



SINDROME NEFROSICA

a cura di



INTRODUZIONE

La Sindrome Nefrosica è una patologia con poche certezze e molte domande.

Che cos'è? Come viene? Che succederà? Che devo fare? E adesso?

La stesura di questo libretto è stata concepita per poter rispondere a queste prime domande con l'intento di aiutare le famiglie che improvvisamente si trovano a dover affrontare questa patologia per il loro bambino. Siamo consapevoli che non è possibile fornire certezze e risposte valide in assoluto, in quanto da una parte l'argomento è ancora oggetto di studi e la ricerca sulla sindrome nefrosica è in continua evoluzione e, dall'altra, ogni bambino è diverso dagli altri. Ribadiamo quindi il concetto che l'intento di coloro che hanno contribuito a realizzare questo materiale informativo è stato quello di poter fornire uno strumento che possa essere di valido aiuto nella gestione quotidiana di una malattia problematica come la sindrome nefrosica.

Questo opuscolo informativo nasce dall'esperienza di alcuni genitori di bambini affetti da Sindrome Nefrosica in collaborazione con alcuni Nefrologi dei maggiori centri Ospedalieri italiani.

La nostra Associazione è nata per non restare soli, per trovare risposte insieme.

Insieme possiamo di più

*Andrea Sciarcon
Presidente ASNIT*

INTRODUZIONE ILLUSTRAZIONI



Alcuni anni fa, presso il reparto pediatrico dell'ospedale di Palermo, dei ragazzi affetti dalla Sindrome Nefrosica (in collaborazione con i loro genitori) misero insieme la loro inventiva e creatività, dando vita ad una favola che usando metafore semplici e comprensibili parlava della malattia di cui soffrivano.

La favola è stata ampliata in modo da essere ancor meglio collegata alla malattia di cui parla diventando strumento utile per far comprendere ai più piccoli la loro patologia e renderli progressivamente più consapevoli della loro condizione sia in fase di comunicazione della diagnosi, sia nel periodo del ricovero e della terapia.

È qui proposta nella speranza che possa esser d'aiuto a tanti bambini che hanno difficoltà a capire la loro situazione ed ai tanti genitori che di giorno in giorno cercano parole dolci e talvolta "tristi" per spiegare ai loro figli il perché dei medicinali e dei ricoveri forzati.

SINDROME NEFROSICA

Definizione

Con il termine di sindrome nefrosica ci si riferisce ad un situazione clinica caratterizzata da:

1. proteinuria superiore a 40 mg/mq di superficie corporea/ora
2. presenza di edemi
3. riduzione dell'albumina nel sangue (inferiore a 2,5 g/dl) e delle proteine totali del sangue (inferiore a 5,5 g/dl)
4. aumento dei grassi nel sangue ed in particolare dei livelli di colesterolo

La sindrome nefrosica non associata con altre malattie sistemiche è chiamata **sindrome nefrosica primitiva o idiopatica** e rappresenta circa il 90% dei casi in età pediatrica, mentre quando si verifica come conseguenza di un'altra malattia, si parla di **sindrome nefrosica secondaria**.

Noi affronteremo solamente gli aspetti clinici delle forme primitive o idiopatiche del bambino.

Incidenza

L'incidenza annuale della sindrome nefrosica è stimata variare tra 2 e 7 nuovi casi l'anno ogni 100.000 bambini e la prevalenza è intorno a 16-18 casi ogni 100.000 bambini.

Il rapporto maschi: femmine è pari a 2:1 nei bambini più piccoli, ma questa prevalenza del sesso maschile scompare nell'adolescenza e nell'età adulta.

Oltre i 2/3 dei casi si verificano prima dei 5 anni di età ed il picco di incidenza è osservato tra i 2 e i 4 anni. Con l'aumentare dell'età vi è una tendenza alla diminuzione dell'incidenza della sindrome nefrosica.

Ciao cari bambini, mi chiamo Tom
e voglio raccontarvi una storia..
C'era una volta...



In un paese lontano una foresta di nome
Nefrologia



In questa foresta c'era una piccola casa a forma di Rene.



In essa abitavano 4 sorelline: Proteinuria, Creatininuria, Albumina e Creatinina.



Le bimbe vivevano insieme al papà Sangue e alla mamma Urina ...



Cenni di fisiologia renale

Le principali funzioni del rene sono:

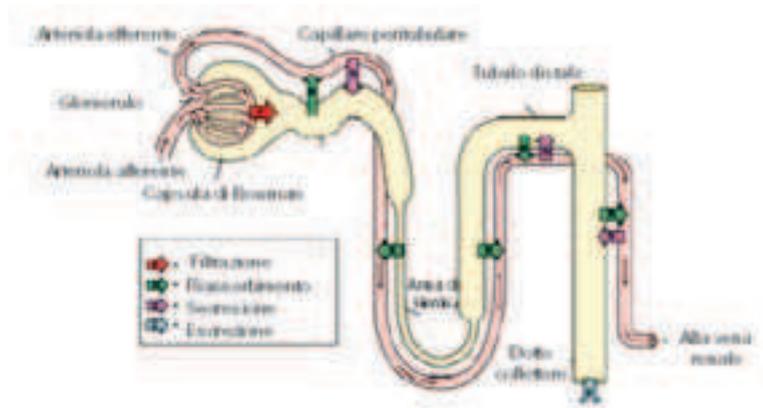
- a. eliminare i prodotti finali del catabolismo azotato (urea, acido urico, creatinina, ecc.);
- b. regolare il volume dei liquidi dell'organismo;
- c. regolare la pressione osmotica del liquido extracellulare, tramite il riassorbimento del sodio e dell'acqua;
- d. regolare il pH del sangue tramite il riassorbimento e la produzione del bicarbonato;
- e. regolare la concentrazione ematica d'importanti metaboliti e ioni, mantenendola in ambiti normali;
- f. eliminare i composti tossici.

