

SOCIETÀ ITALIANA
DI NEFROLOGIA
PEDIATRICA

DEFINIZIONE DELLA SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA

Luisa Murer

UOSD 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



2011-02

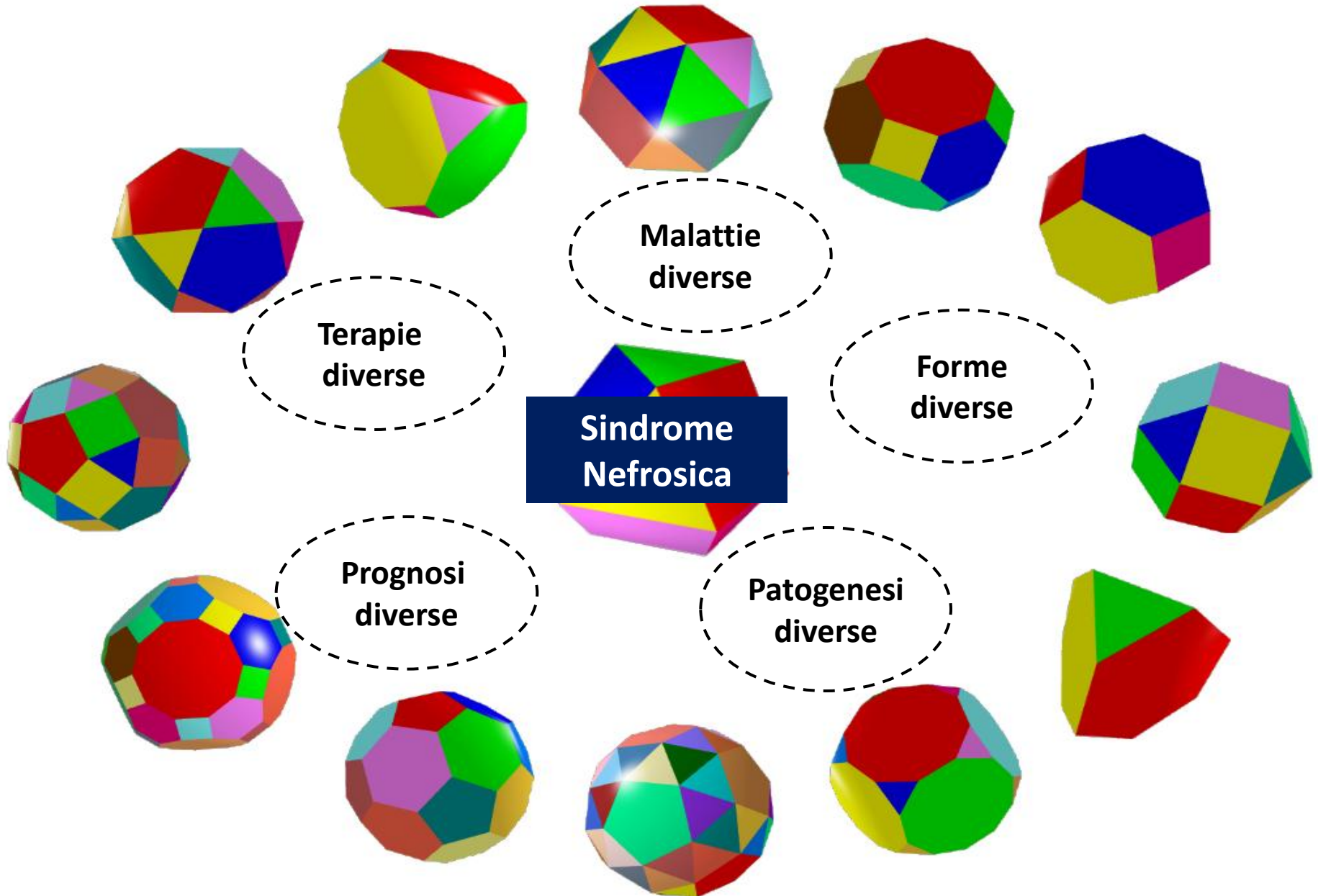
23054941

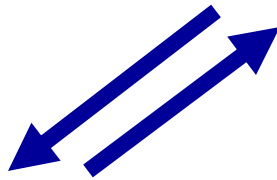
LOT

Specific Gravity Densidad Densidade 60 sec/seg.	1.000	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030
pH 60 sec/seg.	5.0	6.0	6.5	7.0	8.0	9.0	
Leukocytes Leucocitos 60–120 sec/seg.	neg.	ca. 15	ca. 75	ca. 125	ca. 500	Leuk/μL	
Blood/Hemoglobin/ Sang(re)(ue)/Hemoglobina 60 sec/seg.	neg.	ca. 5-10	ca. 10	ca. 25	ca. 25	ca. 50	ca. 50
Nitrite/Nitrito/Nitritos 60 sec/seg.	neg.	+	++				ca. 250 Ery/μL
Ketones/ C.Cetónicos 60 sec/seg.	neg.	5 (0.5)	5 (1.5)	50 (5)	150 (15)	mg/dL (mmol/L)	
Bilirubin/Bilirrubina/ 60 sec/seg.	neg.	+	++	+++			
Urobilinogen(o)/ Urobilinogênio 60 sec/seg.	normal	1 (17)	2 (34)	8 (140)	12 (200)	mg/dL (μmol/L)	
Protein/Proteínas/ Proteínas 60 sec/seg.	neg.	15 (0.15)	30 (0.3)	100 (1)	300 (3)	1000 (10)	mg/dL (g/L)
Glucose/Glucosa/ Glucose 60 sec/seg.	normal	100 (5.5)	300 (17)	1000 (55)			

- **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*
- *Piurrosi e \downarrow Partial thromboplastin time (PTT)*

SINDROME NEFROSICA: poliedricità

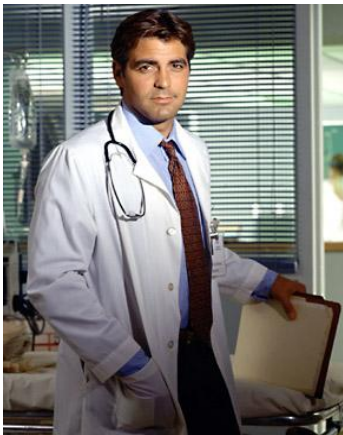




Iter di inquadramento e trattamento delle manifestazioni cliniche della sindrome nefrosica

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

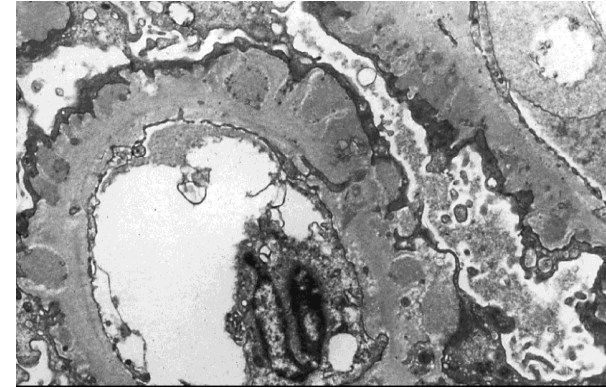
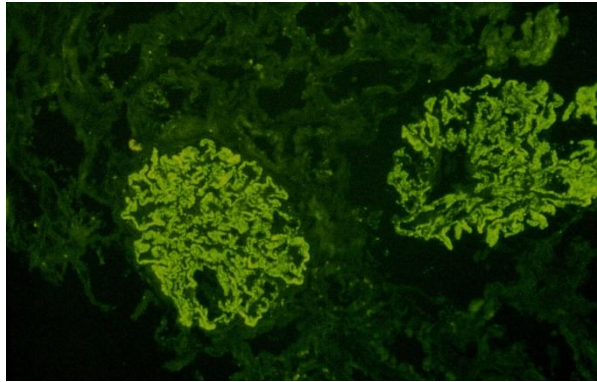
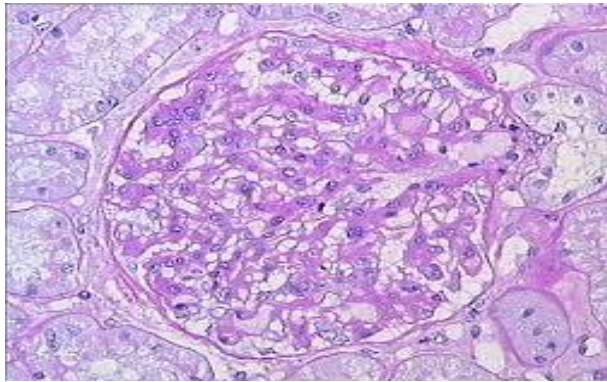
Esami ematochimici ed urinari di base

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

Esami per Autoimmunità (Complementemia, autoanticorpi e crioglobuline)

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

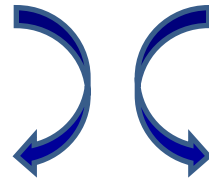
La biopsia renale è fondamentale per l'inquadramento diagnostico di una SN secondaria!



