



SOCIETÀ ITALIANA
DI NEFROLOGIA
PEDIATRICA

DEFINIZIONE DELLA SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA

Luisa Murer

Nefrologia Pediatrica- Dialisi e Trapianto



*D.A.I. di Salute della Donna e del Bambino
Azienda Ospedaliera-Università di Padova*



Chiara due anni e mezzo

La mamma da una settimana vede che chiara “occhi gonfi” la mattina, ma da tre giorni la vede più gonfia anche alle gambine e forse fa pipì meno spesso del solito...



Edema agli arti inferiori e palpebrale, addome globoso
PA 95/55, Peso **14.8 Kg** (peso visita controllo marzo 13.5)



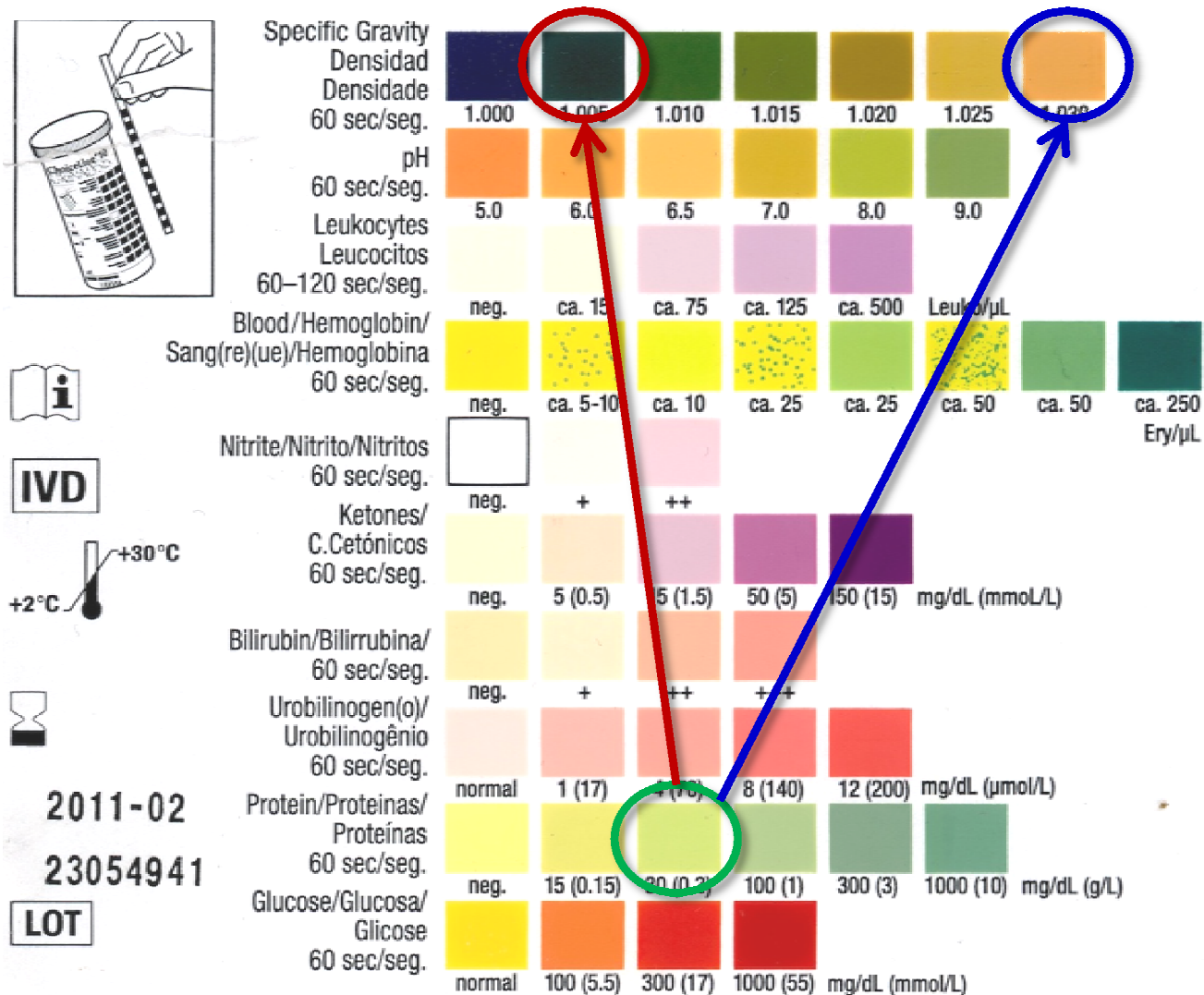
PS 1020, PH 6, **Prot 4+** S-

? SINDROME NEFROSICA ?

Stick delle urine e proteinuria

Probabilmente "reale"

Probabilmente "falsa" positività



- **Edema**
- **Proteinuria nefrosica**
(≥ 50 mg/kg/die \rightarrow 40 mg/m²/h - Upr/Ucr > 2 g/mmol)
- **Ipoprotidemia (≤ 60 mg/dL)**
- **Ipoalbuminemia (≤ 25 mg/dL)**
- *Ipercolesterolemia > 200 mg/dl- Dislipidemia*
- *Piastrinosi e \downarrow Partial thromboplastin time (PTT)*

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Asintomaticità

Edema

Ipotensione

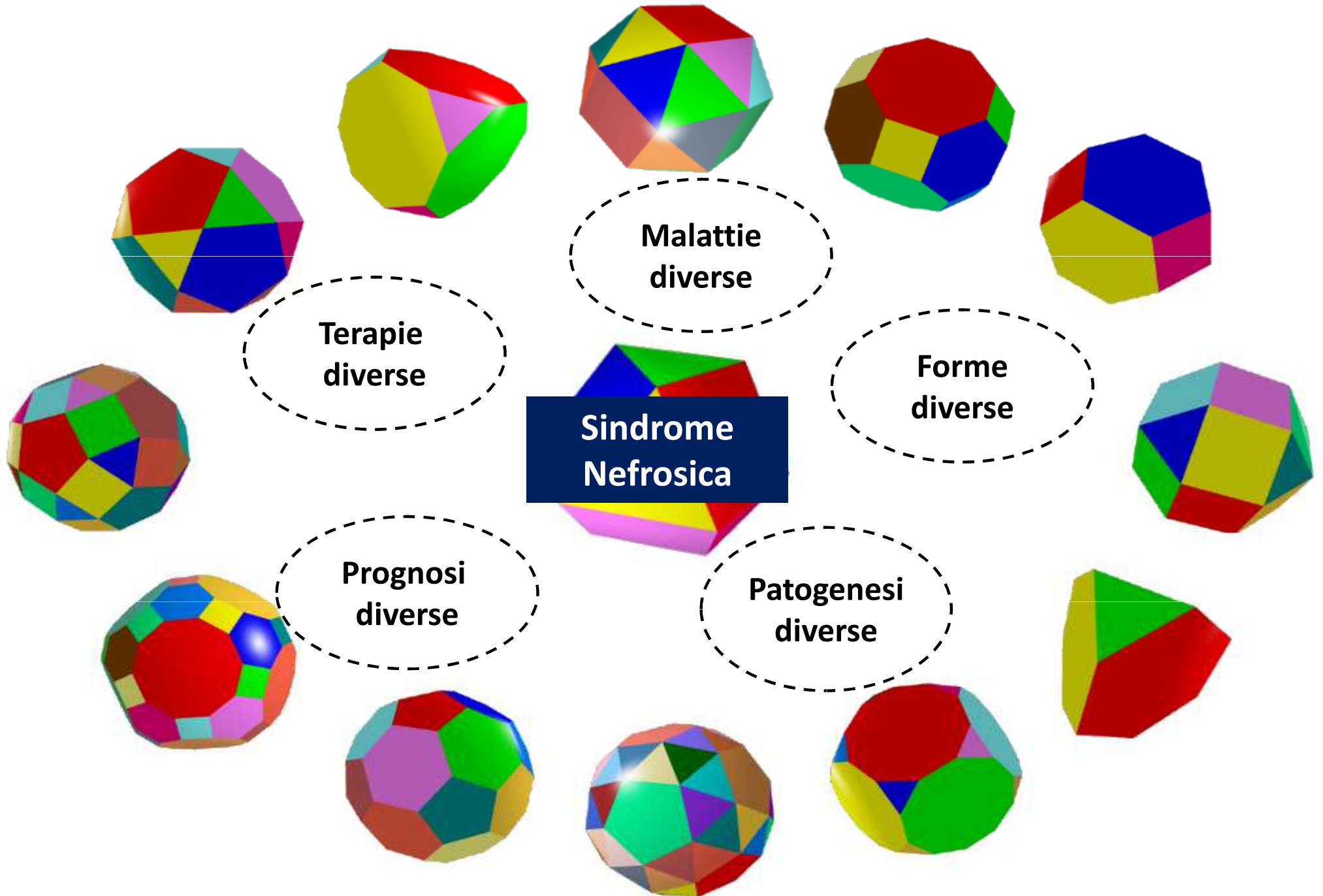
Edema polmonare

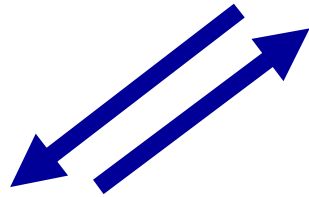
Obnubilamento

Anasarca



SINDROME NEFROSICA: poliedricità





Iter di inquadramento e trattamento delle manifestazioni cliniche della sindrome nefrosica

Differenziare le forme di sindrome nefrosica

Intraprendere l'iter diagnostico-terapeutico più adeguato alla forma di sindrome nefrosica diagnosticata.





SECONDARIA

1-11 anni

5-10%

> 12 < 25 anni

30%

La SN SECONDARIA è causata da una malattia sistemica o da altre condizioni (extrarenali) che coinvolgono anche i reni

- **Malattie autoimmuni/vasculiti** (LES, Wegener, Goodpasture vasculite IgA)
- **Infezioni** (HBV, HCV, HIV, ParvoB19, CMV, EBV, BK virus, pneumococco, salmonella, sifilide, malaria, micoplasma etc)
- **Neoplasie** (linfomi, leucemia, timoma etc)
- **Farmaci** (antineoplastici, antiretrovirali-HIV, tiopronina, penicillamina, everolimus, Sali d'oro, etc)

Anamnesi: familiarità per malattie autoimmuni, dolori addominali ricorrenti, altralgie ricorrenti, macroematuria, viaggi paesi tropicali, assunzione di farmaci, malattie infettive

E.O.: interessamento articolare, rash, ipertensione persistente, febbre, porpora



Esami di laboratorio

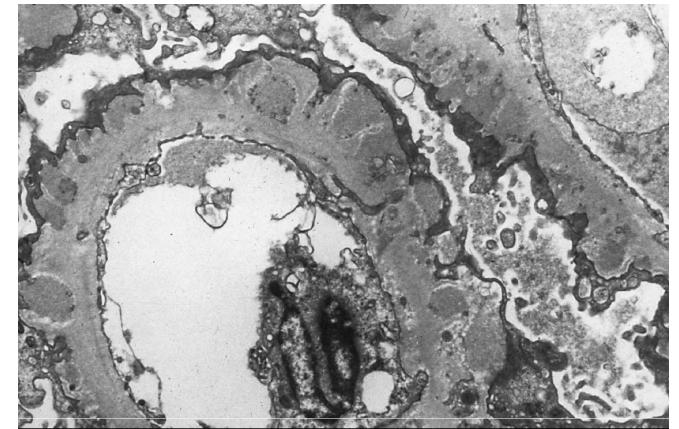
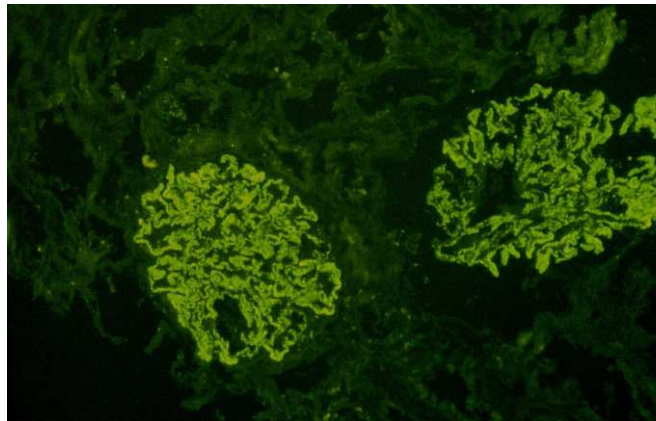
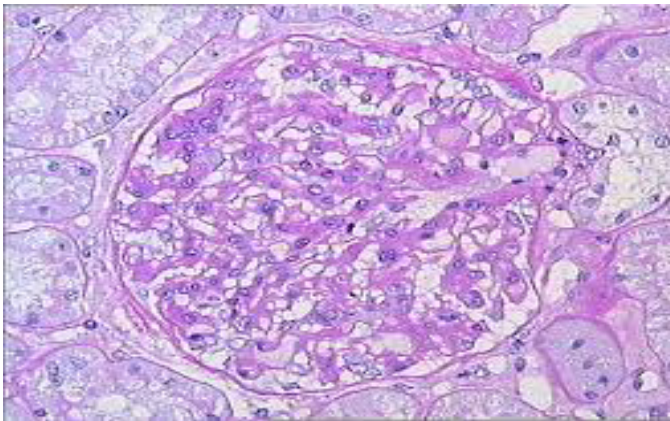
Esami ematochimici ed urinari di base

(anemia, piastrinopenia, indici insufficienza renale, stiacio periferico)

Esami per Autoimmunità (Complementemia, autoanticorpi e crioglobuline)

Test infettivologici (Viremie e sierologie virali, test batterici e parassitari)

La biopsia renale è fondamentale per l'inquadramento diagnostico di una SN secondaria!



TERAPIA

SINDROME NEFROSICA: inquadramento diagnostico

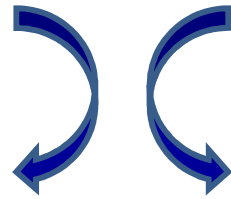
PRIMITIVA

1-11 anni

90-95%

> 12<25 anni

70%



SECONDARIA

1-11 anni

5-10%

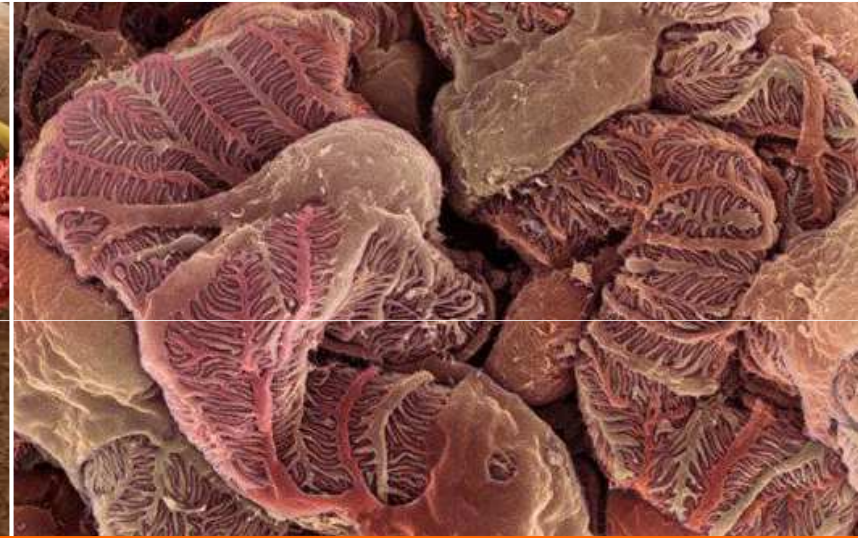
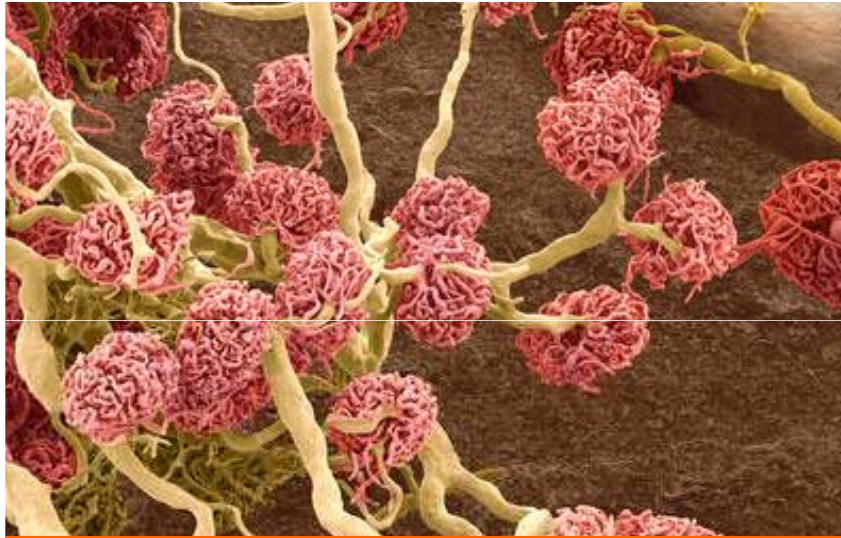
> 12<25 anni