Tutte queste funzioni vengono espletate tramite la produzione di *urina*, che è formata dal rene con tre meccanismi: *l'ultrafiltrazione glomerulare*, *il riassorbimento tubulare*, con passaggio selettivo di sostanze utili (come acqua ed elettroliti) dall'ultrafiltrato al sangue e la *secrezione tubulare*, con passaggio di sostanze dal sangue nell'ultrafiltrato.

L'unità funzionale del rene è rappresentata dal nefrone che è formato dal glomerulo e dai tubuli. In condizioni normali i reni consentono di eliminare attraverso il filtro glomerulare i componenti del sangue che sono dannosi oppure sono in eccesso, quali l'acqua, le scorie azotate che derivano dal metabolismo delle proteine, il sodio, il potassio, il fosforo e tutte le altre sostanze, inclusi i farmaci. L'azione di filtro che viene svolta dal rene è molto selettiva ed accurata, infatti, il rene deve eliminare come detto le sostanze inutili, ma deve evitare di perdere quelle invece che sono indispensabili all'organismo. Questo avviene mediante due meccanismi principali: una barriera di filtrazione, che permette il passaggio di sostanze di piccole dimensioni e basso peso molecolare trattenendo invece le sostanze con dimensioni maggiori come le proteine, ed un altro a livello tubulare che recupera le sostanze filtrate, ma necessarie, con un meccanismo definito di riassorbimento.

La sindrome nefrosica si verifica quando questo filtro diventa troppo permeabile e i reni lasciano passare nelle urine grandi quantità di proteine, soprattutto l'albumina, presenti nella circolazione sanguigna.

Ne risulta una diminuzione della concentrazione d'albumina nel sangue ed una difficoltà dei reni ad eliminare il sale e l'acqua che provengono dall'alimentazione. L'acqua ed il sale passano dalla circolazione sanguigna nei tessuti causando degli edemi.



La formazione dell'urina deriva da tre processi:

- Filtrazione glomerulare
- Riassorbimento tubulare
- Secrezione tubulare

In condizioni normali le proteine vengono conservate dall'organismo e solo una piccolissima parte viene eliminata con le urine.

La definizione della proteinuria significativa secondo il metodo di misurazione, con lo stick urine o con determinazione di laboratorio può essere riassunta nella tabella.

Proteinuria significativa

- QUALITATIVA
 - 1+ (30 mg/dl) allo stick in 2 su 3 campioni random se peso specifico < 1015
 - 2+ (100 mg/dl) se peso specifico > 1015
- SEMIQUANTITATIVA
 - rapporto proteine/creatinina (mg/mg) > 0.2 su campione del mattino
- QUANTITATIVA (su raccolta di 24 ore)
 - Normale : < 4 mg/mq/ora
 - Anormale : 4-40 mg/mq/ora
 - Nefrosica : > 40 mg/mq/ora

I metodi per valutare la proteinuria sono diversi e ognuno presenta vantaggi e svantaggi, nella tabella sono riassunti i principali utilizzati nella pratica clinica corrente.

Metodo	Valori normali	Commento
Dipstick	Negativo o tracce se pesospecifico >1020	Falsi positivi se pH > 8 o peso specifico > 1025
Proteinuria/Creatininuria su Urine spot	<0.5 Pu/Cru < 2 anni <0.2 Pu/Cru > 2 anni	Meno accurato della raccolta delle 24 ore
Urine 24 ore	<100 mg/m2/24 ore	Difficoltà nel bambino piccolo

È necessario ricordare che nella determinazione della proteinuria specie quando si utilizzano gli stick possono essere presenti situazioni che determinano la presenza di falsi positivi (ossia situazioni in cui l'esame viene positivo, non per la presenza di proteine ma per altri motivi), oppure di falsi negativi (ossia situazioni in cui l'esame risulta negativo, ma in realtà la proteinuria è presente):

- Falsi positivi

urine molto concentrate
urine alcaline (pH > 8)
ematuria macroscopica
piuria e batteriuria
contaminanti e farmaci

- Falsi negativi

urine troppo diluite
urine troppo acide (pH < 4.5)
proteine diverse dall'albumina

Man mano che passavano i giorni, Proteinuria e Creatinuria crescevano sempre più...



Albumina invece, la più piccola delle sorelle, assieme a Creatinina, rimanevano piccole.



Creatininuria e Proteinuria più crescevano e più diventavano delle vere pesti..



... mentre le più piccole Albumina e Creatinina rimanevano con loro papà (Sangue)...



PATOGENESI

L'anomalia centrale in tutti i casi di sindrome nefrosica è lo sviluppo di una proteinuria massiva. Sebbene la spiegazione precisa per cui ad un certo momento della vita compare questa proteinuria non sia ancora stata documentata con precisione, si può affermare che almeno tre situazioni contribuiscono in modo significativamente importante anche se con peso diverso secondo le varie forme:

1. difetti glomerulari primitivi
2. fattori circolanti
3. alterazioni immunologiche

– Difetti glomerulari primitivi

Di recente si è osservato, sia nell'uomo sia negli animali da esperimento, che una mutazione di uno dei geni che formano le proteine della barriera di filtrazione porta a diverse forme particolari di sindrome nefrosica congenita ed ereditaria, di cui non ci occuperemo in questa sede.

