



SINDROME NEFROSICA

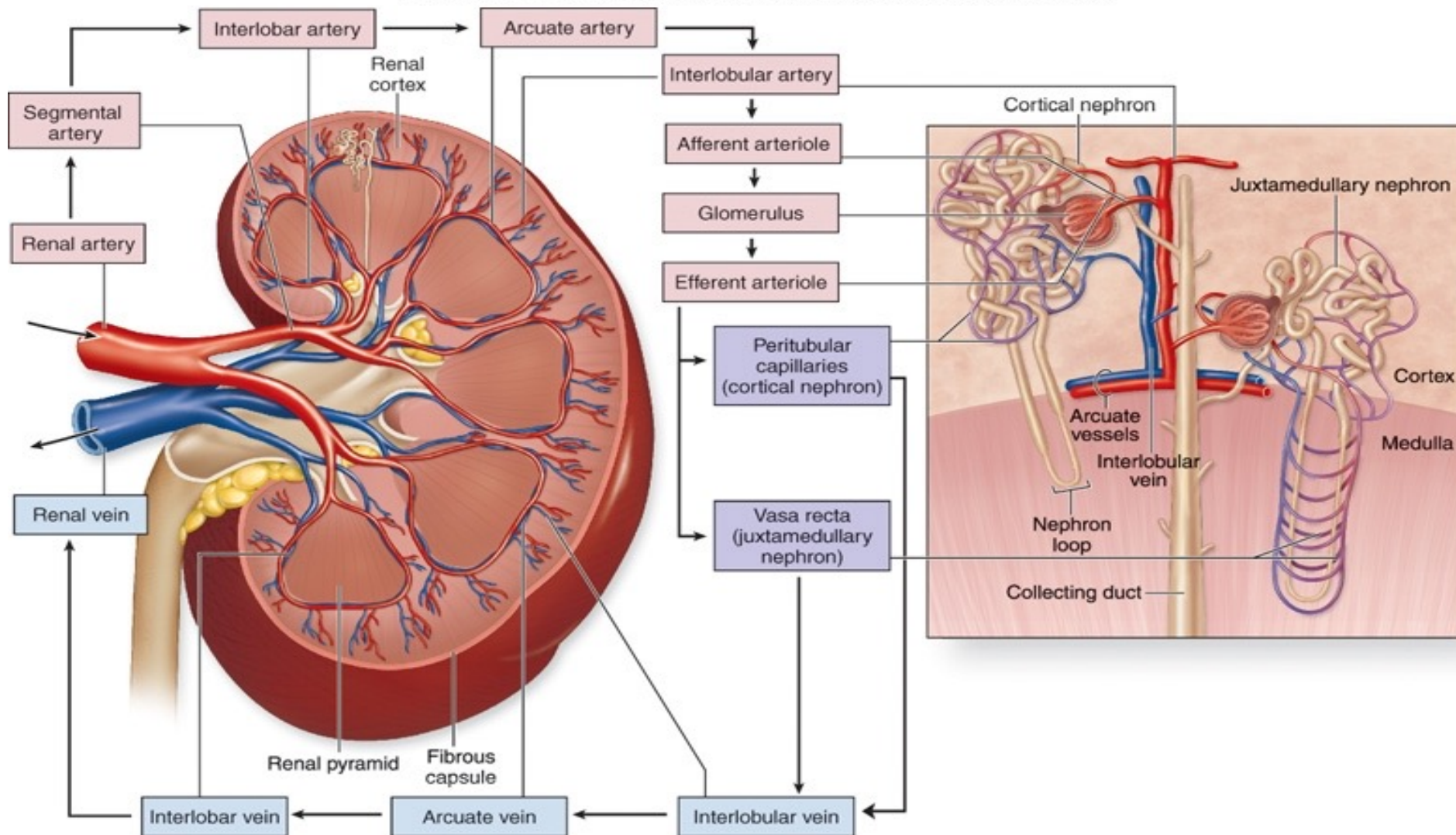
Giovanni Montini – William Morello

giovanni.montini@unimi.it – william.morello@policlinico.mi.it

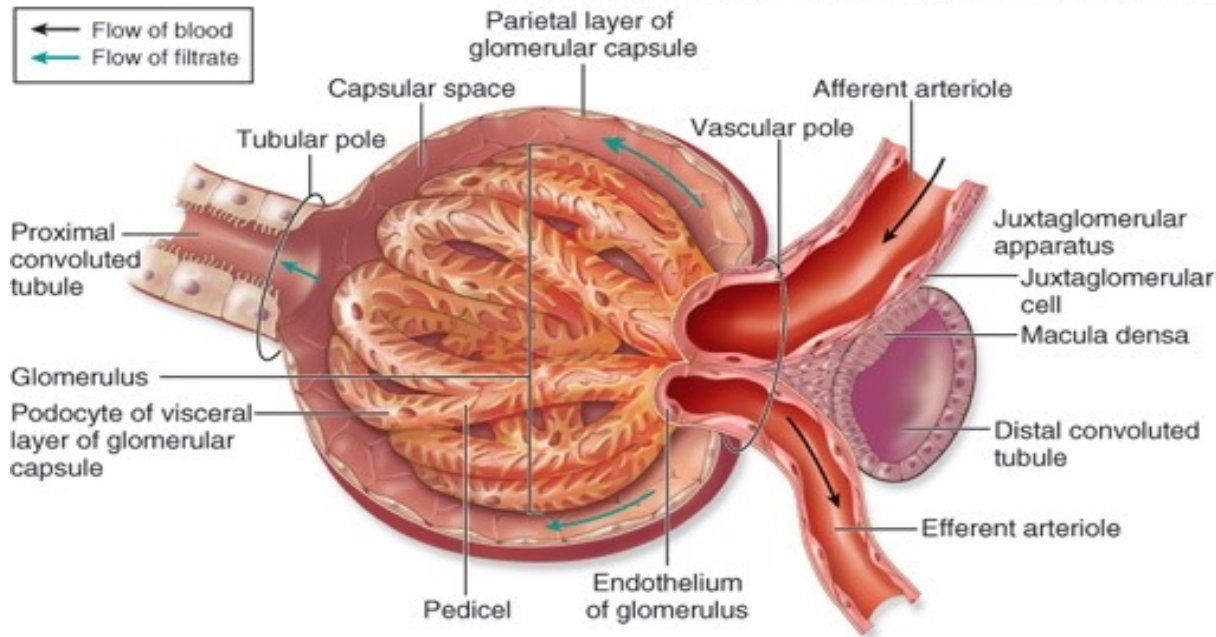
Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico

Fondazione IRCCS Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

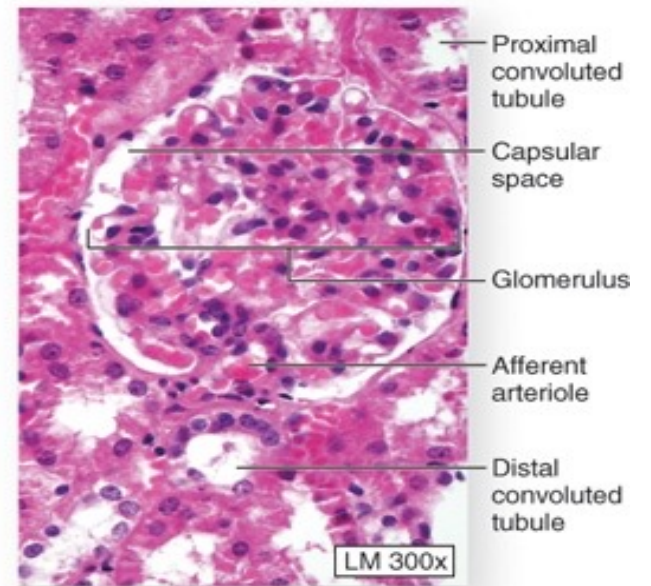
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