30%

- È la forma più frequente in età pediatrica : 90-85% dei casi tra 1-10 anni e 60-70% dopo i 10 anni in popolazione caucasica
- Ha un'incidenza stimata di 2-7casi/anno/100.000 ed una prevalenza di 16 -20 casi/100.000 soggetti in età <16 anni
- Rapporto M:F=2:1 in età pediatrica
- Età di esordio 2-6 anni nell'80% dei casi

Caratteristiche dei pazienti

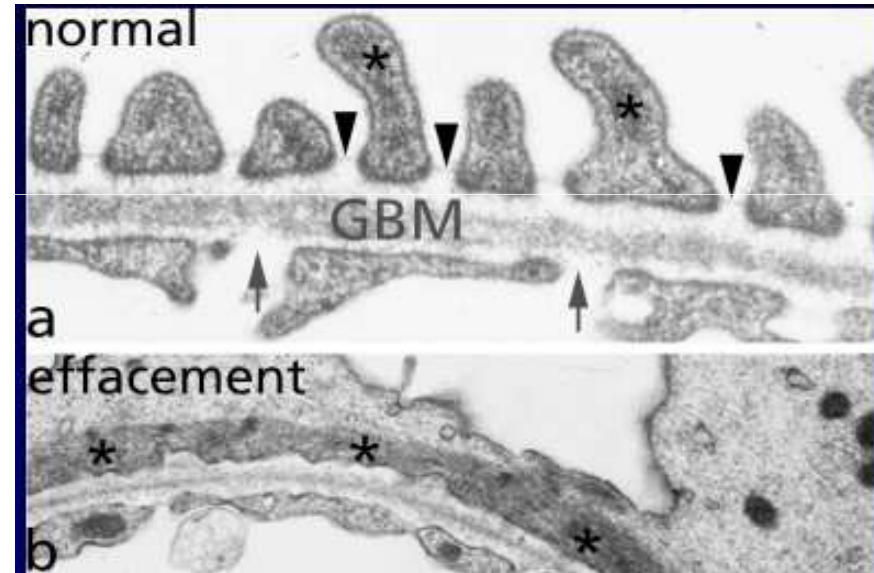
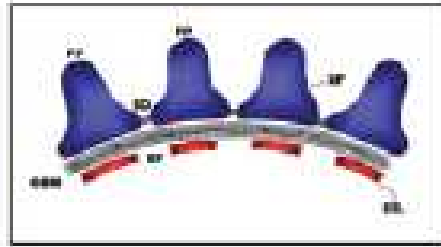
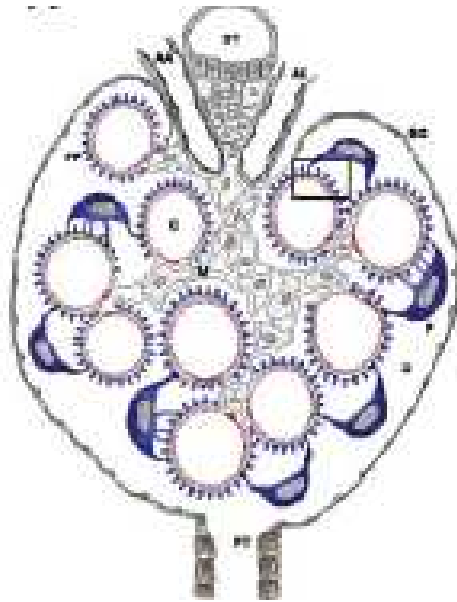
Maschi	60%
Italiani	60%
Caucasici	75%
Età media (esordio)	4.5 anni (10 gg-15 aa)
Familiarità	5%
Tempo esordio-1° osservazione	2 gg (0-23)
Aumento ponderale	2 kg (0-8)
Ipertensione	18% (dei rilevati)
Proteinuria (media)	225 mg/kg/die 4.1 g/die (2.5-15)
Ematuria	30%



La SN primitiva è causata da un'alterazione della barriera di filtrazione glomerulare



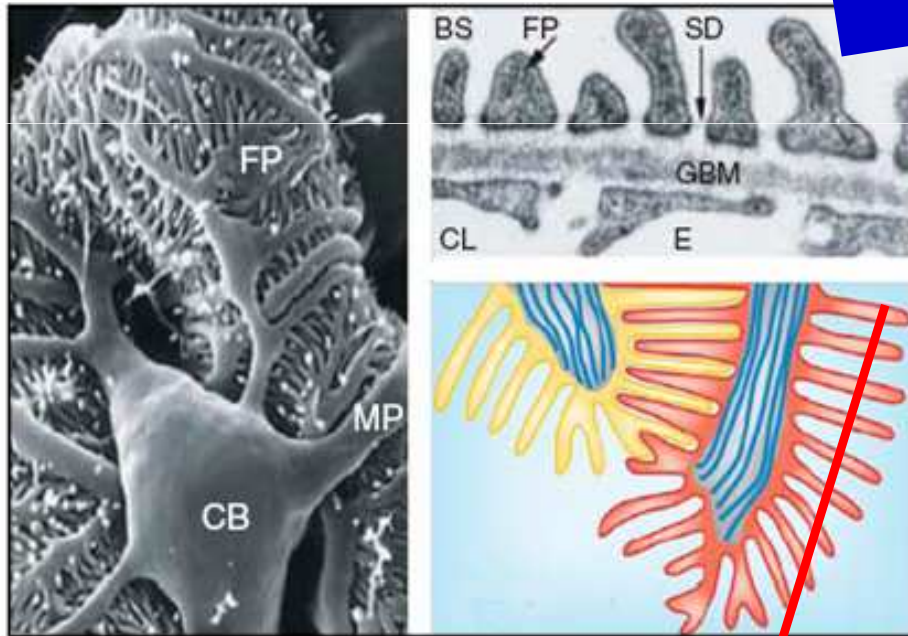
Barriera di filtrazione glomerulare



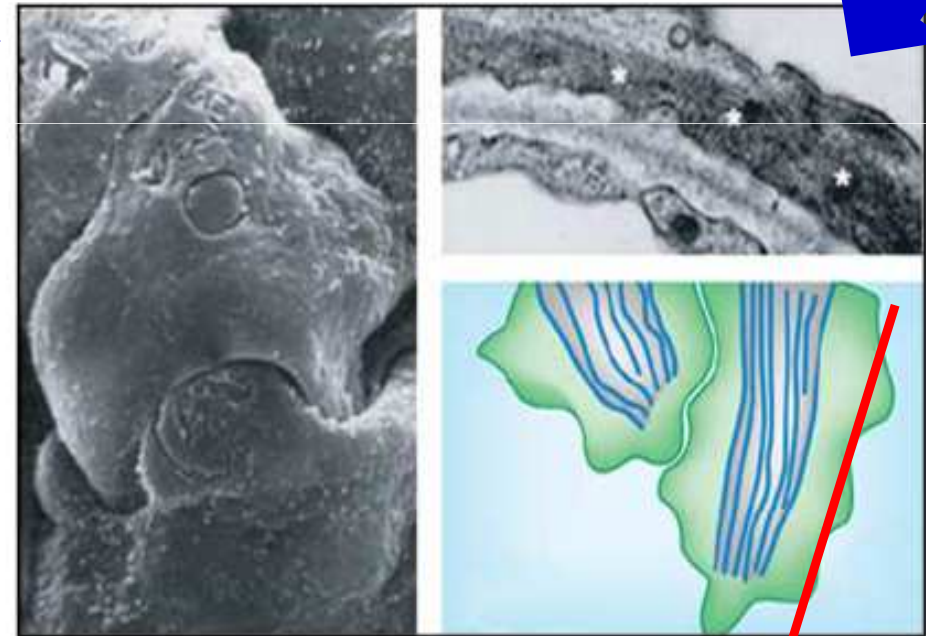
Nelle sindromi nefrosiche il denominatore comune è la fusione dei pedicelli podocitari. La perdita della normale architettura determina una riorganizzazione del citoscheletro podocitario, con condensamento dei filamenti di actina nella porzione di citoplasma adiacente la GBM, ridistribuzione dei componenti dello “*slit diaphragm*” e alterazione della filtrazione glomerulare con conseguente proteinuria.

Fusione dei pedicelli

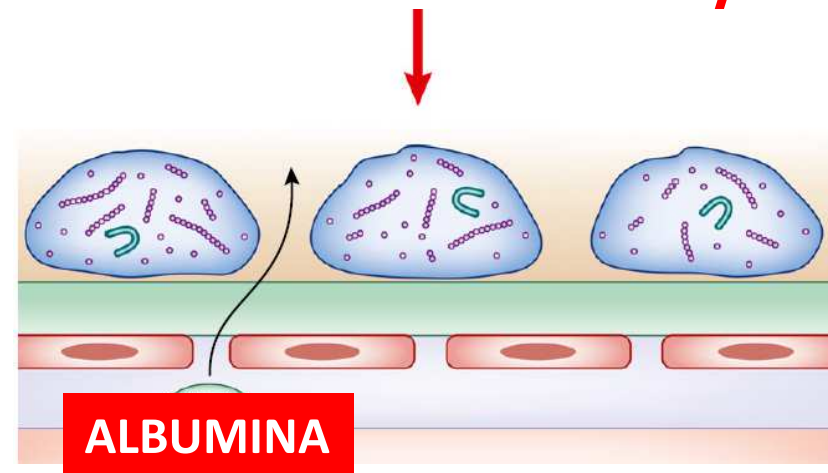
Normale



Sindrome nefrosica



Alterazione della barriera di filtrazione glomerulare con fusione dei pedicelli podocitari determina proteinuria "glomerulare"



An aerial photograph of a sandy beach with waves crashing on the shore. The water is a deep blue-green color, and the sand is a light tan. The waves are white with foam as they break. The sky is a pale, hazy blue.

***Classificazione della SN primitiva
RISPOSTA ALLO STEROIDE***

“Alza il bastone, stendi la mano sul mare e dividilo”

Esodo, 14,15-18

SN primitiva (1-11 anni): terapia



Terapia esordio SN Primitiva

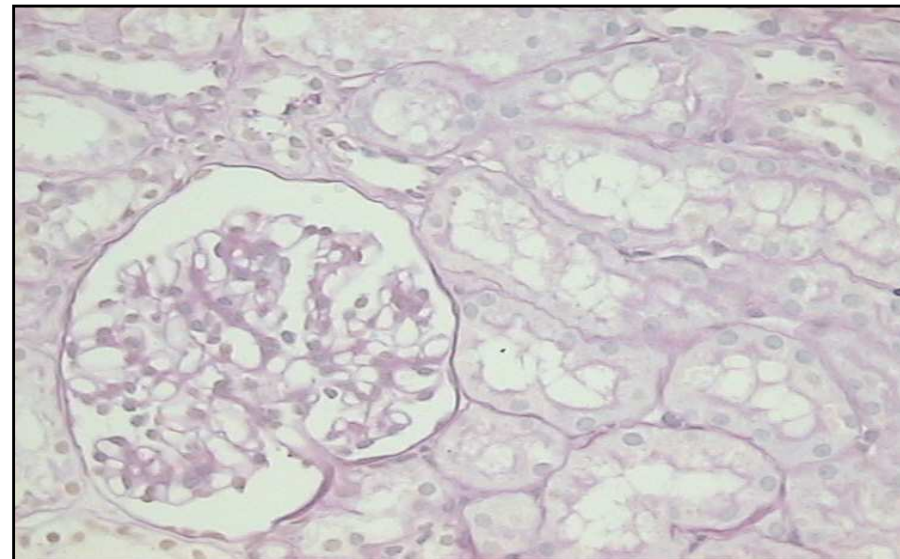
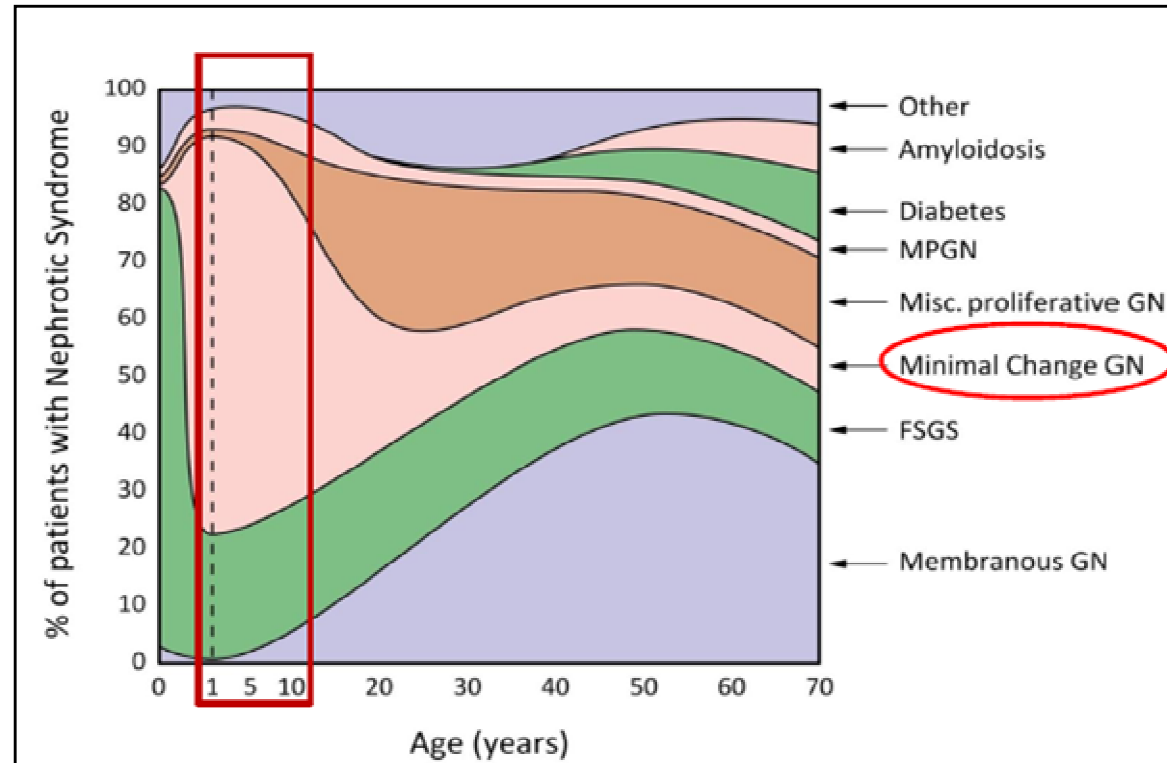
-60 mg/m ² (max 60 mg)	dose singola o frazionata	6 settimane
-40 mg/m ² (max 40 mg)	giorni alterni dose singola	6 settimane

Risposta a
steroidi

SN PRIMITIVA
CORTICOSENSIBILE
80-90%

Prognosi
favorevole

No IRT



Minimal Change Disease

Marina Vivarelli,* Laura Massella,* Barbara Ruggiero,[†] and Francesco Emma* *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 332–345, 2017

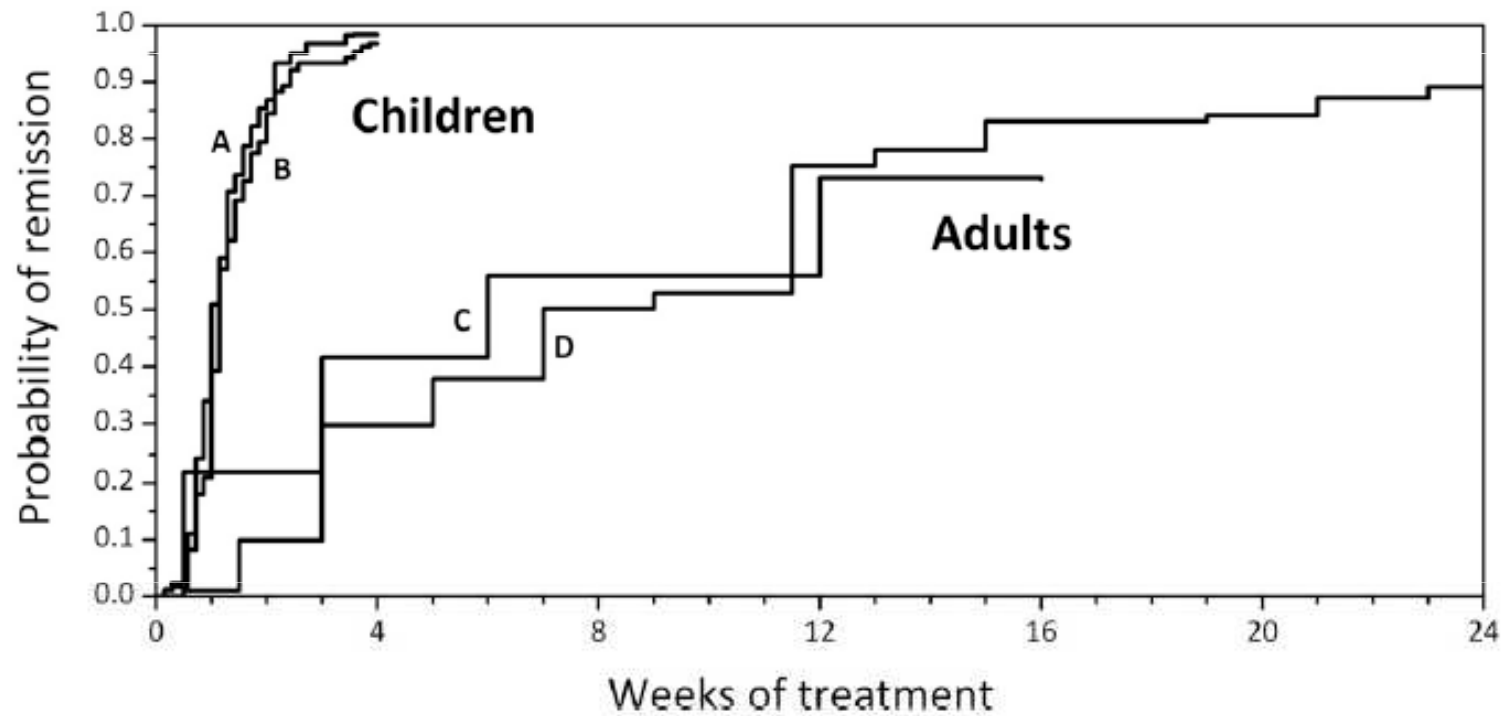


Figure 2. | Time-to-response to prednisone is much shorter in children than in adults with minimal change disease. Data are extrapolated from references Waldman et al. (12) and Vivarelli et al. (82) for children (A and B), from references (83) and Chen et al. (84) for adults (C and D).