– Fattori circolanti

La dimostrazione dell'esistenza di fattori che circolano nel sangue che possono causare l'insorgenza di una sindrome nefrosica è stata fornita da numerosi studi sperimentali, ed è confermata da due osservazioni cliniche relativamente comuni quali il fatto che la sindrome nefrosica può recidivare molto precocemente, anche in poche ore, dopo un trapianto renale in certe forme di sindrome nefrosica da sclerosi focale da una parte e dalla possibilità di trattamento con tecniche quali l'immunoassorbimento e gli scambi plasmatici che sono note per allontanare fattori circolanti dall'altra.

– Alterazioni immunologiche

La possibilità che la sindrome nefrosica origini da un'alterazione del sistema immunitario è stata avanzata da più di trenta anni. I dati concreti

a favore di questa ipotesi sono la risposta a farmaci dotati di azione immunosoppressiva ed in particolare quelli che hanno una attività inibitoria sui linfociti, e l'osservazione che la malattia poteva andare in remissione nei bambini che avevano contratto infezioni quali il morbillo che abbassano le difese immunitarie.

FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME NEFROSICA

Nella definizione di sindrome nefrosica abbiamo detto che gli elementi principali sono rappresentati dalla comparsa di gonfiore, con le caratteristiche che vedremo più avanti, accompagnato da una proteinuria importante, da una riduzione dei livelli di albumina e proteine nel sangue e da un aumento dei grassi ed in particolare del colesterolo. Ora vediamo in modo succinto perché si determinano queste alterazioni.

• Proteinuria

La proteinuria è considerata come l'alterazione primitiva e principale della sindrome nefrosica, mentre tutti gli altri reperti clinici e di laboratorio sono ritenuti conseguenti alla proteinuria. Una proteinuria di tipo nefrosico negli adulti deve superare i 3.5 g nelle 24 ore. Per adeguare la perdita delle proteine alla variabilità delle dimensioni corporee propria dell'età pediatrica, è stato posto come limite per la definizione di proteinuria nefrosica un'escrezione con le urine superiore a 40 mg per m² di superficie corporea per ora.

Il tipo di proteine che viene perso con le urine varia in rapporto alla malattia glomerulare che è alla base della sindrome nefrosica. Nella forma cosiddetta a lesioni minime, la più frequente in età pediatrica, la proteinuria è rappresentata quasi interamente dall'albumina.

Un elemento che specie in passato era tenuto in considerazione era la cosiddetta selettività della proteinuria. Quando all'elettroforesi delle proteine urinarie l'albumina è presente per oltre l'85% la proteinuria è detta selettiva, quando invece l'albumina è inferiore all'80% del totale la proteinuria è definita non selettiva. Il termine selettivo è riferito al danno glomerulare e alle dimensioni delle molecole che sono filtrate. Il metodo più utilizzato è stato il cosiddetto indice di Cameron in cui veniva misurato il rapporto tra la clearance delle IgG (immunoglobuline G) e la

clearance dell'albumina. Quando questo rapporto era inferiore a 0.10 la proteinuria era altamente selettiva, quando l'indice era superiore a 0.30 la proteinuria era non selettiva.

• Ipoalbuminemia

Il pool corporeo dell'albumina è determinato dalla sintesi epatica, dalla degradazione metabolica e dalla escrezione renale ed intestinale. In condizioni d'equilibrio la sintesi, la degradazione e le perdite dell'albumina sono uguali. Nei bambini con sindrome nefrosica vi è una correlazione inversa tra la perdita urinaria di albumina e i livelli di albumina nel sangue.

• Dislipidemia

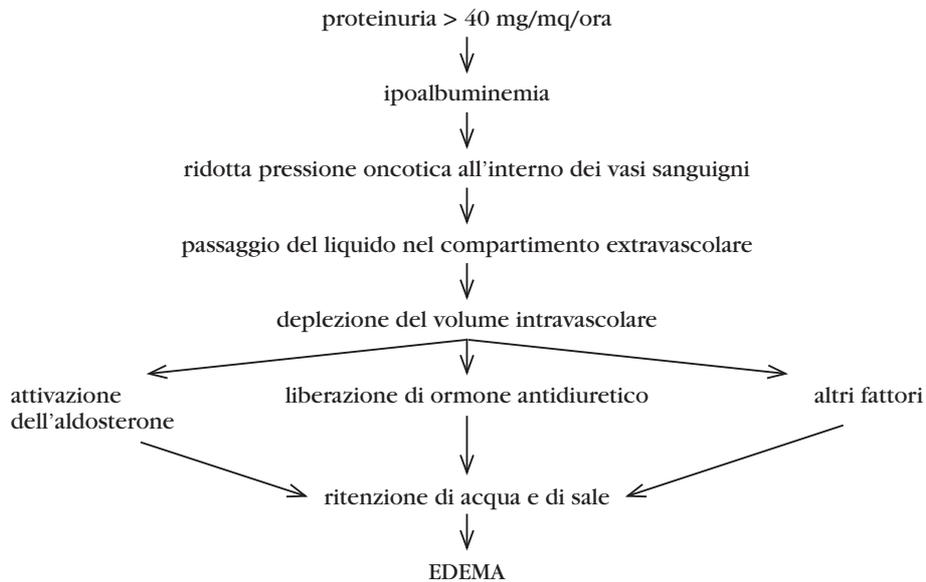
I bambini con sindrome nefrosica primitiva hanno alterazioni dei grassi nel sangue con aumento dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi. L'aumento è particolarmente marcato nei soggetti con sindrome nefrosica a lesioni minime (per questo in passato era chiamata anche sindrome nefrosica lipoidea). In generale vi è una correlazione inversa tra le concentrazioni della albumina plasmatica e i livelli di colesterolemia. Come per l'ipoalbuminemia, l'iperlipidemia potrebbe essere dovuta sia ad una aumentata produzione sia ad una diminuita degradazione. Vi è evidenza che entrambe queste cause siano in gioco in quanto un'aumentata produzione da parte del fegato di albumina si associa anche ad un aumento della sintesi di lipoproteine, attraverso un meccanismo comune o comunque correlato. Una ridotta degradazione appare contribuire alla formazione del quadro iperlipidemico per una ridotta attività enzimatica. Quando per la remissione della proteinuria i livelli di albuminemia ritornano alla norma, sia spontaneamente sia per effetto delle terapie, le alterazioni dei lipidi anch'esse ritornano normali.

