



IV CONGRESSO-INCONTRO MEDICI FAMIGLIE SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA

11.00 Trattamento all'esordio

Dott. A. Pasini – A.O.U. S. Orsola-Malpighi, Bologna

andrea.pasini@aosp.bo.it



“Sindrome nefrosica”

criteri diagnostici e clinica all’esordio

➤ **Proteinuria** $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ($\text{PrU/CrU} > 2 \text{ mg/mg}$)

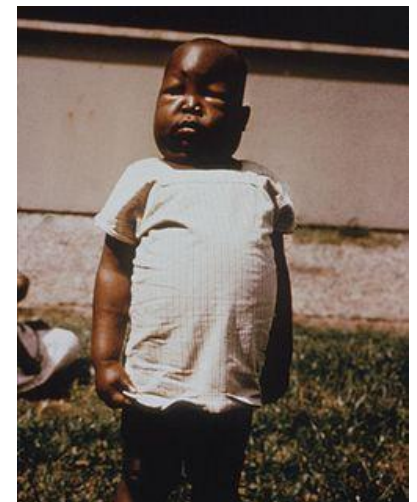
➤ **Ipoalbuminemia** $<25 \text{ mg/dL}$

➤ **Edema**

localizzato: *declive, pretibiale, periorbitario*

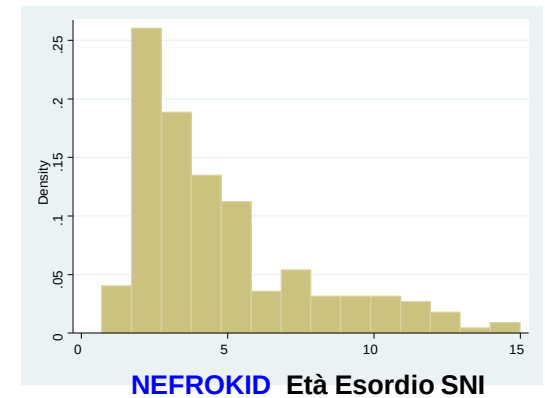
generalizzato: *versamento pleurico, pericardico, cerebrale, scrotale, ascite*

- *Contrazione della diuresi*
- *Dolore addominale, crampi muscolari*
- *Estremità fredde, $\uparrow$ tempo di refilling*
- *Vertigini, ipotensione, cefalea*

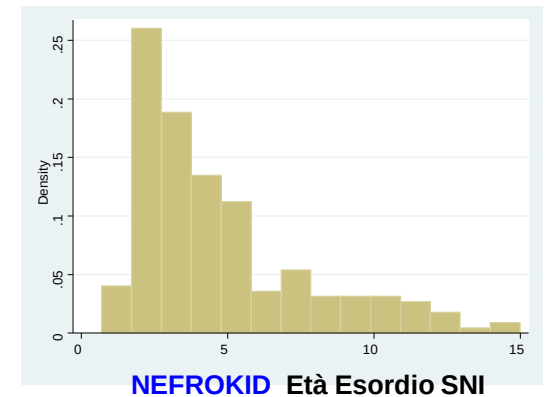
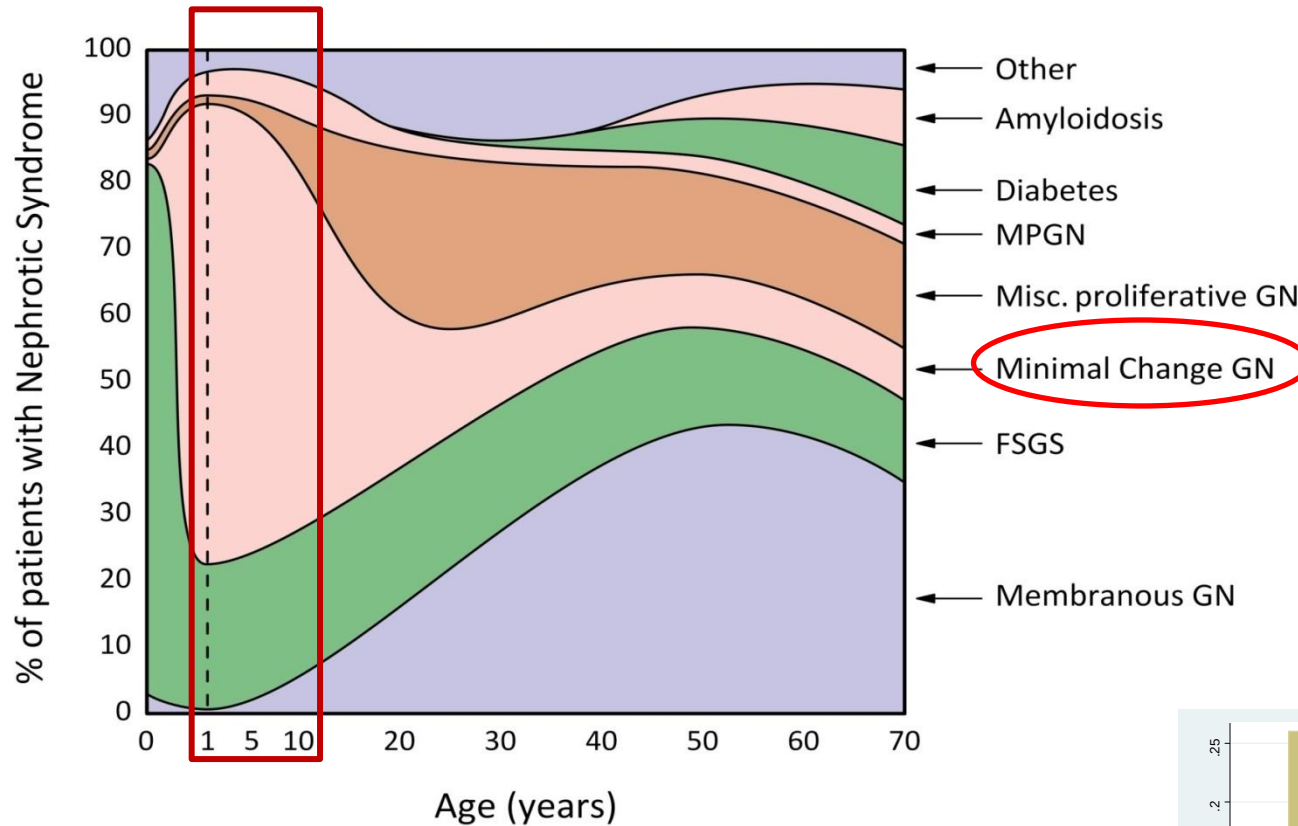


Va eseguita la biopsia renale?

Va eseguita la biopsia renale?



Va eseguita la biopsia renale?



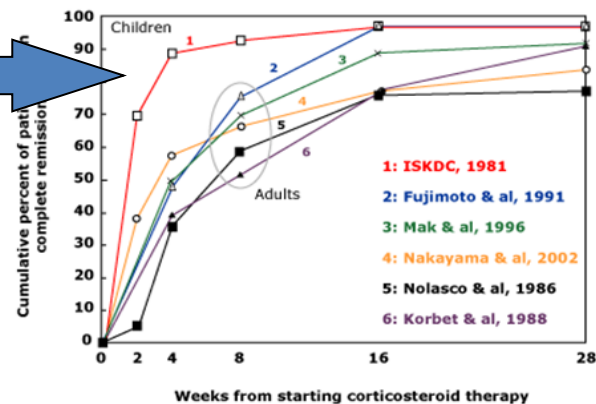
Malattia a lesioni minime (MCD)

Alta probabilità (80%)

- *Età > 1anno e <10 anni di età*
- *NO: ipertensione, macroematuria e creatinina elevata*
- *Complemento normale*
- *Nessun segno clinico extrarenale (rash al volto, porpora, etc.)*

Risposta allo steroide nel 90-95%.