Cosa determina la proteinuria?

Nephrotic syndrome: an immune disease?

1. **Disfunzione e deregolazione dei linfociti**
2. **Disfunzione delle proteine podocitarie**
3. **Influenza di fattori epigenetici**
4. **“variante genetica “ HLA-DQA1**

Hypothesis

T cell dysfunction and cytokine

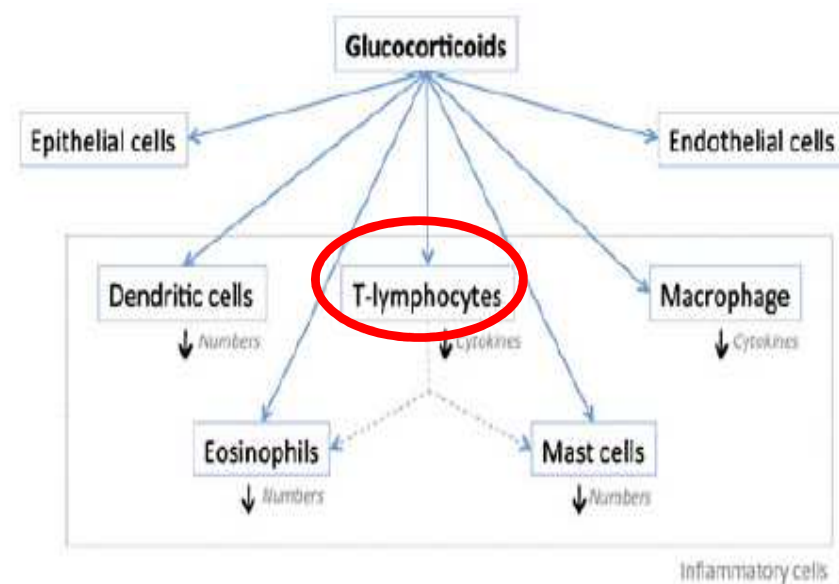
B cells and immunoglobulins

Immature immune cells

NF- κ B pathway

Viral infection

Podocyte dysfunction



Recidiva di Sindrome Nefrosica corticosensibile

ATTENZIONE!

**Non ti preoccupare,
piccola! Anche se hai
avuto una recidiva**



Speriamo

...

Ma dopo un mese Chiara...

- Chiara viene portata dal pediatra che riscontra faringotonsillite virale con stick P++ per due giorni.
- Prescrive terapia sintomatica. Raccomanda di ripetere nei giorni successivi gli stick e di comunicare l'esito giornalmente.
- Lo stick è negativo dal giorno successivo

Non è una recidiva!!!

Ma dopo due mesi Chiara...

- Chiara viene valutata nuovamente dal pediatra per febbre e segni di flogosi delle alte vie respiratorie.
- I genitori riferiscono che presenta stick positivi (3 – 4+) da tre gg.
- All'esame obiettivo Chiara è in discrete condizioni generali ma presenta lieve edema palpebrale.

RECIDIVA di SNCS

La **ricidiva di sindrome nefrosica** è definita da:

proteinuria > 40 mg/m²/h (50 mg/Kg/die) oppure proteine allo stick a domicilio $\geq 3+$ per almeno 3-5 giorni consecutivi (valutare se incremento ponderale, edemi, infezione intercorrente).



Quando e come trattare la recidiva?

~~Alcune raccomandazioni~~

Terapia prima recidiva SNCS

-60 mg/m ² (max 60 mg)	singola/ frazionata	fino a 5 gg stick P-
-40 mg/m ² (max 40 mg)	singola gg.alterni	4 settimane

SINePE Italian J of Pediatrics 2017;43;41

solo proteinuria 24 ore!



Risposta a
steroidi

SN PRIMITIVA
CORTICOSENSIBILE
80-90%

RECIDIVE/DIPENDENZA

Prognosi
favorevole

No IRT

Recidiva SNCS: frequenti recidive (SNFR) e steroide dipendenti (SNSD)

Pediatr Nephrol (2013) 28:415–426
DOI 10.1007/s00467-012-2310-x

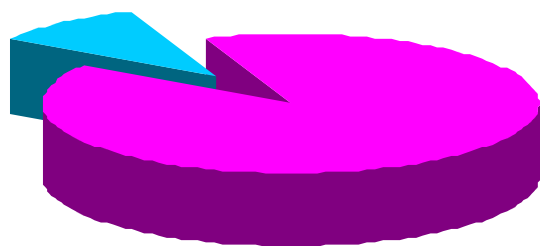
EDUCATIONAL REVIEW

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

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

recidive frequenti: ≥ 2 recidive in 6 mesi o ≥ 4 in 12 mesi

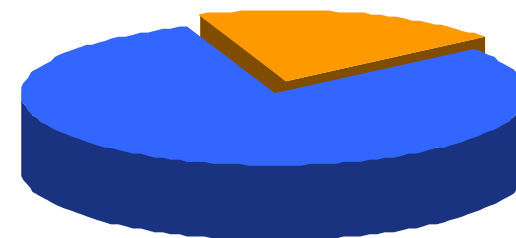
**corticodipendente: 2 recidive in corso di scalo steroide
o entro 15 gg dalla sospensione**



90% >1 recidiva



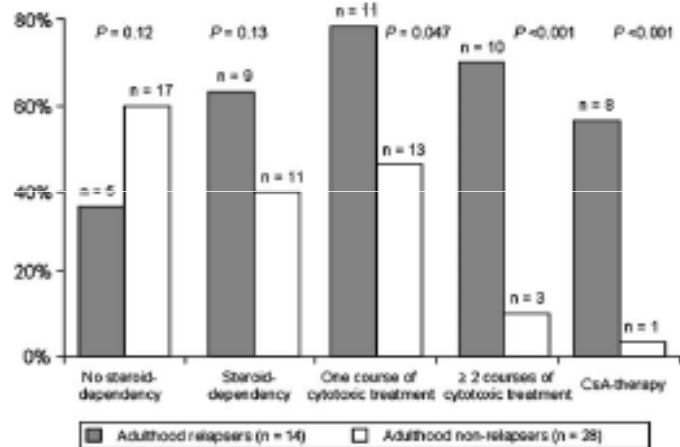
60-70% SNFR o SNSD



30% recidive da adulto

CHILDREN WITH STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME COME OF AGE: LONG-TERM OUTCOME

EVA-MARIA RÜTH, MD, MARKUS J. KEMPER, MD, ERNST P. LEHMANN, MD, GUIDO F. LAUBE, MD, AND THOMAS J. NEUHALS, MD



30% recidive da adulto

Figure 2. The influence of the severity of SSNS on relapses in adulthood: comparison between adulthood relapsers and nonrelapsers regarding steroid dependency, one and two or more courses of cytotoxic treatment, and CsA-therapy.

Table 1. Characteristics of the medical course of SSNS in adulthood relapsers and nonrelapsers

	Adulthood nonrelapsers (n = 28)	Adulthood relapsers (n = 14)	P
Sex (female/male)	12/16	4/10	0.51*
Age at onset (years)	5.6 (1.1 to 16.1)	4.9 (1.7 to 14.3)	0.54
Age at evaluation (years)	29.2 (18.1 to 46.9)	26.7 (19.3 to 46.0)	0.73
Duration of follow-up (years)	22.9 (2.9 to 37.6)	21.2 (12.8 to 39.0)	0.43
First relapse after onset (months)	3.7 (1.3 to 20.9; n = 25)	3.7 (1.7 to 6.3)	0.43
Relapse in the first 6 months after onset	18/28 (64%)	13/14 (93%)	0.09*
Number of relapses (per year)	0.3 (0.0 to 1.8)	1.3 (0.4 to 3.2)	<.0001
Total number of relapses	4.0 (0 to 36.0)	26.0 (10.0 to 67.0)	<.0001
Age at last relapse (years)	9.77 (2.3 to 17.0)	21.6 (18.2 to 28.5)	<.0001
Frequent relapsers	7/28 (25%)	3/14 (21%)	0.56*
Steroid dependency	11/28 (36%)	9/14 (64%)	0.13*

THE ITALIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY (SINEPE) CONSENSUS DOCUMENT ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE FIRST EPISODE AND THE FIRST RELAPSE OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

Writing Committee: Andrea Pasini¹, Elisa Benetti², Giovanni Conti³, Luciana Ghio⁴, Marta Lepore⁴, Laura Massella⁵, Daniela Molino⁶, Licia Peruzzi⁷.

Steering Committee: Francesco Emma⁵, Carmelo Fede³, Gianmarco Ghiggeri⁸, Silvio Maringhini⁹, Marco Materassi¹⁰, Giovanni Messina¹¹, Giovanni Montini⁴, Luisa Murer², Carmine Pecoraro⁶, Marco Pennesi¹² and on behalf of SINEPE.

A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY TO OPTIMIZE PREDNISONE THERAPY FOR RELAPSES OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

Acronimo: PROPINE study

PI: Francesco Emma

Studio multicentrico italiano sulla terapia steroidea nelle recidive di sindrome nefrosica idiopatica

In fase finale di approvazione dall'AIFA (score 3.9)

Durata: 3 anni a partire dal 2012

253 progetti inviati: 14 selezionati



CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

J Am Soc Nephrol 26:2259–2266, 2015.

Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial

Pietro Ravani,* Roberta Rossi,[†] Alice Bonanni,[†] Robert R. Quinn,* Felice Sica,[‡] Monica Bodria,[†] Andrea Pasini,[§] Giovanni Montini,[§] Alberto Edefonti,^{||} Mirco Belingheri,^{||} Donatella De Giovanni,[‡] Giancarlo Barbano,[†] Ludovica Degl'Innocenti,[†] Francesco Scolari,[¶] Luisa Murer,** Jochen Reiser,^{††} Alessia Fornoni,^{‡‡} and Gian Marco Ghiggeri[†]

Risposta
a steroide

SN PRIMITIVA
CORTICOSENSIBILE
80-90%

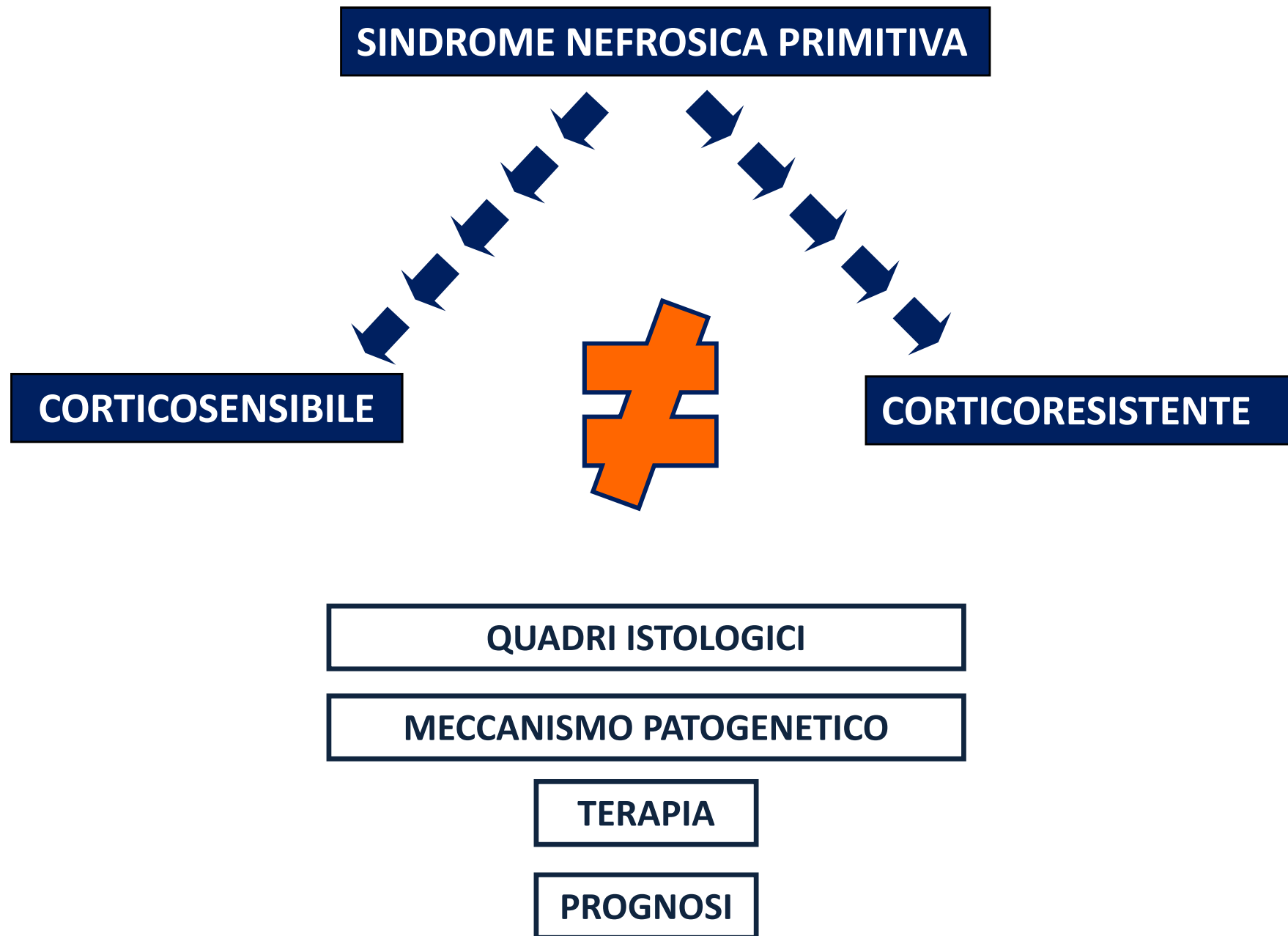
RECIDIVE/DIPENDENZA

Prognosi
favorevole

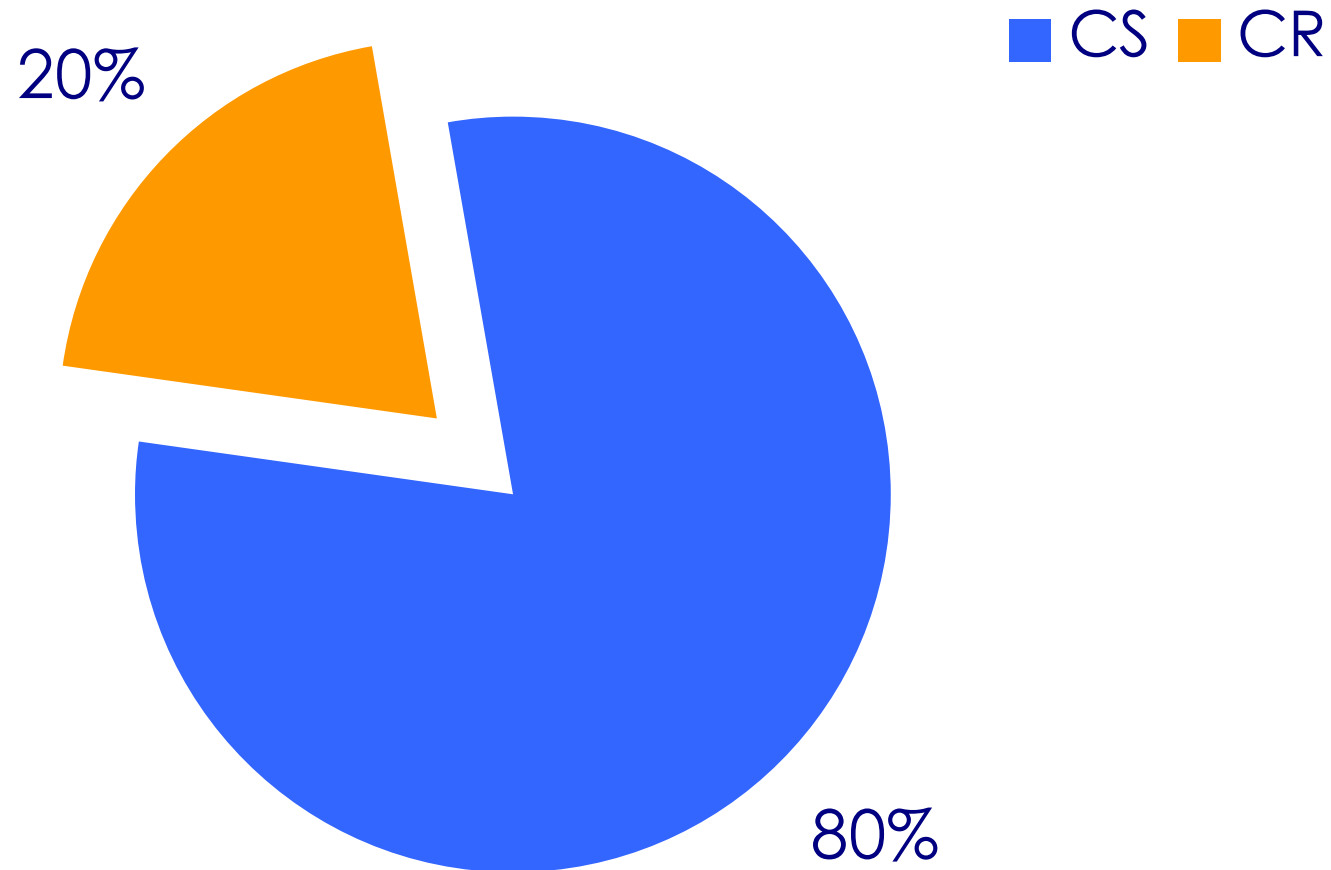
No IRT

Non risposta
a steroide

SN PRIMITIVA
CORTICORESISTENTE
10-20%



Risposta agli steroidi



- prednisone 60 mg/mq/die per 4 settimane
- prednisone 60 mg/mq/die per 4 settimane + metilprednisolone 1000 mg/1.73 mq a giorni alterni per 3 boli
- prednisone 60 mg/mq/die per 6-8 settimane
- prednisone 2 mg/kg/die (o 60 mg/mq) per 4 settimane + 1.5 mg/kg (o 40 mg/mq) a giorni alterni per 4 settimane