• Edema

La spiegazione classica della formazione dell'edema nella sindrome nefrosica è che la diminuita pressione oncotica intravascolare (ossia la pressione all'interno del sangue che è legata alla concentrazione delle proteine e che contribuisce in maniera estremamente importante a trat-

tenere l'acqua al suo interno) permette all'acqua di fuoriuscire dai vasi nello spazio interstiziale. La risultante contrazione del volume intravascolare stimola la produzione di ormoni, quali la renina e l'aldosterone, che determinano il riassorbimento di sodio e di acqua e così favoriscono l'aumento dell'edema.

Gli studi recenti dimostrano che questa spiegazione è soddisfacente dal punto di vista fisiopatologico, ma non fornisce un quadro completo in quanto la situazione è più complessa e i meccanismi coinvolti più numerosi e variabili in situazioni diverse.



MANIFESTAZIONI CLINICHE

Henry Barnett nel 1952 a proposito del quadro clinico della malattia scriveva “per il bambino malato e per la sua famiglia la sindrome nefrosica è l’edema. Lo scarso appetito, l’irritabilità, le alterazioni gastrointestinali e le frequenti gravi infezioni appaiono così strettamente correlate alla presenza e alla gravità dell’edema che appaiono esserne la conseguenza”. Anche se la terapia steroidea ha modificato in modo completo l’approccio alla malattia e, almeno per i soggetti che rispondono alla terapia, l’edema in genere non rappresenta più un problema drammatico, ancora oggi possiamo apprezzare la validità di queste osservazioni. Tuttavia l’edema persistente è un problema clinico importante per quei pazienti che sono o diventano corticoresistenti ed in cui l’edema non può essere controllato facilmente.

L’**edema** è forse il segno clinico più caratteristico della malattia. La sindrome nefrosica è caratterizzata dalla presenza di una proteinuria massiva e dalla bassa concentrazione di albumina nel sangue. Il primo risultato di tutte queste alterazioni è l’edema, un aumento di volume di alcune parti del corpo, che può più facilmente essere riscontrato al mattino sulle palpebre e la sera sulle caviglie e agli arti inferiori. L’edema è la manifestazione clinica più evidente e si riscontra il più del 95% dei casi di SN. L’edema può essere talmente leggero al principio, che i genitori possono pensare che il bambino stia soltanto ingrassando, ma in seguito tende a diventare più evidente, coinvolgendo anche altri parti del corpo, come l’addome.

L’edema può persistere e progredire, lentamente o rapidamente, oppure può scomparire e ripresentarsi successivamente. Durante le prime fasi della malattia l’edema intorno agli occhi o edema periorbitario può essere attribuito ad allergia. Precocemente e più tardivamente l’edema diventa generalizzato ed in particolare viene notato in sede malleolare o ai

piedi. Prima di giungere a questo stadio clinicamente evidente, è possibile che i genitori registrino in un bambino di 2-3 anni, che prima non cresceva, un rapido aumento di peso, peraltro non correlato ad un aumento dell'appetito e dell'introduzione di alimenti.

Come in tutte le forme, l'edema si accumula e si rende evidente nelle aree dove la pressione tissutale è minore. L'edema tende ad aumentare con il passare del tempo, se non s'interviene con la terapia: in sede periorbitaria può rendere difficile la possibilità di aprire gli occhi, si può osservare versamento di liquido nella cavità addominale e si parla in questo caso di ascite, può essere presente versamento nella cavità pleurica e si parla di idrotorace ed infine l'edema si osserva a livello dei genitali esterni con presenza di edema labiale nelle bambine e di edema scrotale nei maschietti.

L'ascite e l'idrotorace di per sé non sono pericolosi, ma quando raggiungono dimensioni importanti possono creare problemi alla respirazione. Vi sono anche altre anomalie fisiche che sono legate alla presenza di un edema persistente ed ingravescente con ascite massiva come la comparsa di ernia ombelicale o di dilatazione dell'albero venoso della parete addominale.

La diuresi, ossia la produzione di urina nella giornata, varia in modo inverso rispetto all'edema e al peso corporeo, che in presenza di edemi diffusi può aumentare in modo importante. L'edema e la sua progressione sono conseguenti ad una riduzione consistente e significativa della quantità di urine emesse nell'arco della giornata.

