



La sindrome nefrosica dall'adolescente all'adulto

Giovanni Conti

UO Nefrologia e Reumatologia Pediatrica con Dialisi

Direttore Prof.C.Fede

AOU G Martino- Messina

DEFINIZIONE DI SINDROME NEFROSICA IN ETA' ADULTA

Sindrome clinica caratterizzata da:

- Edema localizzato (volto, piedi, mani) o diffuso
- Proteinuria (>3,5 g/die)
- Riduzione delle proteine sieriche (<6g/dl)
- Riduzione dell'albumina sierica (<3g/dl)
- Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia

Differenti tipi istologici di SN primitive in età pediatrica e adolescenziale/adulta

	Bambini	Adolescenti/adulti
Glomerulonefrite a lesioni minime	60-90%	20-25%
Glomerulosclerosi focale	10-20%	20-30% (picco tra 12-20 aa)
Glomerulonefrite membranosa	<3%	30-40% (picco tra 40-60 aa)
Glomerulonefrite membranoproliferativa	6-8%	10%

Dati da KDIGO 2012: Kidney International Supplements (2012)

Forme secondarie di **sindrome nefrosica in età adulta:**

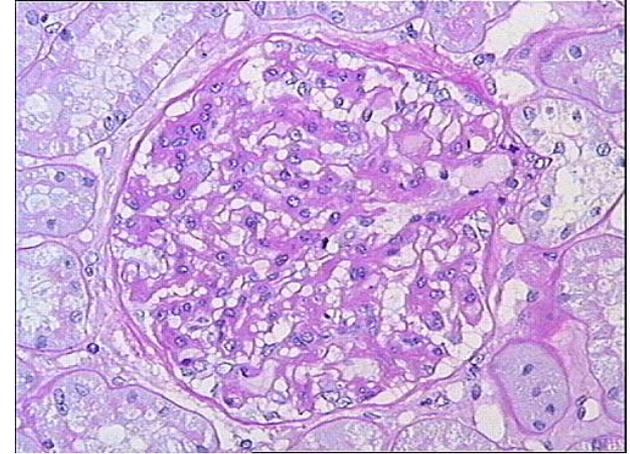
- **Malattie metaboliche o infiammatorie:** Diabete mellito, Amiloidosi
- **Malattie immunitarie:** Lupus eritematoso sistemico; Porpora di Schonlein-Henoch, Poliarterite nodosa, Sindrome di Sjogren, Sarcoidosi
- **Neoplasie:** Leucemie, Linfomi, Mieloma multiplo; Carcinomi; Melanoma
- **Nefro-tossicità:** Sali d'oro, Penicillamina, Antiflogistici non-steroidi; Litio, Eroina
- **Allergeni:** Punture d'insetto; morso di serpente; Siero antitossine
- **Malattie infettive**
 - Batteriche glomerulonefriti post-infettive; da shunt infetto; endocardite batterica lue
 - Virali: epatite B e C, HIV, Epstein-Barr, Herpes zooster
 - Protozoarie: malaria
 - Elmintiche: schistosomi, filarie
- **Eredo-familiari:** Sindrome di Alport, Morbo di Fabry
- **Altre:** Tossiemia della gravidanza (Pre-eclampsia); Ipertensione maligna

Il differente ruolo della biopsia renale tra età pediatrica e quella adolescenziale/adulta



- l'elevata incidenza della Glomerulonefrite a lesioni minime **nei bambini**, suggerisce di iniziare il trattamento corticosteroidico in presenza di un quadro di SN, senza che vi sia indicazione a eseguire la biopsia renale, poiché conoscerne le caratteristiche istopatologiche non risulterebbe essenziale per impostare lo schema terapeutico più corretto
- Al contrario, **nell'adulto** in presenza di una SN **deve essere sempre effettuata una biopsia renale**, in quanto i quadri istopatologici possono essere diversi e quindi può essere differente il trattamento

La Glomerulonefrite a Lesioni Minime



- prima causa di sindrome nefrosica nel bambino (60-90% dei casi)
- Nell'adulto è responsabile di circa il 20-25% dei casi di SN, con un picco d'incidenza nell'anziano (>80 anni) in cui si arriva anche a circa il 46% dei casi.
- Predilezione per il sesso maschile nei bambini (M/F: 2/1), che si perde nell'adolescenza e nell'adulto dove entrambi i sessi vengono colpiti in egual misura.

McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 414-30.

Quadro clinico della glomerulonefrite a lesioni minime

- Edema localizzato (volto, piedi, mani) o diffuso
- Proteinuria (>3,5 g/die)
- Riduzione delle proteine sieriche (<6g/dl)
- Riduzione dell'albumina sierica (<3g/dl)
- Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia
- 20-30% ipertensione arteriosa
- 30% microematuria

Trattamento della GLM in età adulta

Nell'adulto, bassi livelli di evidenza.

- PDN 1.0 mg/kg/die (max 80 mg/die)

oppure PDN 2.0 mg/kg/die alt (max 120 mg)

per una durata da un minimo di 4 fino a un massimo di 16 settimane fino a ottenere una remissione completa;

- successivamente progressiva riduzione della dose (generalmente 5 mg ogni 2 settimane) fino a una durata complessiva di 6 mesi.



Questo schema determina in circa il 75% degli adulti una remissione della SN e il tempo medio richiesto è di circa 3-4 mesi

La terapia corticosteroidea si è dimostrata efficace nell'indurre la remissione della SN nel 90- 95% dei bambini con sospetta GLM

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.
Kidney Int 2012; Supplement 2*

Definizione di remissione della SN in età adulta

Remissione completa: riduzione della proteinuria a <0.20 g/24h e aumento dell'albuminemia >3.5 g/dL.

Remissione parziale è definita da riduzione della proteinuria compresa tra 0.21 e 3.50 g/24h e aumento dell'albuminemia a valori >3.5 g/dl.

Definizione di steroideo-resistenza della SN in età adulta

La steroideo-resistenza è definita dalla proteinuria persistente nonostante la terapia con prednisone 1.0 mg/kg/die per 4 mesi

Decorso della GLM in età adulta

Rara l'evoluzione verso insufficienza renale cronica

Circa il 50% ha una recidiva

Circa il 30% ha recidive frequenti o cortico-dipendente

Possibili effetti collaterali da steroide in età adulta

Alterazione dell'umore

facies lunare

disturbi visivi,

scompenso glicemico,

alterazioni ossee.

Nei pazienti con controindicazioni relative o intolleranza agli elevati dosaggi di corticosteroidi (diabete non controllato, condizioni psichiatriche, grave osteoporosi), è preferibile iniziare il trattamento con farmaci di seconda e terza linea

-Ciclofosfamide

- Inibitori delle calcineurine (Ciclosporina o Tacrolimus)

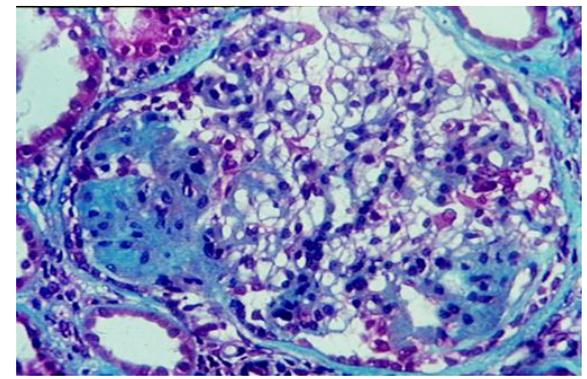
- Mofetil micofenolato

- Rituximab

Glomerulosclerosi focale (GSF)

Caratterizzata istologicamente da lesioni sclerosanti e focali del glomerulo

Diversi sottotipi istologici di GSF



Una GSF primitiva è riscontrata nel 10-30% dei casi di SN

Non vi è una differenza significativa di incidenza tra bambino ed adulto

Il picco di incidenza è tra 12-20 anni

La malattia è nettamente più frequente nella razza nera (circa il 40% delle SN)

APOL1 Variants Increase Risk for FSGS and HIVAN but Not IgA Nephropathy

J Am Soc Nephrol 22: 1991–1996, 2011.