TERAPIA

SINDROME NEFROSICA: inquadramento diagnostico

PRIMITIVA



SECONDARIA

1-11 anni

90-95%

> 12<25 anni

70%

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

Registro Veneto Sindrome Nefrosica Pediatrica

Bur n. 51 del 23/06/2009



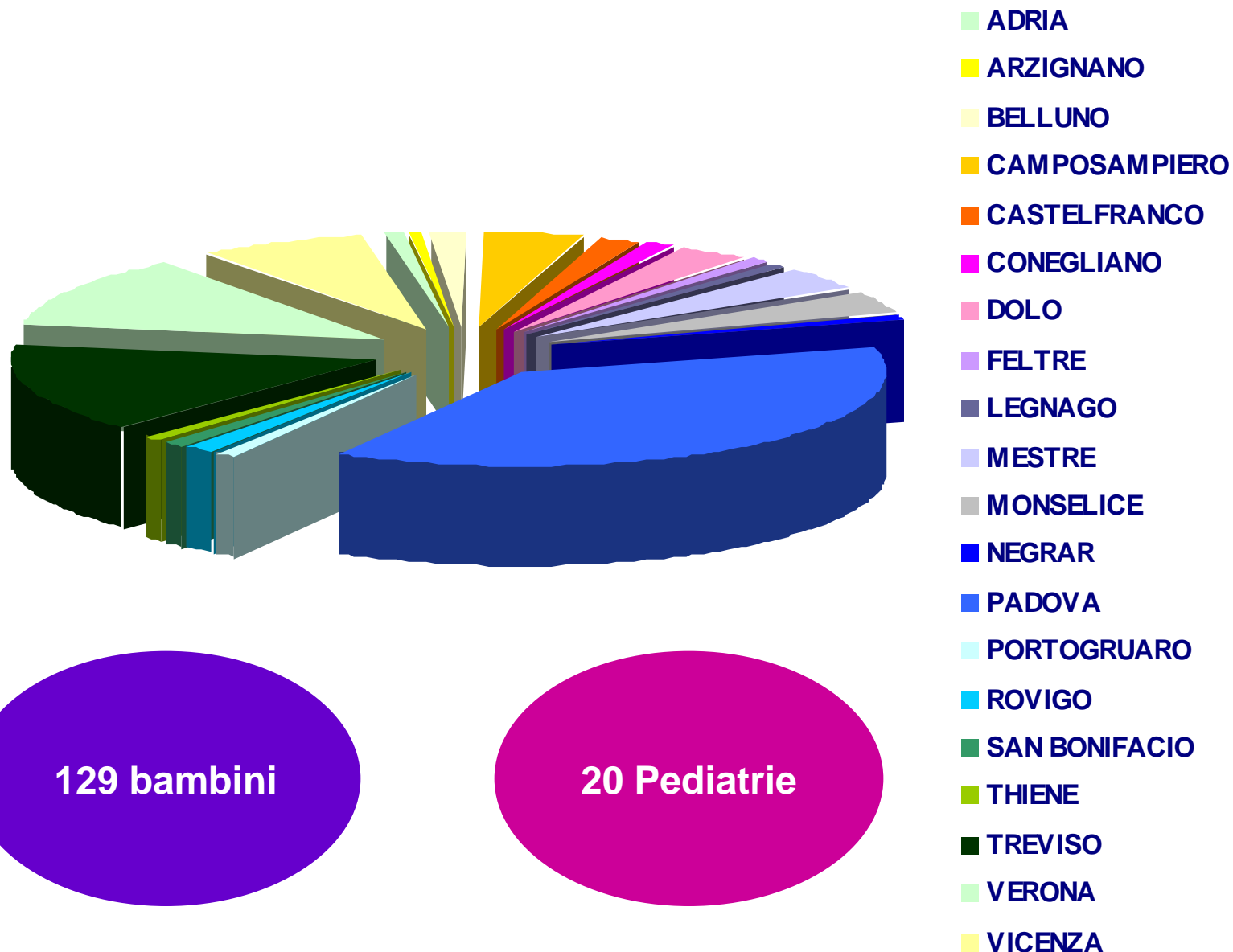
REGIONE VENETO

Sanità e igiene pubblica

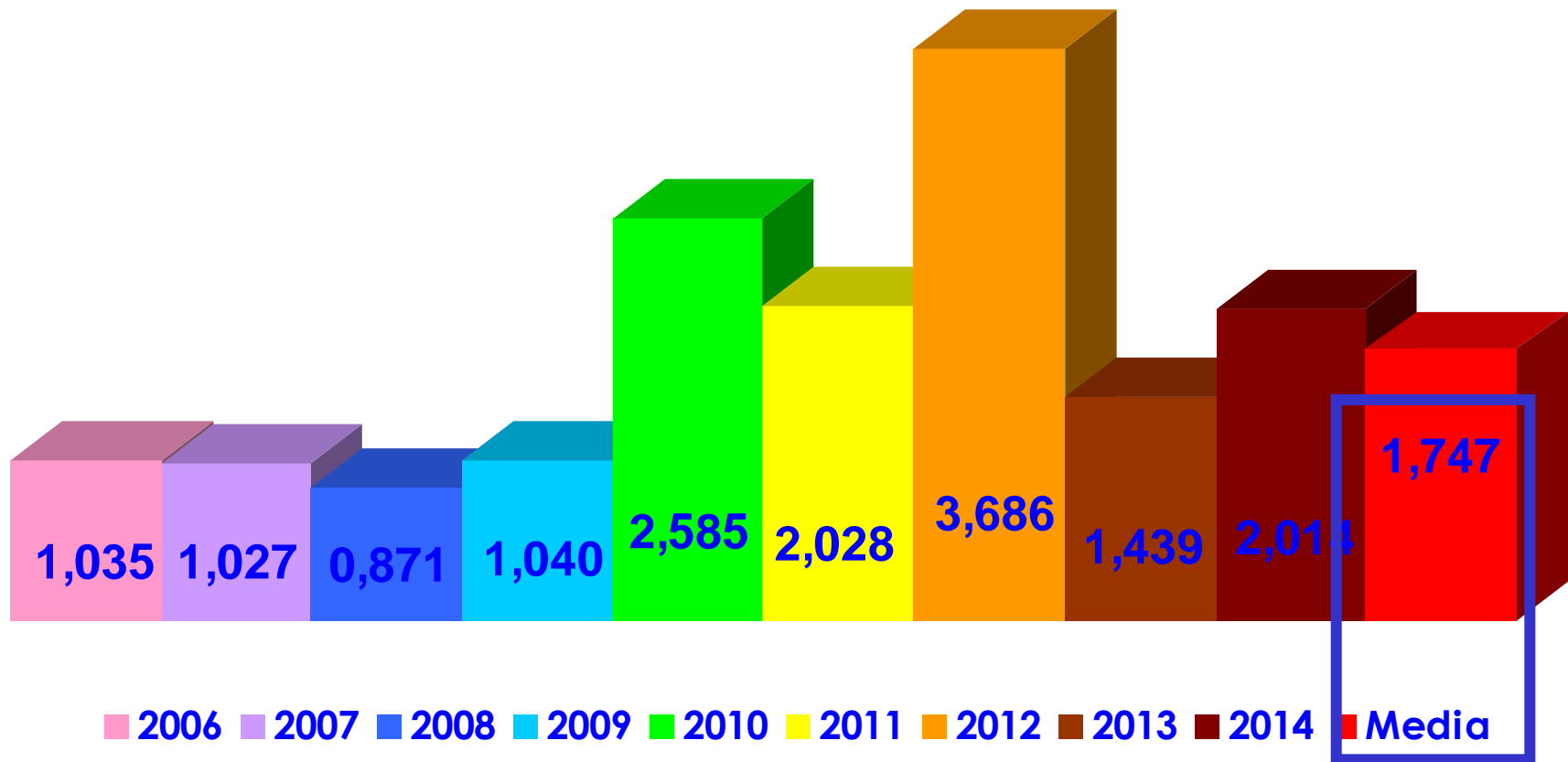
Deliberazioni della Giunta Regionale N. 1873 del 08 giugno 2009

“(...) approvare l'implementazione di una sezione del Registro Regionale Dialisi e Trapianto dedicata alla sindrome nefrosica in età pediatrica, affidandone la realizzazione all'attuale Direttore del Registro d'intesa con l'Unità di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto dei Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova (...)”

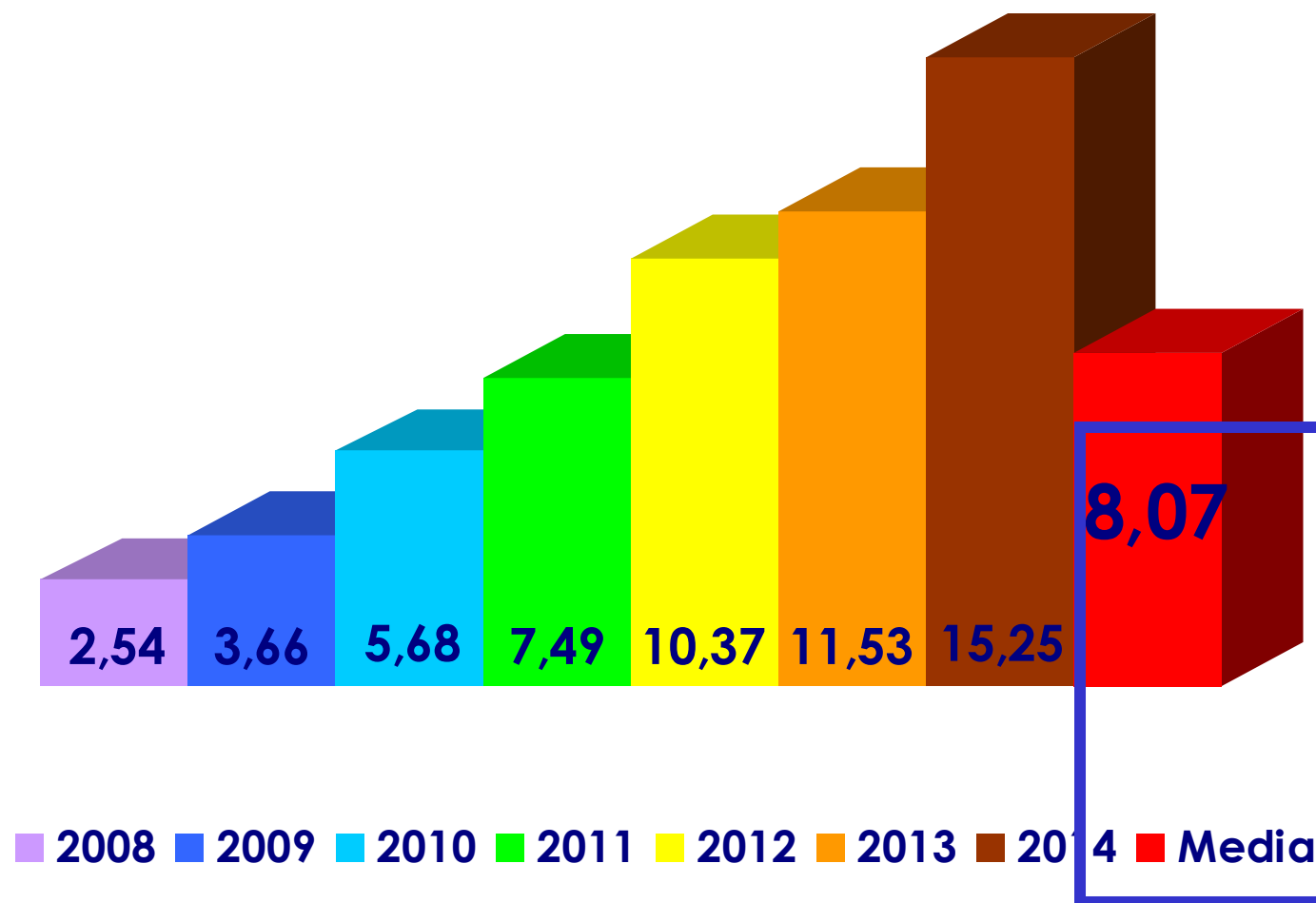
Registro Veneto Sindrome Nefrosica Pediatrica



Incidenza di SN in Veneto

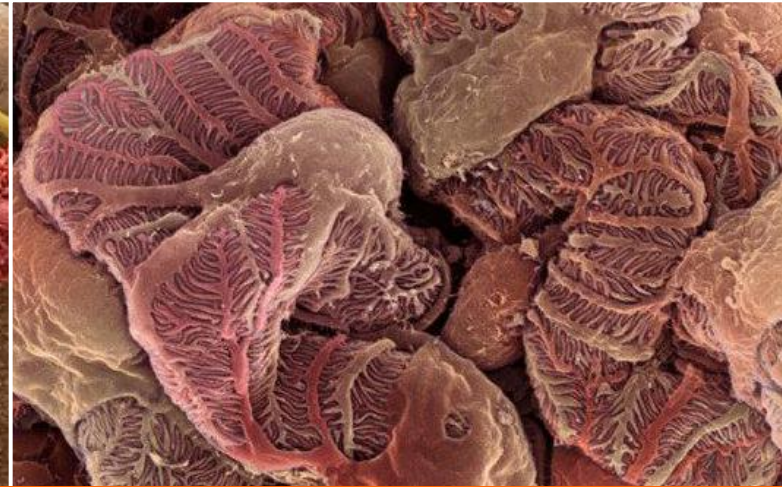
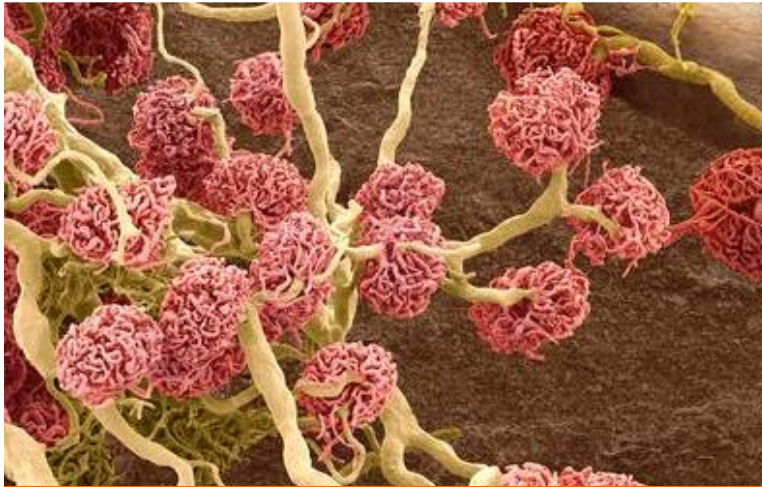


Prevalenza di SN in Veneto



Caratteristiche dei pazienti

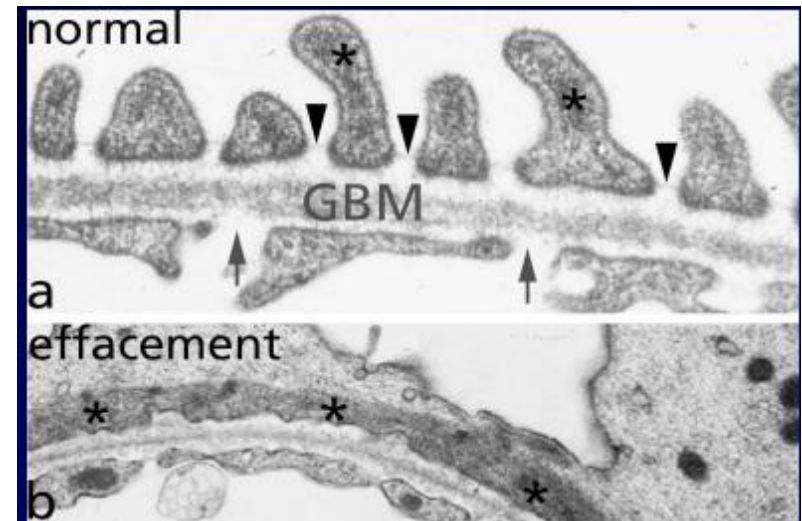
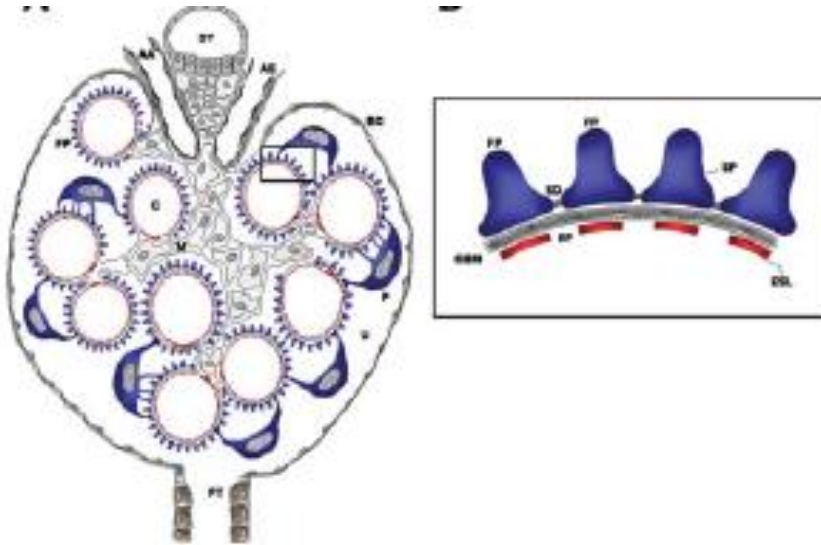
Maschi	60%
Italiani	60%
Caucasici	75%
Età media (esordio)	4.5 anni (10 gg-15 aa)
Familiarità	5%
Tempo esordio-1° osservazione	2 gg (0-23)
Aumento ponderale	2 kg (0-8)
Ipertensione	18% (dei rilevati)
Proteinuria (media)	225 mg/kg/die 4.1 g/die (2.5-15)
Ematuria	30%