Cumulative rate of remission in response to steroids in MCD



In questi casi: No biopsia renale
Terapia steroidea empirica

Trattamento all'esordio della SNI

☐ Terapia steroidea

- dose totale PDN
- durata della terapia
- fattori prognostici di recidiva
- risposta individuale

☐ Terapia sintomatica

- edema
- rischio tromboembolismo
- infezioni
- metabolismo ca-fosforo
- iperlipidemia

Trattamento all'esordio della SNI

☐ Terapia steroidea

- dose totale PDN
- durata della terapia

1- Schemi terapeutici primo episodio di SNI

ISKDC regime (1966)

Prednisone: 60 mg/m²/die (max 80 mg/die) per 4 settimane
40 mg/m²/3 gg a settimana per 4 settimane

Tot. **2160** mg/m²
8 settimane

1- Schemi terapeutici primo episodio di SNI

ISKDC regime (1966)

Prednisone: 60 mg/m²/die (max 80 mg/die) per 4 settimane
40 mg/m²/3 gg a settimana per 4 settimane

Tot. **2160** mg/m²
8 settimane

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie (APN) 1999

Prednisone 60mg/m²/die (max 80 mg/die) per 6 settimane
40mg/m²/48 h per 6 settimane

Tot. **3360** mg/m²
12 settimane

1- Schemi terapeutici primo episodio di SNI

ISKDC regime (1966)

Prednisone: 60 mg/m²/die (max 80 mg/die) per 4 settimane
40 mg/m²/3 gg a settimana per 4 settimane

Tot. **2160** mg/m²
8 settimane

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie (APN) 1999

Prednisone 60mg/m²/die (max 80 mg/die) per 6 settimane
40mg/m²/48 h per 6 settimane

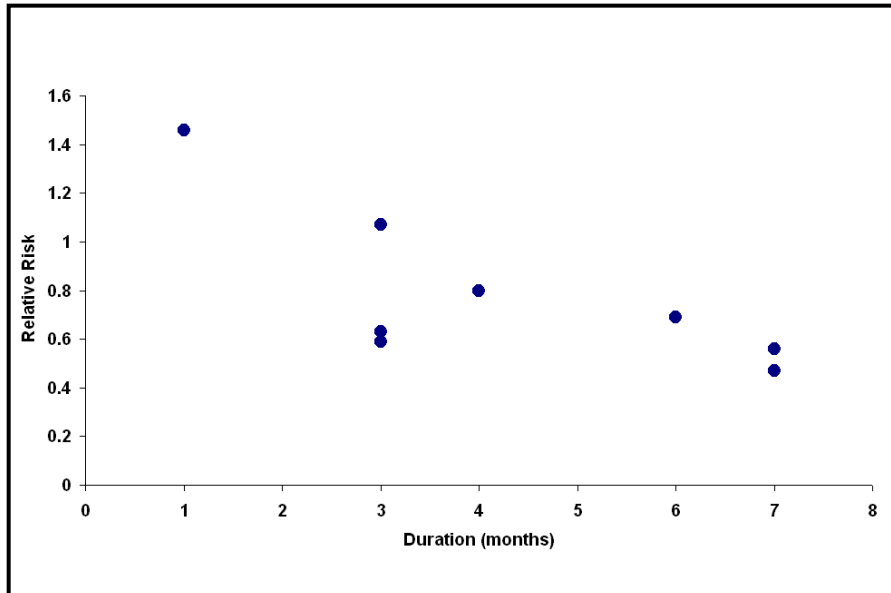
Tot. **3360** mg/m²
12 settimane

Haute Autorité de Santé France, 2008

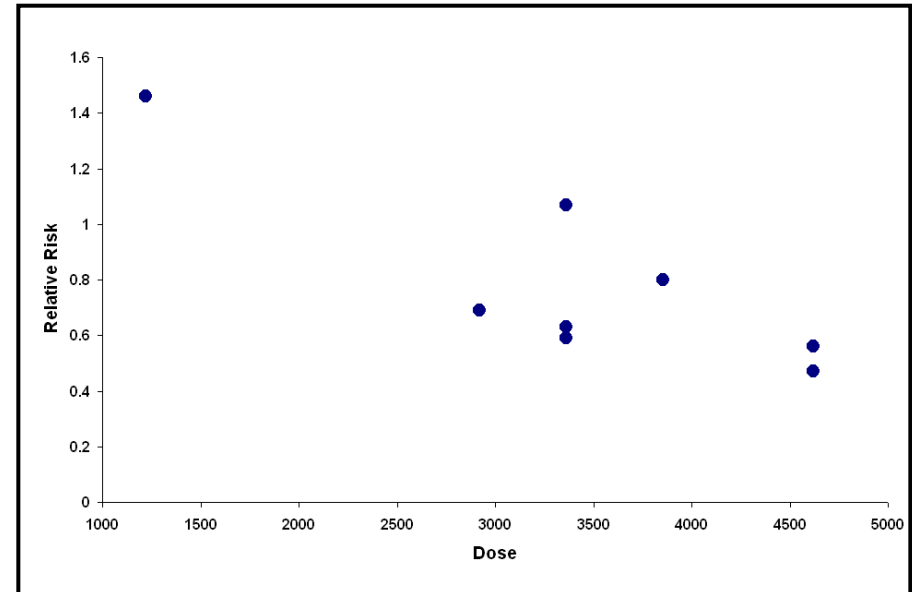
Prednisone 60mg/m²/die (max 60mg/die) per 4 settimane
60mg/m²/48 h per 8 settimane
45mg/m²/48 h per 2 settimane
30mg/m²/48 h per 2 settimane
15mg/m²/48 h per 2 settimane

Tot. **3990** mg/m²
18 settimane

Terapia steroidea della Sindrome Nefrosica Idiopatica pediatrica



Durata terapia



Dose totale

KDIGO Guidelines International, 2012

for steroid sensitive nephrotic syndrome

Raccomandazioni

A) PDN (o prednisolone) per almeno 12 settimane. **(1B)**

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very Low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

KDIGO Guidelines International, 2012

for steroid sensitive nephrotic syndrome

Raccomandazioni

A) PDN (o prednisolone) per almeno 12 settimane. **(1B)**

B) PDN orale in monosomministrazione giornaliera **(1B)**

60mg/m²/d o 2mg/kg/d (max 60 mg/d) **(1D)**

Durata 4–6 settimane **(1C)**

← **Tp. induzione**

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very Low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

KDIGO Guidelines International, 2012

for steroid sensitive nephrotic syndrome

Raccomandazioni

A) PDN (o prednisolone) per almeno 12 settimane. **(1B)**

B) PDN orale in monosomministrazione giornaliera **(1B)**

60mg/m²/d o 2mg/kg/d (max 60 mg/d) **(1D)**

Durata 4–6 settimane **(1C)**

← **Tp. induzione**

D) PDN orale in monosomministrazione a giorni alterni

40 mg/m² or 1.5 mg/kg (max 40mg) **(1D)**

Durata 2–5 mesi, scalando la dose. **(1B)**

← **Tp. mantenimento**

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very Low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Prolungare la terapia steroidea non riduce le ricadute nella Sindrome Nefrosica pediatrica

Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome

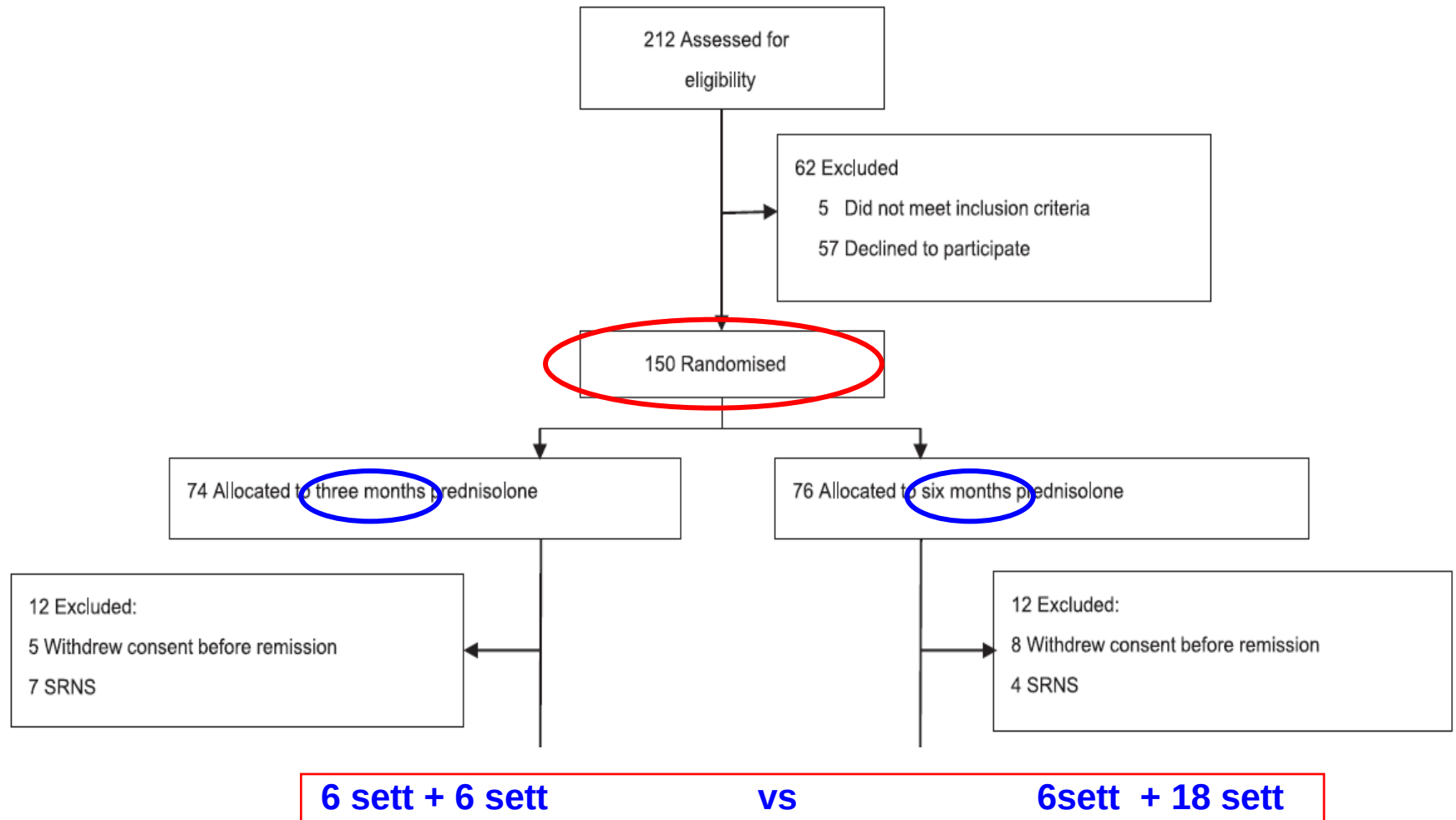
Nynke Teeninga,* Joana E. Kist-van Holthe,[†] Nienske van Rijswijk,* Nienke I. de Mos,[‡] Wim C.J. Hop,[§] Jack F.M. Wetzels,^{||} Albert J. van der Heijden,* and Jeroen Nauta*

*Department of Pediatrics, Division of Nephrology, Erasmus University Medical Centre—Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; [†]Department of Public and Occupational Health, EMGO Institute for Health and Care Research, Vrije Universiteit University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; [‡]Department of Pediatrics, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; [§]Department of Biostatistics, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; and ^{||}Department of Nephrology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