Chr	SNP	Position (kb)	Minor Allele	FSGS (44 Cases and 74 Controls)		
				MAF Cases	OR ^a	p ^b
22	rs73885319	36,661	G	0.500	2.80	2.3×10^{-4}
22	rs60910145	36,662	G	0.489	2.87	1.8×10^{-4}
22	rs71785313	36,662	Del	0.250	2.13	2.6×10^{-2}
22	rs11912763	36,684	A	0.386	2.82	5.4×10^{-4}
22	rs4821481	36,696	T	0.227	0.61	1.1×10^{-1}
22	rs5750250	36,708	A	0.256	0.44	5.1×10^{-3}

Quadro clinico della GSF

La presentazione clinica è simile alla LGM ad ogni età di insorgenza

Sebbene la SN sia più frequente nel bambino

Mentre l'ipertensione è più frequente nell'adulto



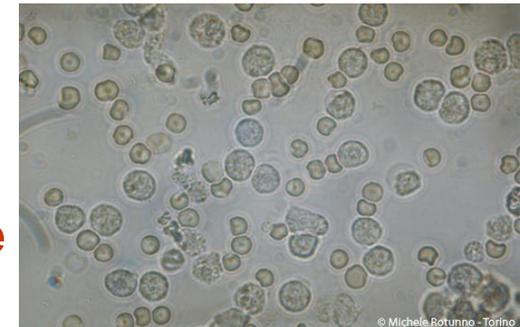
A differenza della GLM:

Un 10-30% può esordire con una proteinuria asintomatica

Microematuria nel 50% dei casi

Nel 20-25% iniziale insufficienza renale

Nel decorso può evolvere verso l'insufficienza renale



Differenze della GSF in età adulta vs età pediatrica

Nell'assenza di storia familiare per GSF, mutazioni genetiche (NPHS1, NPHS2, α -actinina-4, CD2AP e TRPC-6) sono determinabili in solo 0–3% di adulti con GSF

Inoltre, adulti con mutazioni in eterozigosi hanno presentato una buona risposta al trattamento, indicando una bassa influenza della genetica

Trattamento della GSF idiopatica in età adulta



Nell'adulto, bassi livelli di evidenza.

- PDN 1.0 mg/kg/die (max 80 mg/die)
- oppure PDN 2.0 mg/kg/die alt (max 120 mg)

per una durata da un minimo di 4 fino a un massimo di 16 settimane fino a ottenere una remissione completa;

successivamente progressiva riduzione della dose (generalmente 5 mg ogni 2 settimane) fino a una durata complessiva di 6 mesi.

- gli inibitori delle calcineurine possono essere considerati come terapia di prima linea in pazienti con controindicazioni o intolleranza a steroidi (ad es diabete non controllato, disturbi psichici, severa osteoporosi) e in quelli che sviluppano corticoresistenza



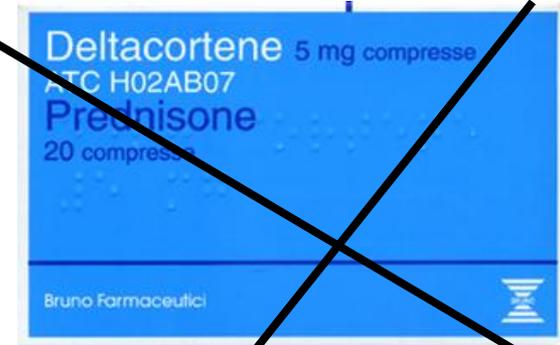
***KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.
Kidney Int 2012; Supplement 2***