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



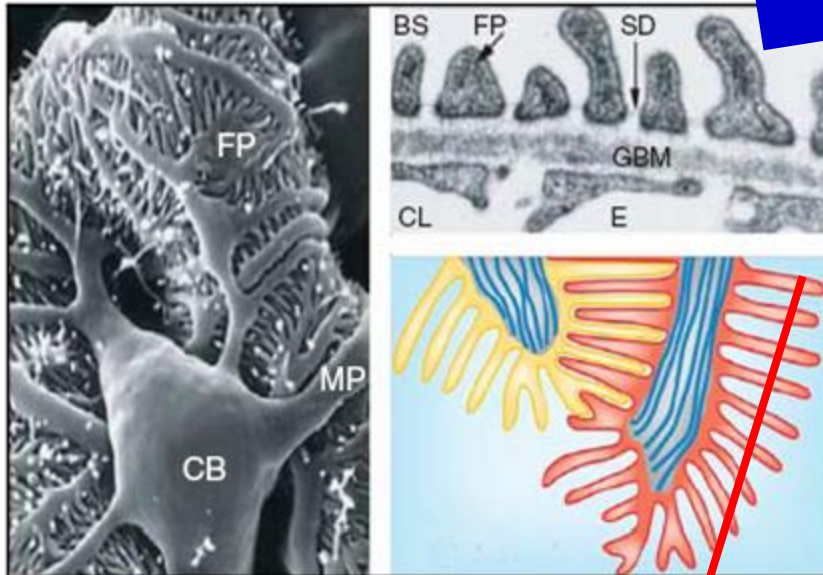
Barriera di filtrazione glomerulare



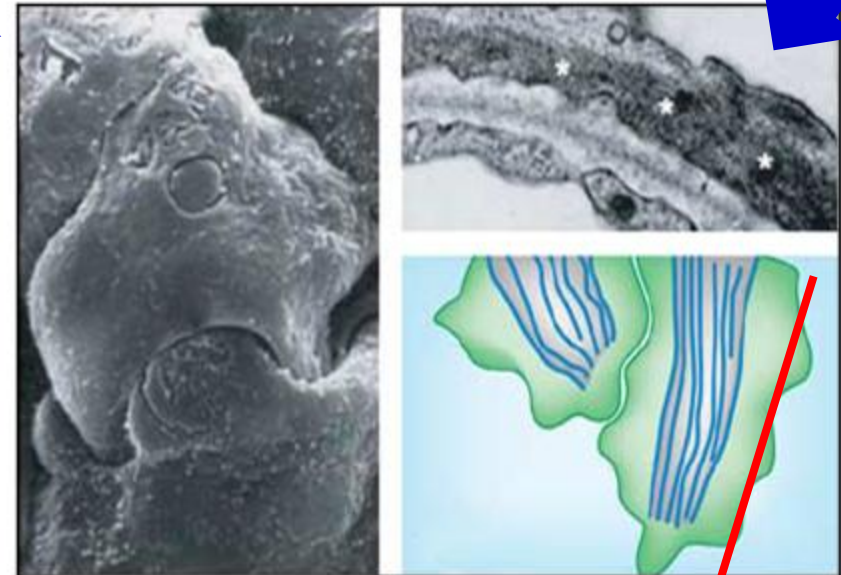
Nelle sindromi nefrosiche il denominatore comune è la fusione dei pedicelli podocitari. La perdita della normale architettura determina una riorganizzazione del citoscheletro podocitario, con condensamento dei filamenti di actina nella porzione di citoplasma adiacente la GBM, ridistribuzione dei componenti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

Fusione dei pedicelli

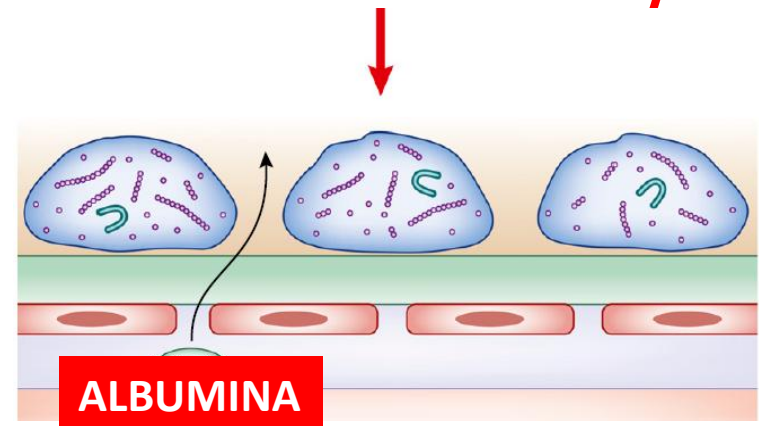
Normale



Sindrome nefrosica



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



An aerial photograph of a beach. A wide, light-colored sandy strip runs vertically through the center of the frame. On both sides of this strip, the ocean is visible with waves breaking, creating white foam. The water has a greenish-blue hue. The overall scene is captured from a high angle, looking down at the coastline.

Classificazione della SN primitiva
RISPOSTA ALLO STEROIDE

“Alza il bastone, stendi la mano sul mare e dividilo”
Esodo, 14,15-18

SN PRIMITIVA: una definizione, diverse malattie

Risposta
a steroide



**SN PRIMITIVA
CORTICOSENSIBILE**

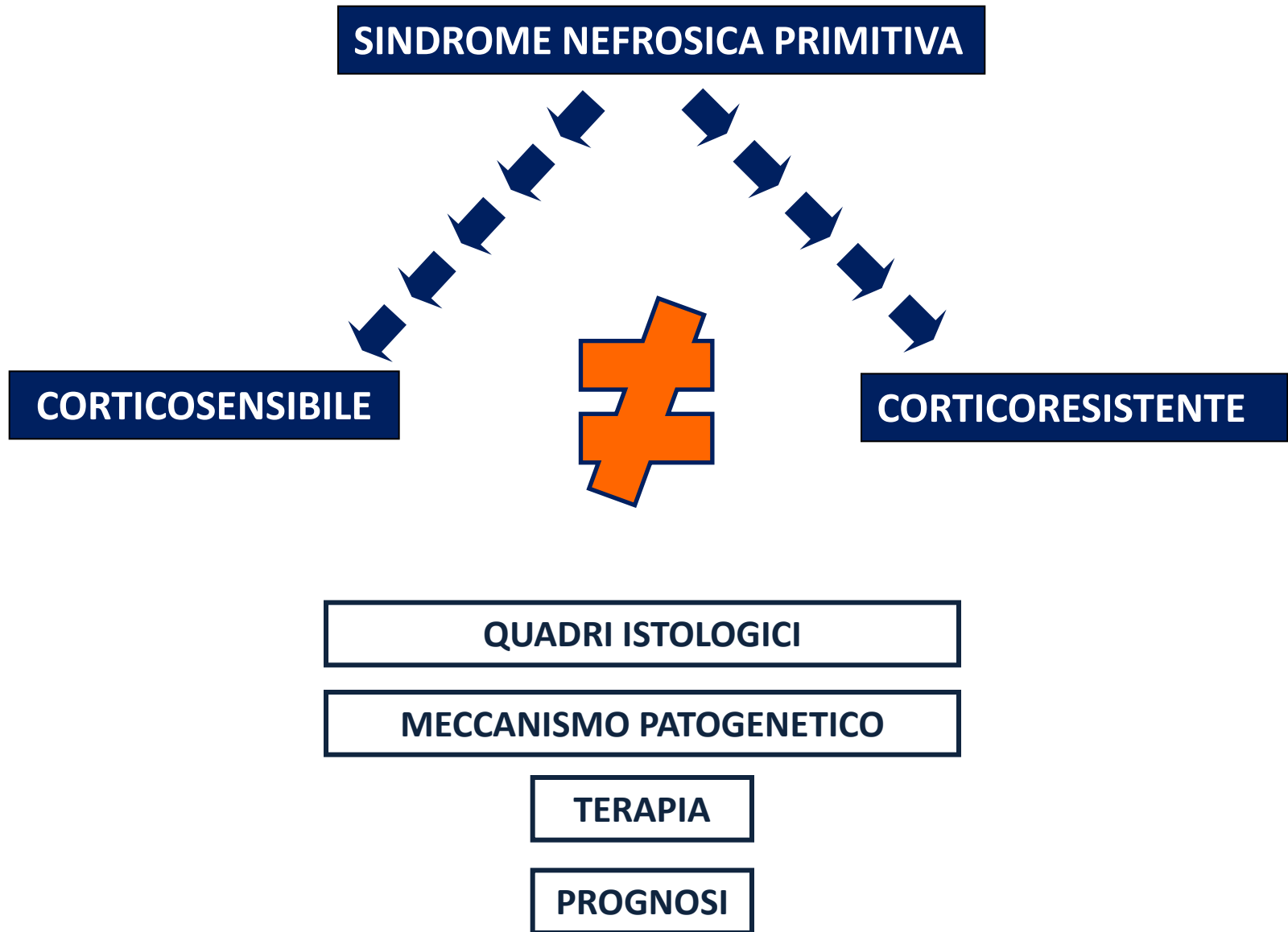
80-95%

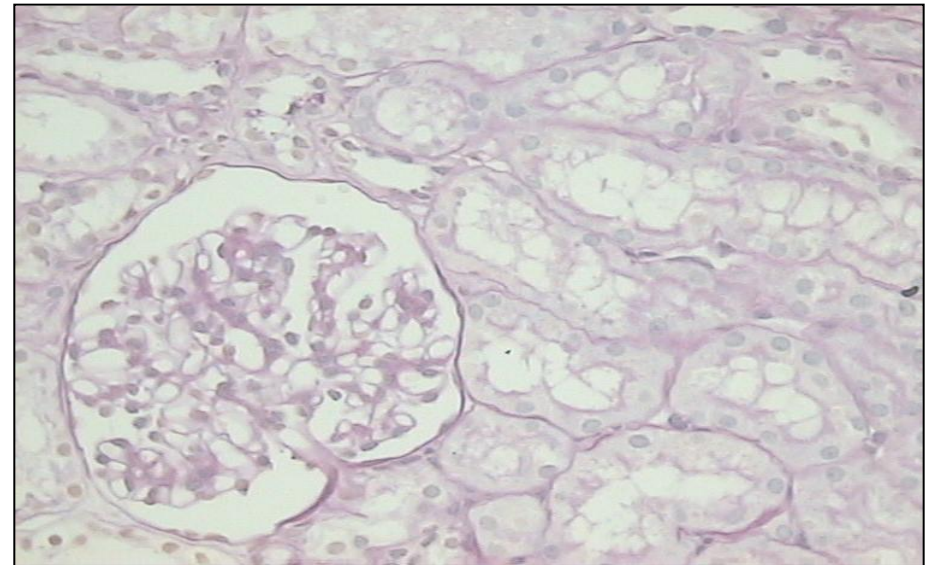
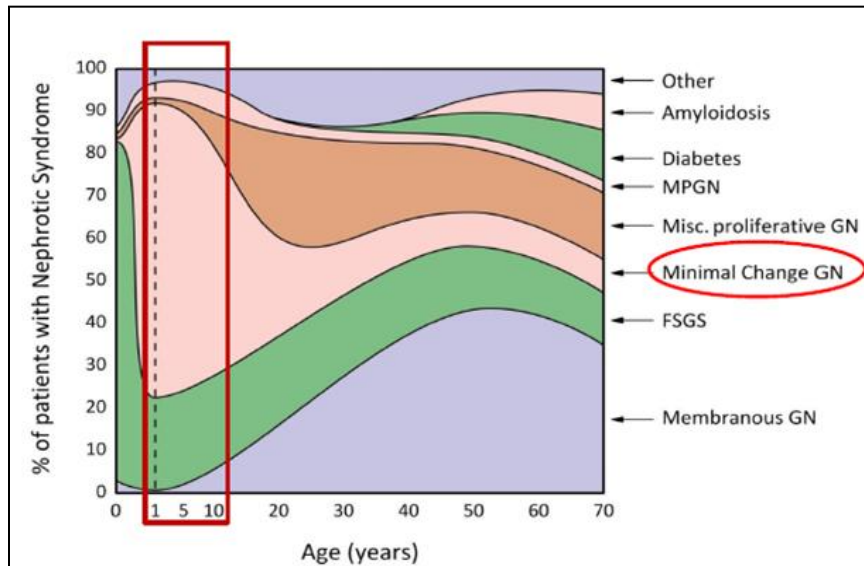
Non risposta
a steroide