J Am Soc Nephrol 24: 149–159, 2013. doi: 10.1681/ASN.2012070646

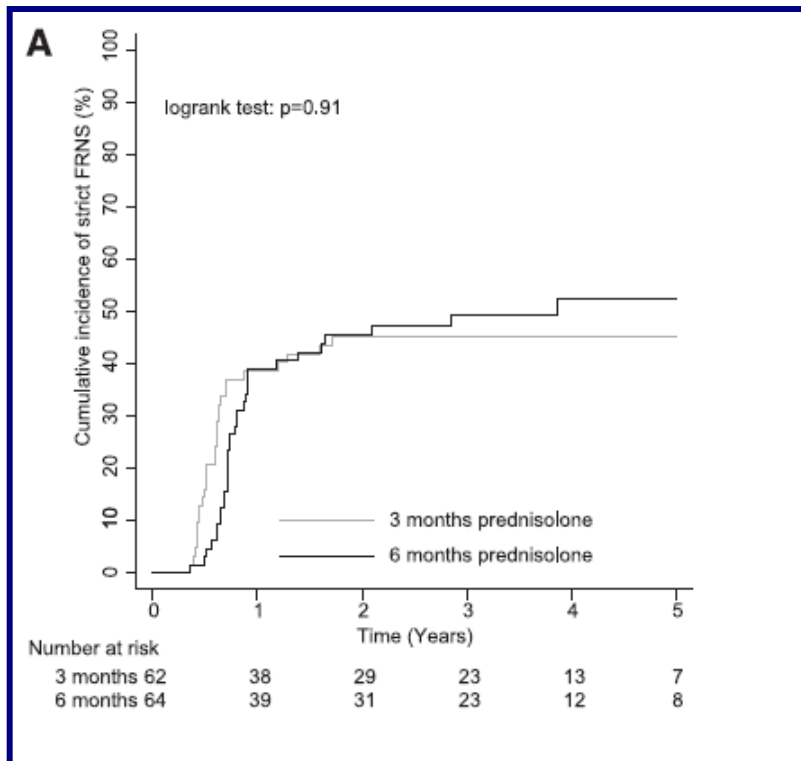
Modalità dello studio

150 Bambini con 1° episodio di SNI



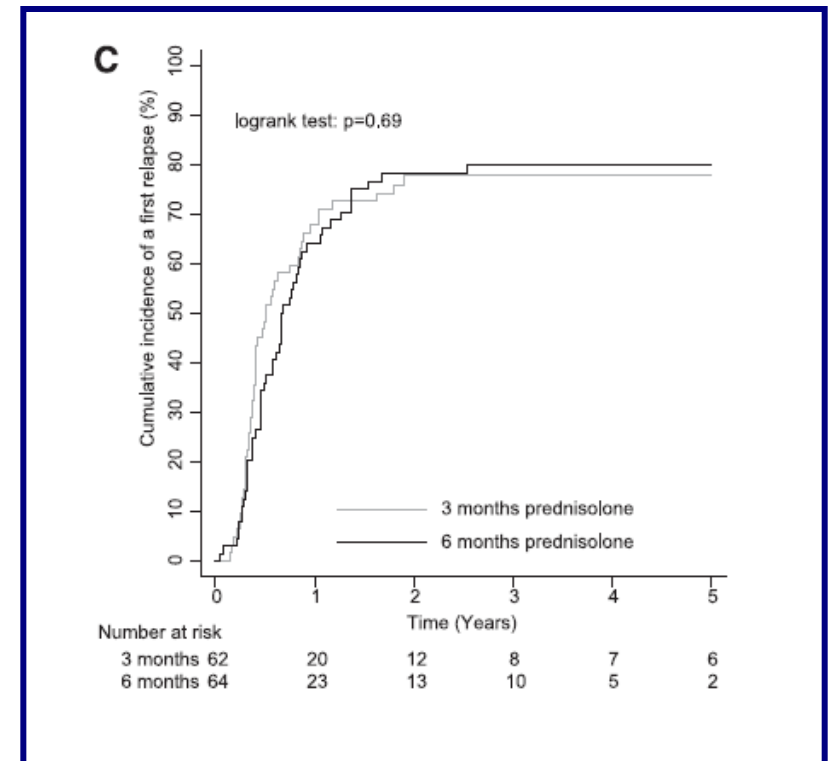
Outcome primario

n. di soggetti con Frequenti Recidive



Outcome secondario

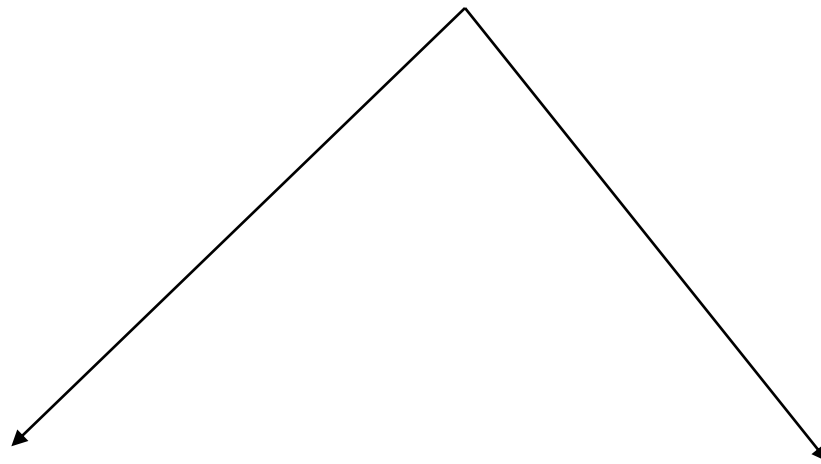
Incidenza della prima recidiva



Trattamento all'esordio della SNI

□ Terapia steroidea

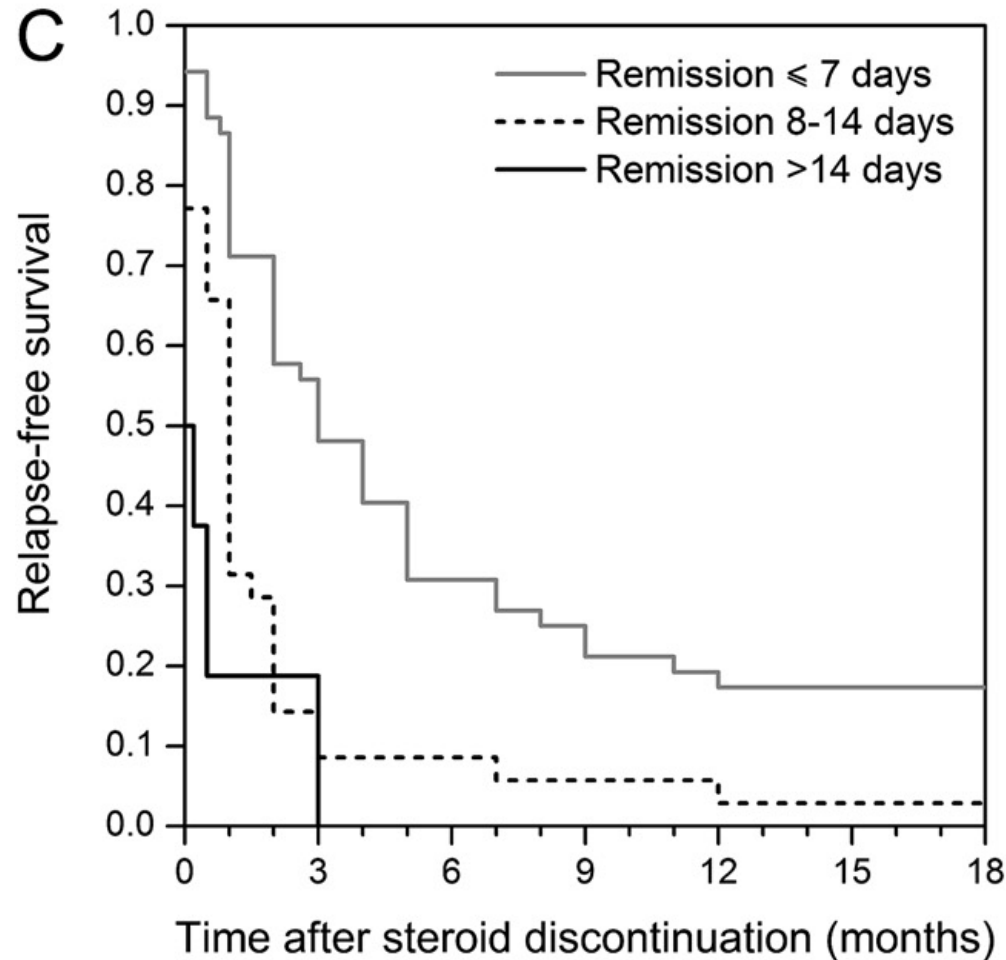
- dose totale PDN
- durata della terapia
- **Fattori prognostici di recidiva**



Tempo di risposta allo steroide

Età all'esordio

Il tempo di risposta iniziale agli steroidi è un importante fattore prognostico nella SNI



Età all'esordio

Pediatr Nephrol (2010) 25:1299–1304
DOI 10.1007/s00467-010-1537-7

ORIGINAL ARTICLE

Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome

René Frydensbjerg Andersen · Nana Thrane ·
Karen Noergaard · Lene Rytter · Bente Jespersen ·
Søren Rittig

Pediatr Nephrol (2010) 25:1299–1304

1301

Table 1 Clinical characteristics at the initial episode of nephrotic syndrome in the two groups of patients

Clinical parameters	FR/SD ^a (n=30)	Non-FR/SD (n=24)	<i>p</i> value
Time from initiation of steroid to remission (days)	10.5 (4–21)	12.0 (5–28)	0.36 ^b
Serum albumin at debut (g/L)	15.5 (10–22)	16.5 (9–24)	0.11 ^b
Haematuria at debut	54% (15/28)	49% (11/23)	0.68 ^c
Age at debut (years)	3.5 (1–14)	8.5 (1–14)	0.002* ^b
Gender (males, <i>n</i> , %)	67% (20/30)	38% (9/24)	0.03* ^c

Trattamento del primo episodio di Sindrome nefrosica idiopatica

In Italia ?

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

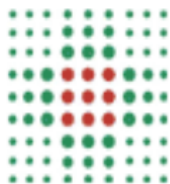


STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SULLA TERAPIA CON PREDNISONE DEL PRIMO EPISODIO DI SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (SNI) IN ETA' PEDIATRICA: APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA ED EFFETTI A MEDIO E LUNGO TERMINE.

Gruppo Nefrokid:

Coordinatori regionali: G Montini, A Pasini, A Crisafi, M Zambelli, Edefonti, L Ghio, G Ardissino, M Materassi, G Messina, M Giordano, F Sica, S Maringhini, G Conti, P Fonduli, F Zurrida, M Pennesi, R Dall'Amico, W Cassar, P Mastinu.

Collaboratori Centri partecipanti: E Groppali, A Bettinelli, S Sardini, M Casciana, F Russo, N Altamura, B Roman, A Pellegatta, A Negri, A Bussolini, P Perotti, A Reciputo, M Milani, E Cama, P Caruso, M D'Agostino, C Gualeni, P Tommasi, L Ruzza, F Salvini, V Goj, G Marsiglia, B Roman, B Balduzzi, P Mariotti, P Cortesi, L Luti, A Amendolea, R Bini, C Balducci, F Simoni, S Manfredi, M Principi, G Ripanti, E Lanfranchi, L De Petris, L Serra, A Corsini, A Dozza, A Simoni, Cararo, M Piepoli, A Lavacchini, M Pasini, A Zucchini, L Casadio, V Venturoli, C Ruberto, P Bertamini, I L'Erario, C Romanello, R Chimenz, V Azzolina, L Spagnoletta.