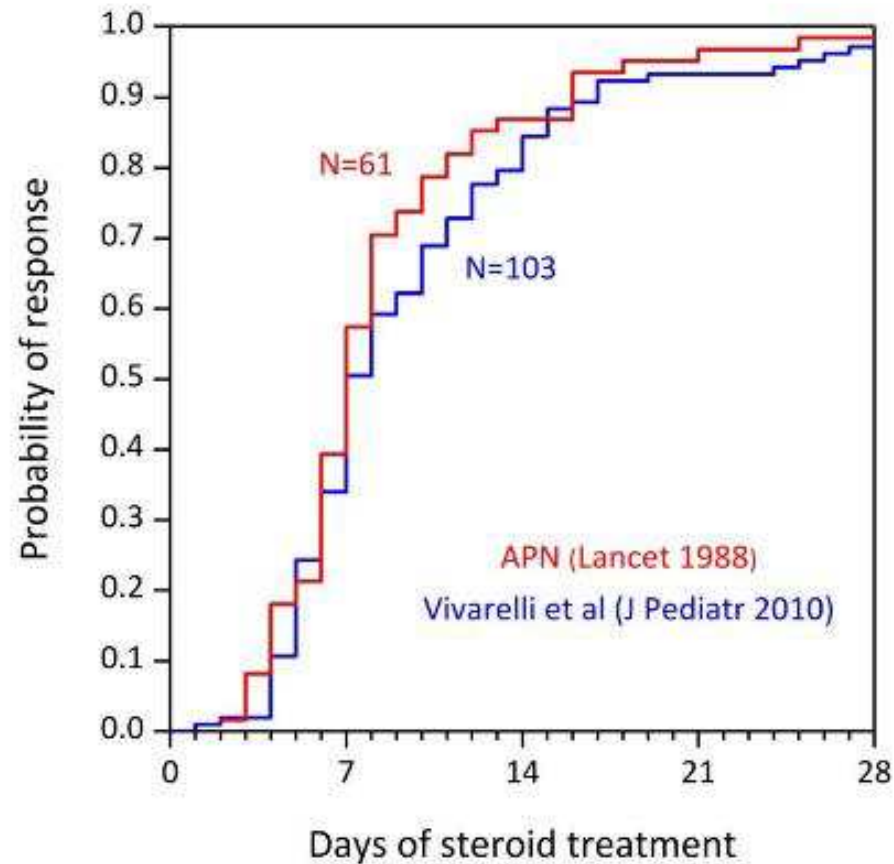


**Mancata remissione dopo 4 settimane
prednisone 60 mg/mq/die per os +
3 boli metilprednisolone 500 mg/ mq ev**

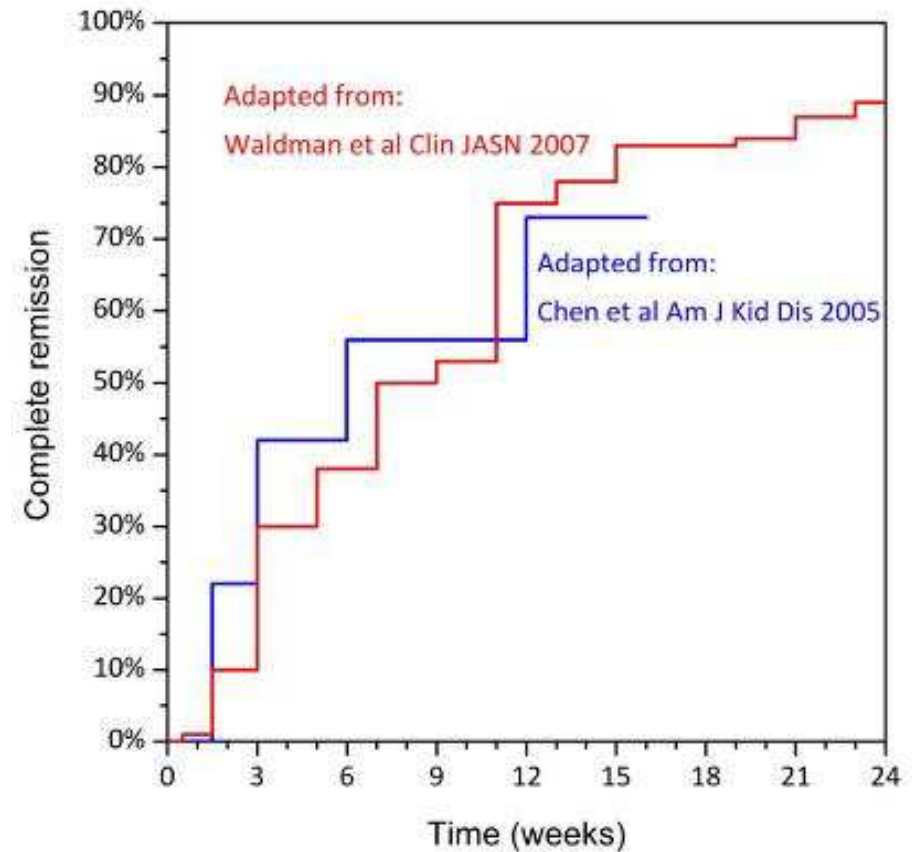
- 90-95% dei corticosensibili in remissione entro 4 settimane
- Restante 5-10% in remissione dopo altre 2 settimane di steroide os “late responder”

SNCR: risposta agli steroidi in età pediatrica ed età adulta

Bambini



Adulti



La SNCR è la causa di RRT nel 10% della popolazione generale, e rappresenta la seconda causa di ESRD nelle prime tre decadi di vita.

Smith JM et al *Ped Transpl* 2007; Kiffel J *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; Whul E. *Nephrol Dial Transpl* 2014

Table 1. Key characteristics at time of diagnosis and response to intensified immunosuppressive therapy stratified by age at disease onset.

Age at Disease Onset	No. of Patients (%)	Nephrotic-range Proteinuria (%)	Hypertension (%)	Serum Albumin (g/dl)	eGFR ^a (ml/min/1.73 m ²)	Response to IT		ESRD at Last Observation (%)	Post-Tx Recurrence N/N _{Tx} (%)
						Partial Remission N/N _{TRT} (%)	Complete Remission N/N _{TRT} (%)		
<3 mo	98 (6.3)	92.7	30.2	1.7 (0.5)	62 (40-80)	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	60.9	2/34 (5.9)
3-12 mo	106 (6.9)	89.7	17.0	2.1 (1.0)	89 (53-132)	3/33 (9.1)	16/33 (48.5)	37.8	0/21 (0.0)
1-5 yr	786 (50.4)	93.3	34.3	2.0 (0.5)	105 (78-147)	97/505 (19.2)	231/305 (75.7)	21.5	16/86 (18.6)
6-11 yr	350 (22.7)	98.1	16.6	2.6 (1.0)	105 (76-145)	45/238 (23.6)	75/238 (35.1)	27.2	11/36 (30.6)
≥12 yr	204 (13.2)	89.8	27.9	2.6 (1.0)	93 (64-129)	25/128 (22.7)	41/128 (36.8)	28.6	3/26 (11.5)

No recidiva rene
Trapiantato
40-60%

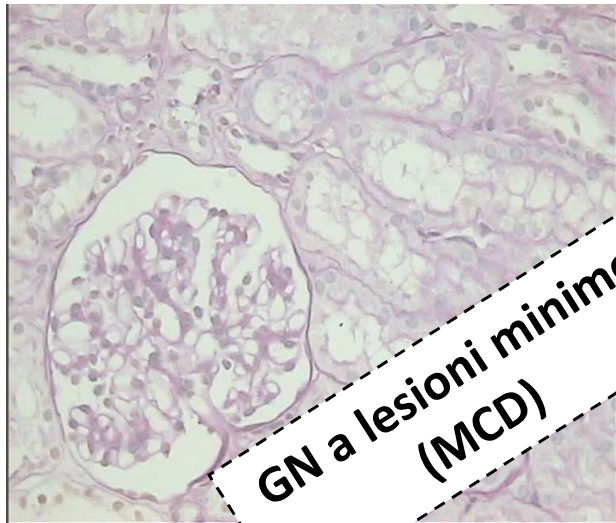
Recidiva su
trapianto 40-60%

Spectrum of Steroid-Resistant and Congenital Nephrotic Syndrome in Children: The PodoNet Registry Cohort

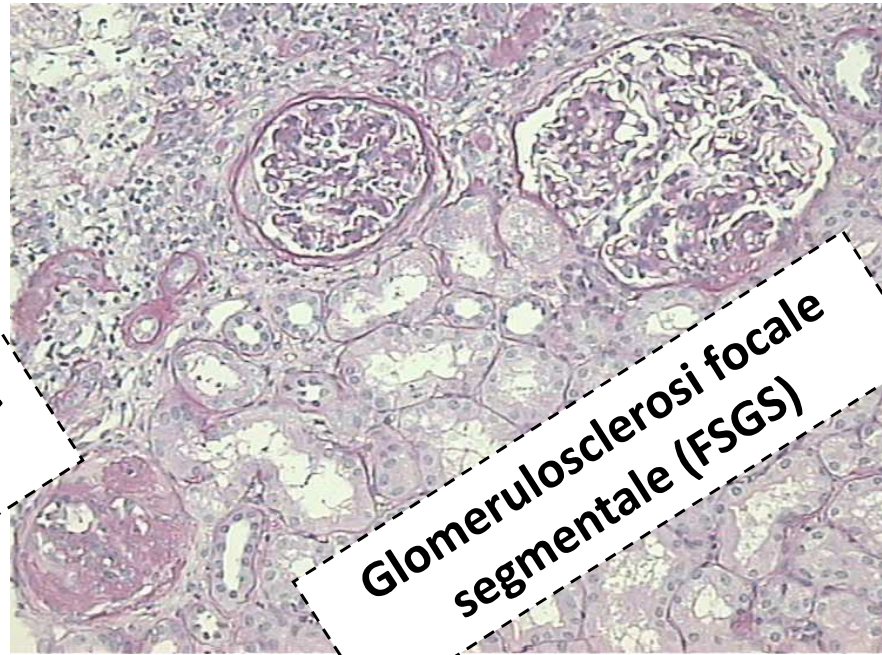
Agnes Tautmann, Monica Bodria, Faith Ozaltin, Alaleh Gleisari, Anette Melk, Marta Azocar, Ali Anarat, Salim Galiskan, Francesco Emma, Jutta Gellermann, Jun Oh, Ezra Baskin, Joanna Kisielek, Giuseppe Remuzzi, Ozlem Erdogan, Sema Akman, Jiri Dusek, Tinatin Davitaya, Ozan Ozkaya, Fotios Papachristou, Agnieszka Firszt-Adamczyk, Tomasz Urasinski, Sara Testa, Rafael T. Krmar, Lidia Hyla-Klekot, Andrea Pisani, Z. Birsin Ozcalakar, Peter Sallay, Nilgun Cakar, Monica Galanti, Joelle Terzic, Bilal Aoun, Alberto Caldas Afonso, Hanna Szymanki-Grzelak, Beata S. Lipska, Sven Schnaidt, and Franz Schaefer for the PodoNet Consortium *Clin J Am Soc Nephrol* 10: ●●●-●●●, 2015.

SINDROME NEFROSICA CORTICORESISTENTE

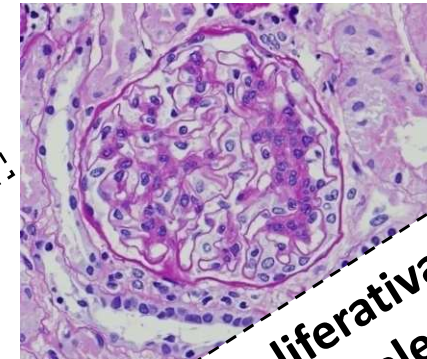
La SN corticoresistente è una malattia diversa dalla SN corticosensibile e richiede l'esecuzione di una biopsia renale per definire il quadro istologico



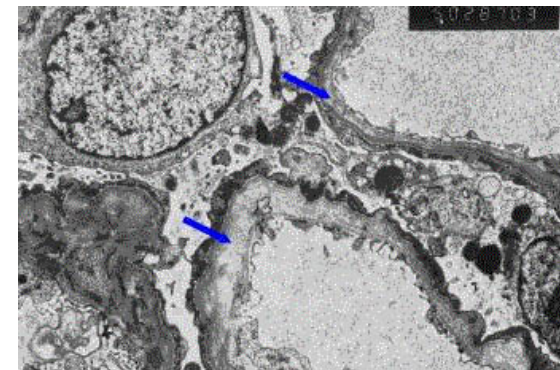
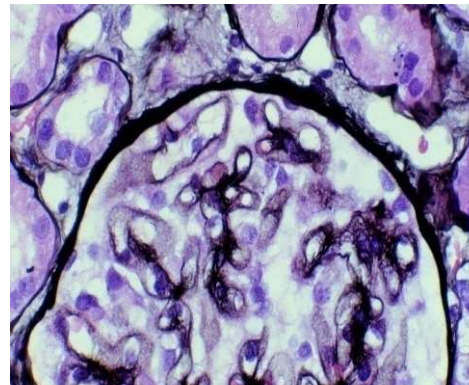
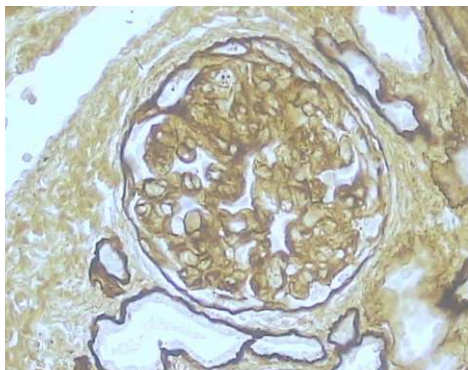
GN a lesioni minime (MCD)



Glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS)