**SN PRIMITIVA
CORTICORESISTENTE**

5-20%





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

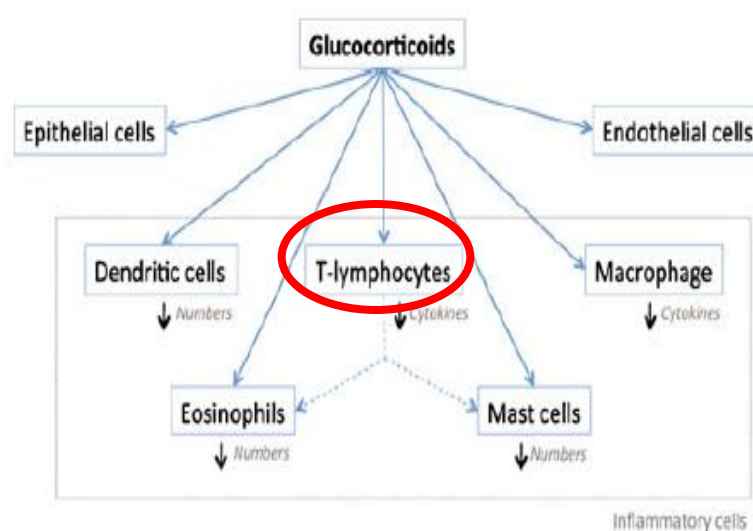
B cells and immunoglobulins

Immature immune cells

NF- κ B pathway

Viral infection

Podocyte dysfunction



Brenner BM, The Kidney 8th edition, 2008
 Elie V. Pediatr Nephrol. 2012
 Karp AL Pediatr Nephrol 2016

Minimal Change Disease

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

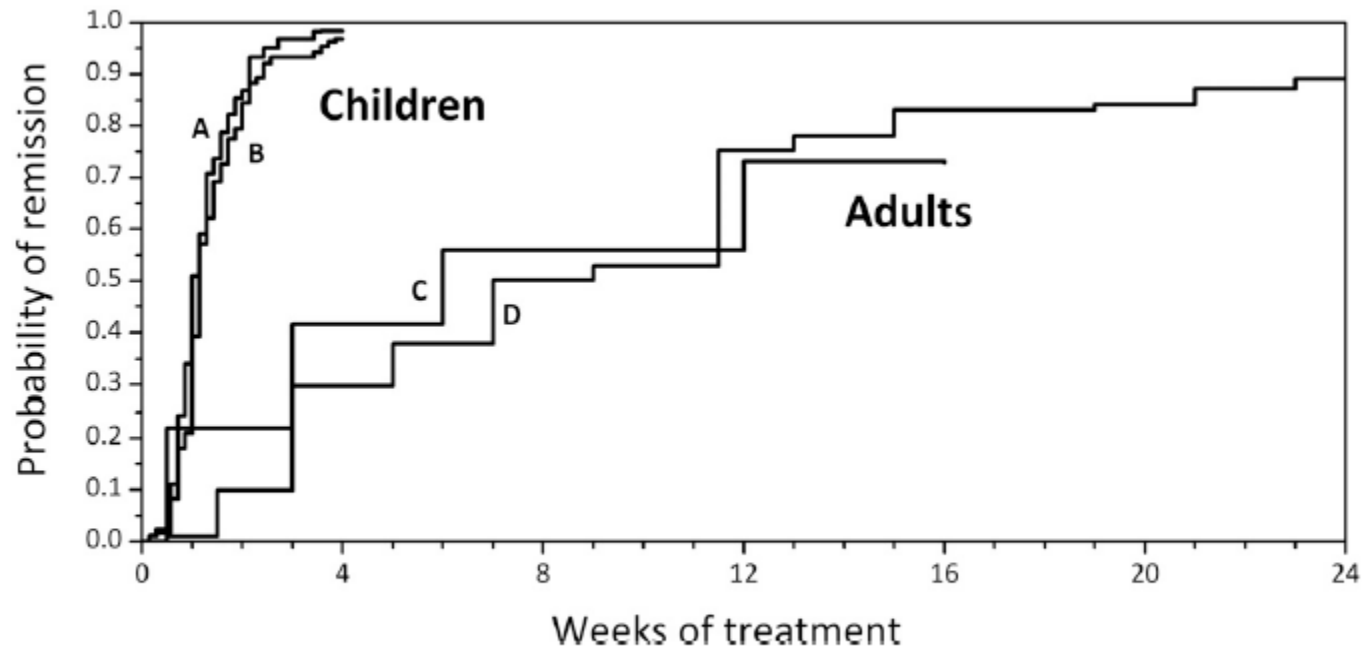


Figure 2. | Time-to-response to prednisone is much shorter in children than in adults with minimal change disease. Data are extrapolated from references Waldman et al. (12) and Vivarelli et al. (82) for children (A and B), from references (83) and Chen et al. (84) for adults (C and D).

Recidiva di Sindrome Nefrosica corticosensibile

ATTENZIONE!

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



Speriamo

...

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

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

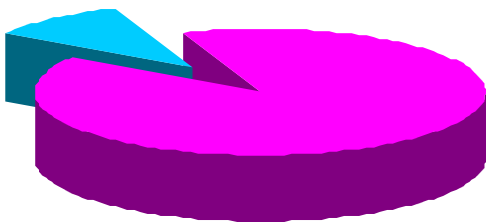
EDUCATIONAL REVIEW

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

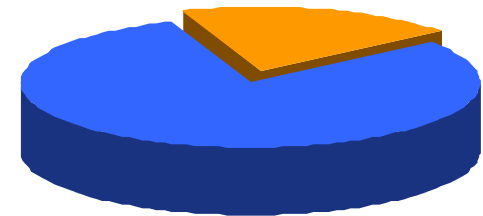
corticodipendente: 2 recidive in corso di scalo steroidi
o entro 15 gg dalla sospensione



90% >1 recidiva



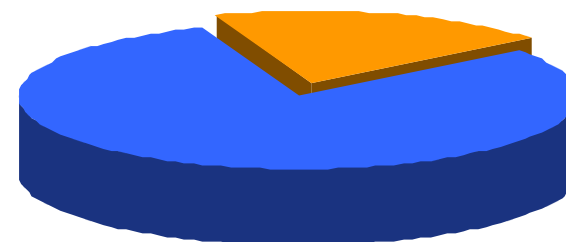
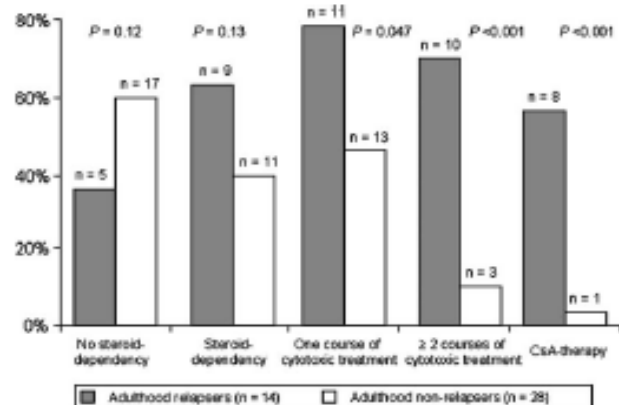
60-70% SNFR o SNSD



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. NEUHAUS, 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 I. 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*

**Risposta a
steroidi**

**SN PRIMITIVA
CORTICOSENSIBILE
80-90%**

RECIDIVE/DIPENDENZA

**Prognosi
favorevole**

No IRT

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 Fedè³, 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

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

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

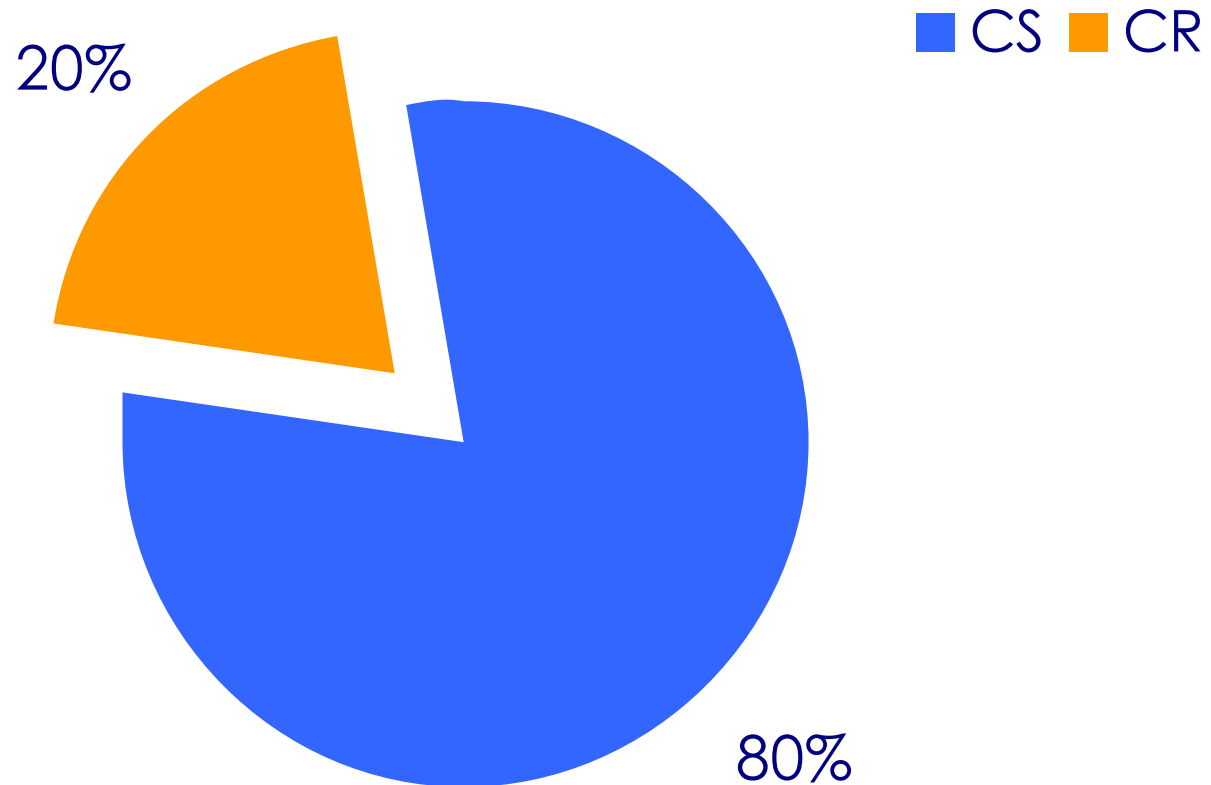
Prognosi
favorevole

No IRT

Non risposta
a steroide

SN PRIMITIVA
CORTICORESISTENTE
10-20%

Risposta agli steroidi



SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA CORTICORESISTENTE (SRNS)

