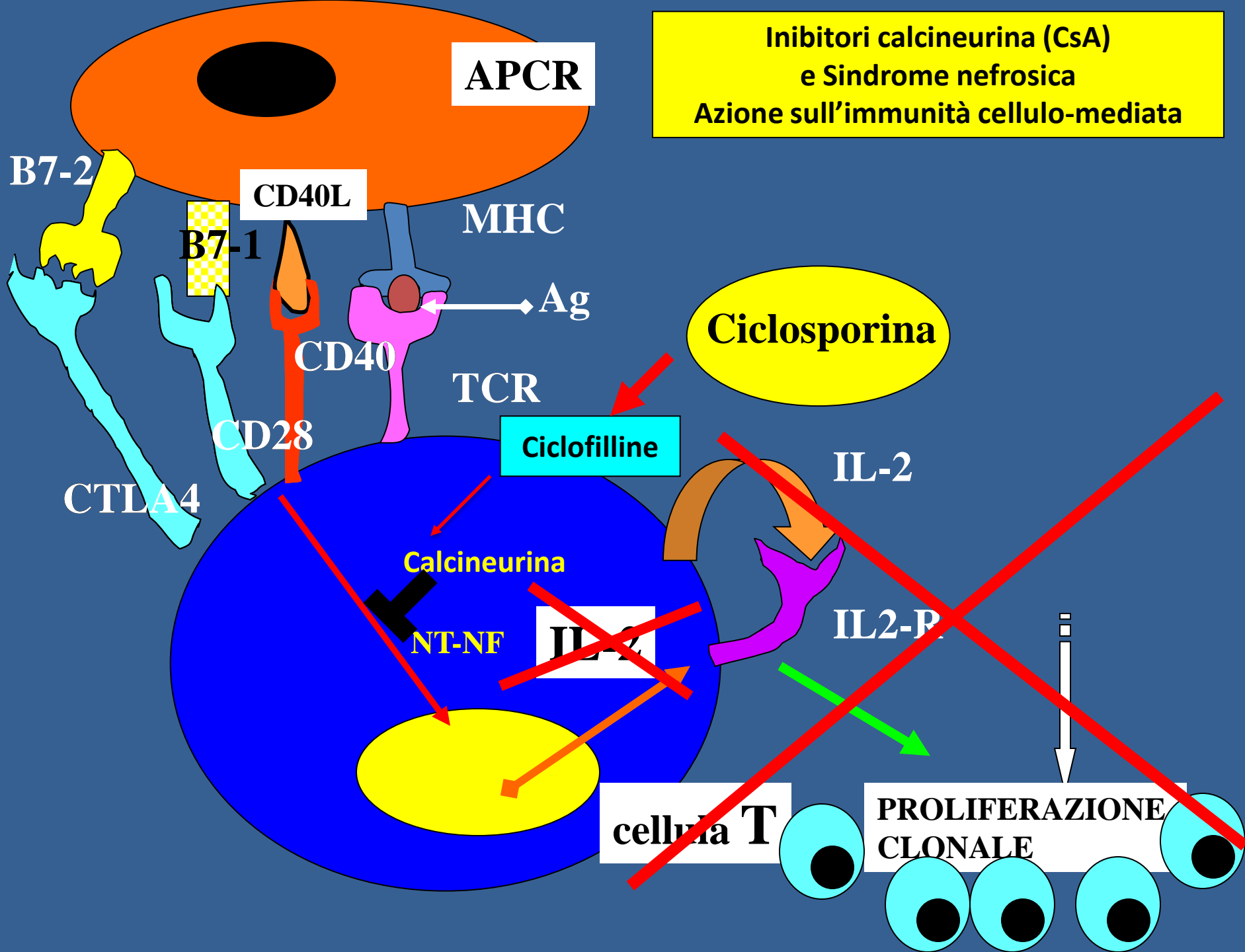
CNI

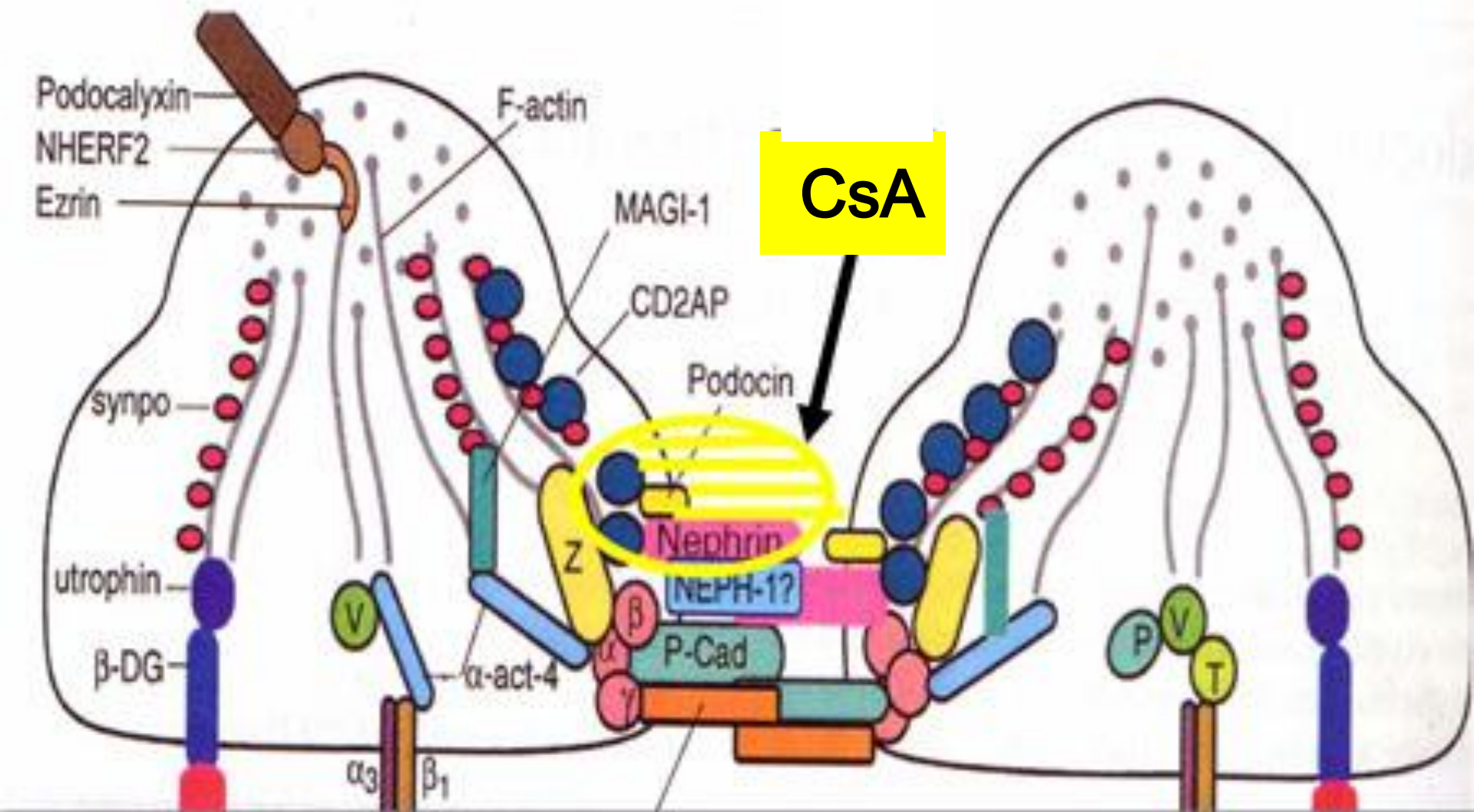


Risposta
70%

| | CICLOSPORINA (CsA) | TACROLIMUS (FK-506) |
|--|--|--|
| Dosaggio (mg/kg/die) |  5-6 |  0,1-0,2 |
| Livelli ematici consigliati (T0: ng/ml) | 100-150 | 5-7 |

S. Samuel et al. AJKD 2014.
K. Loeffler, et al. Ped Nephrol 2004.
A. Gulati et al. Kidney Int 2012.
I. Roberti et al. Pediatr Nephrol 2010



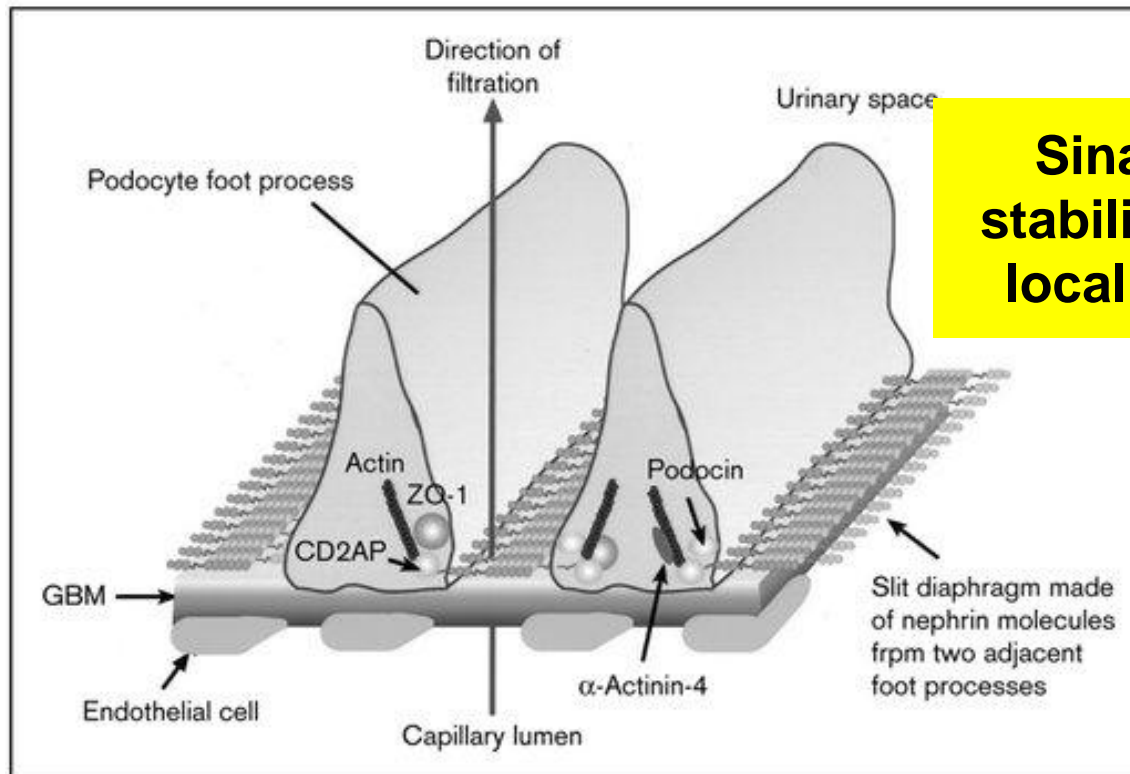


La CsA è lipofila e si lega a complessi lipidici presenti nello slit diaphragm" della MBG, riducendo la perdita proteica

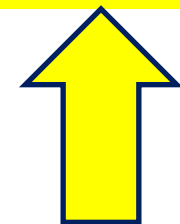
The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A

Christian Faul^{1,2}, Mary Donnelly^{1,2}, Sandra Merscher-Gomez^{1,2}, Yoon Hee Chang^{2,5}, Stefan Franz^{2,5},
Jacqueline Delfgaauw^{2,5}, Jer-Ming Chang³, Hoon Young Choi², Kirk N Campbell^{1,2}, Kwanghee Kim²,
Jochen Reiser^{1,4} & Peter Mundel^{1,2}

NATURE MEDICINE VOLUME 14 | NUMBER 9 | SEPTEMBER 2008



Sinaptopodina (proteina che stabilizza i citoscheletro ed è co-localizzata con la calcineurina)