Decorso della GSF in età adulta

Decorso più lungo e complicato rispetto alla GLM

Più del 50% presentano recidive

Più possibilità di avere corticoresistenza rispetto alla GLM



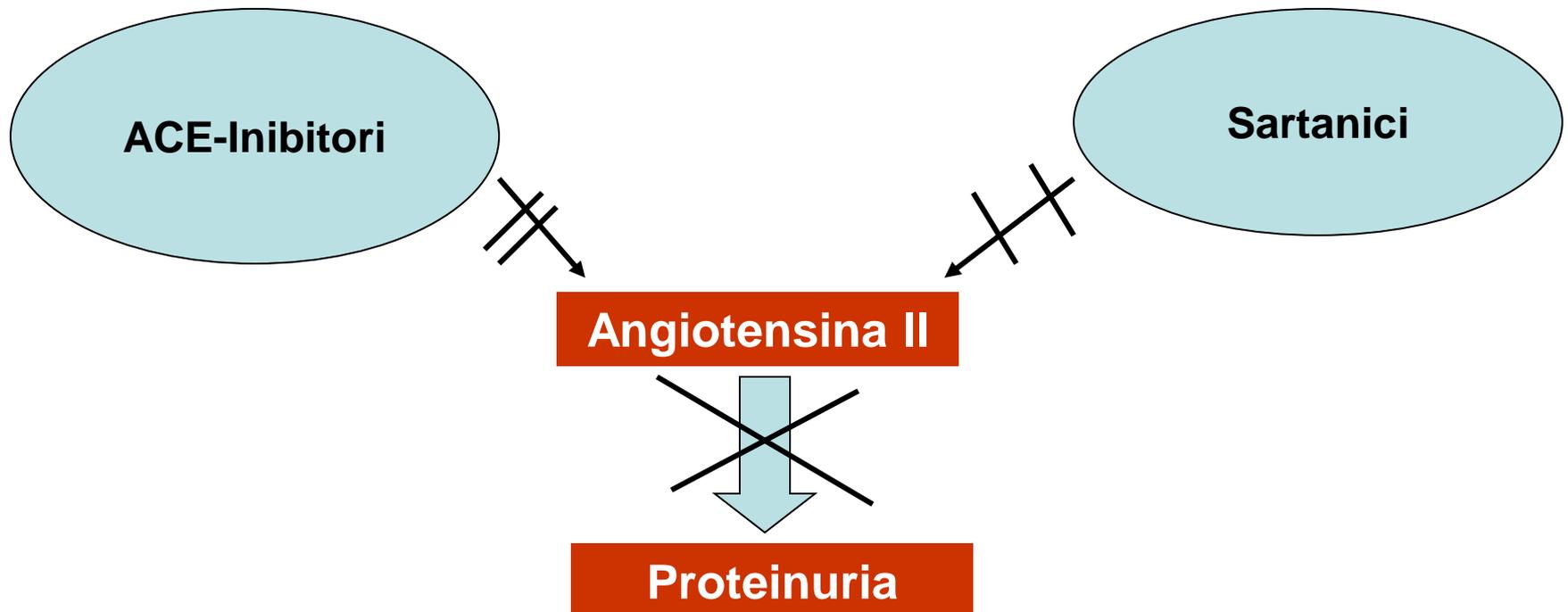
L'evoluzione è variabile in base a diversi fattori:

- 1) Soprattutto resistenza a corticosteroidi o altri immunosoppressori
- 2) Il grado di funzione renale all'esordio
- 3) Il danno istologico renale (soprattutto tubulo-interstiziale)
- 4) Il livello della proteinuria nel decorso della malattia

La prognosi della GSF a lungo termine dipende dalla proteinuria

Pazienti in remissione completa hanno una lunga sopravvivenza renale

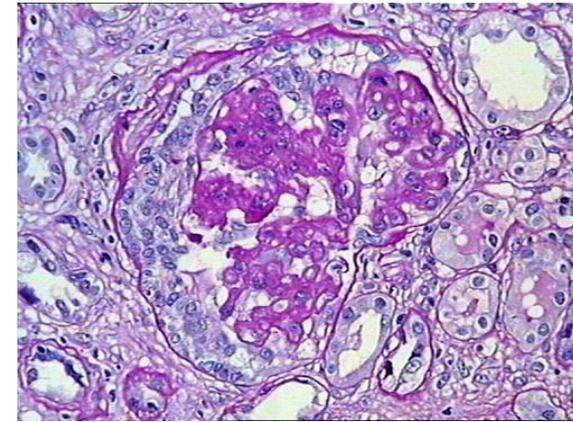
Ma anche una parziale remissione (proteinuria non nefrosica) ha una sopravvivenza renale dell'80%



Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061–1068

Glomerulonefrite membranosa (GNM)

Caratterizzata istologicamente dalla presenza di immunodepositi sottoepiteliali, con ispessimento dei capillari glomerulari e senza significativa proliferazione cellulare (diversi stadi)