- 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

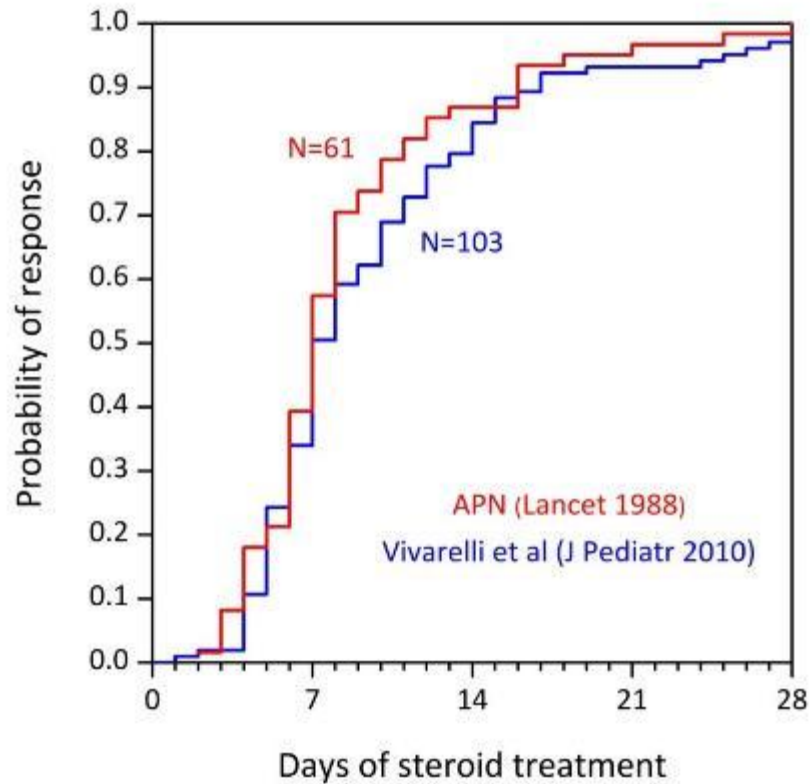


**Mancata remissione dopo 4 settimane
prednisone 60 mg/mq/die per os +
3 boli metilprednisolone 500 mg/ mq ev**

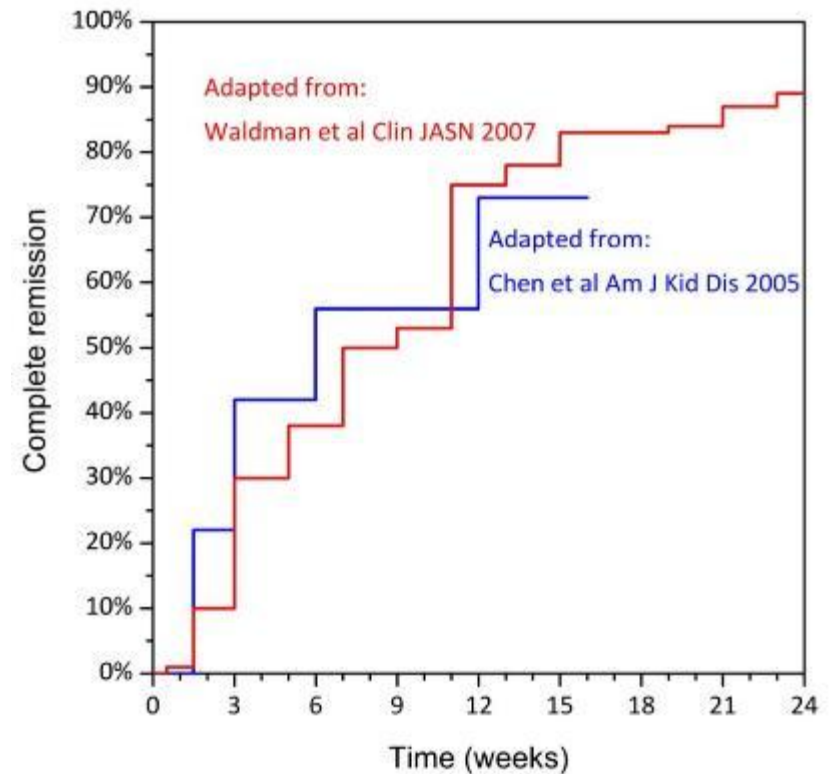
- 90-95% dei corticosensibili in remissione entro 4 settimane
- Restante 5-10% in remissione dopo altre 2 settimane di steroide os “late responder”

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 per 1.73 m ²)	Response to IIT		ESRD at Last Observation (%)	Post-Tx Recurrence N/N _{Tx} (%)
						Partial Remission N/N _{Indo} (%)	Complete Remission N/N _{Indo} (%)		
<3 mo	98 (6.3)	92.7	10.2	1.7 (0.9)	62 (41–80)	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 (50.9)	93.3	14.3	2.0 (0.9)	105 (78–147)	97/505 (19.2)	231/505 (45.7)	21.5	16/86 (18.6)
6–11 yr	350 (22.7)	88.1	16.6	2.6 (1.0)	105 (76–145)	49/208 (23.6)	73/208 (35.1)	27.2	11/36 (30.6)
≥12 yr	204 (13.2)	89.8	27.9	2.6 (1.0)	93 (64–129)	29/128 (22.7)	42/128 (32.8)	28.6	3/26 (11.5)

**No recidiva
rene Trapiantato
40-60%**

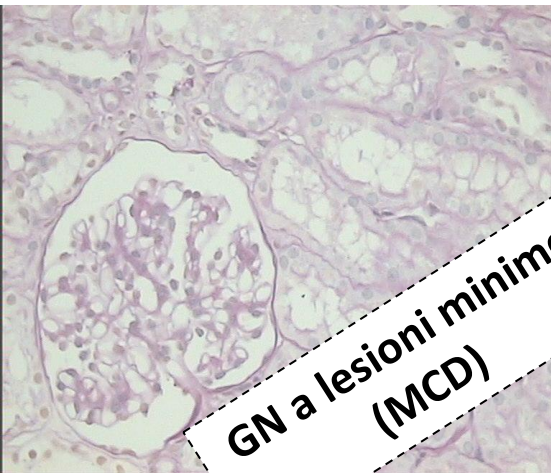
**Recidiva su
trapianto 40-60%**

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

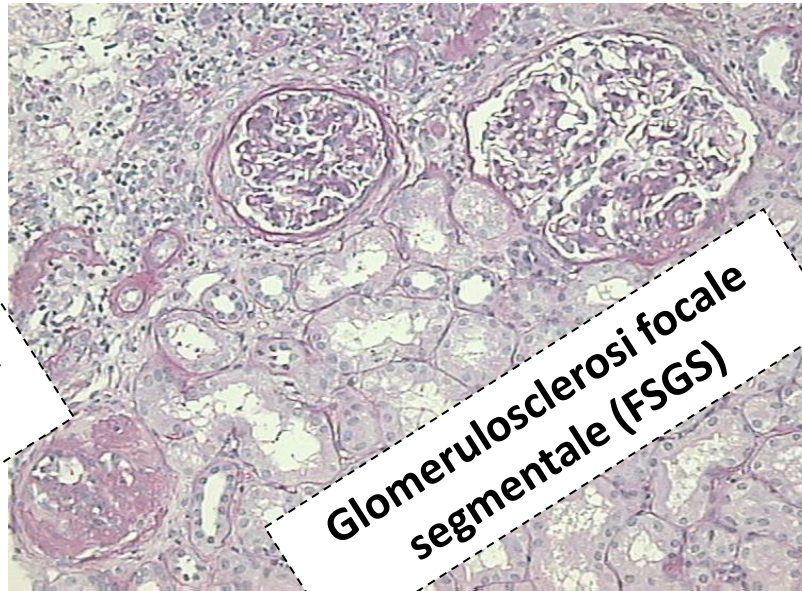
Agnes Tautmann, Monica Bodria, Faith Ozaltin, Alaleh Gheisari, Anette Melk, Maria Azocar, Ali Anarat, Salim Galiskan, Francesco Emma, Jutta Gellermann, Jun Oh, Esra Baskin, Joanna Kisielek, Giuseppe Remuzzi, Ozlem Erdogan, Sema Akman, Jiri Dusek, Tiranin Davila, Ozan Ozkaya, Fotios Papachristou, Agnieszka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

SINDROME NEFROSICA CORTICORESISTENTE

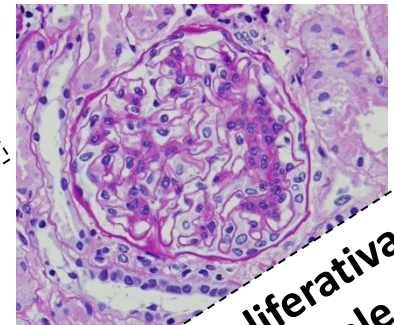
La SN corticoresistente è una malattia diversa dalla SN corticosensibile e richiede l'esecuzione di una biopsia renale per definire il quadro istologico



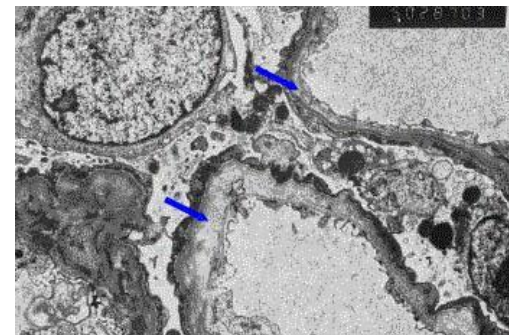
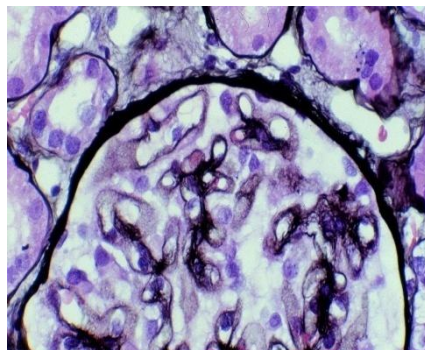
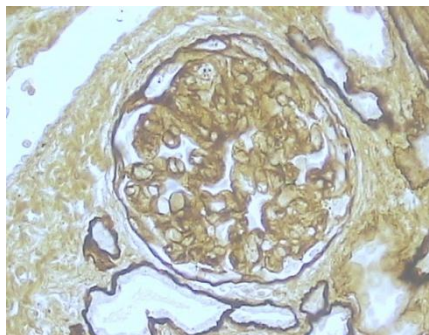
GN a lesioni minime
(MCD)



Glomerulosclerosi focale
segmentale (FSGS)



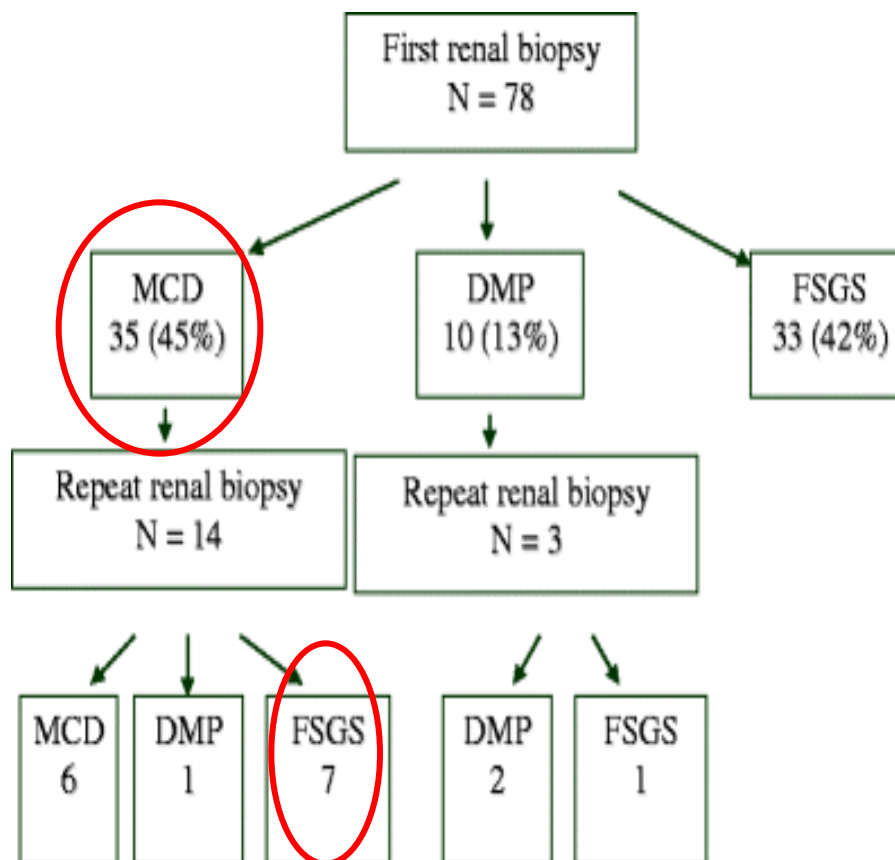
GN proliferativa
mesangiale



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 Cachat • Marie-Pierre Lavocat • Guyllène Bourdat-Michel •
François Nobili • Pierre Cochat



SINDROME NEFROSICA

PRIMITIVA

SECONDARIA

CORTICOSENSIBILE
(SSNS)

CORTICORESISTENTE
(SRNS)