114 Reparti di Pediatria

6 Reparti di Nefrologia Pediatrica

	Totale pazienti	Pediatria	Nefrologia pediatrica
Lombardia	77	60	17
Emilia Romagna	57	45	12
Toscana	29	15	14
Puglia	29	3	26
Sicilia	28		28
Marche	8	8	
Friuli	5	5	
Trentino	3	3	
Sardegna	1	1	
	237	140 (60%)	97 (40%)

Trattamento del 1° episodio di SNI

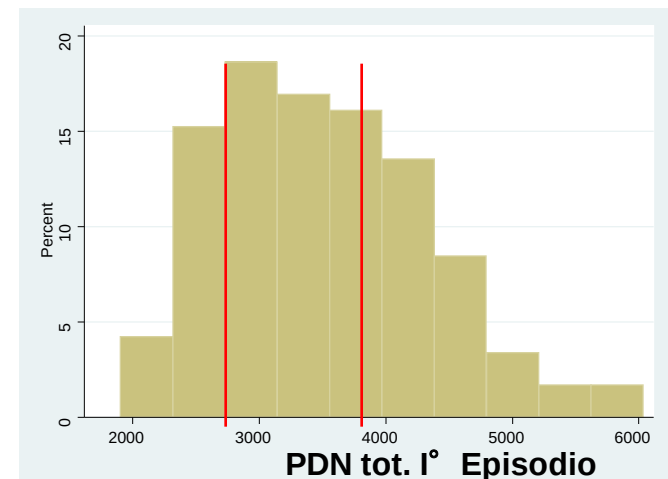
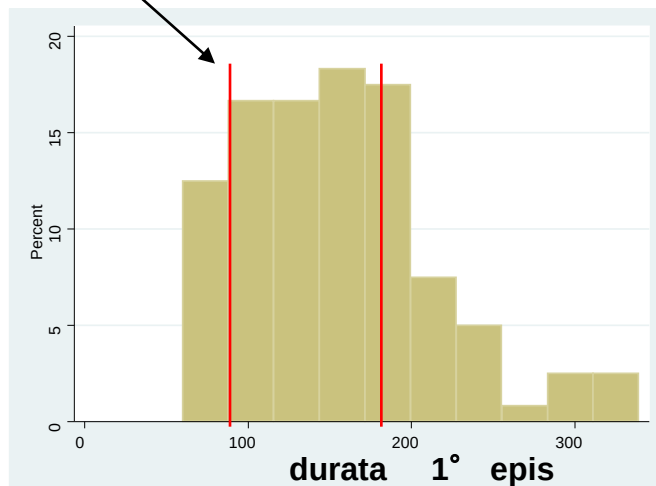
Studio retrospettivo NEFROKID

dose PDN
(27 – 75 mg/m²)
55.2

Durata Totale
(8.5 – 48 sett)
22 sett

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

KDIGO

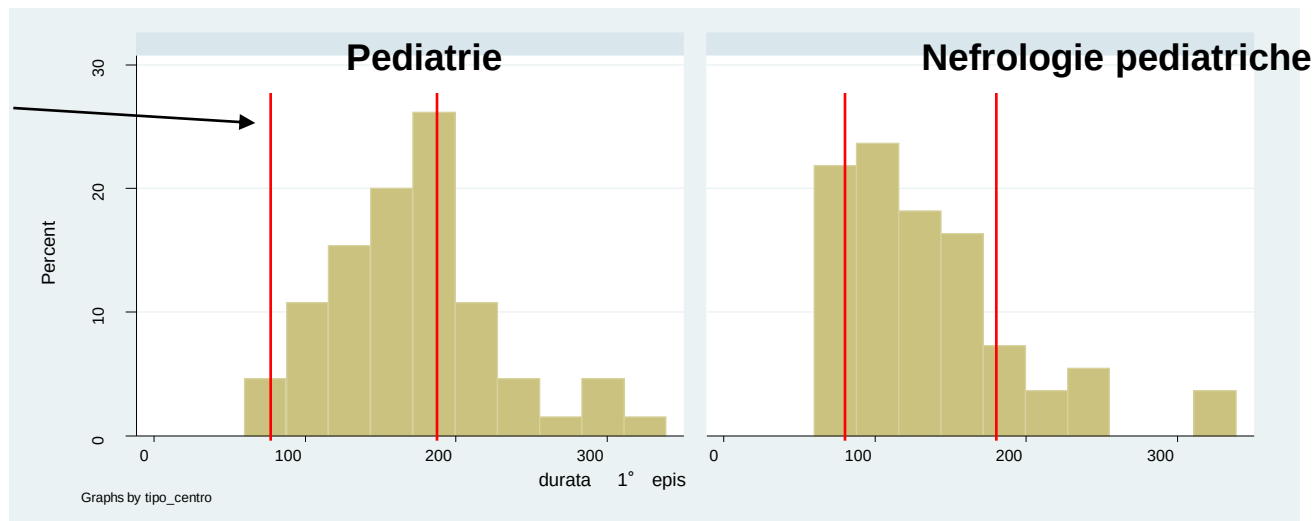


Trattamento del 1° episodio di SNI

Studio retrospettivo NEFROKID

	Pediatria n=132	Nefrologia pediatrica n=86	p-value
Induzione (sett)	4.5 (2.5 – 8)	 5.5 (4– 11)	0.0001*
Mantenimento (sett)	 20 (4.6 – 39.5)	14 (3 – 44)	0.0003*
Totale (sett)	 24.5 (8.6 – 45.5)	19.5 (9.8 – 48)	0.0014*

KDIGO

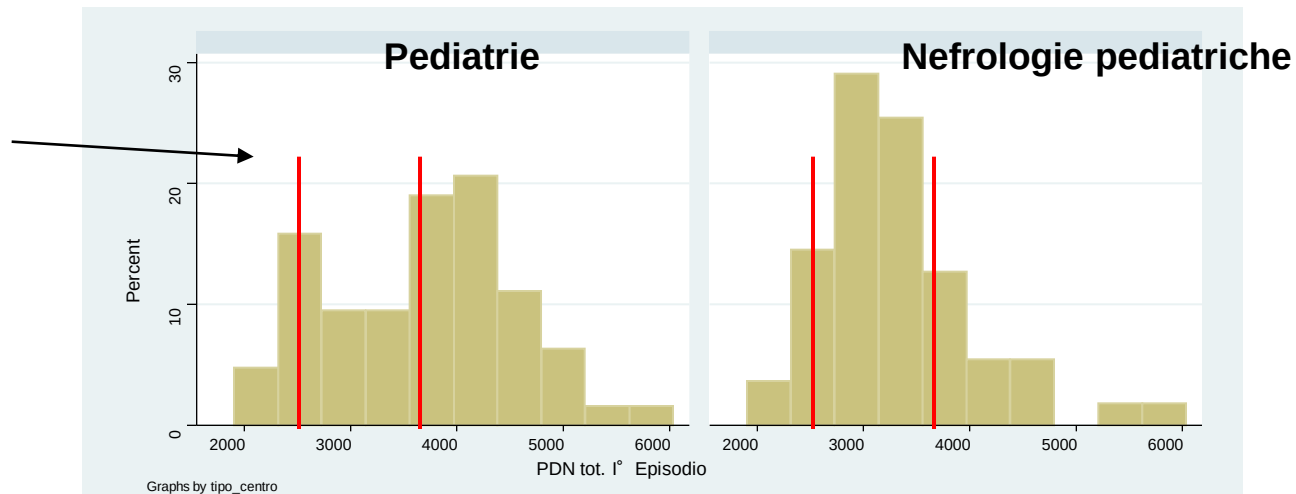


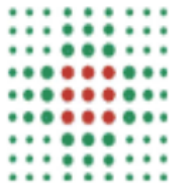
Trattamento del 1° episodio di SNI

Studio retrospettivo NEFROKID

	Pediatria n=132 media (min-max)	Nefrologia pediatrica n=86 media (min – max)	p-value
PDN induzione (mg/m2)	1887 (756 – 4260)	↑ 2117 (1092 – 5341)	0.012*
PDN mantenimento (mg/m2)	↑ 1883 (657 – 4235)	1259 (525 – 3321)	< 0.0001*
PDN Totale (mg/m2)	↑ 3722 (1904 – 6035))	3301 (2250 – 5660)	0.008*