CsA

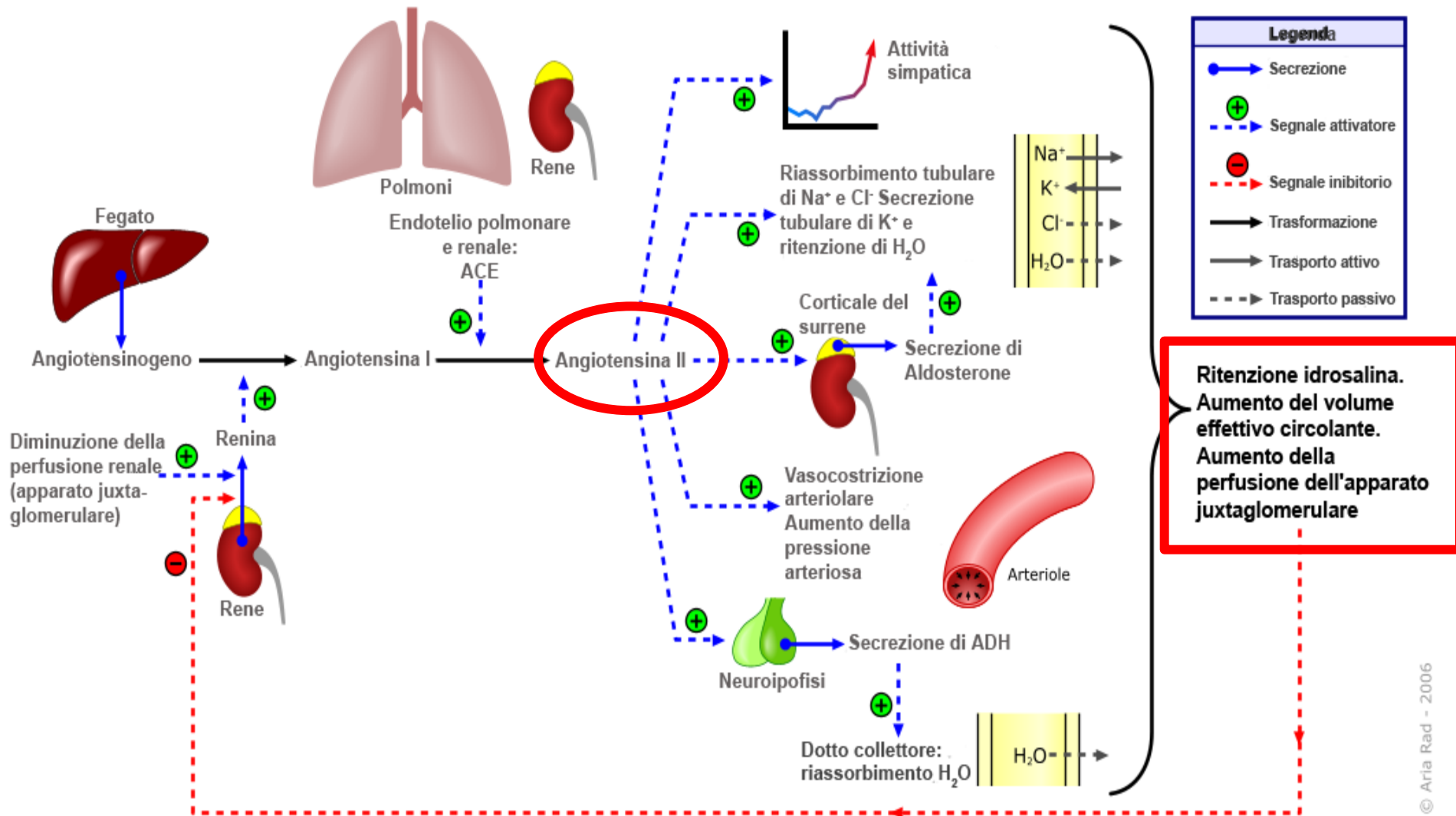
KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