**SRSN-PODOCITOPATIA
GENETICA**

Isolata

Sindromica

- Familiare (AD/AR)
- Sporadica

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

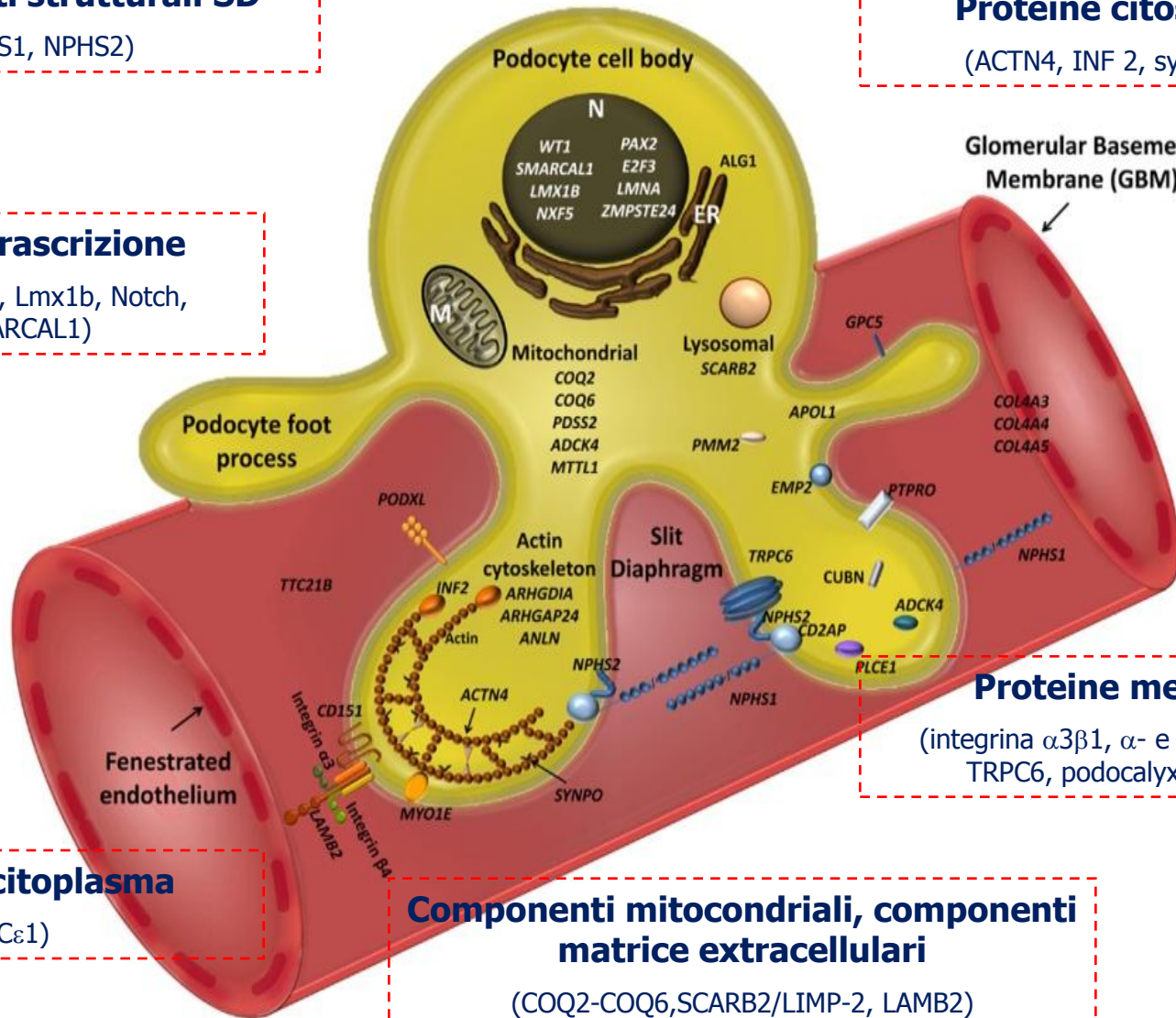
(NPHS1, NPHS2)

Fattori trascrizione

(WT1, PAX2, Lmx1b, Notch, SMARCAL1)

Proteine citoscheletro

(ACTN4, INF 2, synaptopodin)



Glomerular Basement Membrane (GBM)

Podocyte foot process

Fenestrated endothelium

Podocyte cell body

N
WT1
PAX2
SMARCAL1
LMX1B
NXF5

Mitochondrial
COQ2
COQ6
PDSS2
ADCK4
MTTL1

ER
ALG1

Lysosomal
SCARB2

PMM2

EMP2

APOL1

PTPRO

TRPC6

CUBN

ADCK4

PLCE1

NPHS1

NPHS2

CD2AP

ACTN4

INF2

ARHGAP24

ANLN

MYO1E

SYNPO

CD151

Integrin $\alpha3$

Integrin $\beta4$

LAMB2

COL4A3

COL4A4

COL4A5

NPHS1

NPHS2

CD2AP

PLCE1

ADCK4

CUBN

TRPC6

PTPRO

EMP2

APOL1

PMM2

SCARB2

COQ6

COQ2

MTTL1

ADCK4

PDSS2

ARHGAP24

ARHGAP24

INF2

TTC21B

PODXL

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

ACTN4

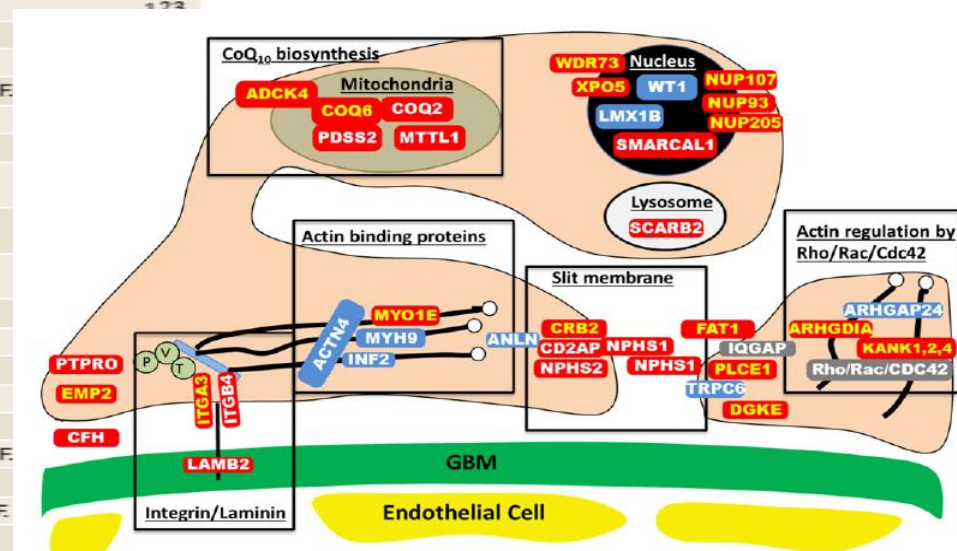
ACT

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	SMARCA1 (hHARP)	Rimodellamento cromatina (riparazione DNA)
Action myoclonus-renal failure syndrome (AMRF)	Epilessia mioclonica progressiva, proteinuria e insufficienza renale	AR	24q21.1	SCARB (LIMPII)	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
Miopatia, Encefalopatia, acidosi Lattica, Stroke (MELAS)	Miopatia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica, episodi di <i>stroke</i> , difetti tubulari, proteinuria	Mitocondriale		MTTL1 tRNA-LEU ^(UUR)	tRNA leucina
Epstein, Fechtner, Macrotrombocitopenia e sordità, May-Hegglin, Sebastian	Trombocitopenia con piastrine giganti ed inclusioni leucocitarie contenenti NMMHC-IIA, complicanze multiorgano Suscettibilità 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
ARHGDI4*	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 $\alpha 3$	
ITGB4*	Integrin $\beta 4$	
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 $\beta 2$	
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	58
PLCE1*	Phospholipase C epsilon 1	
PTPRO*	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase O	131
SCARB2*	Lysosome membrane protein 2	132
SMARCA1*	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 $\alpha 4$	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 group⁴.



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



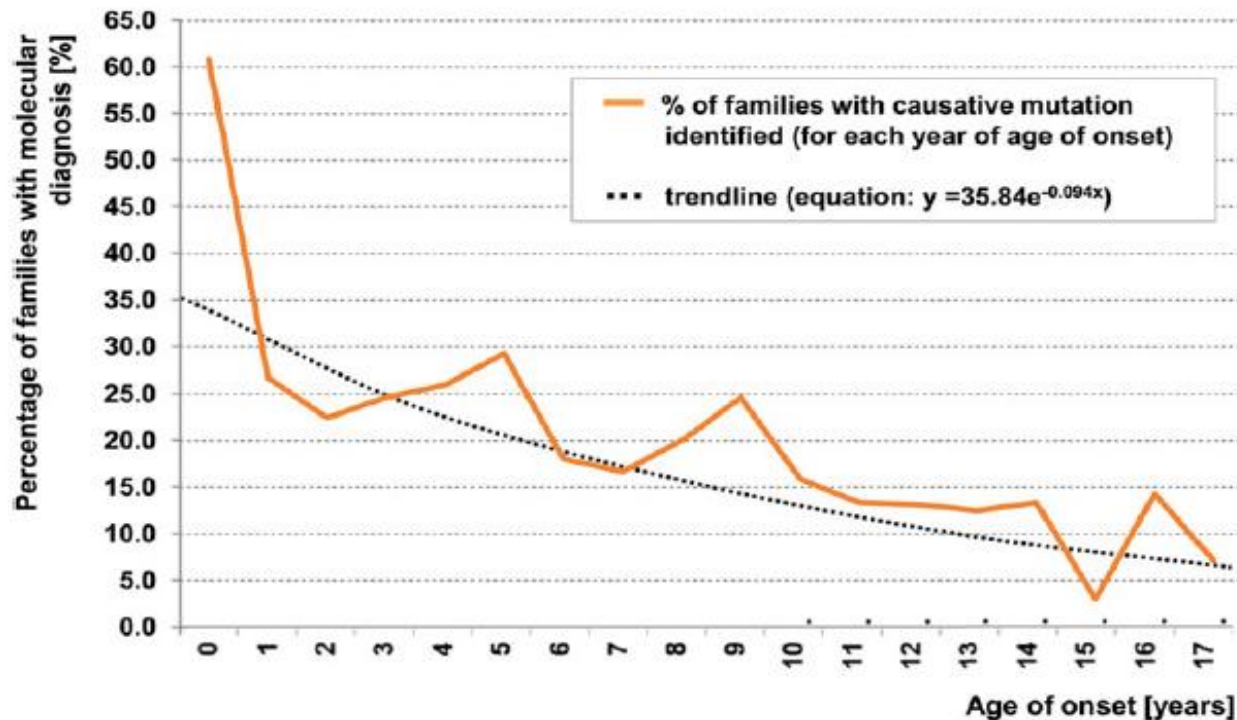
REVIEW

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

Francesca Becherucci¹ · Benedetta Mazzinghi¹ · Aldesia Provenzano² ·
Luca 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

J Am Soc Nephrol 24: 290-294, 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*†||

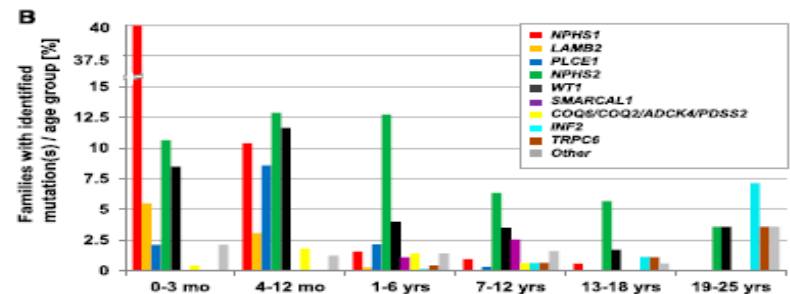
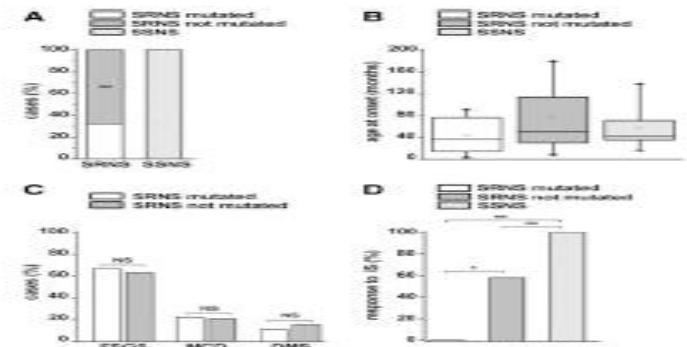
BASIC RESEARCH

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

Carolyn E. Sadowski,* Sijetlana 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*†||

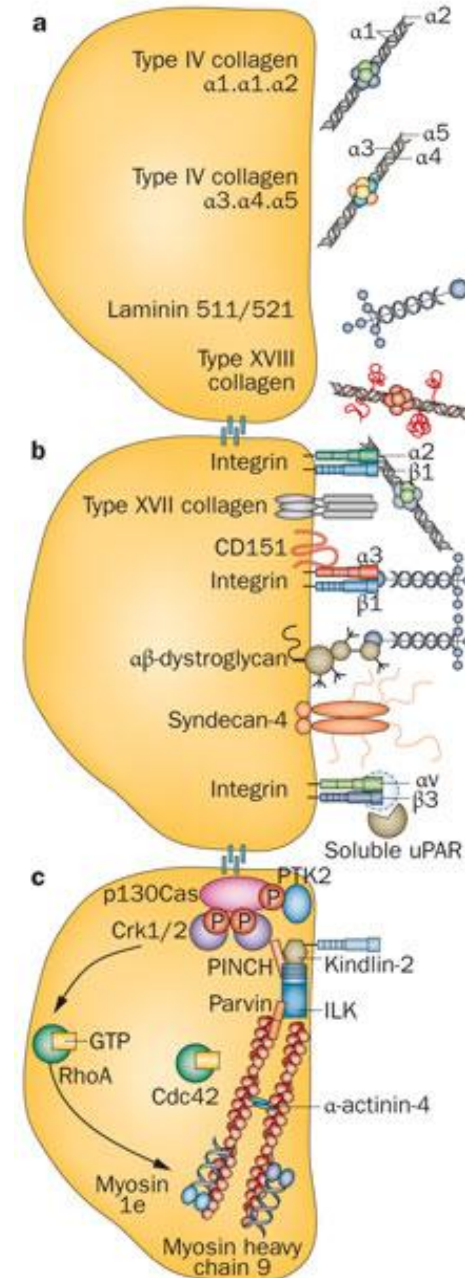
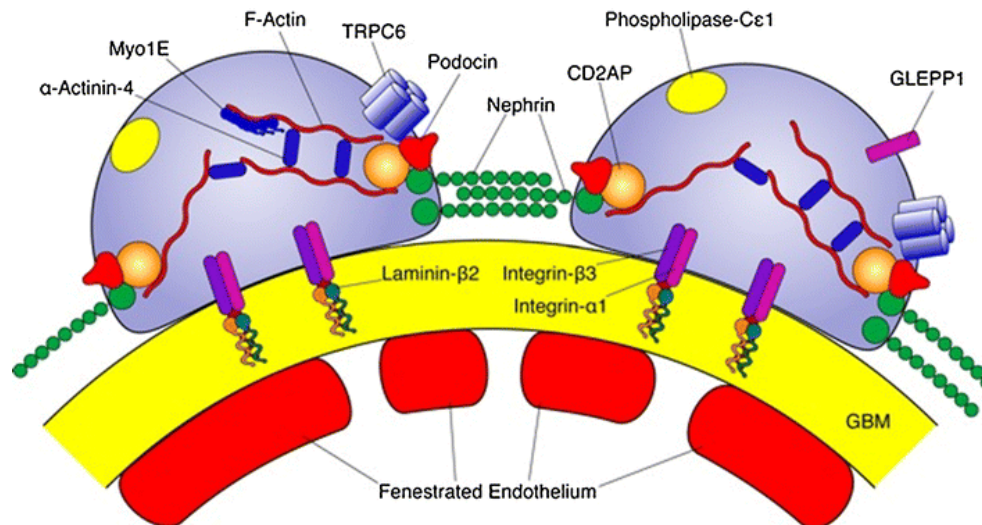


Esordio età <1 anno: 50-90% genetiche AR/AD (NPHS1 40%, NPHS2 10.6%, WT1 8.5%, LAMB2 5.5 e altri geni PCLE1, COQ2 e COQ6 4.7%) .