I bambini affetti da SN sono più soggetti a contrarre infezioni di varia origine, questo si verifica a causa delle alterazione del sistema immunitario conseguente alla perdita urinaria di anticorpi IgG e IgA. Negli stadi precoci della malattia il bambino in genere non appare malato, ma con l'accumularsi dell'edema compare pallore cutaneo, anoressia, facile affaticamento, cefalea ed un certo grado di irritabilità e comunque una sensazione di malessere generalizzato.

La pressione arteriosa generalmente è normale e solo in pochi casi si osserva un'ipertensione transitoria. Il rilievo di un'ipertensione

persistente, non legata all'uso di farmaci che possono aumentare i valori della pressione arteriosa quali gli steroidi la ciclosporina, deve far sospettare forme cliniche diverse dalla sindrome nefrosica a lesioni minime.

Le manifestazioni gastroenteriche sono di riscontro frequente nella sindrome nefrosica, la diarrea è particolarmente presente nelle fasi di edema massivo ed è stata attribuita all'edema della mucosa intestinale.

Lo scarso appetito è così strettamente correlato alla presenza e alla gravità dell'edema che appare esserne una conseguenza.

L'anoressia e la perdita di proteine con le urine possono portare ad un quadro di malnutrizione, specie nei bambini che non rispondono alla terapia.

Difficoltà respiratorie derivanti dalla distensione addominale con o senza versamento pleurico sono disturbanti e in qualche caso possono apparire pericolose.

COMPLICAZIONI DELLA SINDROME NEFROSICA

Le complicazioni in corso di sindrome nefrosica possono presentarsi come parte della malattia di per sé o come conseguenza della terapia.

Alterazioni della coagulazione e tendenza alla trombosi

Diverse alterazioni della coagulazione e del sistema fibrinolitico (ossia i meccanismi che intervengono per sciogliere i coaguli che si sono formati) possono essere osservate nei pazienti con sindrome nefrosica. Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono del tutto chiare, sebbene esse risultino in uno stato di ipercoagulabilità con un aumento del rischio trombosi ed embolie. L'incidenza delle complicanze tromboemboliche nei bambini non è stata determinata in modo sicuro e quindi non la conosciamo con precisione, anche se sono stati riportati valori tra 1 e 2% dei casi, ma certamente è molto inferiore rispetto a quanto si può osservare negli adulti con sindrome nefrosica. È importante ricordare che il riscontro di livelli aumentati o ridotti dei vari fattori coinvolti nel meccanismo della coagulazione non implica necessariamente un corrispondente disordine della coagulazione importante sul piano clinico.

Alterazioni ormonali e del metabolismo minerale

Diverse alterazioni ormonali sono state descritte nei soggetti con sindrome nefrosica, dovuta in larga parte alle perdite urinarie di proteine che legano i diversi ormoni, anche se le correlazioni e l'importanza clinica sono molto modeste, specie nei pazienti che rispondono alla terapia.

La perdita della globulina che lega gli ormoni tiroidei è una osservazione comune, ma in genere i pazienti non presentano segni di alterata funzione tiroidea.

Nella sindrome nefrosica si possono osservare bassi livelli di vitamina D nel sangue, legati, in primo luogo, alle perdite con le urine della proteina legante la vitamina D.

Infezioni

Un'aumentata suscettibilità alle infezioni è comune nei bambini con sindrome nefrosica in fase proteinurica. La spiegazione di questa aumentata suscettibilità alle infezioni include molti fattori quali le perdite urinarie di proteine e componenti del sistema immunitario, i bassi livelli plasmatici di immunoglobuline e soprattutto la terapia immunosoppressiva.

Lo streptococco pneumoniae e i batteri gram-negativi sono i patogeni infettivi di più frequente riscontro. Antibiotici ad ampio spettro devono essere utilizzati nel sospetto di infezioni fino a quando non sono disponibili i risultati delle ricerche microbiologiche.

I bambini con sindrome nefrosica dovrebbero essere sottoposti a tutte le vaccinazioni routinarie dell'infanzia ricordando che i vaccini con virus vivi devono essere somministrati solo quando il bambino non riceve alcuna terapia immunosoppressiva. Peraltro bisogna tener conto nel programmare le vaccinazioni che l'immunosoppressione continua per un certo tempo dopo la sospensione dei farmaci. In genere si considera sufficiente un periodo di almeno tre mesi dalla sospensione degli steroidi e della ciclosporina e di almeno 6 mesi dopo un ciclo di terapia con ciclofosfamide. I bambini con sindrome nefrosica dovrebbero ricevere la vaccinazione antipneumococcica e la vaccinazione antinfluenzale annuale.





Effetti collaterali della terapia steroidea

I corticosteroidi sono i farmaci che hanno cambiato la prognosi della sindrome nefrosica, rendendo una malattia che in passato era assai temuta in una malattia con prognosi benigna nella grande maggioranza dei casi. Tuttavia questo gruppo di farmaci, specie se utilizzato per lungo tempo, può causare numerosi effetti collaterali, che sono strettamente correlati alla dose assunta sia come dose singola sia come dose cumulativa. Già da molti anni, proprio per prevenire questi danni, si è cercato di ridurre in modo importante la dose totale assunta, utilizzando il cortisonico a giorni alterni piuttosto che con somministrazioni quotidiane e questo ha permesso di ottenere buoni risultati sul piano clinico con una riduzione degli effetti collaterali, ma non la scomparsa completa.

I sintomi più frequenti legati alla tossicità dei corticosteroidi sono:

- a. facies cushingoide o “a luna piena” e obesità
- b. ipertensione arteriosa
- c. ritardo di crescita
- d. cataratta
- e. turbe del comportamento (quali iperattività, disturbi del sonno, aggressività, disattenzione)

- f. osteoporosi
- g. leucocitosi
- h. gastrite e ulcera gastrica.