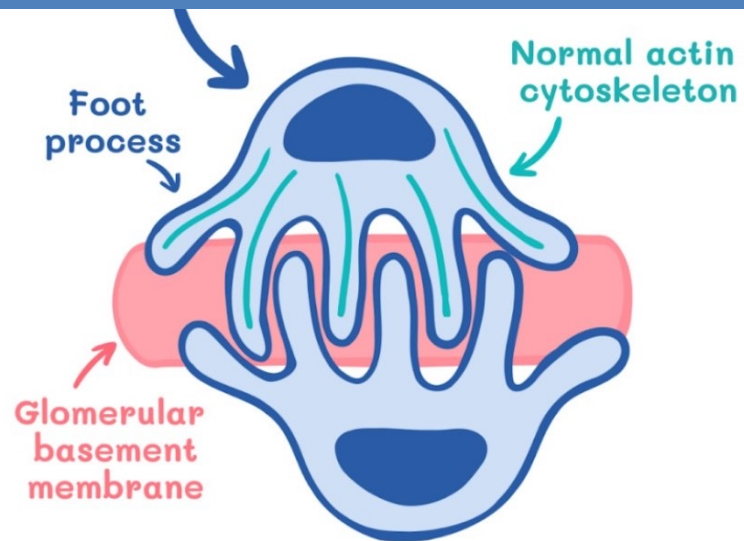


(a) Renal corpuscle

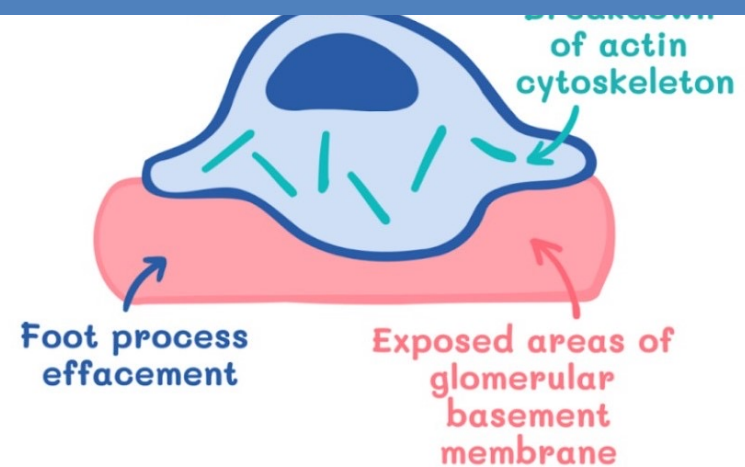


(b)

Podocita NORMALE



Podocita danneggiato SNI



SINDROME NEFROSICA

La patologia glomerulare più frequente dell'età pediatrica

Caratterizzata da:

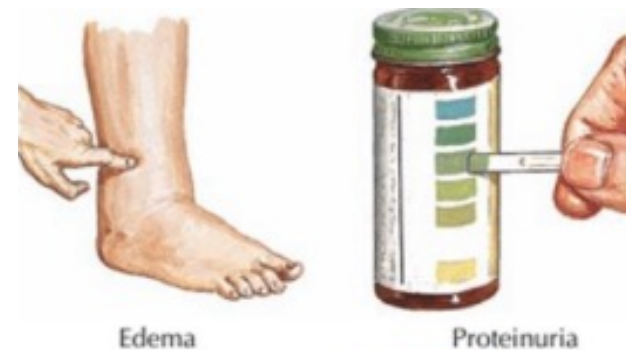
- **Proteinuria nefrosica**
- **Ipoalbuminemia**
- **Edema**
- +/- **Iperlipidemia** e complicanze trombotiche



La più frequente patologia glomerulare in età pediatrica

Tra le cause principali di **IRC** in età pediatrica

Terapia iniziale: corticosteroidi per os



SINDROME NEFROSICA

DEFINIZIONE e DIAGNOSI

- Proteinuria ≥ 50 mg/kg/die (o ≥ 40 mg/m²/h) o rapporto proteinuria/creatininuria > 2 (mg/mg)
- Albumina sierica $< 2,5$ g/dl
- Edema

CLASSIFICAZIONE

SN PRIMITIVA (95%)

Sindrome nefrosica idiopatica (SNI)

Sindrome nefrosica genetica

SN SECONDARIA (5%)

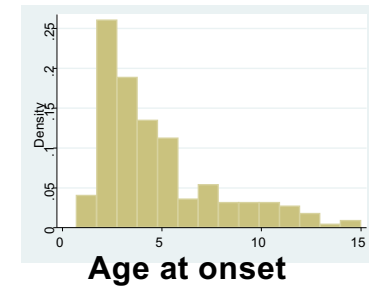
(vasculiti/malattie autoimmuni/malattie sistemiche, infezioni, farmaci, malattie ematologiche/oncologiche, malattie metaboliche)

EPIDEMIOLOGIA

- INCIDENZA: 2-7 casi/anno/100.000 soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni
- PREVALENZA: 16 casi/100.000 soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni
- Età media all'esordio: 3-4 anni, con il 90% dei casi < 7 anni
- M:F = 3,8:1
- Diffusa in tutto il mondo