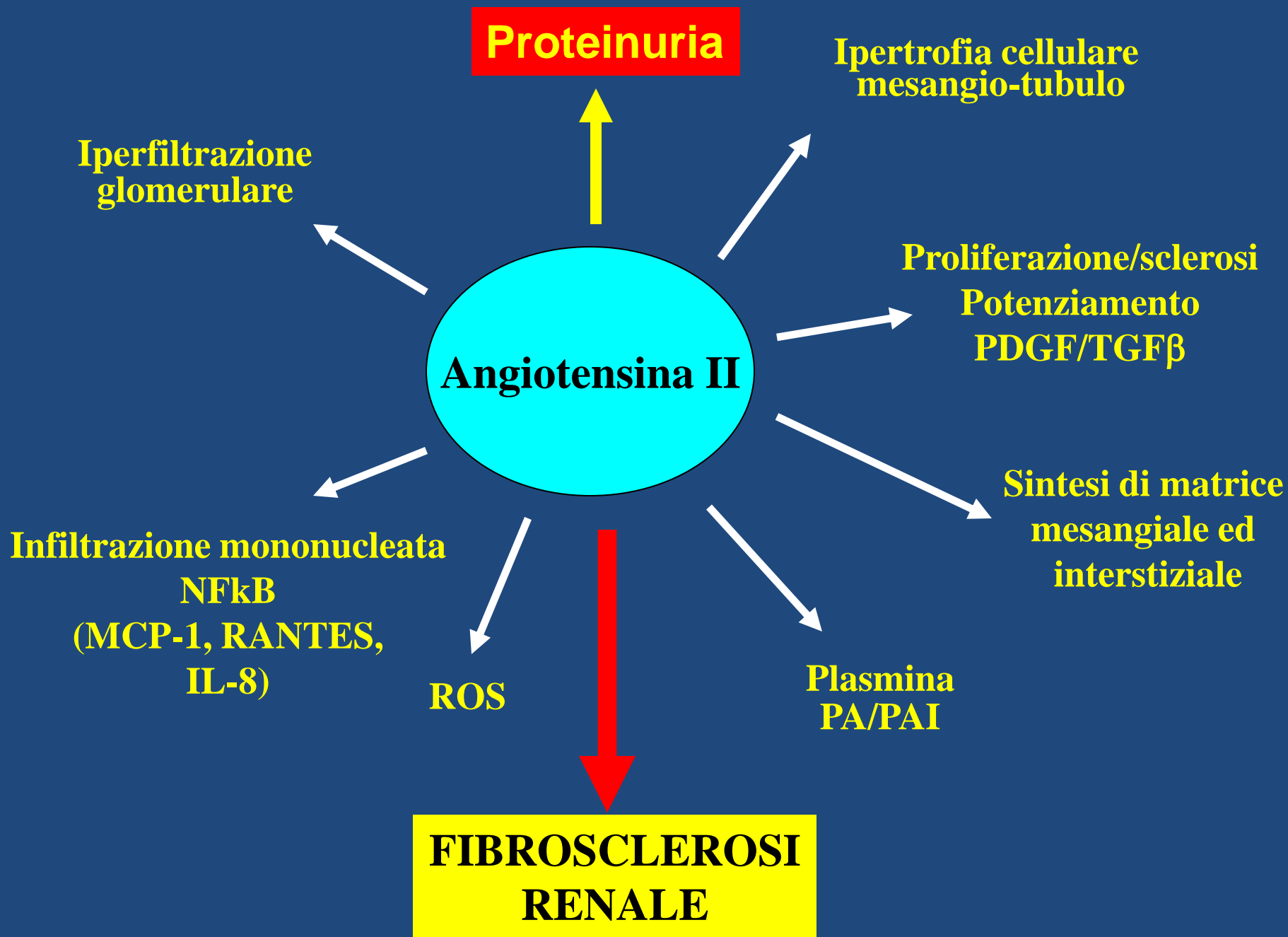


***Steroid-resistant nephrotic syndrome in children
Kidney International Suppl (2012) 2, 172–176;***

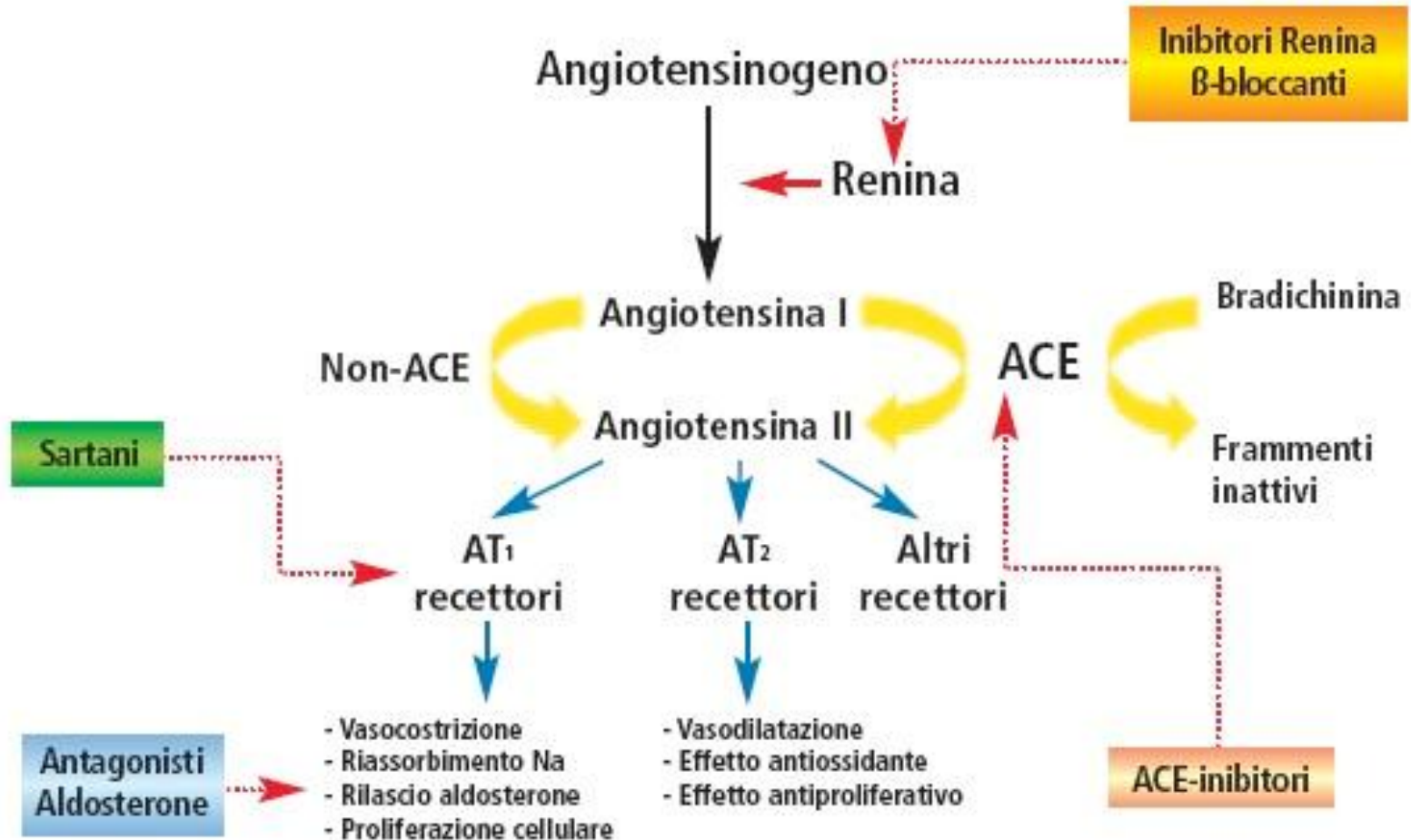
- Usare un farmaco Inibitore di Calcineurine (CNI) (1B)
- La terapia con CNI deve essere continuata per un minimo di 6 mesi e sospesa soltanto se non si ottiene una parziale o completa remissione della proteinuria (2C)
- E' consigliabile proseguire il trattamento con CNI per almeno 12 mesi quando almeno una remissione parziale è ottenuta a 6 mesi (2C)
- Si suggerisce, soprattutto nel primo periodo, di combinare CNI con basse dosi di cortisone (2D)
- Si raccomanda di associare trattamento con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS) (1B)

Sistema renina-angiotensina-aldosterone



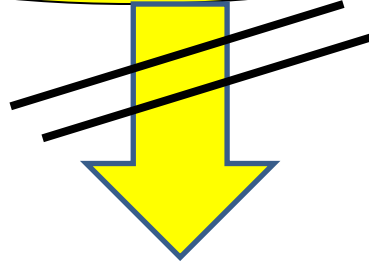


Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

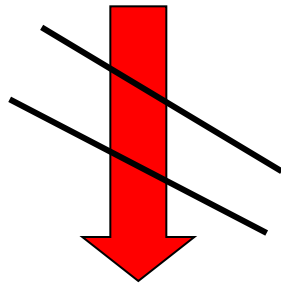


FARMACI INIBITORI DEL SISTEMA RAS

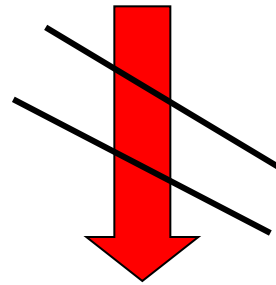
FARMACI INIBITORI DEL RAS



Angiotensina II



Proteinuria



**Fibrosclerosi
renale**

*Bagga A, et al. Pediatr Nephrol. 2004;19:45-50.
Yi Z, et al. Pediatr Nephrol. 2006;21:967-972.
Sarafidis PA, et al. Am J Kidney Dis. 2007;49:12-26*

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis



***Steroid-resistant nephrotic syndrome in children
Kidney International Suppl (2012) 2, 172–176;***

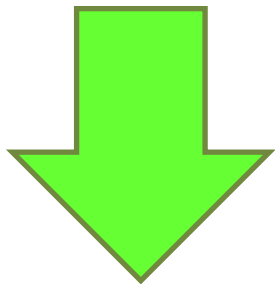
Nei bambini che non ottengono remissione completa o parziale con CNI:

- Si suggerisce l'uso di Mofetil-Micofenolato (MMF) (2D), cortisone ad alte dosi (2D), o una combinazione di questi farmaci**
- Si suggerisce di non somministrare Ciclofosfamide in bambini con SN-CR (2B)**

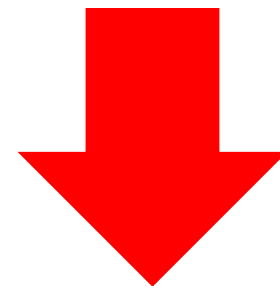
B. M. Tune, R. Kirpekar, R. K. Sibley, V. M. Reznik, W. R. Griswold, and S. A. Mendoza, "Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up," *Clinical Nephrology*, vol. 43, no. 2, pp. 84–88, 1995.