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

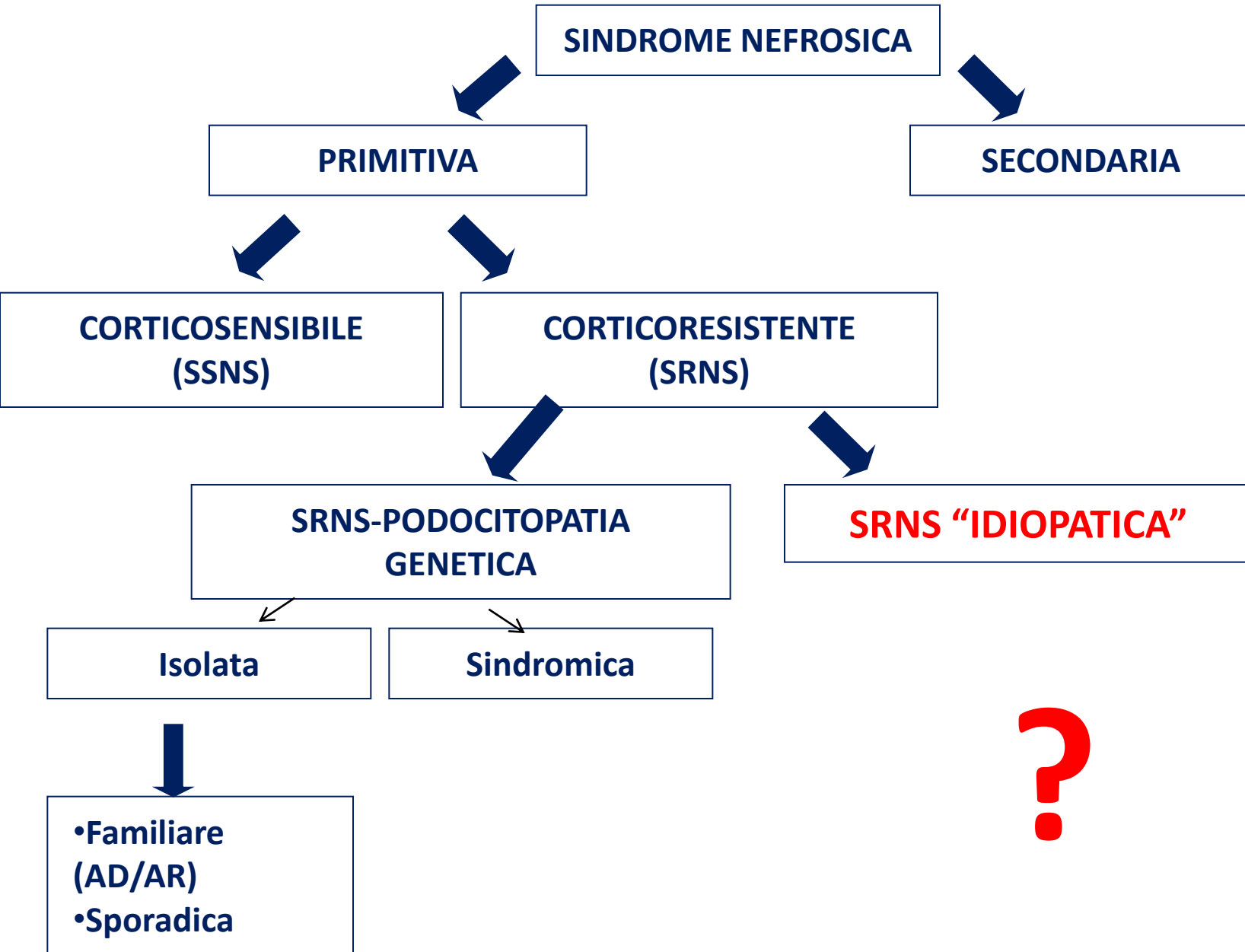
- mutazione dei geni codificanti per enzimi coinvolti nella biosintesi del Coenzyme Q10 (COQ2, COQ6, ACDK4) risposta parziale a trattamento con COQ10
- mutazione recessiva di PCLE1: solo alcuni casi responsivi a steroide e CsA
- mutazione CUBN: risposta parziale a vit B12
- mutazione ARHGDIA: risposta teorica all'eplorenone
- mutazione TRCP6 : potenziale risposta al trattamento con Tacrolimus

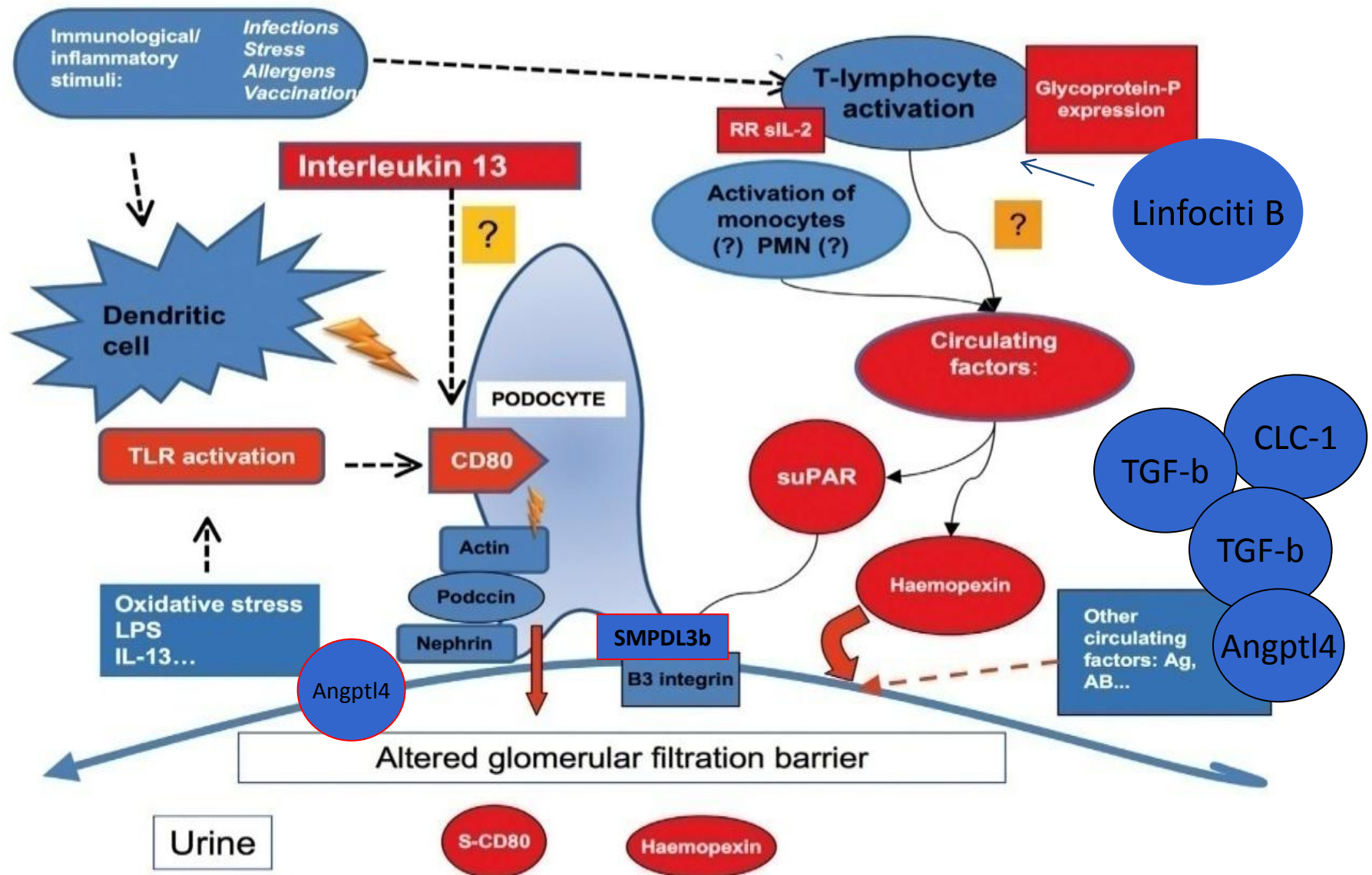
*Heeringa SF J Clin Invest 2011; Hinkes B Nat Genet 2006;
Gee HY J Clin Invest 2013; Schlondorff J Am J Physiol Cell Physiol 2009*

**Le SRNS genetiche
evolvono in ESRD**

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







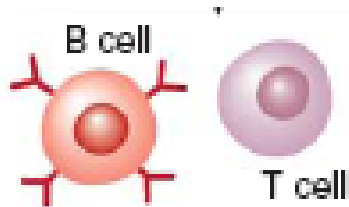
SNCR idiopatiche/IMMUNOMEDIATE

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 immunosoppressori
30-40% casi
ESRD**



Antihypertensive and antifibrotic drugs

ACE inhibitors
Spirolactone
Pioglitazone
Pirfenidone
Adalimumab

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

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

22 Trapianti pz con SRNS (età esordio > 6 mesi) 2005-2015

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

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

1 recurrence
(varianti het
NPHS2/PCLE1?)

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

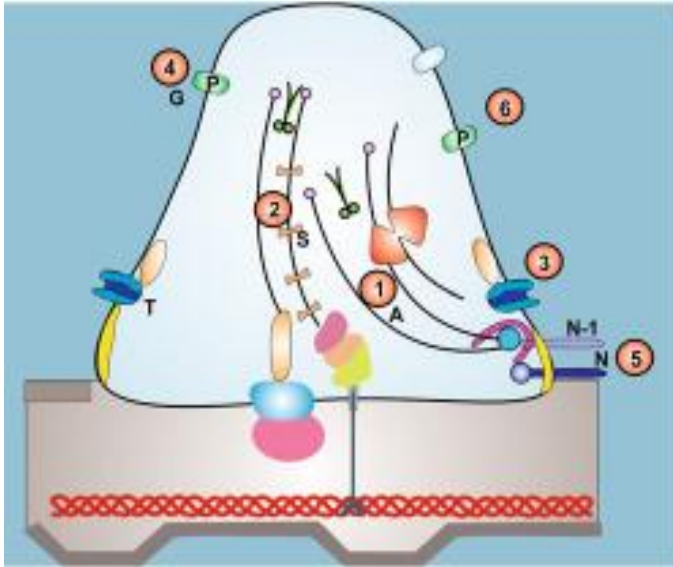
4 recurrence
(40%)

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 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.

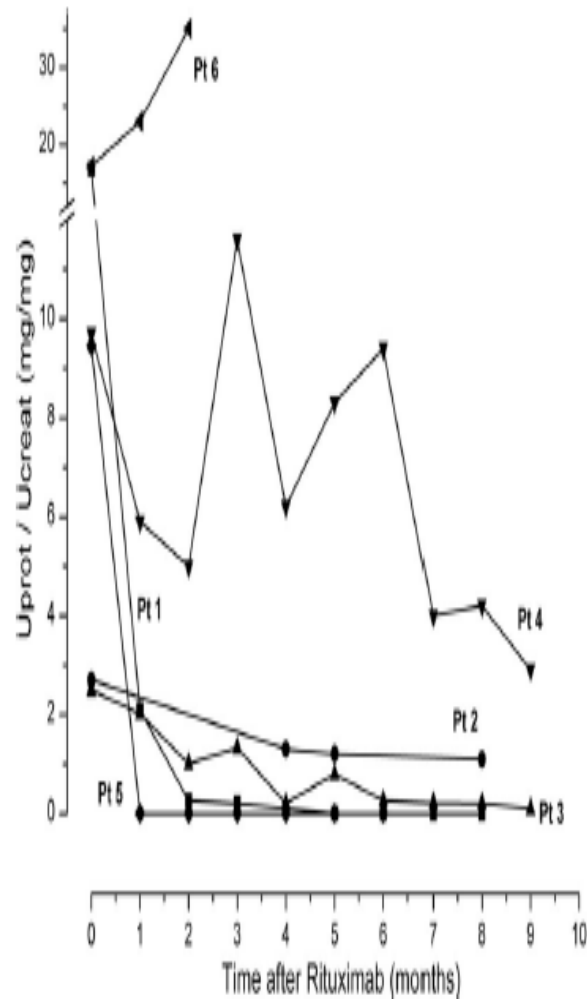


FIGURE 1. Variation of urinary protein after rituximab infusion.