Una GNM primitiva è riscontrata nel circa 30% dei casi di SN in età adulta

Rappresenta <3% delle SN in età pediatrica

Il picco di incidenza è tra 40-60 anni

Più frequente nel sesso maschile (rapporto 2:1 – 3:1)

Rappresenta la forma di GN più frequente di tipo secondario soprattutto da malattie autoimmuni, infezioni, tumori e farmaci

Quadro clinico della GNM

- La presentazione clinica più frequente è quella da SN (Proteinuria elevata con ipoalbuminemia) (70-85% dei casi)



- Nei restanti casi esordio come proteinuria asintomatica
- Microematuria in circa 1/3 dei casi
- Modesta insufficienza renale nel 10-15% dei casi

Decorso della GNM primitiva in età adulta

Circa il 30-35% va spontaneamente in remissione.

La remissione spontanea può essere completa nel 20% dei casi e parziale nel 10-15%.

Tale remissione spontanea avviene lentamente in un periodo compreso tra 1-2 anni, secondo vari studi

La remissione avviene più spontaneamente in pazienti con proteinuria < 4g/24h, ma vi sono casi di remissione spontanea anche con livelli di proteinuria più elevata



Il dubbio è pertanto se questi pazienti devono essere trattati e come

Trattamento della GNM idiopatica in età adulta

- Se proteinuria è <4g/die

Attendere 6 mesi, facendo uso di ACE-inibitori o sartanici

- Se proteinuria più elevata

e/o associazione di insufficienza renale

(Schema Ponticelli)



1° mese	MPDN ev 1g/die x 3 gg + prednisone (0.5mg/kg/die) per 27 giorni
2° mese	clorambucil per os (0.15-0.2mg/kg) o ciclofosfamide per os (2 mg/kg/die)
3° e 5° mese	come il 1°
4° e 6° mese	come il 2°