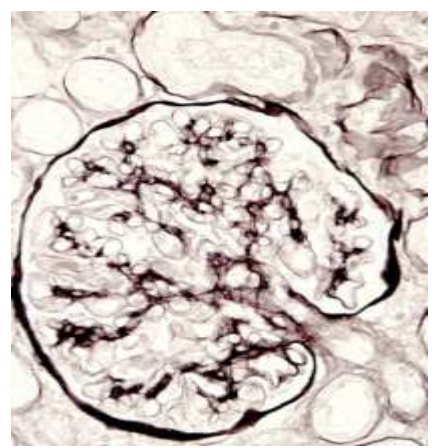
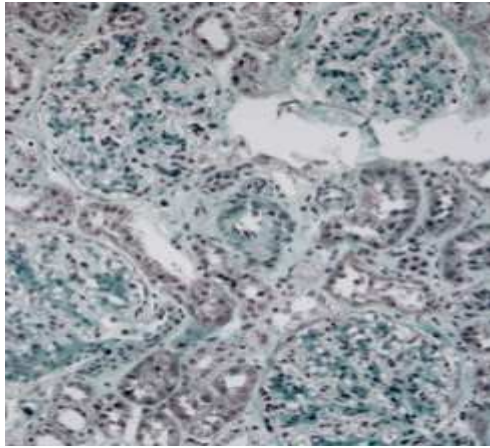
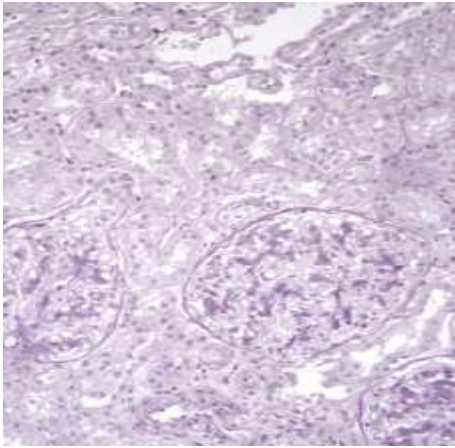
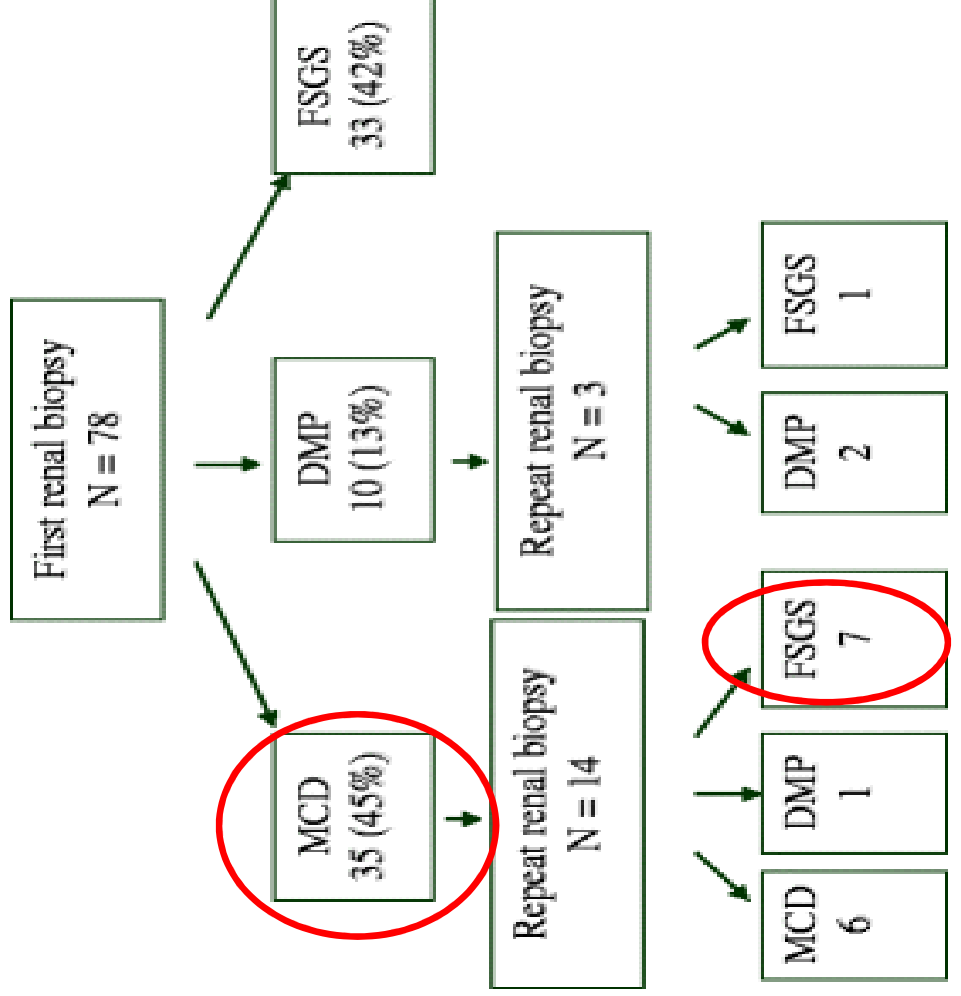
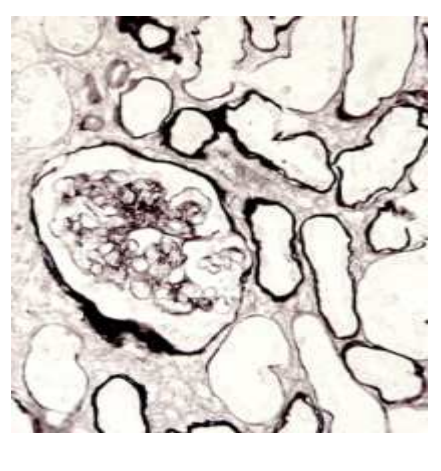
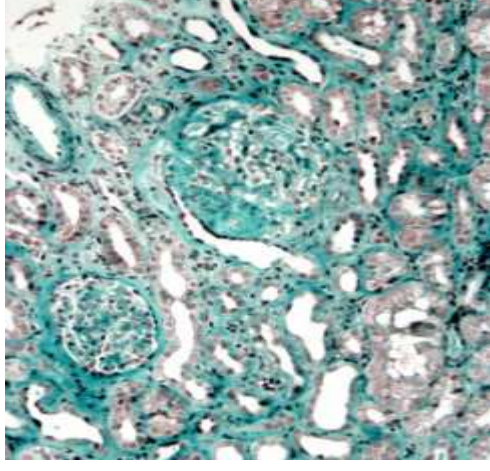
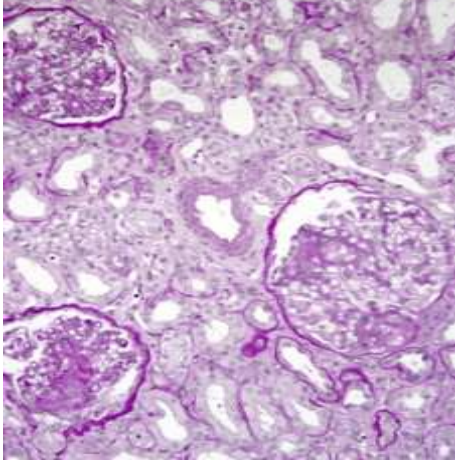
GN proliferativa mesangiale

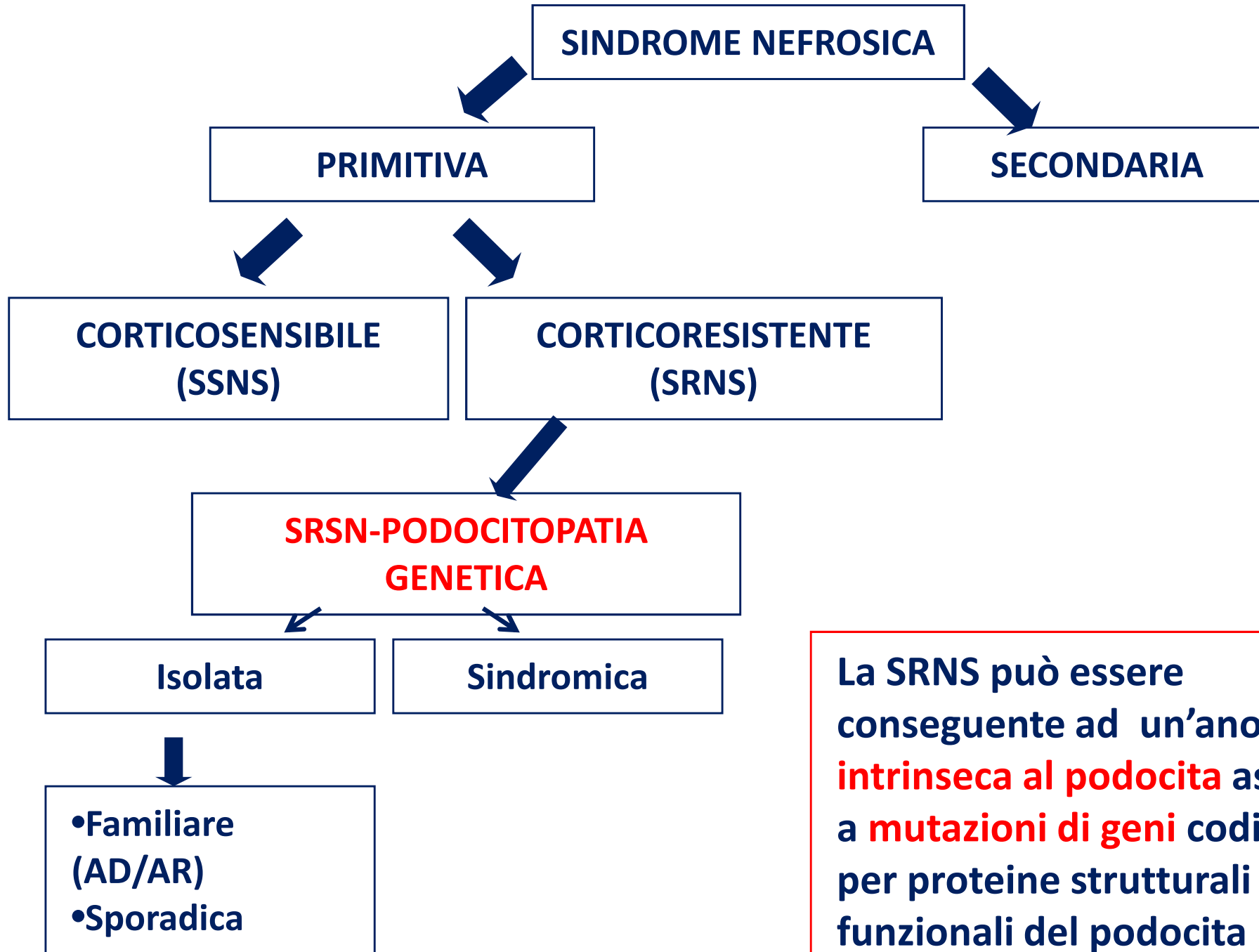


**Altre istologie (membranoproliferativa, membranosa, Malattia a membrane sottili ..):
altre patologie glomerulari primitive**

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 Ca chat · Marie-Pierre Lavocat · Guyllène Bourdat-Michel · François Nobili · Pierre Cochat





La SRNS può essere conseguente ad un'anomalia **intrinseca al podocita** associata a **mutazioni di geni** codificanti per proteine strutturali o funzionali del podocita

Podocitopatie genetiche

Componenti strutturali SD

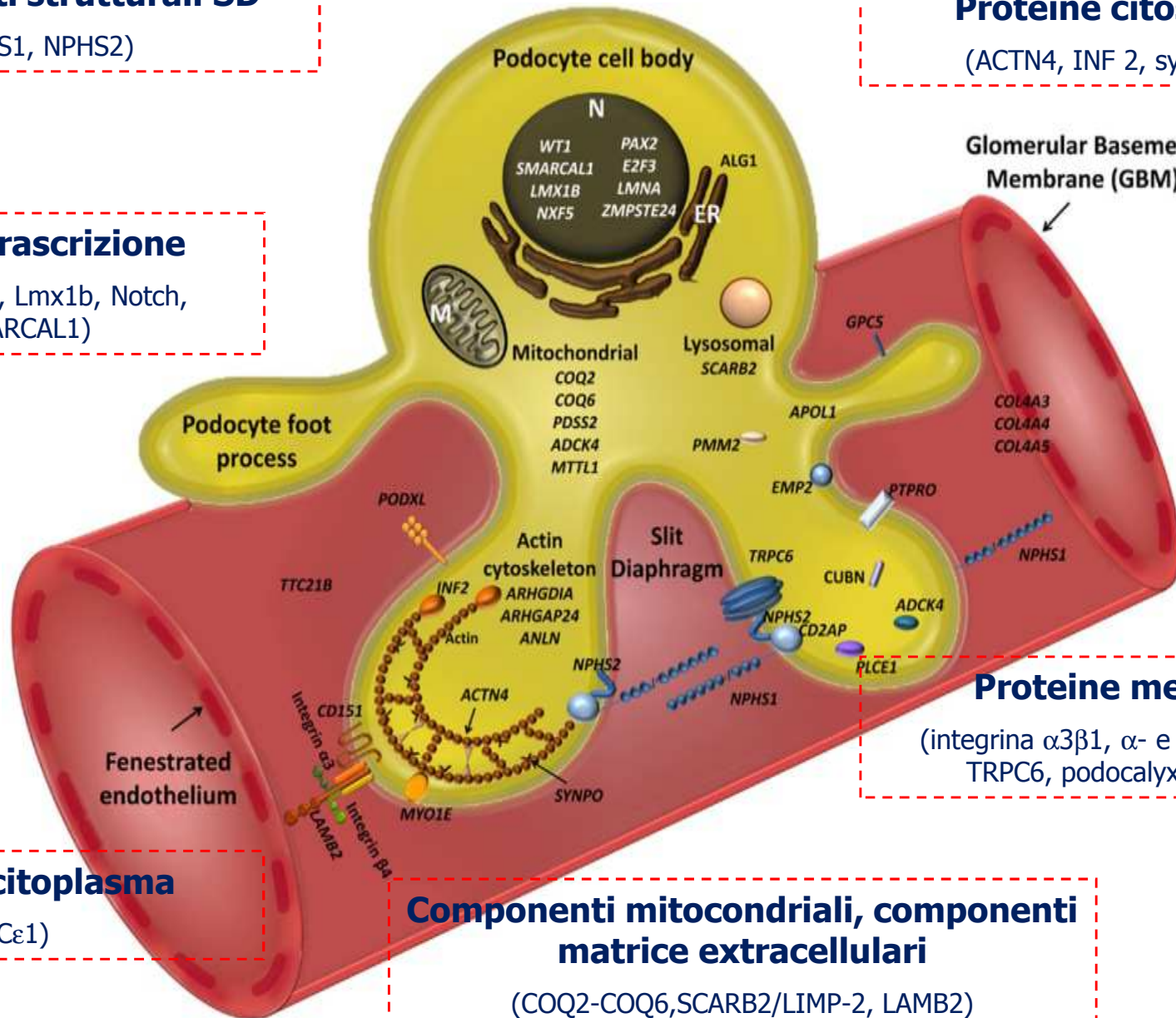
(NPHS1, NPHS2)

Proteine citoscheletro

(ACTN4, INF 2, synaptopodin)

Fattori trascrizione

(WT1, PAX2, Lmx1b, Notch, SMARCAL1)



Proteine membrana

(integrina $\alpha 3 \beta 1$, α - e β -destroglicano, TRPC6, podocalyxina, CD2AP)

Proteine citoplasma

(PLC ϵ 1)

Componenti mitocondriali, componenti matrice extracellulari

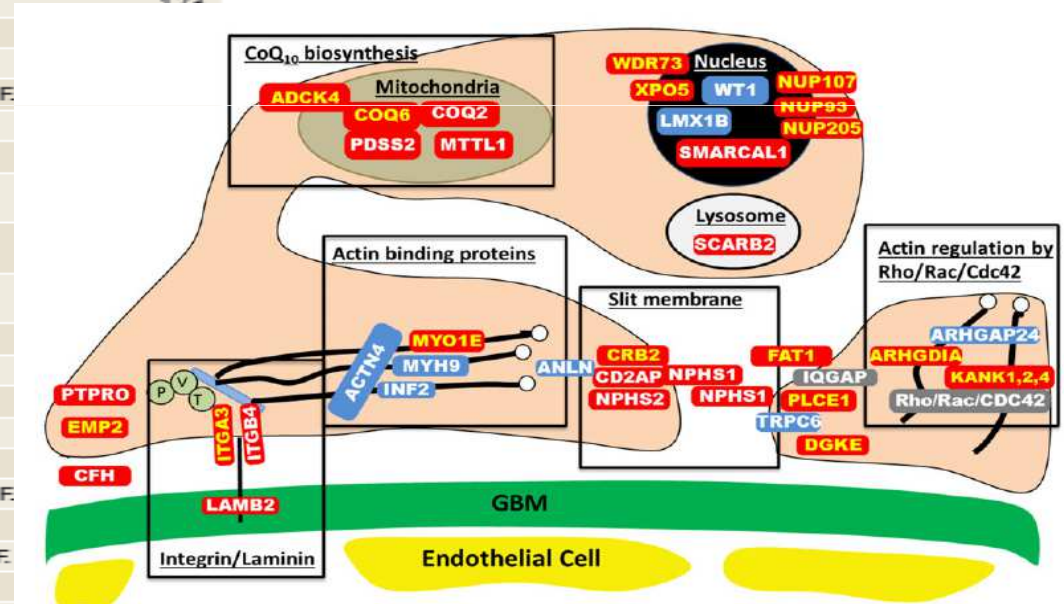
(COQ2-COQ6, SCARB2/LIMP-2, LAMB2)