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%

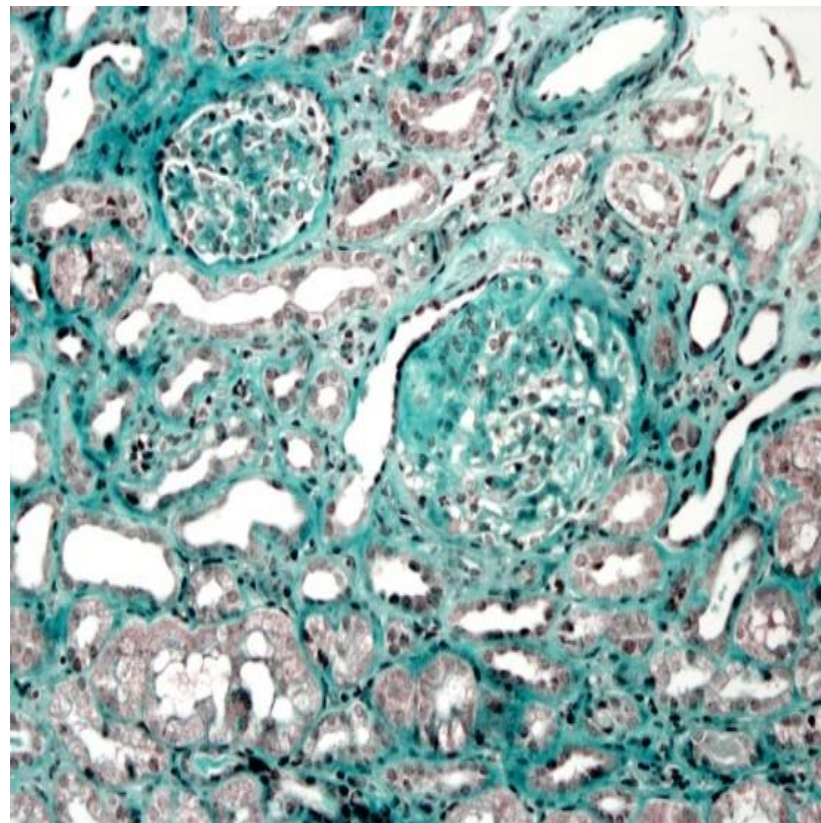
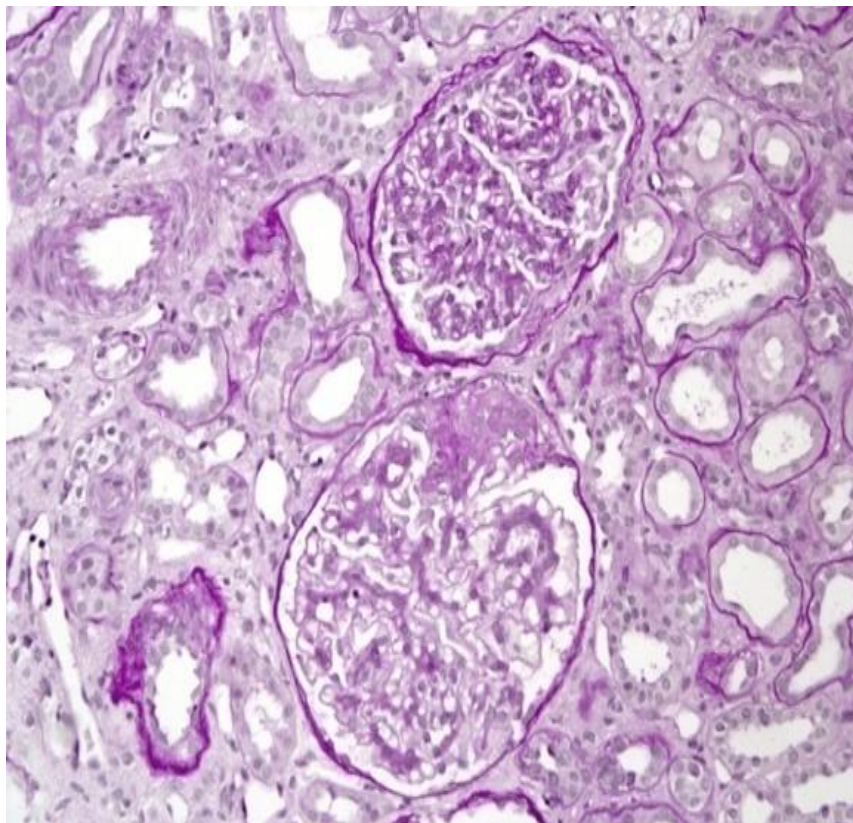
Anamnesi familiare: non consanguinità, non storia di proteinuria, ipertensione, malattie autoimmuni, nefropatie e CKD

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 metilprednisolo 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 umol/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

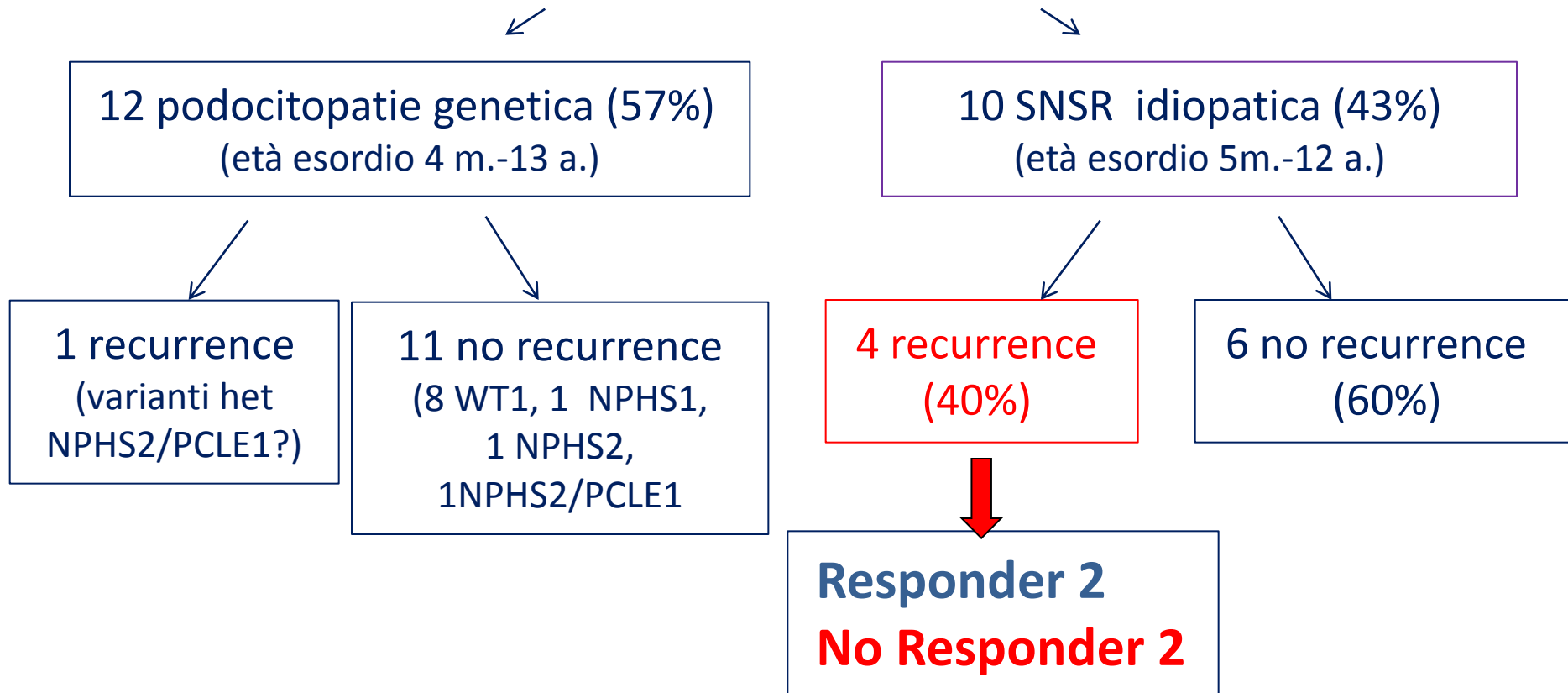
R15 Rituximab 375 mg/m²

Mantenimento Steroide, CsA e MMF

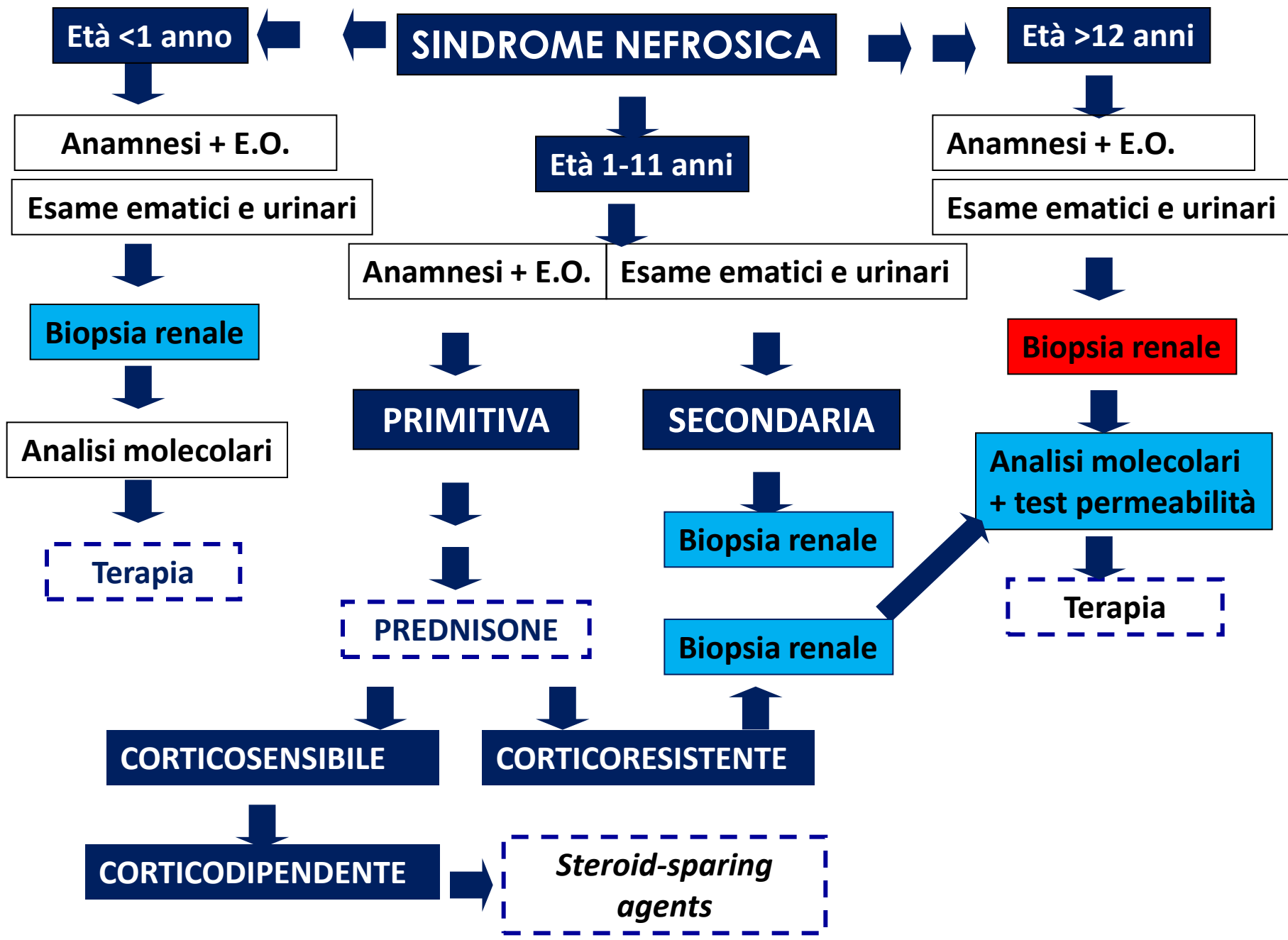
Profilassi Valgancyclovir + Ig ev post-plasmaferesi



22 Trapianti pz con SRNS (età esordio > 6 mesi) 2005-2015



Il percorso diagnostico e terapeutico SN



Il percorso diagnostico e terapeutico SN