TABLE 1: The "Mendoza" protocol for steroid-resistant nephrotic syndrome in children.

| Week | Methylprednisolone, 30 mg/kg | Oral prednisone |
|-------|------------------------------|-------------------------|
| 1-2 | Every other day, 6 doses | None |
| 3-10 | Every week, 8 doses | 2 mg/kg every other day |
| 11-18 | Every 2 weeks, 4 doses | With/without taper |
| 19-50 | Every 4 weeks, 8 doses | Slow taper |
| 51-82 | Every 8 weeks, 4 doses | Slow taper |



Risposta 65%

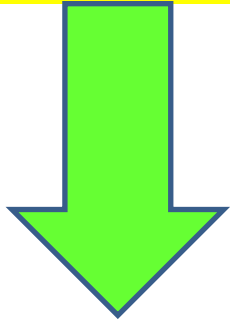


**Gravi effetti collaterali da
accumulo di cortisone**

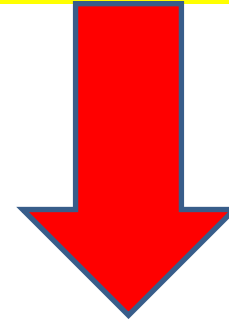
MOFETIL MICOFENOLATO (MMF)

- Azione immunosoppressiva**
- L'efficacia è minore rispetto a CNI, ma con minori effetti collaterali**
- E' necessario però utilizzare un alto dosaggio (1200mg/mq/die) per prevenire le recidive, monitorando gli effetti collaterali: infezione, diarrea, dolori addominali**
- E' da considerare come un farmaco alternativo in pazienti con effetti collaterali dovuti a CNI**

In pazienti con parziale remissione o frequenti recidive, recentemente si sta valutando l'efficacia di una “multidrug therapy” comprendente CNI, MMF ed altri farmaci immunosoppressori (CTX, leflunomide et ...) oppure cortisone.



**Riduzione delle recidive
a breve termine**



**Non conosciuti i
risultati a lungo termine
e la possibile somma
degli effetti collaterali**

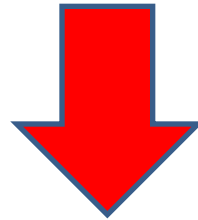
KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis



***Steroid-resistant nephrotic syndrome in children
Kidney International Suppl (2012) 2, 172–176;***

In pazienti con recidiva di SN dopo una remissione completa, si consiglia una delle seguenti opzioni:

- **Cortisone per via orale (2D)**
- **Ripresa della precedente terapia immunosoppressiva che aveva avuto successo (2D)**
- **Un alternativo agente immunosoppressivo per ridurre il potenziale accumulo di tossicità farmacologica (2D)**

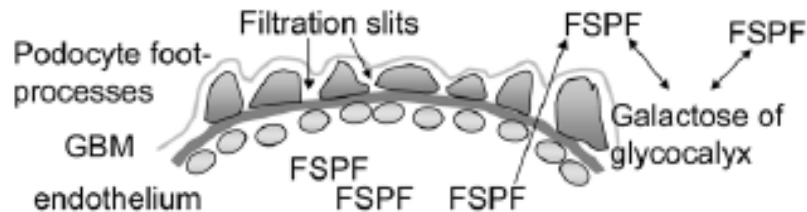


Farmaci alternativi

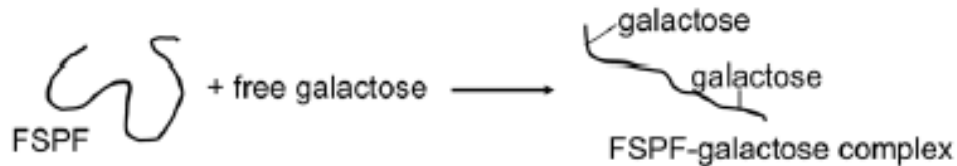
GALATTOSIO

Zucchero monosaccaride capace di inibire un possibile fattore circolante (FSPF) che determina permeabilità glomerulare, ipotizzato fra le cause di GSFS

1. FSPF is filtered and interacts with galactose of podocyte glycocalyx



2. Free galactose binds to FSPF in plasma and blocks binding sites



3. FSPF-galactose complex is cleared by receptors in liver or other cells



Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity

Translational Research
Volume 151, Number 6

VIRGINIA J. SAVIN, ELLEN T. MCCARTHY, RAM SHARMA, DEANE CHARBA, and
MUKUT SHARMA

2008

Exceptional Cases

FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy

Eric De Smet, Jean-Philippe Rioux, Hélène Ammann, Clément Déziel and Serge Quérin

Pediatr Nephrol **2013**
DOI 10.1007/s00467-013-2539-z

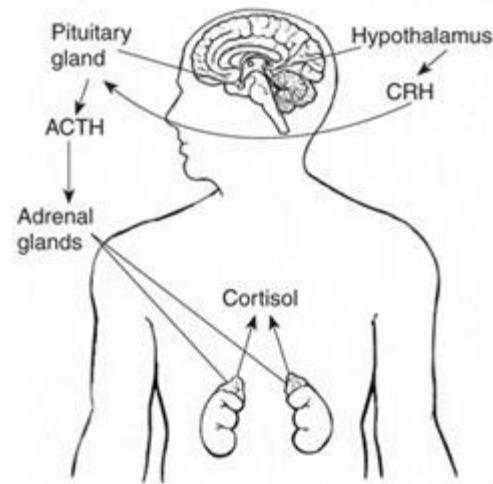
ORIGINAL ARTICLE

Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome

Kristen Sgambat • Mindy Banks • Asha Moudgil

Parziale remissione della proteinuria in pazienti con FSGS dopo terapia con galattosio per via os al dosaggio di 0,2g/kg due volte/die

ACTH



Treatment of Idiopathic FSGS with Adrenocorticotrophic Hormone Gel

Clin J Am Soc Nephrol 8: 2072–2081, 2013.