Altre terapie nella GNM

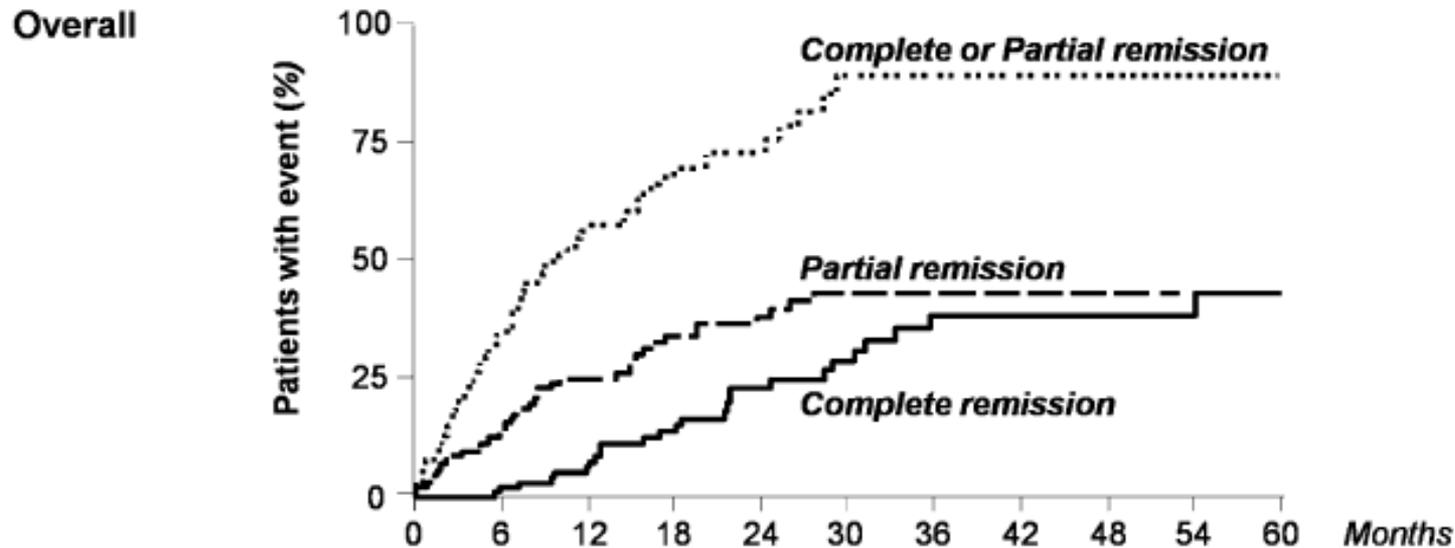


- **inibitori delle calcineurine (Ciclosporina o Prograf) in associazione con steroidi, in caso di rifiuto o controindicazioni ai farmaci alchilanti (clorambucil o ciclofosfamide) per almeno 6 mesi (ma alto rischio di recidive)**
- **studi in corso su uso di MMF (sebbene non raccomandato come terapia iniziale)**
- **studi in corso su uso di Rituximab (con incoraggianti risultati)**

Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy

Piero Ruggenenti,^{*†} Paolo Cravedi,^{*} Antonietta Chianca,^{*} Annalisa Perna,^{*}
Barbara Ruggiero,^{*} Flavio Gaspari,^{*} Alessandro Rambaldi,[‡] Maddalena Marasà,^{*} and
Giuseppe Remuzzi^{*†}

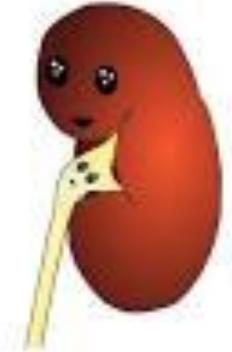
**100 pazienti trattati con 4 somministrazioni settimanali di RTX 375 mg/mq
2° ciclo se >5% di linfociti B circolanti**



Patients at risk

Complete remission	100	94	78	56	41	32	20	17	13	12	10
Partial remission	100	84	63	47	37	26	21	19	15	12	11
Complete or Partial remission	100	67	40	23	13	4	2	2	1	0	0

La prognosi della GNM



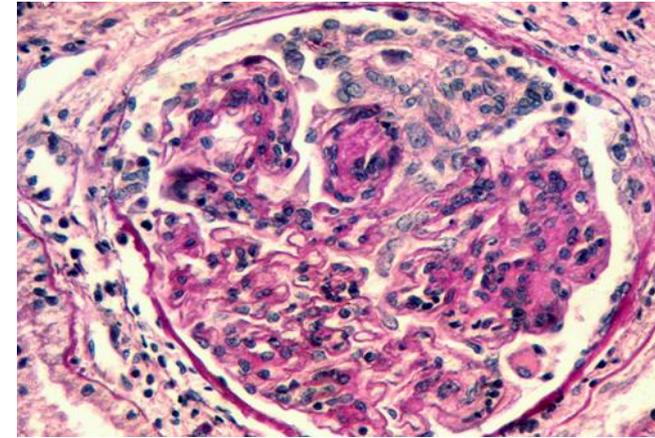
L'evoluzione è variabile :

- Casi di remissione spontanea
- Risposta al trattamento immunosoppressivo nei casi più gravi
- **La progressione del danno renale dipende dalla persistenza di proteinuria elevata (>8 g/die)**
- Rischio di effetti collaterali dai farmaci

Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)

Caratterizzata istologicamente da ispessimento delle pareti delle anse capillari e ipercellularità degli spazi mesangiali.

Esistono almeno 3 varianti (tipo I più frequente)



La GNMP primitiva è relativamente rara, 6-8% delle GN

Si manifesta prevalentemente nei bambini e nei giovani adulti

Età media di esordio per tipo I è 30 anni, per tipo II 18 anni.

Possibili forme familiari

Quadro clinico della GNMP

Modo di esordio è variabile

Non differenze sostanziali tra bambini e adulti

Maggior frequenza di macroematuria nei bambini

- **Sindrome nefrosica 50-60%**
- **Anomalie urinarie isolate 15-30%**
- **Sindrome nefritica 15-20%**
- **Macroematuria 5-10%**

- **Ipertensione 30-40%**
- **Riduzione della funzione renale 15-25%**
- **Anemia 25-40%**



Caratteristica laboratoristica:

riduzione del C3 (30-50% tipo I, 60-70% tipo II)

Trattamento della GNMP idiopatica in età adulta



Pochi studi clinici controllati

- Nei pazienti con SN e ridotta funzione renale usare immunosoppressori (ciclofosfamide per os o MMF) in associazione a PDN giornalmente o a giorni alterni per almeno 6 mesi
- Soprattutto negli studi pediatrici un trattamento anche per anni (3-10) con dosi di PDN dapprima a dosaggio iniziale di 2 mg/kg/die alterni e poi a scalare ha determinato una lunga sopravvivenza renale.

***KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.
Kidney Int 2012; Supplement 2***

Possibili complicanze nel decorso di queste GN

- **ipertensione arteriosa**

Utile oltre la terapia anche la modifica dello stile di vita

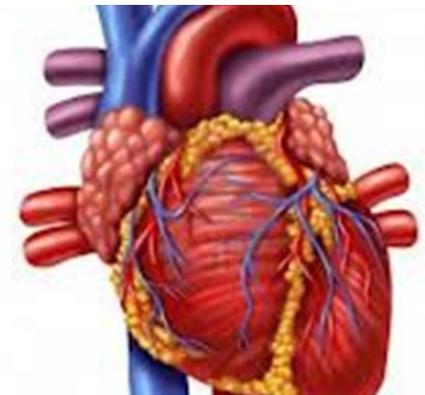
- Riduzione dell'apporto di sale nella dieta
- Controllo dell'apporto calorico e del peso
- Regolare attività fisica
- Non fumare

- **iperlipidemia**

- Riduzione dell'apporto di grassi e colesterolo nella dieta
- Uso delle statine

Incrementato rischio cardio-vascolare

**Soprattutto se cofattori presenti
(diabete, obesità...)**



Possibili complicanze nel decorso di queste GN

- infezioni in corso di terapia immunosoppressiva
- disturbi gastrici dal trattamento prolungato con steroidi
- osteoporosi, con possibile uso di bifosfonati in caso di normale funzione renale

Possibili complicanze nel decorso di queste GN

- **Cambiamento dell'aspetto estetico soprattutto negli adolescenti**

- Incremento del peso, alterazione della facies, possibili smagliature sul corpo, determinate dalle alte dosi degli steroidi

- Irsutismo (crescita anomala di peli in pazienti di sesso femminile) secondario all'uso di ciclosporina)

- **In soggetti fertili, rischio di sterilità dall'uso protratto di agenti alchilanti (ciclofosfamide)**

possibilità di conservare gli spermatozoi o gli ovociti presso una Biobanca dei gameti maschili e femminili prima di iniziare il trattamento

Gravidanza in corso di queste GN

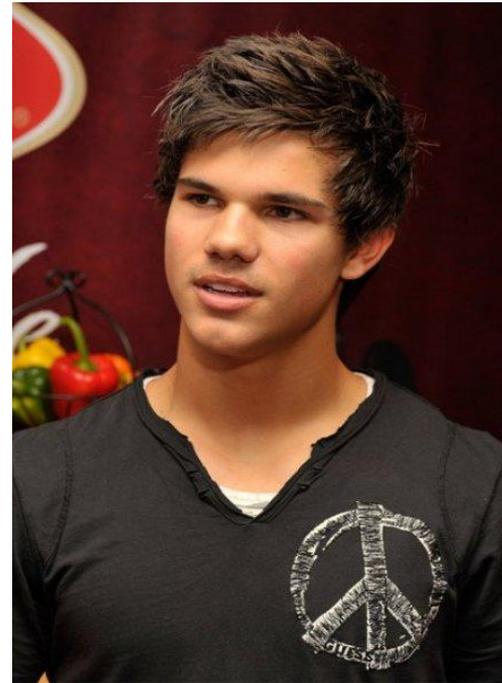
- **La funzione renale, al momento del concepimento, sembra influenzare il decorso della gravidanza**
- **La prognosi del feto e della gravida è influenzata dal grado di proteinuria**
- **Tossicità, soprattutto nel primo trimestre, di immunosoppressori, ACE-inibitori e sartanici**