Epidemiologia

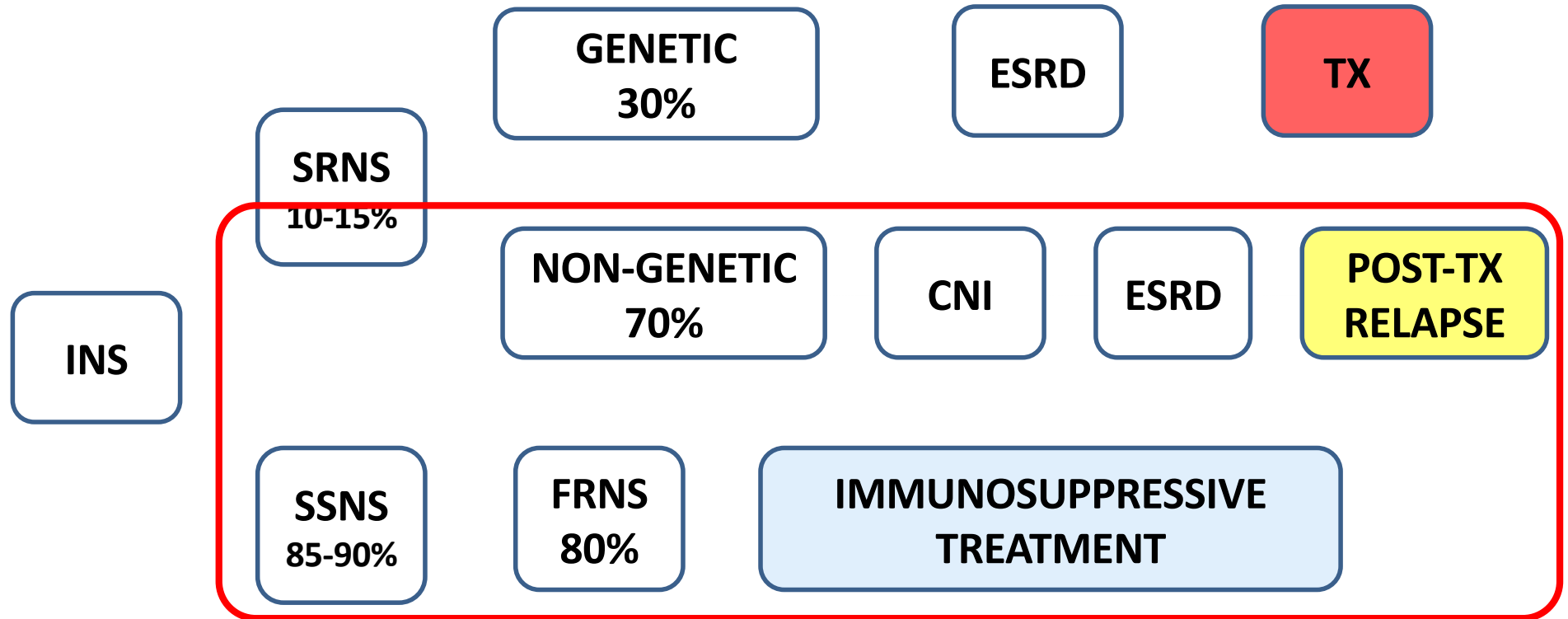
Characteristics of patient cohort	Number of patients for which specific data were available	Total patient cohort (n = 231)
Age at diagnosis (year)	231	<u>4.7 ± 3.06</u>
Sex (male:female)	231	157:74 (68 %:32 %)
Race	231	
Caucasian		196
Asian		6
African		16
Hispanic		7
Arabian		6
Season (autumn/winter vs. spring/summer)	231	115:116
Clinical characteristics (SDS)		
Height	231	-0.08 ± 1.06
Weight	231	0.5 ± 1.05
BMI	231	0.74 ± 0.94
Systolic blood pressure	197	1.05 ± 1.18
Diastolic blood pressure	196	1.23 ± 0.9
Urine output (mL/kg/h)		1.4 ± 1.0



Epidemiologia

Characteristics of patient cohort	Number of patients for which specific data were available	Total patient cohort ($n = 231$)
Age at diagnosis (year)	231	4.7 \pm 3.06
Sex (male:female)	231	<u>157:74 (68 %:32 %)</u>
Race	231	
Caucasian		196
Asian		6
African		16
Hispanic		7
Arabian		6
Season (autumn/winter vs. spring/summer)	231	115:116
Clinical characteristics (SDS)		
Height	231	-0.08 \pm 1.06
Weight	231	0.5 \pm 1.05
BMI	231	0.74 \pm 0.94
Systolic blood pressure	197	1.05 \pm 1.1 8
Diastolic blood pressure	196	1.23 \pm 0.9
Urine output (mL/kg/h)		1.4 \pm 1.0

SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (INS)



La totalità delle forme corticosensibili ed il 70% delle SRNS riconosce altra causa.