SNCR- genetiche sindromiche

Sindrome	Fenotipo	Ereditarietà	Locus	Gene (proteina)	Funzione
Denys Drash (DDS)	SN (DMS), pseudoermafroditismo, tumore di Wilms	AD	11p13	WT1 (Wilms tumor1)	Fattore di trascrizione
Frasier (FS)	SN (FSGS), pseudoermafroditismo, gonadoblastoma	AD	11p13	WT1 (Wilms tumor1)	Fattore di trascrizione
Nail patella	Displasia ungueale, ipoplasia/assenza rotula, proteinuria e insufficienza renale	AD	9q34. 1	LMX1B (LIM homeobox transcription factor 1 beta)	Fattore di trascrizione
Galloway-Mowat	SN (FSGS o DMS), microcefalia, ritardo mentale, ernia iatale	AR	?	?	?
Pierson	NS (DMS) e anomalie oculari (microcoria, cataratta, anomalie iride, distacco retinico, cecità)	AR	23p21	LAMB2 (Laminina beta2)	Assemblaggio collagene
Displasia immuno-ossea di Schimke (SIOD)	Displasia spondilo-epifisaria, immunodeficienza T, SN (FSGS)	AR	2q35	SMARCAL1 (hHARP)	Rimodellamento cromatina (riparazione DNA)
Action myoclonus-renal failure syndrome (AMRF)	Epilessia mioclonica progressiva, proteinuria e insufficienza renale	AR	24q21.1	SCARB (LIMP2)	Glicoproteina membrana lisosomale
Mitocondriopatia CoQ2	Encefalopatia progressiva e nefropatia	AR	4q21-q22	CoQ2 (Para-idrossibenzoato-poliprenil-transferasi)	Biosintesi CoQ10
Mitocondriopatia CoQ6	NS (FSGS) e sordità neurosensoriale	AR	14q24.3	CoQ6 (Monossigenasi 6)	Biosintesi CoQ10
Encefalopatia di Leigh e SN	Encefalomielopatia subacuta necrotizzante (Leigh) e SN (FSGS)	AR	6q21	PDSS2 (Decaprenil-difosfato sintasi 2)	Biosintesi CoQ10
Miopia, Encefalopatia, acidosi Lattica, Stroke (MELAS)	Miopia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica, episodi di <i>stroke</i> , difetti tubulari, proteinuria	Mitocondriale		MTTL1 tRNA-LEU ^(UUR)	tRNA leucina
Epstein, Fechtner, Macro trombocitopenia e sordità, May-Hegglin, Sebastian	Trombocitopenia con piastrine giganti ed inclusioni leucocitarie contenenti NMMHC-IIA, complicanze multiorgano Susceptibilità a ESRD non-diabetica e FSGS	?	22q12.3	MYH9/APOL1 NMMHC-A/APOL1	Miosina non-muscolare Apolipoproteina 1

Gene	Protein	Refs
Autosomal recessive		
ADCK4*	AerF domain containing kinase 4	54
ARHGDI1*	Rho GDP dissociation inhibitor 1	55
CD2AP*	CD2-associated protein	75,121
CFH*	Complement factor H	122
COQ2*	Coenzyme Q2 4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase	52,80
COQ6*	Coenzyme Q6 monooxygenase	53
CRB2	Crumbs homolog 2	7
CUBN*	Cubilin	122
DGKE*	Diacylglycerol kinase epsilon	
EMP2	Epithelial membrane protein 2	
FAT1	Protocadherin Fat 1	F
ITGA3*	Integrin α 3	
ITGB4*	Integrin β 4	
KANK1	KN motif and ankyrin repeat domain containing proteins 1	
KANK2	KN motif and ankyrin repeat domain containing proteins 2	
KANK4	KN motif and ankyrin repeat domain containing proteins 4	
LAMB2*	Laminin β 2	
MTTL1	Mitochondrially encoded tRNA leucine 1	
MYO1E*	MYO1E variant protein	
NPHS1*	Nephrin	
NPHS2*	Podocin	
NUP93	Nuclear pore complex protein Nup93	F
NUP107	Nuclear pore complex protein Nup107	
NUP205	Nuclear pore complex protein Nup205	F
PDSS2*	Decaprenyl-diphosphate synthase subunit 2	
PLCE1*	Phospholipase C epsilon 1	58
PTPRO*	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase O	131
SCARB2*	Lysosome membrane protein 2	132
SMARCAL1*	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a like 1	133
WDR73	WD repeat domain 73	134-136
XPO5	Exportin 5	F. H. unpublished
Autosomal dominant		
ACTN4*	Actinin α 4	76
ANLN	Anillin, actin binding protein	137
ARHGAP24*	Rho GTPase activating protein 24	138
INF2*	Inverted formin-2	77
LMX1B*	LIM homeobox transcription factor 1 β	139
MYH9	Myosin heavy chain 9	140
TRPC6*	Short transient receptor potential channel 6	141,142
WT1*	Wilms tumor 1	143

*Sequenced by our group**.



J Nephrol (2016) 29:543-550
DOI 10.1007/s40620-016-0315-4



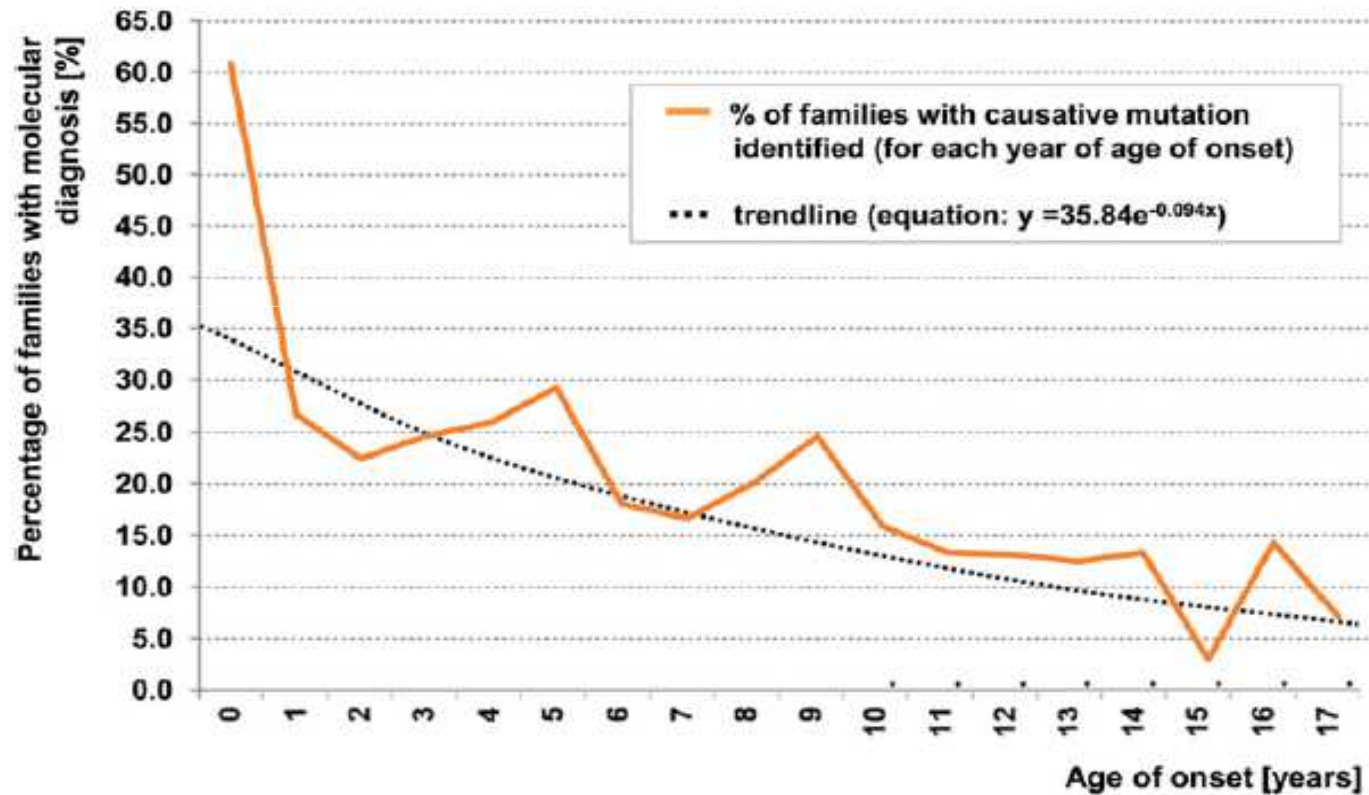
REVIEW

Lessons from genetics: is it time to revise the therapeutic approach to children with steroid-resistant nephrotic syndrome?

Francesca Becherucci¹ · Benedetta Mazzinghi¹ · Aldesia Provenzano² ·
Luisa Murer³ · Sabrina Giglio^{2,4} · Paola Romagnani^{1,4}

Prevalenza

- Congenita (esordio <3 mesi) 95-100%
- Infantile (4-12 mesi) 50-60%
- Preadolescenza (>1<12 anni) 24%
- Adolescente e adulto (>12-25 anni) 15%



Presenza di una mutazione nel 100% dei casi familiari e nel 38% dei casi sporadici resistenti a steroide e a immunosoppressori (CsA/TAC).

BASIC RESEARCH www.jasn.org

J Am Soc Nephrol 26: 230–236, 2015

Heterogeneous Genetic Alterations in Sporadic Nephrotic Syndrome Associate with Resistance to Immunosuppression

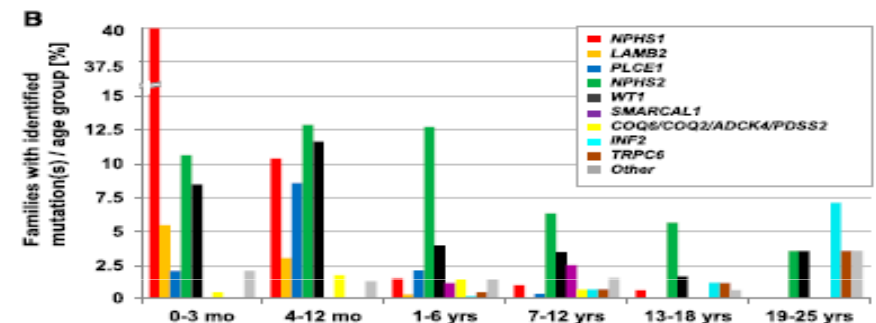
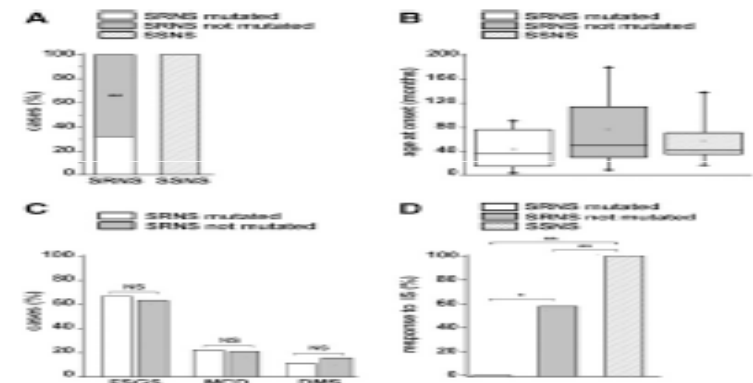
Sabrina Giglio,^{*†} Aldesia Provenzano,^{*} Benedetta Mazzinghi,[†] Francesca Becherucci,[‡] Laura Giunti,[†] Giulia Sansavini,[‡] Fiammetta Ravaglia,[‡] Rosa Maria Roperto,[‡] Silvia Farsetti,[‡] Elisa Benetti,[§] Mario Rotondi,^{||} Luisa Murer,[§] Elena Lazzeri,[¶] Laura Lasagni,[¶] Marco Materassi,[‡] and Paola Romagnani^{*†¶}

BASIC RESEARCH www.jasn.org

J Am Soc Nephrol 26: 1279–1289, 2015. doi: 10.1681/ASN.2014050489

A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome

Carolin E. Sadowski,^{*} Svjetlana Lovric,^{*} Shazia Ashraf,^{*} Werner L. Pabst,^{*} Heon Yung Gee,^{*} Stefan Kohl,^{*} Susanne Engelmann,^{*} Virginia Vega-Warner,[†] Humphrey Fang,^{*} Jan Halbritter,^{*} Michael J. Somers,^{*} Weizhen Tan,^{*} Shirlee Shril,^{*} Inès Fessi,^{*} Richard P. Lifton,[‡] Detlef Bockenhauer,[§] Sherif El-Desoky,^{||} Jameela A. Kari,^{||} Martin Zenker,[¶] Markus J. Kemper,^{**} Dominik Mueller,^{††} Hanan M. Fathy,^{‡‡} Neveen A. Soliman,^{§§|||} the SRNS Study Group, and Friedhelm Hildebrandt^{*¶¶}

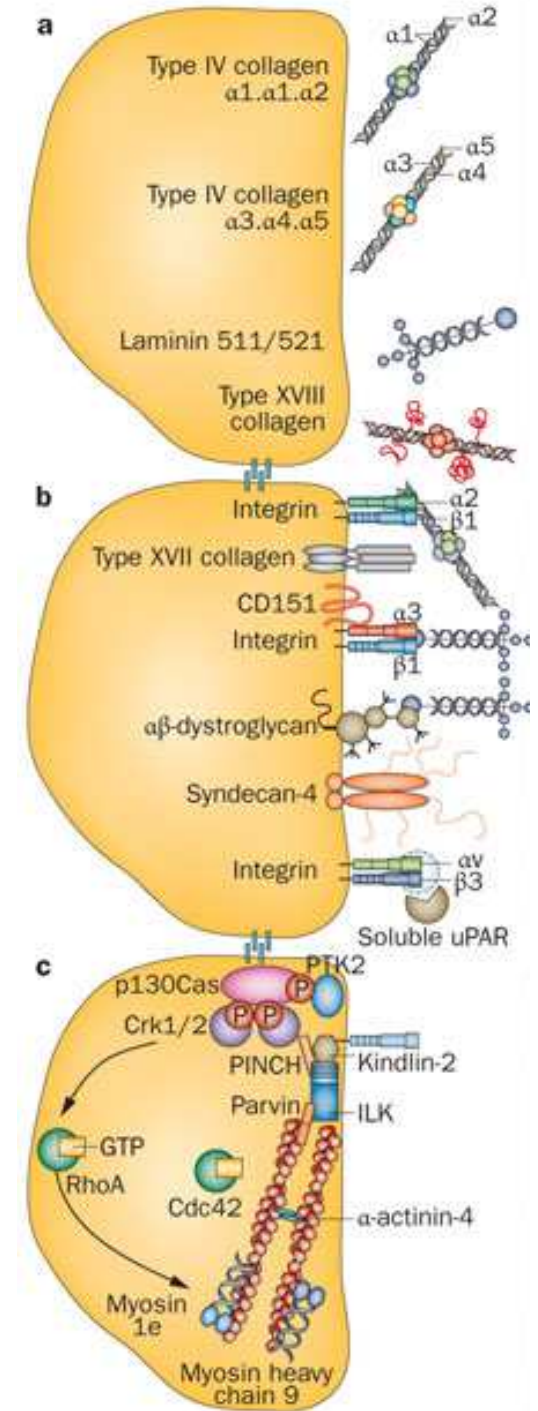
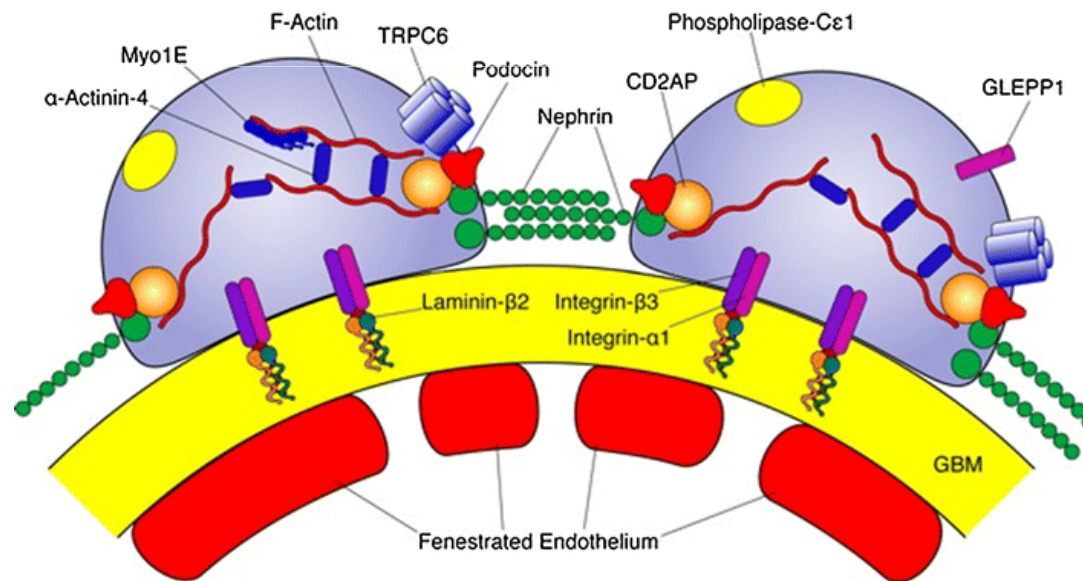


Esordio età <1 anno: 50-90% genetiche AR/AD (NPHS1 40%, NPHS2 10.6%, WT1 8.5%, LAMB2 5.5 e altri geni PCLE1, COQ2 e COQ6 4.7%) .

Esordio età prepubere (>1<12 anni) : 20-30% genetiche prevalentemente AR (NPHS2 12%).