KDIGO



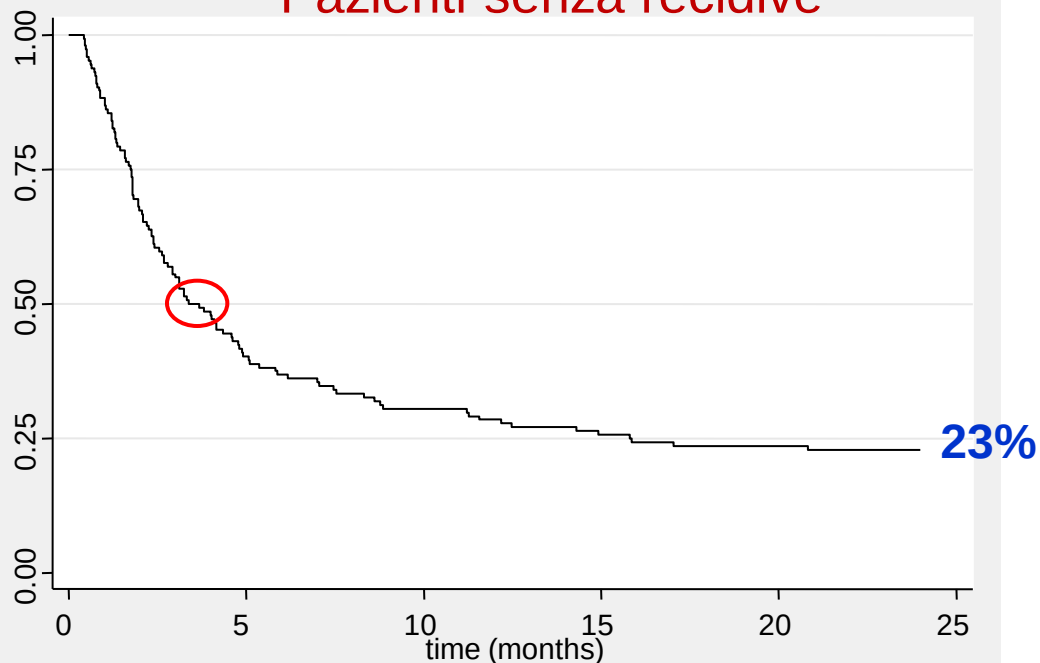


STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SULLA TERAPIA CON PREDNISONE DEL PRIMO
EPISODIO DI SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (SNI) IN ETA' PEDIATRICA:
APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA ED EFFETTI A MEDIO E LUNGO TERMINE.



DONA UN SORRISO PER I PICCOLI MALATI DI RENE
il sogno di stefano

Pazienti senza recidive

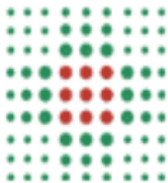


Non differenze tra i pazienti trattati
dai Pediatri e dai Nefrologi pediatri

Follow –up 24 mesi

144 pz

- **NR** (33 pz) **23%**
- **IR** (49 pz) **34%**
- **FR – SD** (62 pz) **43%**

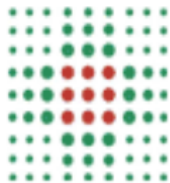


Indicatori di rischio

di Frequenti Recidive - CorticoDipendenza

Esaminati:

- *età all'esordio*
- parametri clinici (*BMI, PAs, Pad, diuresi*)
- laboratoristici (*creatinina, colest.tot., protidemia, proteinuria, etc.*)
- *dose PDN* (induzione e totale)
- *tempo di risposta al PDN*



Indicatori prognostici

Rischio di ***Frequenti Recidive - CorticoDipendenza***

Esaminati:

- *età all'esordio*
- parametri clinici (*BMI, PAs, Pad, diuresi*)
- laboratoristici (*creatinina, colest.tot., protidemia, proteinuria, etc.*)
- *dose PDN* (induzione e totale)
- *tempo di risposta al PDN*

❑ ***L'età alla diagnosi correla con il rischio di FR-CD***

Odds Ratio [OR] 0.86, 95% C.I. [0.75 – 0.99], $p < 0.04$

❑ ***Una dose totale di PDN ≥ 3400 mg/m² riduce il rischio di diventare FR – SD*** $P < 0.05$

NEFROKID “Studio di coorte **prospettico** sulla terapia con prednisone del primo episodio di SNI in età pediatrica”

Regioni partecipanti allo studio

- ☐ *Lombardia*
- ☐ *Emilia Romagna*
- ☐ *Toscana*
- ☐ *Liguria (Genova)*
- ☐ *Marche*
- ☐ *Puglia (Bari)*
- ☐ *Trentino Alto Adige*
- ☐ *Friuli Venezia Giulia*
- ☐ *Sicilia (Palermo, Messina)*
- ☐ *Sardegna (Cagliari)*



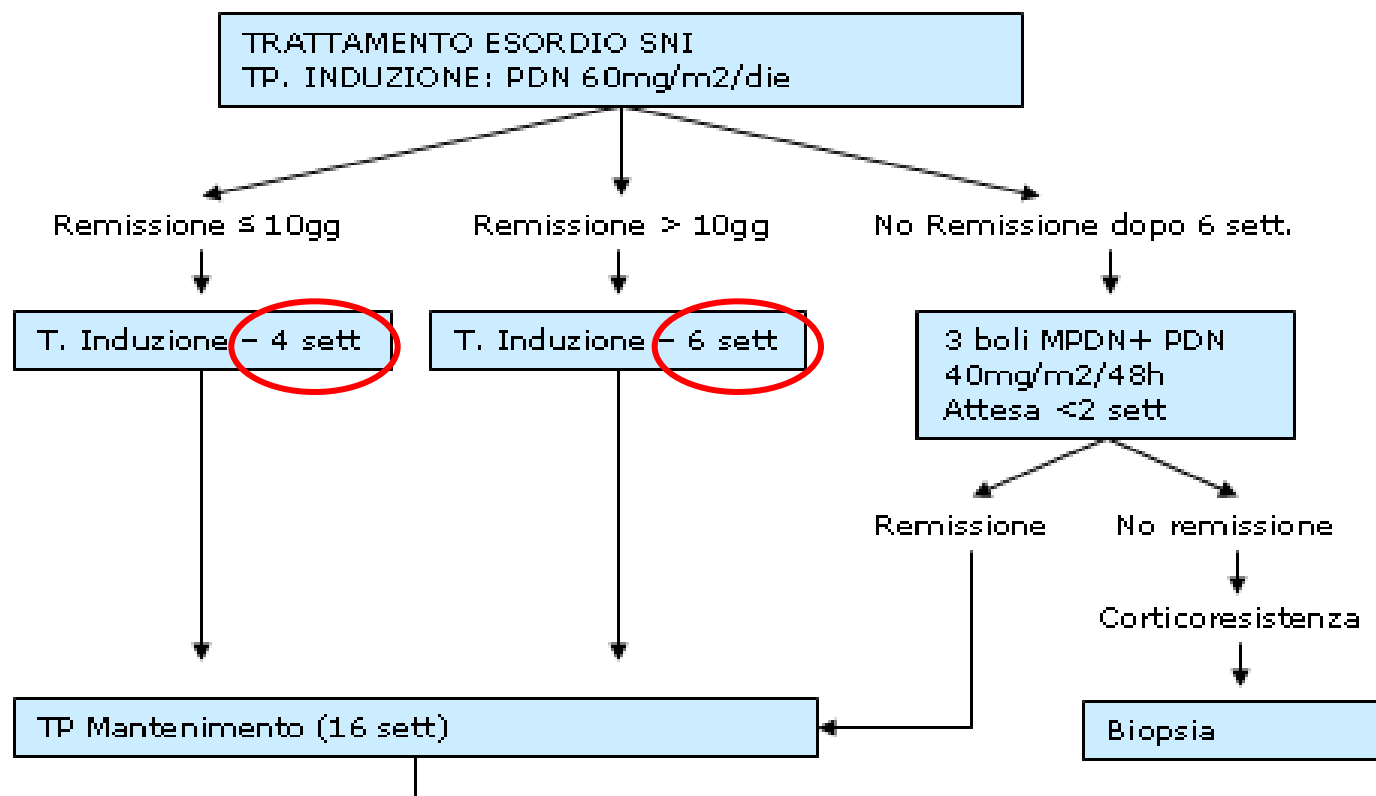
NEFROKID “Studio di coorte prospettico sulla terapia con prednisone del primo episodio di SNI in età pediatrica”