Jonathan Hogan, Andrew S. Bomback,* Kshama Mehta,[†] Pietro A. Canetta,* Maya K. Rao,* Gerald B. Appel,* Jai Radhakrishnan,* and Richard A. Lafayette[‡]*

- 7/24 pazienti (29%) con remissione completa o parziale
- Discreta frequenza di eff collaterali (incremento del peso corporeo, ansia, aumento della PA e glicemia...)

RITUXIMAB



J. A. Kari, S. et al , “*Pediatric Nephrology*, 2011; 26, 733–737,.

P. Ravani, et al, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016; 11, 710–720,

M. J. Kemper, et al ,*Pediatric Nephrology*, 2014 ; 29: 1305–1311

L. Sun et al.*World Journal of Pediatrics*, 2014:10: 59–63

[
M. D. Pescovitz, et al “*The New England Journal of Medicine*, 2006; 354, 1961–1963,

K. Suyama, et al., *Pediatrics International*, 2016; 58: 219–223



Magnasco A, et al.. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 1117-1124.

ABATACEPT

E' una proteina di fusione (prodotta con tecnologia del DNA ricombinante) che, modulando un segnale chiave di costimolazione necessario per la completa attivazione dei linfociti T, riduce la proliferazione delle cellule T

ADALIMUMAB

Anticorpo monoclonale umanizzato anti-TNF α

Molecular Medicine 5: 382-392, 1999

Molecular Medicine
© 1999 The Picower Institute Press

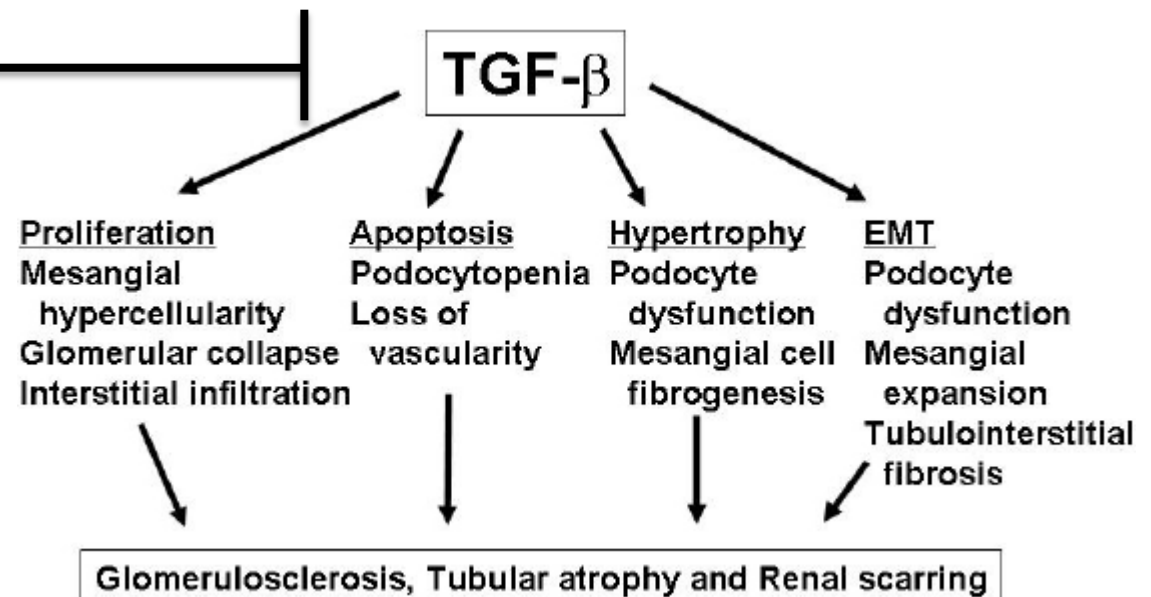
TNF- α Induces Actin Cytoskeleton Reorganization in Glomerular Epithelial Cells Involving Tyrosine Phosphorylation of Paxillin and Focal Adhesion Kinase

S. B. Koukouritaki,¹ E. A. Vardaki,² E. A. Papakonstanti,¹
E. Lianos,³ C. Stournaras,¹ and D. S. Emmanouel²



FRESOLIMUMAB

Anticorpo
monoclonale
umanizzato
anti-TGF β



TRAPIANTO RENE E GSFS

Rischio di recidiva della malattia variabile : 6-58%

Fattori prognostici sfavorevoli:

- **Età di esordio della malattia (???)**
- **Una più rapida progressione all'IR terminale (<48-72 mesi)**
- **Precedente recidiva post-Tx**
- **Riscontro istologico di ipercellularità mesangiale e un minor numero di glomeruli sclerotici**

S. E. Lee, et al., *Pediatric Transplantation*, 2014;18: 369–376,
K. Huang, et al. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004; 43: 1082–1090
L. J. Hickson et al., *Transplantation*, 2009; 87: 1232–1239
J. H. Hwang, et al., *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012; 27: 2559–2565