L'obesità, causa di preoccupazioni estetiche specie negli adolescenti, può essere in parte contenuta limitando l'assunzione di cibi calorici e ad ogni modo tende a scomparire dopo 2-3 mesi dalla cessazione della terapia.

L'ipertensione è facilmente correggibile con i farmaci antiipertensivi.

La leucocitosi, oltre i 20.000 globuli bianchi per mmc, non riveste in genere nessun significato clinico particolare.

L'ulcera peptica è molto osservata negli adulti in terapia con cortisonici rispetto a quanto osservato nei pazienti pediatrici ed è facilmente prevenibile assumendo sempre la terapia a stomaco pieno ed associando nelle fasi di terapia a dosaggio più importante dei gastroprotettori e degli inibitori della pompa protonica.

Il ritardo di crescita è in genere contenuto. Per limitare ulteriormente questa complicanza è opportuno cercare sempre di utilizzare la dose minima di steroidi necessaria per mantenere la remissione ed adottare, quando possibile, la somministrazione in dose unica al mattino a giorni alterni.

TERAPIA

Trattamento generale

I fattori più importanti del trattamento non specifico dei bambini con sindrome nefrosica includono la dieta, l'attività fisica e la terapia diuretica. Occorre ricordare che in linea generale il criterio principale dovrebbe essere quello di permettere ai bambini di vivere una vita il più possibile vicino al normale. Ad esempio la paura delle infezioni in linea di massima non dovrebbe impedire ai bambini di avere una scolarità normale, come pure normali dovrebbero essere le attività di socializzazione.

Dieta

La dieta dovrebbe essere normale in funzione dell'età del bambino, ed il bambino dovrebbe essere alimentato in rapporto al suo appetito senza forzarlo. La restrizione del sale è consigliabile quando è presente edema, ma anche in questo caso cercando di evitare di interferire in modo importante con l'appetito del bambino. I cibi con elevato contenuto di sale dovrebbero essere evitati e il sale non dovrebbe essere aggiunto. Ricordiamo che il sodio contenuto negli alimenti rappresenta solo il 10% dell'apporto totale, il sodio aggiunto nella cottura o in tavola rappresenta un altro 5-10%. La maggior parte del sodio (75%) deriva dal sale aggiunto dai produttori per aumentare il sapore, controllare la crescita batterica, dare certe caratteristiche organolettiche, e agire come conservante. Il sale è composto per il 40% da sodio e 60% da cloro, un cucchiaino (peso ~ 5 g) contiene 2.300 mg di sodio.

L'apporto di proteine dovrebbe essere normale, senza tentativi né di aumentare l'apporto per cercare in qualche modo di compensare le perdite urinarie, né di ridurlo per paura dell'insufficienza renale.

Attività fisica

È dimostrato che il riposo a letto favorisce un incremento della diuresi talvolta con una riduzione dell'entità della proteinuria, ma non vi è

evidenza che la restrizione dell'attività generale influenzi favorevolmente il decorso successivo e quindi l'esito della malattia. Deve anche essere tenuto presente, però, che il prolungato riposo a letto può favorire lo sviluppo delle trombosi venose. Si può pertanto ragionevolmente ritenere che i benefici psicologici di un'attività relativamente normale superino quelli della restrizione dell'attività e soprattutto dell'allettamento.

Terapia diuretica

Diciamo subito che la terapia diuretica nella sindrome nefrosica non modifica la storia naturale della malattia. Tuttavia quando è associata con una adeguata restrizione sodica aiuta a combattere i pericoli e i disturbi di uno stato edemigeno acuto. Le terapie più comunemente utilizzate sono rappresentate dalla Furosemide (Lasix), gli inibitori dell'aldosterone (Aldactone) o, nei casi più gravi, ricorrendo all'infusione endovenosa di soluzioni di albumina al 20%.

Il trattamento è indicato nei pazienti con edema massivo, specialmente in presenza di sintomi respiratori o gastrointestinali, impossibilità di aprire gli occhi, limitazione alla deambulazione.

Attenzione deve essere posta a non abusare dei diuretici. A questo proposito è importante ricordare che il liquido pleurico, ascitico, scrotale ecc. è difficile da mobilizzare ed un tentativo vigoroso a farlo con l'uso di farmaci ad azione diuretica può avere scarso successo nel cambiare la quantità di liquido contenuta in questi compartimenti, ma avere un effetto marcato e pericoloso di contrazione del volume circolante e rischio trombotico e di collasso cardiaco.

Altri farmaci

Nel trattamento generale delle varie fasi della sindrome nefrosica possono trovare indicazioni altri farmaci, a seconda delle problematiche cliniche e delle complicanze che si possono presentare nel decorso della malattia. Non è possibile prevedere tutte le evenienze, ma desideriamo solo ricordare i farmaci il cui uso è richiesto con maggior frequenza.

- **vitamina D o il suo analogo 25-idrossi-vitamina D** (Didrogyl): sono utilizzati per compensare le perdite che si determinano in conseguenza della proteinuria come abbiamo già ricordato nelle pagine precedenti,

ed anche per contrastare gli effetti negativi sull'osso determinati dalla terapia steroidea, quali l'osteoporosi. Spesso è necessario associare anche un'integrazione con sali di calcio

- **acido acetilsalicilico**, questo prodotto è utilizzato per gli effetti antiaggreganti sulle piastrine, per combattere il rischio di una trombosi, rischio presente in conseguenza delle alterazioni del sistema coagulativo che si determinano in presenza di proteinuria grave
- **statine**, sono farmaci che inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno agendo sull'enzima 3 idrossi3metilglutarilCoA reduttasi. L'utilità di questi farmaci non è stata ancora valutata con studi controllati, ma i pochi studi disponibili dimostrano una buona efficacia con effetti collaterali minori quali un certo grado di epatotossicità con aumento delle transaminasi, talvolta è stata segnalata debolezza muscolare e crampi, nausea e diarrea.