REGIONI	2011	2012	2013
EMILIA ROMAGNA	12	25	6
FRIULI VENEZIA GIULIA	2	2	
LIGURIA	5	3	
LOMBARDIA	12	25	10
MARCHE	2	1	
SARDEGNA		1	
SICILIA	1	9	
TOSCANA	6	10	2
TRENTINO ALTO ADIGE		2	
PUGLIA		7	
tot.	40	85	18

PAZIENTI ARRUOLATI

143 pazienti (al 04.04.2013)

NEFROKID “Studio di coorte prospettico sulla terapia con prednisone del primo episodio di SNI in età pediatrica”



NEFROKID “Studio di coorte prospettico sulla terapia con prednisone del primo episodio di SNI in età pediatrica”

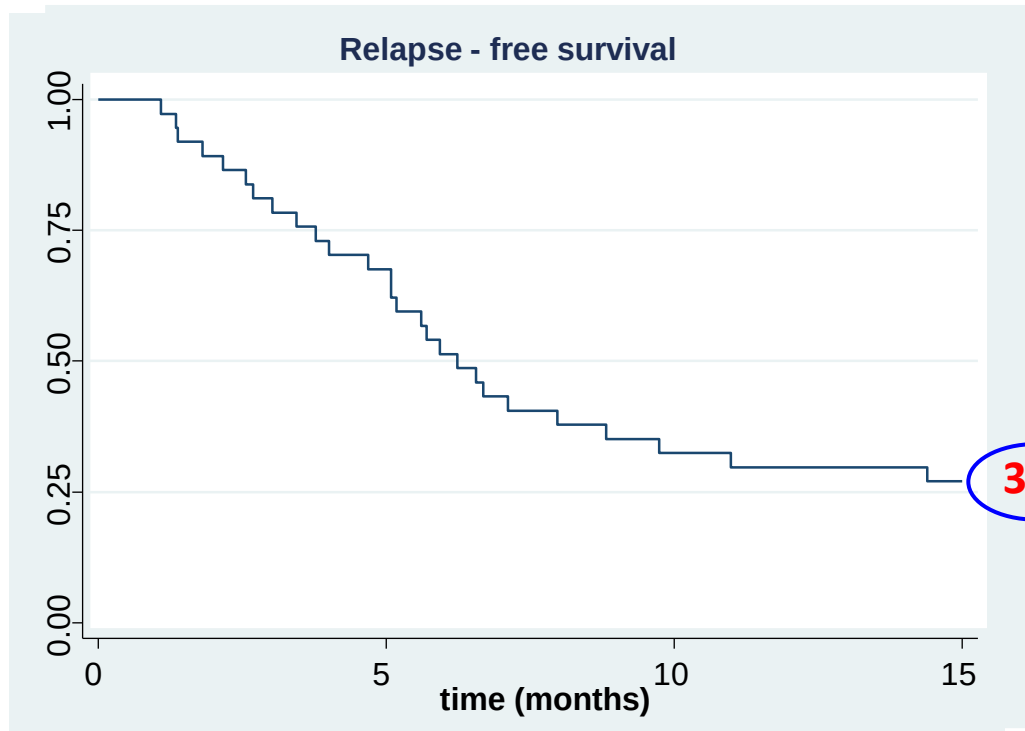
A) *Remissione ≤ 10 giorni di terapia:*

Durata 20 sett. Dose totale PDN **2828** mg/m²

B) *Remissione ≥ 10 giorni di terapia:*

Durata 22 sett. Dose totale PDN **3668** mg/m²

NEFROKID “Studio di coorte prospettico sulla terapia con prednisone del primo episodio di SNI in età pediatrica”



dati preliminari su 37 pazienti

Durata 20 sett - PDN **2828** mg/m²

In remissione a 15 mesi: **26%**

Durata 22 sett - PDN **3668** mg/m²

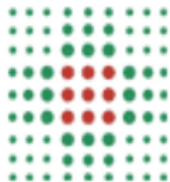
In remissione a 15 mesi: **44%**

Terapia dell'esordio di SNI

Terapia sintomatica

1. Edema

2. Tromboembolismo

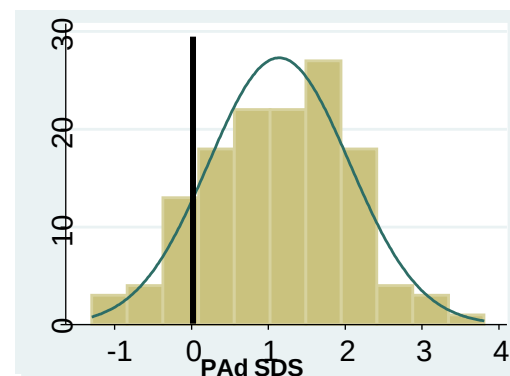
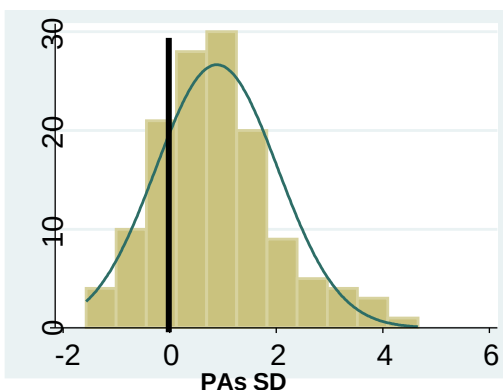


STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SULLA TERAPIA CON PREDNISONE DEL PRIMO
EPISODIO DI SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (SNI) IN ETÀ PEDIATRICA:
APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA ED EFFETTI A MEDIO E LUNGO TERMINE.



DONA UN SORRISO PER I PICCOLI MALATI DI RENE
il sogno di stefano

	Unità	media	$\pm$ SD (min;max)	n
<i>Dati clinici</i>				
Altezza	SD	-0.08	1.06 (-3.1;2.9)	218
Peso	SD	0.5	1.05 (-3.2;3.9)	218
BMI	SD	0.74	0.94 (-2.1;3.0)	218
PA sistolica	SD	1.05	1.1 8 (-1.6;4.7)	190
PA diastolica	SD	1.23	0.9 (-1.3;3.8)	189



Trattamento

❑ **Restrizione del sodio** (<1-2gr/die o <2mEq/kg/die)

❑ **Restrizione idrica** (2/3 del mantenimento)

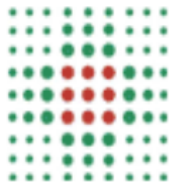
➤ **Ipovolemia**

Laboratorio: ↑ urea/creatinina
 ↓ FeNa(<0.2) e Na urinario
 ↓ osmolarità urinaria

Terapia: **infusioni di albumina e furosemide**

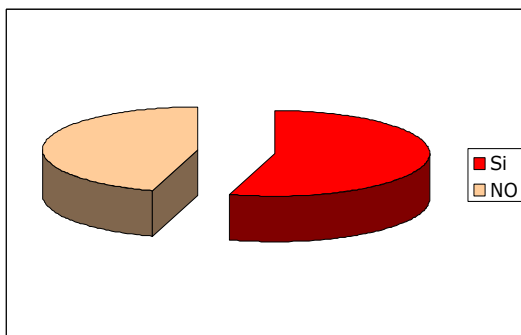
➤ **Ipervolemia:**

Terapia: **sufficienti solo diuretici per os/ev**



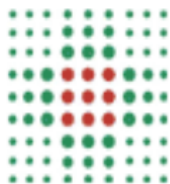
INFUSIONI di ALBUMINA 119/218 (54.5%)

- Dose media infusione: 1 gr/Kg
- n. infusioni 3 (1-16)



	Serum Albumin	Serum Na	Diuresis cc/kg/h	Time to remission **
Yes	1.46 ± 0.4	135.3 ± 3.4	1.6 ± 1.1	11 (3 – 81)
No	1.36 ±0.4	137.1 ± 2.8	1.1 ± 0.8	8 (2 – 57)