Esordio età puberale/adulta: 12-20% genetiche prevalentemente AD (WT1 5.5%, INF2 5-7.5%, TRCP6 5% e ACTN4, CD2AP)

- Il podocita partecipa alla sintesi della GBM e alla fenestrazione delle cellule endoteliali (via VEGFa).
- Un danno podocitario si può riflettere non solo sul podocita stesso, ma anche sulle strutture adiacenti.
- Nonostante il podocita svolga un ruolo centrale, **alla fisiopatologia della proteinuria contribuisce anche l'interazione (*crosstalk*) tra tutti gli strati della barriera di filtrazione** (superficie endoteliale e spazio subpodocitario)



Le SRNS genetiche non rispondono a nessuna terapia ed evolvono in ESRD!

..... ad eccezione

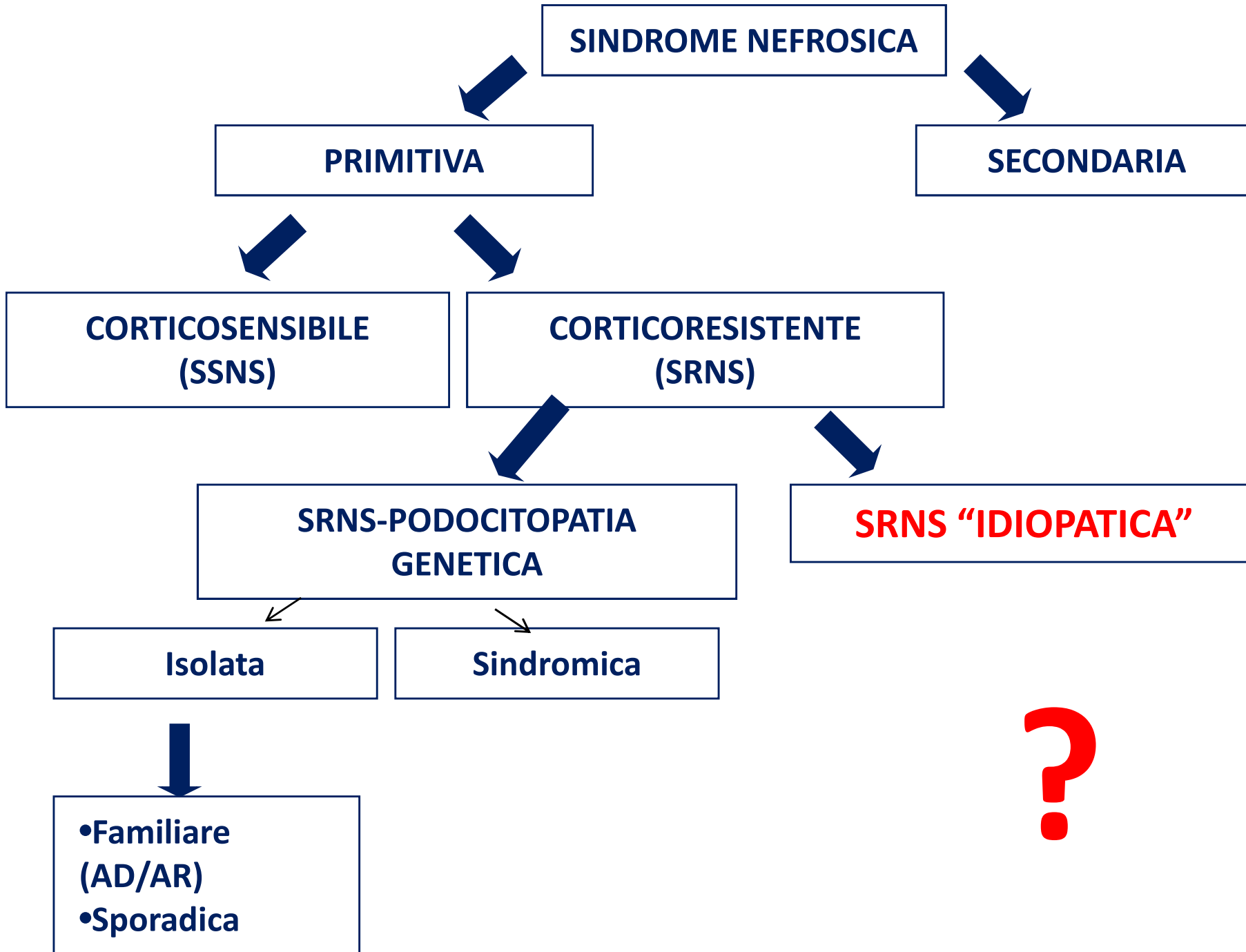
- mutazione dei geni codificanti per enzimi coinvolti nella biosintesi del Coenzyme Q10 (COQ2, COQ6, ACAD10) risposta parziale a trattamento con COQ10
- mutazione recessiva di PCLE1: solo alcuni casi responsivi a steroide e CsA
- mutazione CUBN: risposta parziale a vit B12
- mutazione ARHGAP31: risposta teorica all'eplorenone
- mutazione TRCP6 : potenziale risposta al trattamento con Tacrolimus

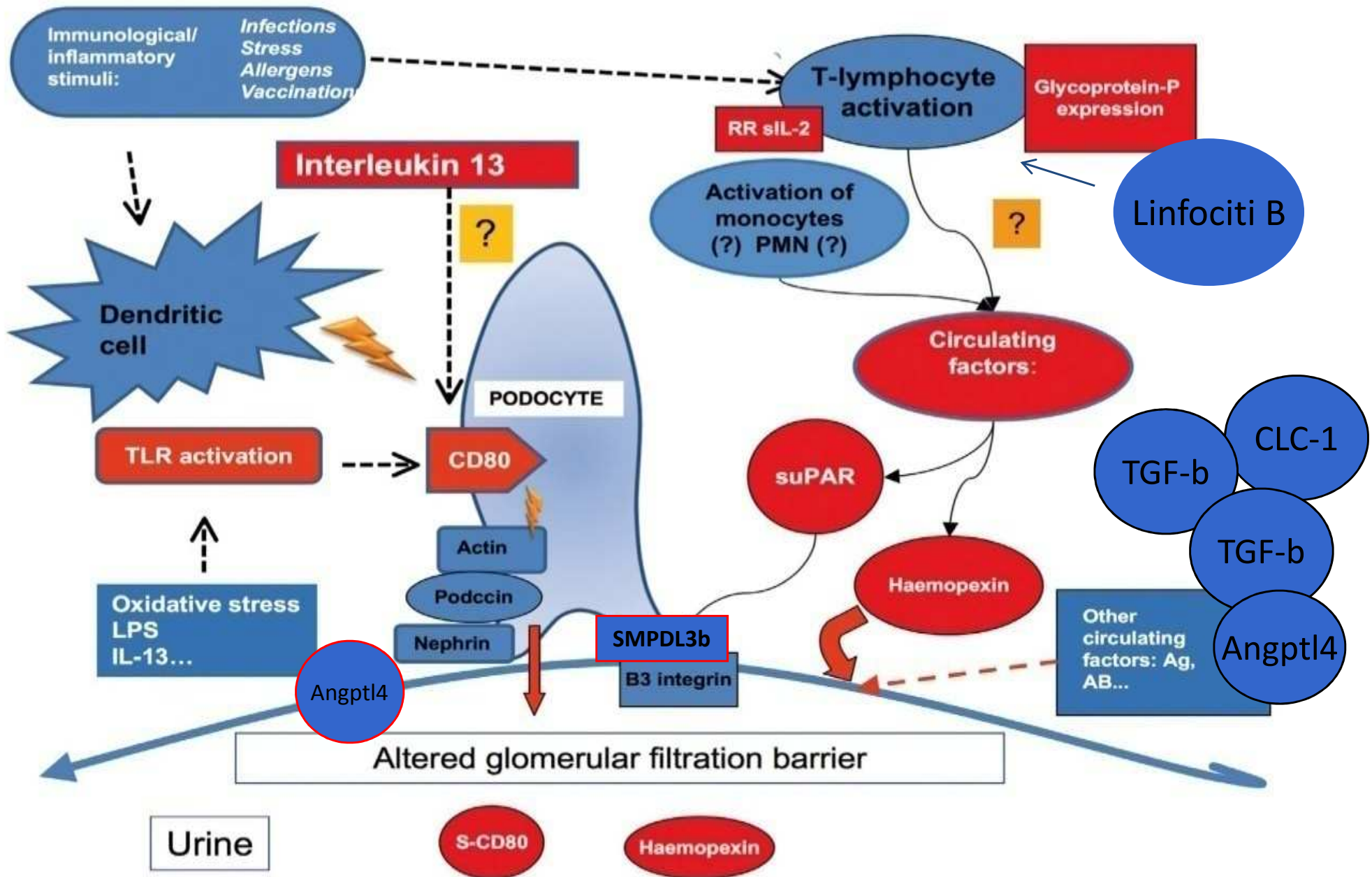
*Heeringa SF J Clin Invest 2011; Hinkes B Nat Genet 2006;
Gee HY J Clin Invest 2013; Schlondorff J Am J Physiol Cell Physiol 2009*

**Le SRNS genetiche
evolvono in ESRD**

**Le SNCR genetiche
non ricadono sul
rene trapiantato**







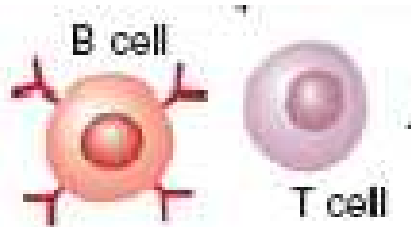
SNCR idiopatiche/IMMUNOMEDIATE

Immunological

Production of plasma factor(s) by T/B cells

Suggested candidates:

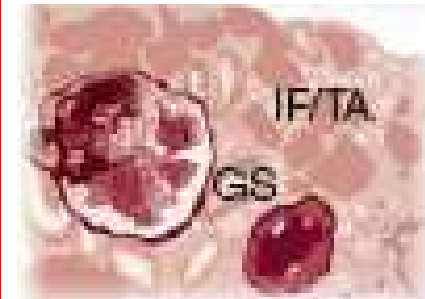
SuPAR
ILK
CLC-1



Inhibition of T/B-cell function

Prednisone
Cyclophosphamide
Mycophenolate mofetil
Calcineurin inhibitors
Rituximab

**Non risposta a immunosopressori
30-40% casi
ESRD**



Antihypertensive and antifibrotic drugs

ACE inhibitors
Spirolactone
Pioglitazone
Pirferidone
Adalimumab

**Ricorrenza trapianto
nel 40-60% dei
casi**

**Risposta ad altre
terapia: 70-60%
(inib. Calcineurina)**

27 Trapianti pz con SRNS (età esordio > 6 mesi)
2005-2017

15 podocitopatie genetica (57%)
(età esordio 4 m.-13 a.)

12 SNSR idiopatica (43%)
(età esordio 5m.-12 a.)

1 recurrence
(varianti het
NPHS2/PCLE1?)

14 no recurrence
(8 WT1, 1 NPHS1,
1 NPHS2,
1NPHS2/PCLE1

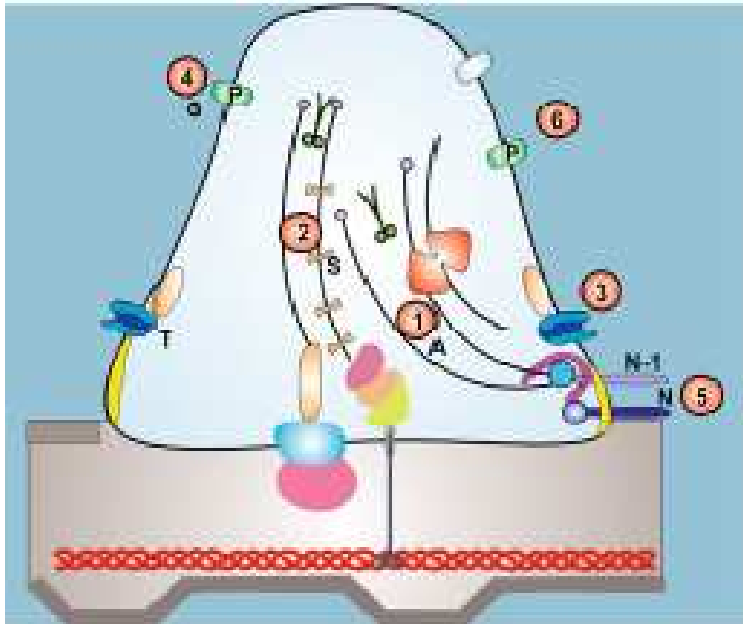
6 recurrence
(40%)

6 no recurrence
(60%)

?



Effetto stabilizzazione citoscheletrica



- 1) **Steroide**: aumenta espressione di nefrina e alfa-tubulina; aumenta la polimerizzazione di actina
- 2) **CsA**: blocca la defosforilazione di sinaptopodina stabilizzando il citoscheletro-actina; normalizza la distribuzione di ZO-1
- 3) **Tacrolimus**: modula l'attività di TRPC6 (canale Ca)

Evitare uso di inibitori mTOR: mTOR interviene nello sviluppo podocitario, e un eccesso o difetto di attivazione di mTOR determina lesione podocitaria e proteinuria.

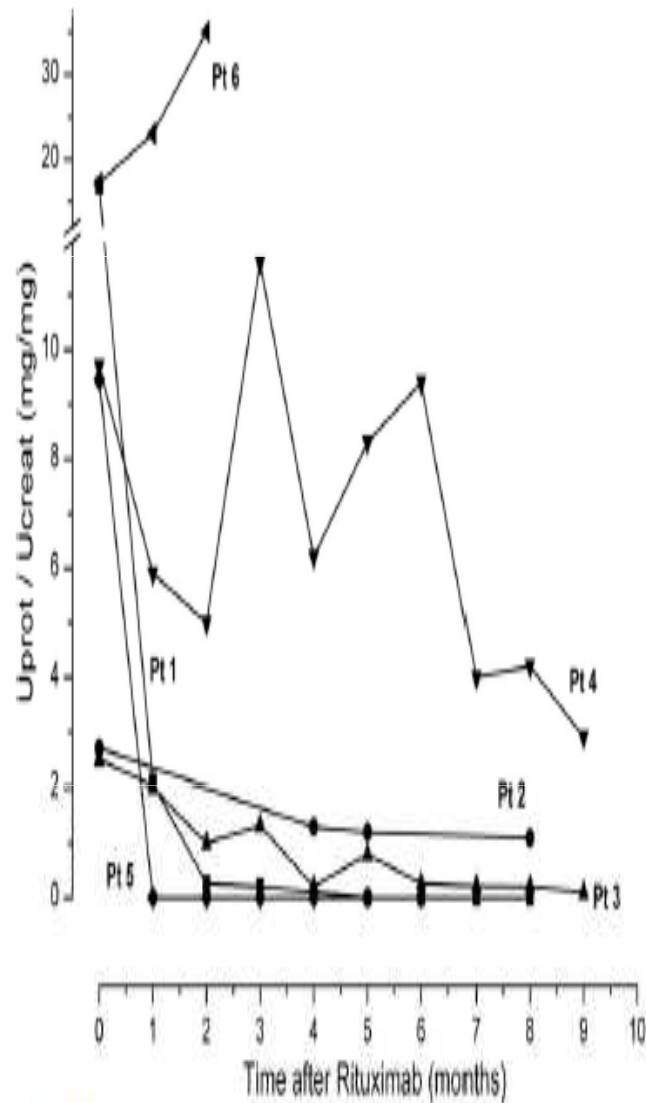


FIGURE 1. Variation of urinary protein after rituximab infusion.

TABLE 1. Clinical characteristics of the patients

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age at onset of FSGS (yr)	2.1	3.6	14	2	4.2	5
Age at transplant (yr)	9.4	24.1	26.9	13.4	7.3	12.4
Posttransplant follow-up before relapse (mo)	117.1	0.3	12.6	2.8	0.03	0.03
Glomeruli with global sclerosis pretreatment (%)	NA	5	0	0	0	0
Glomeruli with focal sclerosis pretreatment (%)	NA	32,5	0	15	0	15
Numbers of glomeruli in the specimen	—	40	14	13	14	18
Pretransplant HLA donor antibodies	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Delay between relapse and PE (d)	2	867	30	4	1	42
Number of PE sessions	16	17	29	66	10	10
Delay between relapse and rituximab (d)	32	1086	167	242	11	64
Number of rituximab infusions (initial)	2	1	2	2	2	4
GFR before treatment with PE (mL/min/1.73 m ²)	65	116	37	105	10	60
GFR post-rituximab (mL/min/1.73 m ²)	107	110	120	172	105	27
Serum albumin before PE (g/dL)	1.4	3	3.7	3.2	2.4	2.6
Serum albumin post-rituximab (g/dL)	4.1	2.9	3.2	3.2	3.9	2.1
Urine protein over creatinine ratio before PE	17	2	3	7.1	9.5	17
Urine protein over creatinine ratio at start of rituximab	7.2	2.7	2.5	9.7	6.2	17
Urine protein over creatinine ratio post-rituximab	0.1	1.3	0.2	2.3	0	35
Response	Complete	Partial	Complete	Partial	Complete	Failure
Time to response (mo)	2	5	4	7	<1	—
Follow-up post-rituximab (mo)	4	8	9	9	5	2.5

FSGS, focal and segmental glomerulosclerosis; HLA, human leukocyte antigen; PE, plasma exchange; GFR, glomerular filtration rate; NA, not available.