Trattamento specifico

Come si è già accennato, il prednisone è efficace nell'indurre la remissione nella grande maggioranza (>90%) dei pazienti. La risposta al prednisone ha anche un importante valore prognostico, poiché le forme che rispondono alla terapia con cortisonici, definite "corticosenibili", nella grande maggioranza dei casi, raggiungono una remissione spontanea entro l'età adolescenziale e non evolvono praticamente mai verso l'insufficienza renale, cosa che al contrario si può verificare in una proporzione significativa delle forme che non rispondono a tale terapia e sono definite "corticoresistenti".

Il prednisone è somministrato alla dose di 60 mg/m² al giorno (fino ad un massimo di 80 mg al giorno) per 4-8 settimane. La risposta al trattamento avviene nella maggior parte dei casi entro 10-15 giorni dall'inizio della terapia; circa il 90% dei pazienti che rispondono alla terapia steroidea va in remissione entro 4 settimane, e solo il 10% richiede ulteriori 2-4 settimane di trattamento. Alla fine delle prime 6-8 settimane di terapia a dose piena i pazienti che hanno risposto vengono passati ad una dose di prednisone di 40 mg/m² a giorni alterni che viene poi progressivamente ridotta in modo scalare fino alla sospensione nei successivi 2-4 mesi. In base ai dati più recenti si può affermare che oggi i bambini al primo episo-

dio di sindrome nefrosica corticosensibile dovrebbero essere trattati con prednisone complessivamente, tra periodo di dose piena e fase di riduzione progressiva della posologia, per un periodo compreso tra quattro e sette mesi, poiché con queste dosi un numero minore di bambini presenta recidive nei successivi 12-24 mesi, senza un dimostrabile aumento degli effetti collaterali rispetto ai bambini trattati per due mesi secondo il ciclo classico dell'ISKDC (International Study for Kidney Disease in Children).

Una caratteristica della sindrome nefrosica idiopatica corticosensibile è la sua tendenza a recidivare per poi risolversi, come già accennato, con la pubertà. Il trattamento della recidiva prevede l'impiego di prednisone 60 mg/m²/giorno fino a tre giorni dopo la scomparsa della proteinuria; il trattamento viene poi passato a giorni alterni e progressivamente ridotto fino alla sospensione nel giro di 1-2 mesi. Alcuni pazienti presentano frequenti recidive o una cortico-dipendenza, vale a dire la ricomparsa della proteinuria durante la riduzione del dosaggio del prednisone o entro 15 giorni dalla sospensione dello stesso. In questi casi la posologia del prednisone somministrato a giorni alterni viene ridotta più lentamente e la terapia protratta per molti mesi.

Nei pazienti che continuano a recidivare in terapia steroidea e che presentano effetti collaterali importanti legati al trattamento è necessario ricorrere a terapie alternative. Queste terapie includono la ciclosporina, la ciclofosfamide, il tacrolimus, il micofenolato mofetil e di recente il rituximab, un anticorpo monoclonale che si lega ad una proteina chiamata CD20, che si trova sulla superficie di uno dei tipi principali di globuli bianchi normali (linfociti B).

Nei casi resistenti alle terapie vengono utilizzati anche i farmaci chiamati ACE-inibitori e i farmaci che bloccano il recettore dell'angiotensina per l'azione antiproteinurica di cui sono dotati.

Nel paese ritornò la quiete e vissero tutti felici e contenti.



BIOPSIA RENALE

La biopsia renale consiste nel prelevare per mezzo di un ago un piccolo campione di tessuto renale per esaminarlo al microscopio. La maggioranza dei bambini come abbiamo visto risponde alla terapia con corticosteroidi e sappiamo anche che la risposta agli steroidi ha un significato clinico più importante dell'istologia glomerulare. Per tale motivo la biopsia renale viene eseguita solo nei casi che si sono rivelati corticoresistenti o, ovviamente, in quelle sindromi nefrosiche che presentano caratteristiche che non sono proprie della sindrome nefrosica idiopatica (ematuria evidente, insufficienza renale, ipocomplementemia ecc.). Anche l'età di insorgenza è importante, infatti nei bambini con meno di un anno o dopo i 12-14 anni l'esecuzione di una biopsia è indicata per definire con precisione il tipo di lesione e programmare l'eventuale trattamento.

Prima di eseguire la biopsia è necessario controllare con gli esami la coagulazione del sangue, valutare clinicamente che il bambino non sia iperteso e che non abbia ricevuto farmaci, quali l'aspirina, negli ultimi giorni che possono modificare la funzione delle piastrine.

La biopsia viene eseguita sotto guida ecografica. L'anestesia generale è in genere preferibile nei bambini più piccoli ed in quelli particolarmente agitati ed in cui una semplice sedazione si è rivelata insufficiente.

Dopo la biopsia è possibile osservare l'emissione di urine rosse ed in casi più rari la presenza di coaguli. Complicazioni più gravi sono segnalate nelle diverse casistiche, ma fortunatamente sono infrequenti, ma per quanto riguarda questo aspetto si rimanda al colloquio con il nefrologo pediatra curante. Dopo la biopsia è necessario che l'attività del bambino sia limitata per alcuni giorni per evitare il rischio di complicanze emorragiche tardive.