****** odds ratio [OR], 2.05 [1.11- 3.79], P < 0.02



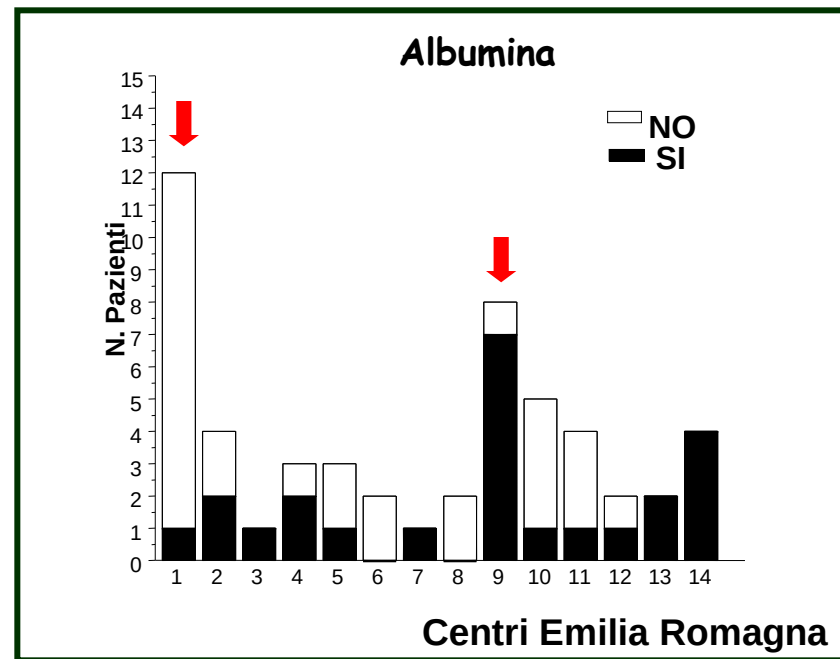
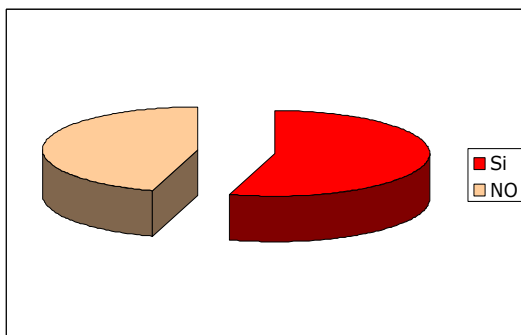
STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SULLA TERAPIA CON PREDNISONE DEL PRIMO EPISODIO DI SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (SNI) IN ETÀ PEDIATRICA: APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA ED EFFETTI A MEDIO E LUNGO TERMINE.



DONA UN SORRISO PER I PICCOLI MALATI DI RENE
il sogno di stefano

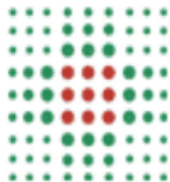
INFUSIONI di ALBUMINA 119/218 (54.5%)

- Dose media infusione: 1 gr/Kg
- n. infusioni 3 (1-16)



	Serum Albumin	Serum Na	Diuresis cc/kg/h	Time to remission **
Yes	1.46 ± 0.4	135.3 ± 3.4	1.6 ± 1.1	11 (3 – 81)
No	1.36 ± 0.4	137.1 ± 2.8	1.1 ± 0.8	8 (2 – 57)

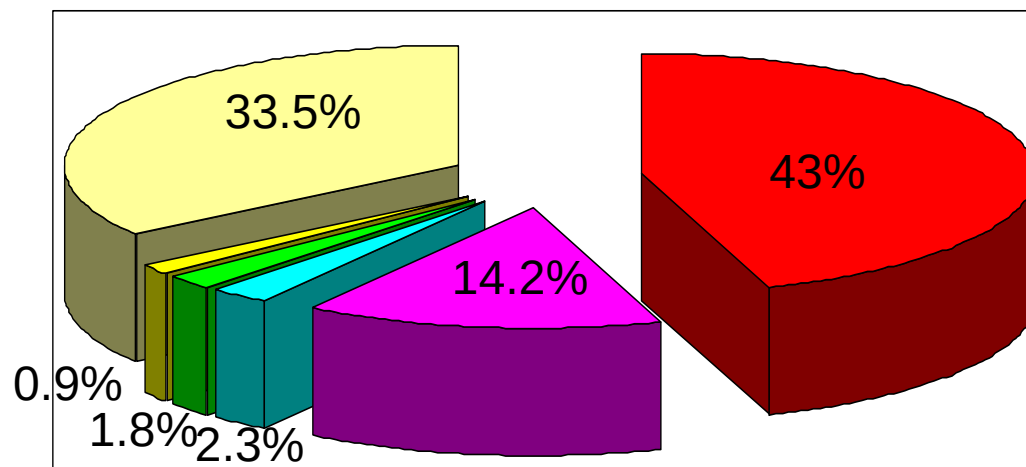
** odds ratio [OR], 2.05 [1.11- 3.79], P < 0.02



DIURETICS 145/218 (66.5%)

Among diuretics

- ✓ **Furosemide (91%)**
- ✓ **Spironolactone (31.7%)**
- ✓ **Idroclorotiazide (5%)**



- **Furosemide**
- **Furosemide+Spironolactone**
- **Furosemide+Spironolactone+Idroclorotiazide**
- **Spironolactone+Idroclorotiazide**
- **Idroclorotiazide**
- **none**

Terapia dell'esordio di SNI

Terapia sintomatica

1. Edema

2. Tromboembolismo

2- Tromboembolia

- 2-5% dei soggetti con SNI
- Più frequente nei soggetti CR

Sede: **Venosa** (vene profonde, seni venosi centrali, trombosi della vena renale, embolia polmonare).
Arteriosa (femorale, cerebrale, mesenterica)

Fattori:

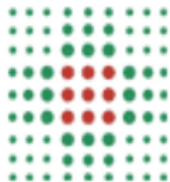
Ipercoagulabilità - perdita urinaria di Antitrombina III, proteine C ed S
- ↑produzione di fibrinogeno, fattori V-VIII, trombocitosi

Ipovolemia

Diuretici !!

Profilassi tromboembolia

- mobilizzazione
- correzione dell'emoconcentrazione.
- Aspirina:
 - albumina $<1-1.5$ g/dL,
 - livelli di antitrombina III $<70\%$,
 - fibrinogeno >6 g/L
 - piastrine >800.000
- Warfarin (se storia di tromboembolismo o ipercoagulabilità)
- Eparina in caso di tromboembolia accertata



Ac. Acetilsalicilico (ASA) (nel **21.5%** dei pazienti)

Pediatri: utilizzato nel **13.6%**

Nefrologi Pediatri utilizzato nel **33.7%** **$p < 0.0001^*$**

	ASA si n= 47	ASA no n= 171	p-value
Albumina	1.3+0.4	1.4+ 0.4	NS
Piastrine	438+18.0	430+10.9	NS
Fibrinogeno	687+34	651+25	NS
Anti Trombina III	65+4.0	71+4.1	NS



Sei qui: Home

- Home
- Progetti
- Centri Coordinatori Regionali
- Laboratorio Farmacogenetica
- Links

Con il sostegno di:



Benvenuti in nefrokid!

Il sito www.nefrokid.it nasce dalla volontà di promuovere e diffondere alcuni studi su malattie renali del bambino.

La premessa per la realizzazione di questi progetti è stata la creazione di alcune reti di Pediatri con interesse nefrologico, che lavorano in strutture ospedaliere ed universitarie, appartenenti a diverse regioni italiane (Emilia Romagna, Lombardia, Toscana, Marche, Trentino, Friuli Venezia Giulia, Sicilia) coordinate dalle strutture nefrologiche pediatriche regionali.

Abbiamo la viva speranza di allargare ulteriormente il numero di regioni e ospedali coinvolti negli studi.