TRAPIANTO RENE E GSFS

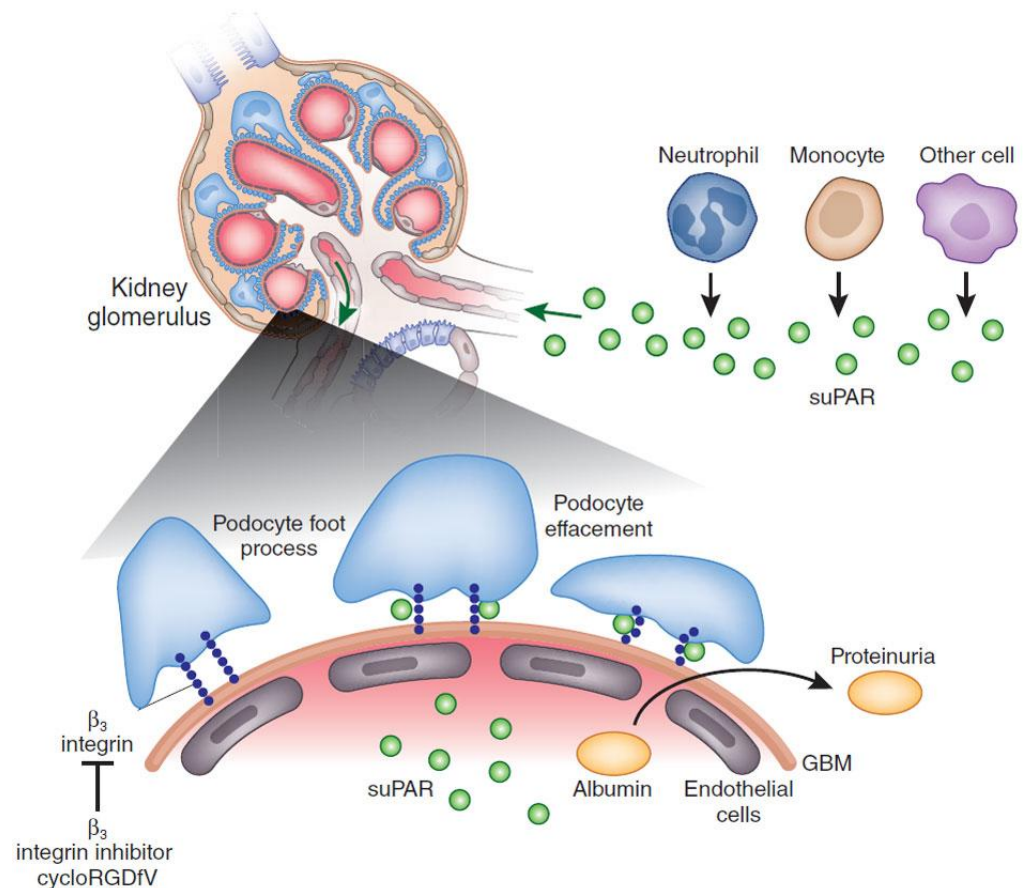
Perché recidiva?

FATTORI SOLUBILI CIRCOLANTI

suPAR

- Cardiotrophin like1 (CLC-1)

-autoAb anti-CD40



TERAPIA RECIDIVA GSFS POST-TRAPIANTO

SUCCESSO NEL 70% DEI CASI

PLASMAFERESI



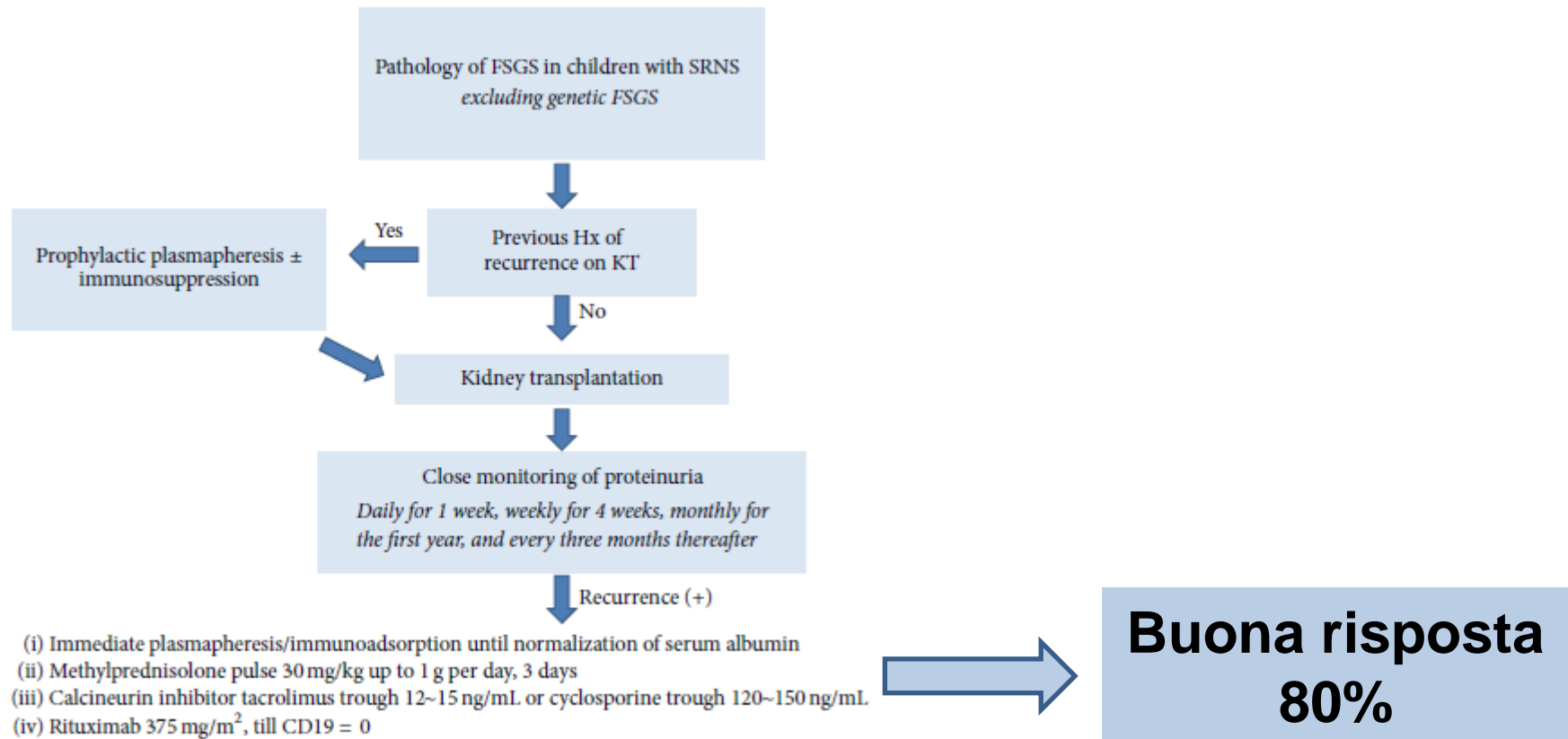
**IMMUNOASSORBIMENTO
su proteina A stafilococcica**

**In associazione a vari trattamenti
immunosoppressivi
Alte dosi di metilprednisolone
ciclosporina,
ciclofosfamide,
o rituximab**

**Possibile nefrectomia
dei reni nativi
(se diuresi residua)**

Recurrence and Treatment after Renal Transplantation in Children with FSGS

Hee Gyung Kang,^{1,2} Il-Soo Ha,^{1,3} and Hae Il Cheong^{1,2,3}



Buona efficacia del Rituximab

R. Trachtman, et al, *Pediatric Nephrology*, 2015; 30: 1793–1802

C. E. Araya et al *Journal of Transplantation*, 2011, ID 374213

ALTRE TERAPIE POSSIBILI NELLA RECIDIVA GSFS POST-TRAPIANTO

- Abatacept**
- Galattosio**
- Adalimumab**
- ACTH**
- Trapianto di cellule staminali mesenchimali**