DEFINIZIONI - GLOSSARIO

Biopsia renale: prelievo di un frammento di tessuto renale mediante un ago per essere esaminato al microscopio.

Corticosteroidi o steroidi: gruppo di farmaci che hanno una azione antinfiammatoria e che riducono la risposta del sistema immunitario, utilizzati come prima scelta nella cura della sindrome nefrosica. I prodotti in commercio, i più usati a questo scopo sono quelli a base di prednisone o prednisolone.

Diuretici: gruppo di farmaci che hanno come principale azione quella di aumentare l'eliminazione del sodio e dell'acqua, vengono di solito utilizzati per aumentare il flusso urinario nelle situazioni di ritenzione di acqua e sale da parte dell'organismo.

Edema: accumulo di acqua e sale nell'organismo, in genere per ridotta eliminazione renale di queste sostanze, che si manifesta come un gonfiore. L'edema è in genere più evidente nelle zone declivi e si registra con il segno della "fovea", ossia di una piccola fossetta che resta dopo la pressione su una zona con un dito.

Glomerulo: è l'organello in cui avviene la filtrazione del sangue con passaggio dell'acqua e delle sostanze di piccole dimensioni, mentre in condizioni normali le sostanze più grosse come le proteine sono trattenute nella circolazione sanguigna.

Proteinuria: significa la presenza di proteine nell'urina in quantità significativa; in condizioni normali nell'urina si trovano solo pochi milligrammi di proteine, che non vengono nemmeno rilevate dalle comuni strisce reattive utilizzate per l'esame delle urine. Nella sindrome nefrosica la proteina presente in maggior quantità è l'albumina.

Recidiva: ricorrenza di una proteinuria massiva per tre giorni consecutivi, il più spesso in associazione con la ricomparsa di edema

Remissione: marcata riduzione della proteinuria fino alla scomparsa in associazione con la risoluzione dell'edema e la normalizzazione dei valori di albuminemia

Sindrome nefrosica: presenza di proteinuria massiva, superiore a 40 mg/mq/ora oppure un rapporto proteinuria/creatininuria superiore a 2 mg/mg, accompagnata da edema e ipoalbuminemia (valori inferiori a 2,5 g/dl)

Sindrome nefrosica a frequenti recidive: paziente che dimostra una completa remissione alla terapia corticosteroidea, rimane in remissione per settimane o mesi, ma poi sviluppa numerose recidive, almeno quattro in un periodo di 12 mesi.

Sindrome nefrosica corticodipendente: paziente che risponde al trattamento iniziale con corticosteroidi con una remissione completa, ma che sviluppa una recidiva mentre è ancora in trattamento con steroidi o entro due settimane dalla sospensione della terapia

Sindrome nefrosica corticoresistente: paziente che non va in remissione dopo 8 settimane di terapia corticosteroidea

Sindrome nefrosica corticosensibile: paziente che risponde al trattamento corticosteroideo e va in remissione dopo un ciclo di terapia

Trombosi: questo termine definisce la presenza di un coagulo all'interno di un vaso sanguigno e si distinguono a tale proposito trombosi venose e trombosi arteriose.

INDICE

SINDROME NEFROSICA	pag. 3
Definizione	3
Incidenza	3
Cenni di fisiologia renale	6
PATOGENESI	11
Difetti glomerulari primitivi	11
Alterazioni immunologiche	11
Fattori circolanti	11
FISIOPATOLOGIA	13
Proteinuria	13
Ipoalbuminemia	14
Dislipidemia	14
Edema	14
MANIFESTAZIONI CLINICHE	16
COMPLICAZIONI	19
Effetti collaterali della terapia steroidea	21
TERAPIA	23
Trattamento generale	23
Dieta	23
Attività fisica	23
Terapia diuretica	24
Altri farmaci	24
Trattamento specifico	25
BIOPSIA RENALE	28
DEFINIZIONI GLOSSARIO	29

ASNIT Onlus

Associazione Sindrome Nefrosica Italia



Chi siamo

La nostra è l'unica associazione legalmente riconosciuta (Onlus) su tutto il territorio nazionale che unisce e supporta le famiglie con bambini e adulti affetti da **Sindrome Nefrosica Idiopatica**.

Cosa facciamo

In questi anni siamo cresciuti e sono cresciuti i nostri bambini, abbiamo acquisito maggior consapevolezza e capacità di orientamento nelle molteplici implicazioni della malattia.

Il nostro sito web offre pagine dedicate a tutti i problemi che abbiamo affrontato nel tempo, con cui ci siamo dovuti confrontare.

Possiamo offrire:

- **Sostegno psicologico e condivisione delle medesime problematiche;**
- **Consigli per ottenere i benefici di legge** (Legge 104/92 e Legge 15 ottobre 1990, n. 285);
- **Notizie e approfondimenti sulla malattia;**
- **Elenco dei principali centri di cura;**
- **Notizie sulle associazioni che operano negli altri paesi.**

Come sostenerci

ASSOCIAZIONE SINDROME NEFROSICA ITALIA

Codice IBAN : IT40 H030 6955 7501 0000 0002 204

Codice BIC : BCITITMMXXX



VI INVITIAMO A NON RIMANERE SOLI INSIEME POSSIAMO MOLTO DI PIÙ!

Come contattarci

www.asnit.org

3392030032