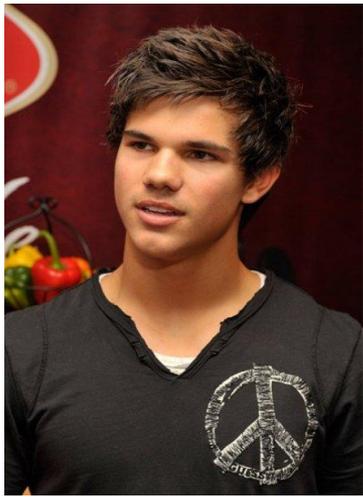
**Miglioramento
delle cure delle
malattie renali
pediatriche**



**Aumento della
sopravvivenza**

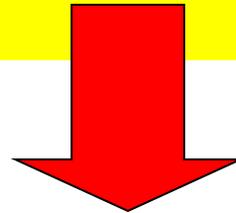


Il nostro bambino in cura diventa un giovane adulto

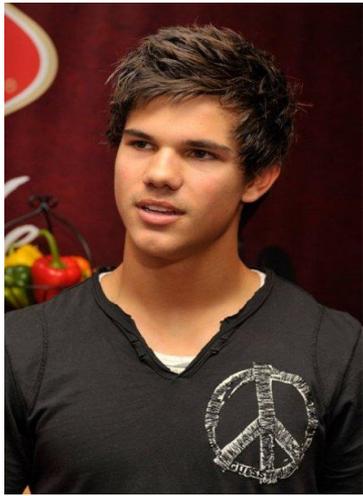


Mondo adolescenziale

- Sviluppo di una propria identità**
- prime preoccupazioni**
- gioia di momenti**
- aspirazioni e sogni per il futuro**
- prime esperienze sessuali**
- viaggi**
- piercing e tatuaggi**
- ...**

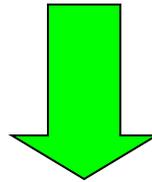


**Malattia cronica renale di cui
prende conoscenza**

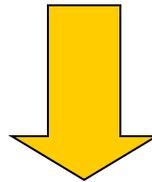


Possibili reazioni di un adolescente/giovane adulto con malattia cronica renale

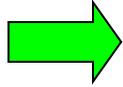
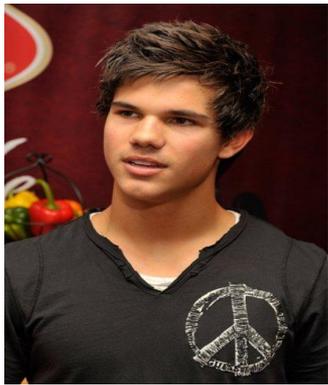
- Scarsa immagine di sé
- depressione
- rabbia verso la malattia e la terapia



- Scarsa aderenza alla terapia
- non eseguire controlli clinici ed esami



-Progressione della malattia

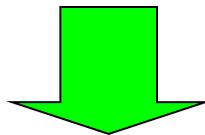


UNITA' DI NEFROLOGIA DELL'ADULTO

Entra in un mondo diverso rispetto a prima:

- Si presume che abbia una gestione autonoma della malattia (senza interferenza dei genitori)**
- è necessario essere puntuali, senza rimandare gli appuntamenti**
- trattamento rivolto alla sua malattia (... e non a tutti i suoi problemi)**

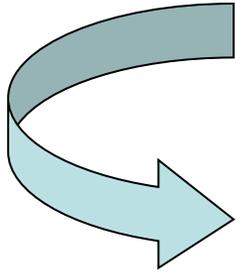
Può determinarsi una difficoltà ad instaurare un “rapporto”



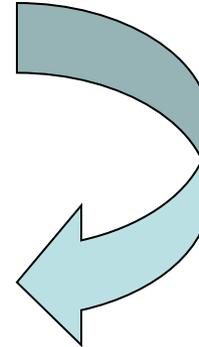
Rischio di perdere il controllo del paziente



**SOCIETA' ITALIANA DI
NEFROLOGIA PEDIATRICA**

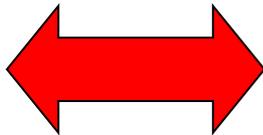


**Elaborano dei percorsi per
adolescenti/giovani adulti
con malattie renali croniche**



**Ideale: creare unità (servizi) di cura
specialistici**

**Problema di
costi**



**Problema dei costi di
una dialisi e trapianto**