Use of Rituximab in Focal Glomerulosclerosis Relapses After Renal Transplantation

Transplantation • Volume 88, Number 3, August 15, 2009

Luca Dello Strologo,^{1,5} Isabella Guzzo,¹ Chiara Laurenzi,¹ Marina Vivarelli,¹ Angelica Parodi,² Giancarlo Barbano,² Roberta Camilla,³ Floriana Scozzola,⁴ Alessandro Amore,³ Fabrizio Ginevri,² and Luisa Murer⁴



Silvia 12 anni CKD stadio V–KDOQI viene inviata alla nostra osservazione a ottobre 2013 per valutazione trapianto possibilmente da vivente (genitori).

Esordio di SN all'età di due anni : edemi diffusi, proteinuria 120 mg/die, albuminemia 1.6 gr/dL, protidemia 4.5 gr/dL, ipercolesterolemia, ATIII 38%

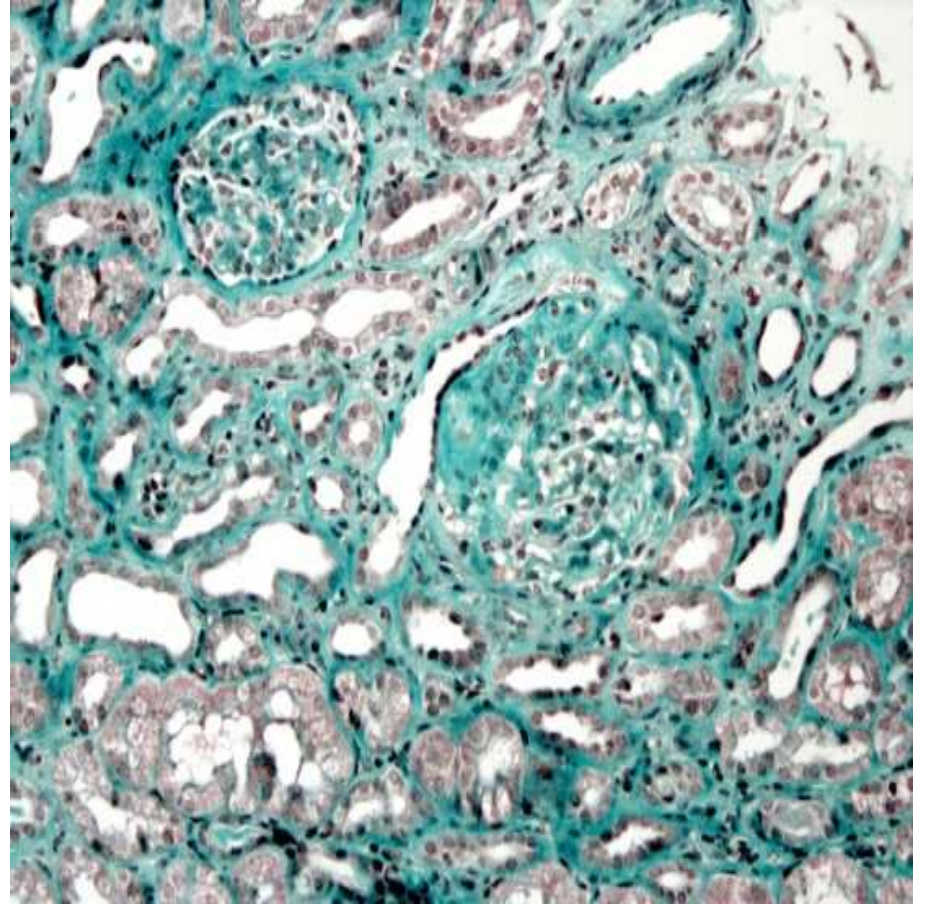
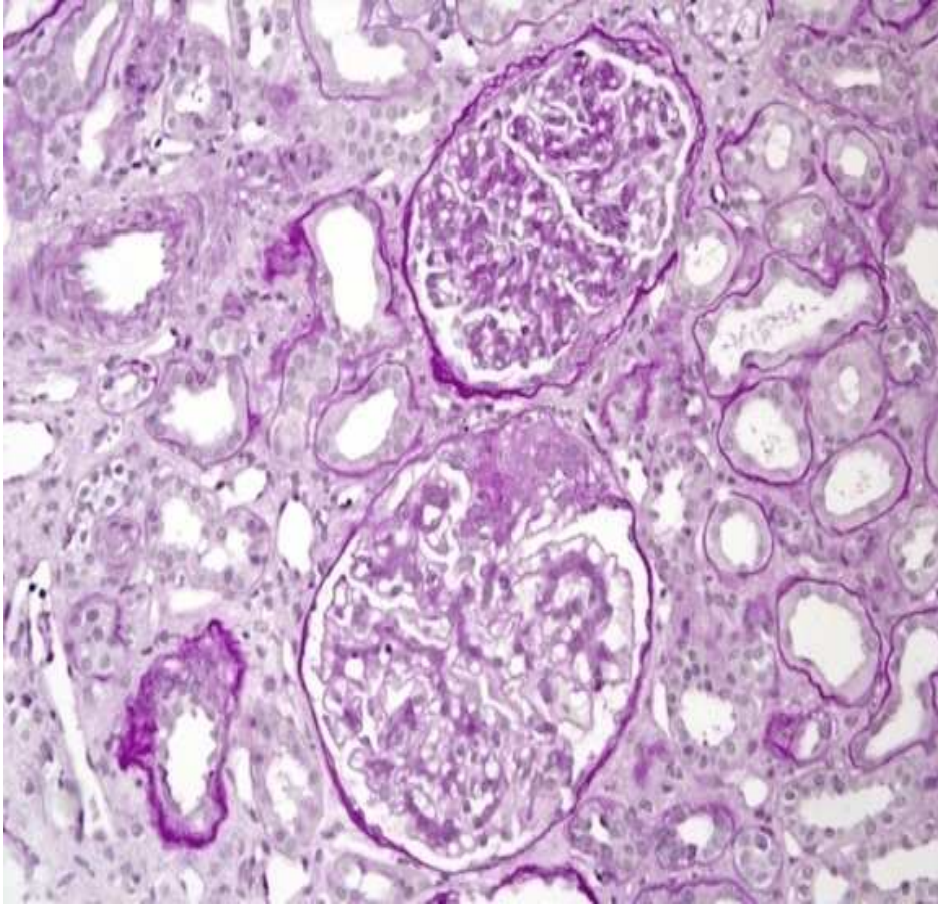
Anamnesi familiare: non consanguineità, non storia di proteinuria, ipertensione, malattie autoimmuni, nefropatie e CKD

Anamnesi fisiologica: ndp in particolare crescita regolare e vaccinazioni in regola

Anamnesi patologica : ndp in particolare non patologie associate in particolare malformative extrarenali, non allergie o altre manifestazioni compatibili con malattie autoimmuni, non assunzione di farmaci nefrotossici

Accertamenti eseguiti: Complemeto nella norma, Autoanticorpi negativi, viremie negative (CMV, ParvoB19, EBV, HIV, HBV e HCV) e sierologie negative per virus, Mycoplasma pneumoniae, Treponema Pallidum, Salmonella, QuantiferonTB neg

**4 settimane prednisone 6 mg/m²/die per os
+3 boli ev metilprednisolone 500-1000 mg/1.73 m²**



Analisi genetiche negative

TERAPIE EFFETTUATE

- Inibitori Calcineurina (CsA e TAC) per 2 anni: nessuna risposta
- Rituximab (2 dosi) dopo 3 anni dall'esordio : nessuna risposta
- ACE-i, ARB, statina

DECORSO

- Funzionalità renale normale fino a Settembre 2011
- Progressivo peggioramento nel biennio 2012-2013, con raggiungimento di CKD grado V a ottobre 2013 (*clearance* della creatinina 14 mL/min/1.73)

Terapia: Induzione con anti CD25 e boli di steroide
Mantenimento steroide CsA e MMF
Profilassi anti CMV (R-D+)

Monitoraggio: Profilo biochimico comprensivo Albuminemia
dieX2 settimane
3 volte/sett X1 mese
2 volta /sett X1 mese
1 volta /sett x 1mese
Dosaggio CsA (mantenimento C2 a livelli di norma)
Es urine +Prot.U/CrU e se + Proteinuria/ 24 ore

In III giornata Creat.PI 55 $\mu\text{mol/L}$ (GFR 124 ml/min/1.73m²); PrU/CrU= 0.3 mg/mg

In VII giornata **PrU/CrU 1.5 mg/mg**

In IX giornata **PrU/CrU 12 mg/mg; Prot.U/24 ore 3.2 gr; Albuminemia 3.1 gr/L**

R0 Rituximab 375 mg/m²

R2 Plasmaferesi (*ASFA-J Clin Apher 2013*)
1-1.5 TPV con Albumina 5%
X3-5 gg e poi 3/sett X1 settimana

R15 Rituximab 375 mg/m²

Mantenimento Steroide, CsA e MMF

Profilassi Valgancyclovir + Ig ev post-plasmaferesi



**27 Trapianti pz con SRNS (età esordio > 6 mesi)
2005-2017**

15 podocitopatie genetica (57%)
(età esordio 4 m.-13 a.)

12 SNSR idiopatica (43%)
(età esordio 5m.-12 a.)

1 recurrence
(varianti het
NPHS2/PCLE1?)

14 no recurrence
(8 WT1, 1 NPHS1,
1 NPHS2,
1NPHS2/PCLE1

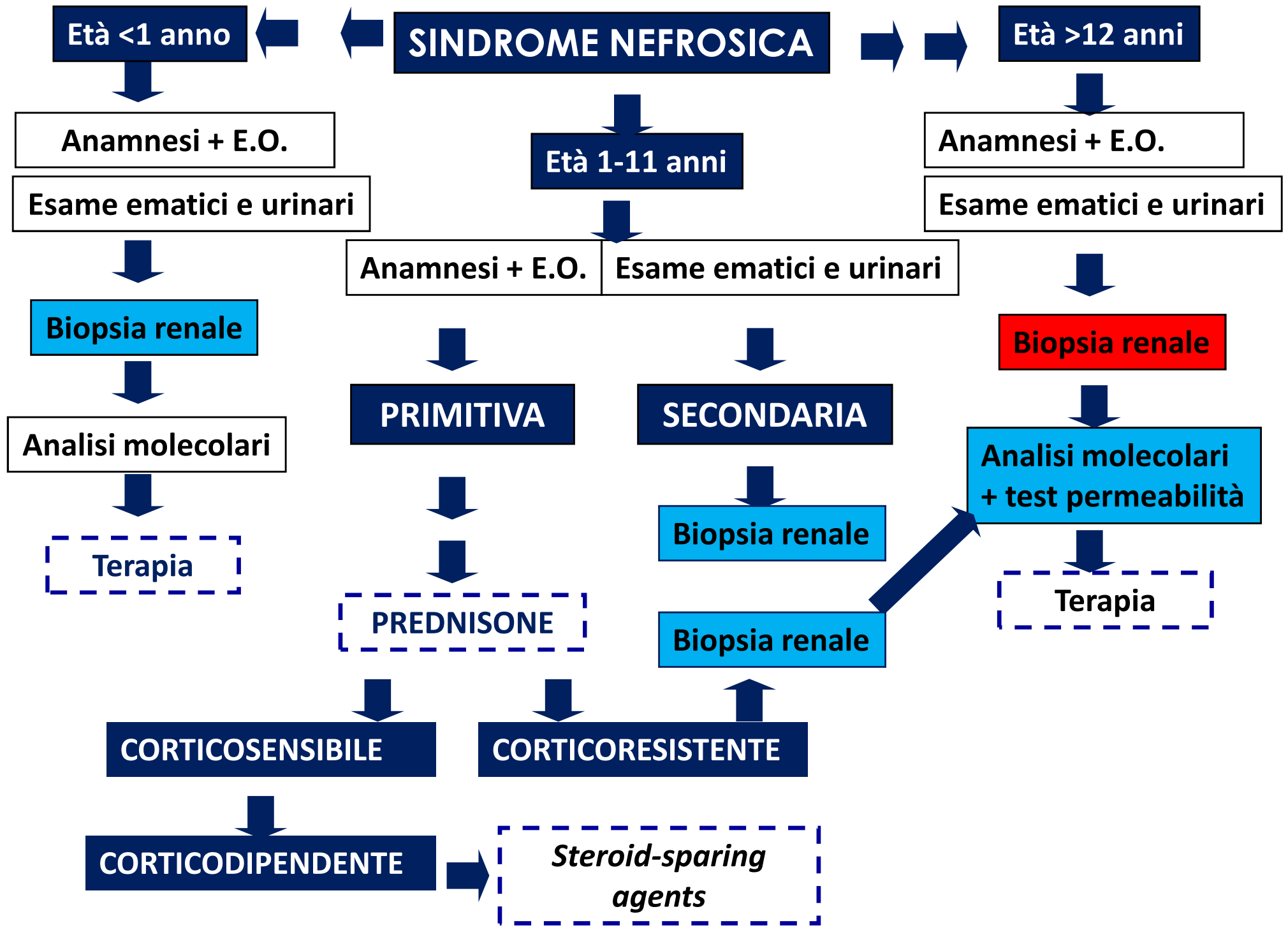
6 recurrence
(50%)

6 no recurrence
(50%)

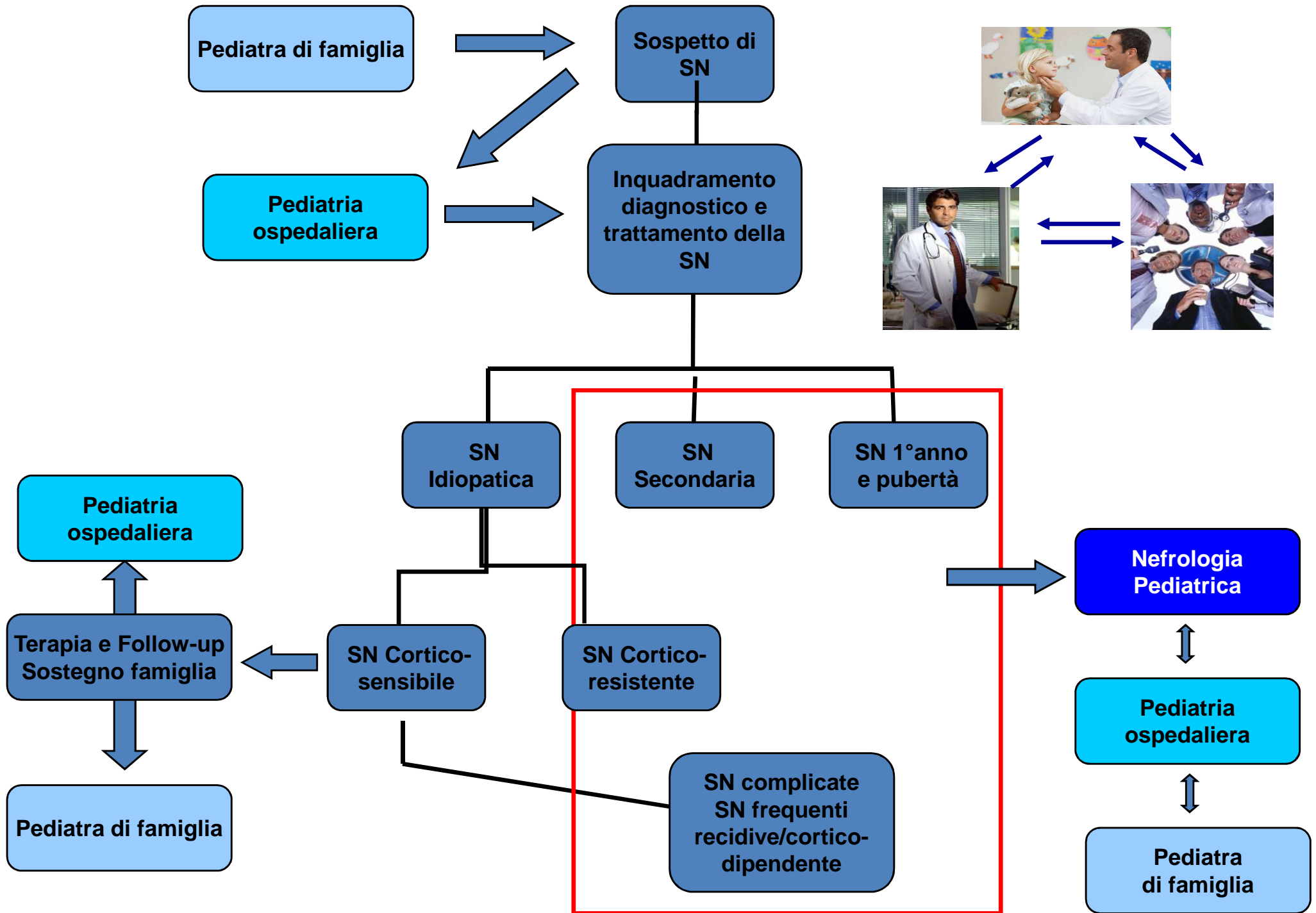
Responder 3
Partial responder 1
No Responder 2



Il percorso diagnostico e terapeutico SN



Il percorso diagnostico e terapeutico SN





nefrologia.pediatria@aopd.veneto.it tel 049 8213596-89-37 luisa.murer@aopd.veneto.it