K. Robson, et al. *Nephrology*, 2015; 20: 13–16
S. Leroy, et al., *American Journal of Transplantation*, 2009; 9: 858–861
T. Mittal, et al., *Transplantation Proceedings*, 2015; 47: 2219–2222

Short paper

Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis



Mirco Belingheri^a, Lorenza Lazzari^{b,*}, Valentina Parazzi^b, Elena Groppali^a, Ettore Biagi^c, Giuseppe Gaipa^c, Rosaria Giordano^b, Maria Pia Rastaldi^d, Daniela Croci^d, Andrea Biondi^c, Paolo Rebulli^b, Alberto Edefonti^a, Luciana Ghio^a

Ragazzino di 13 aa, con esordio di SNCR a 10 aa e biopsia GSFS

No responder a CsA e poi a Tacrolimus, avvia dialisi dopo 9 mesi dall'esordio

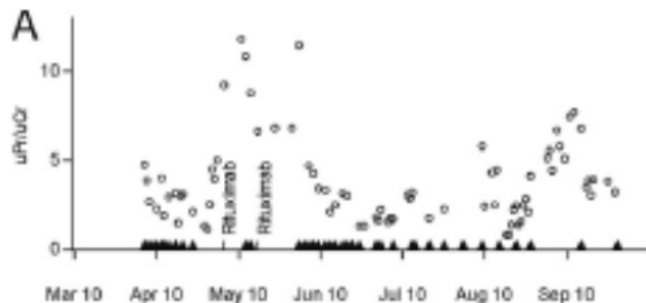
Dopo 18 mesi Tx, ma dopo 2 giorni dal Tx proteinuria e biopsia con recidiva di GSFS

Effettua Plasmaferei e cicli di Rituximab senza effetto

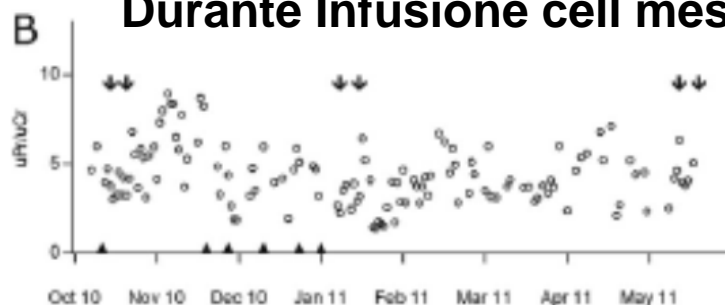
Dopo 7 mesi dal Tx rene , si infondono cellule staminali mesenchimali

Rapporto Proteinuria/Creatinuria

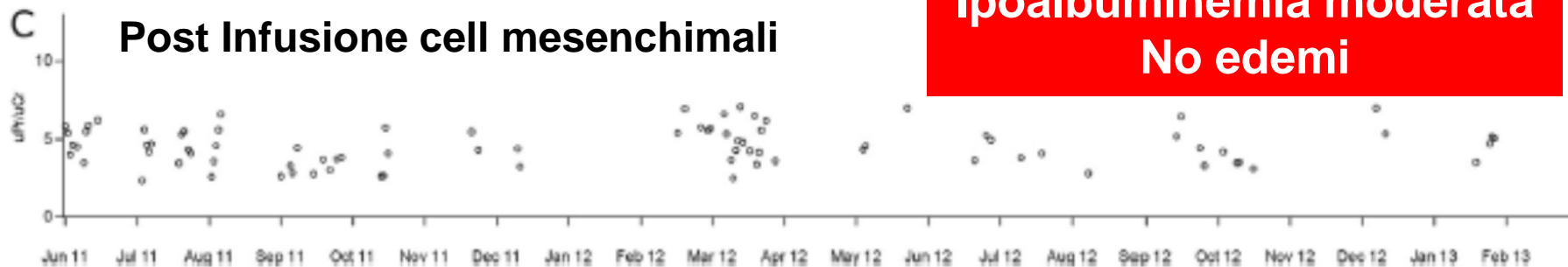
Pre Infusione cell mesenchimali



Durante Infusione cell mesenchimali



Post Infusione cell mesenchimali



Dopo 22 mesi di follow-up:
creats 0,96 mg/dl,
GFR 94 ml/min/1,73mq
Protu/Creatu <5
Ipoalbuminemia moderata
No edemi



Clinica De Marchi

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi Pediatrica,
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Progetto cellule staminali nella SNCR

Criteri di inclusione:

- Età < 30 anni
- affetti da SNCR o da recidiva della malattia su rene Tx (da non più di 2 anni), non responder a trattamenti tradizionali (steroidi + almeno 1 immunosoppressore)
- IRC < o uguale a stadio 2
- Biopsia renale: LGM, proliferazione mesangiale diffusa, GSFS prima o di recidiva su rene Tx
- Analisi genetica negativa



Fondazione La Nuova Speranza onlus
lotta alla glomerulosclerosi focale

Fondi raccolti: 78.735,00

Traguardo: 215.000,00

Progressivo miglioramento della sopravvivenza renale della GSF idiopatica negli ultimi 20 anni, grazie a diagnosi più precoci, nuove terapie, meno complicanze secondarie al trattamento

Table 3 Survey of the literature on renal survival in children with FSGS^a

| Authors | Year | Location | n ^b | Mean follow-up (years) | Renal survival | | |
|------------------------|------|----------|----------------|------------------------|----------------|----------|----------|
| | | | | | 5 years | 10 years | 15 years |
| Cameron et al. [20] | 1978 | UK | 12 | 9 | 50 % | 20 % | — |
| Arbus et al. [21] | 1982 | Canada | 46 | 10 | 70 % | 62 % | 58 % |
| Mongeau et al. [24] | 1993 | Canada | 25 | 20 | 70 % | 65 % | 60 % |
| Martinelli et al. [26] | 2001 | Brazil | 39 | 7 | 92 % | 86 % | 76 % |
| Present study | 2005 | Brazil | 110 | 10 | 92 % | 87 % | 78 % |

Pediatr Nephrol (2006) 21: 482–489
DOI 10.1007/s00467-006-0019-4

ORIGINAL ARTICLE

Marcelo M. Abrantes · Luis Sergio B. Cardoso ·
Eleonora M. Lima · Jose Maria P. Silva · Jose S. Diniz ·
Eduardo A. Bambirra · Eduardo A. Oliveira

Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis



GRAZIE