A Systematic Review and Meta-analysis of the Rate and Risk Factors for Post-transplant Disease Recurrence in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome



Study



Systematic review and meta-analysis



Post-transplant relapse rate in children with SRNS, the association between recurrence and all potential risk factors were described



581 children
8 studies



Overall post-transplant recurrence

39%
(95% IC 34-44%)

SRNS: Steroid-resistant nephrotic syndrome

Findings

Main impact of genetic mutation



No genetic patient relapsed

Recurrence rate in non-genetic patients
61%
(95%IC 53-69%)



Higher risk for recurrence in children with initial steroid sensitivity

Relative risk : 1.91(95% IC 1.48-2.46)



No effect of gender and histology



KI REPORTS
Kidney International Reports

Morello W et al, 2022

Visual abstract by:
Priti Meena MD

Priti899

Conclusion: Post-transplant recurrence is a common event in idiopathic non-genetic SRNS children, occurring in over 60% of patients. The presence of a causative genetic mutation virtually excludes a recurrence. Initial steroid sensitivity is the only other significant risk factor, doubling the risk of relapse.

Morello et al, Kidney International Reports, 2022

SNI - PATOGENESI

I meccanismi patogenetici della SNI non genetica sono scarsamente definiti.

Processi immunologici coinvolgenti il podocita giocano un ruolo fondamentale nell'incremento della permeabilità della membrane glomerulare all'albumina e le altre proteine plasmatiche.

Presenza "**fattore circolante di permeabilità**" immunomediato è supportata:

- 1) Buona **risposta a terapia immunosoppressiva** (Steroids, CNI, Rituximab);
- 2) Evidenza della **recidiva di malattia su rene trapiantato**;
- 3) **Efficacia plasmaferesi** nelle recidive post-trapianto
- 4) Induzione della proteinuria in **ratti** con infusione **plasma dei pazienti** ;
- 5) Guarigione rene trapiantato dopo **ritrapianto** in paziente non affetto;
- 6) Episodio di **proteinuria transitoria in neonato** con madre affetta da SN

SNI – PATOGENESI LABORATORIO

In collaborazione con
la Nuova Speranza Onlus

Pediatric Idiopathic nephrotic syndrome

uPr/uCr >2mg/mg

170 patients / 2 year
(150 prevalent + 20 onset)



steroid
resistant (SR)



steroid
sensitive (SS)

Clinical Exome
sequencing

non-monogenic INS
(immune-related INS)

monogenic INS



in silico analysis of
«immune signature» panel

clinical timing

onset

remission

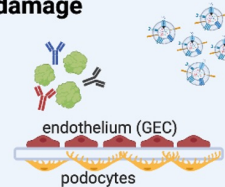
relapse

steroid administration



Molecules triggering the glomerular damage

- Serum EVs characterization.
- Autoantibodies and cytokine profile in INS serum



Molecular and cellular mechanisms of proteinuria

- INS serum
- serum EVs
- Glomerular damage and slit diaphragm proteins modification on podocytes,
- EMT-associated phenotypic changes occurring in podocytes.

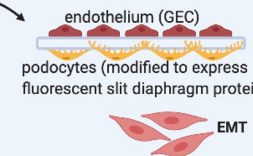
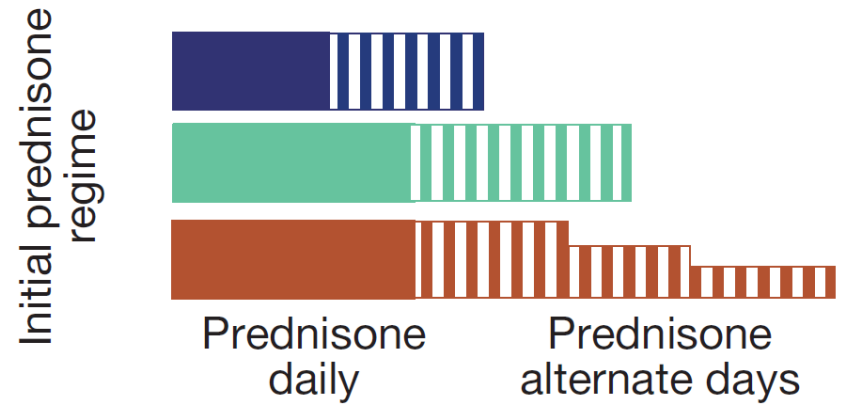
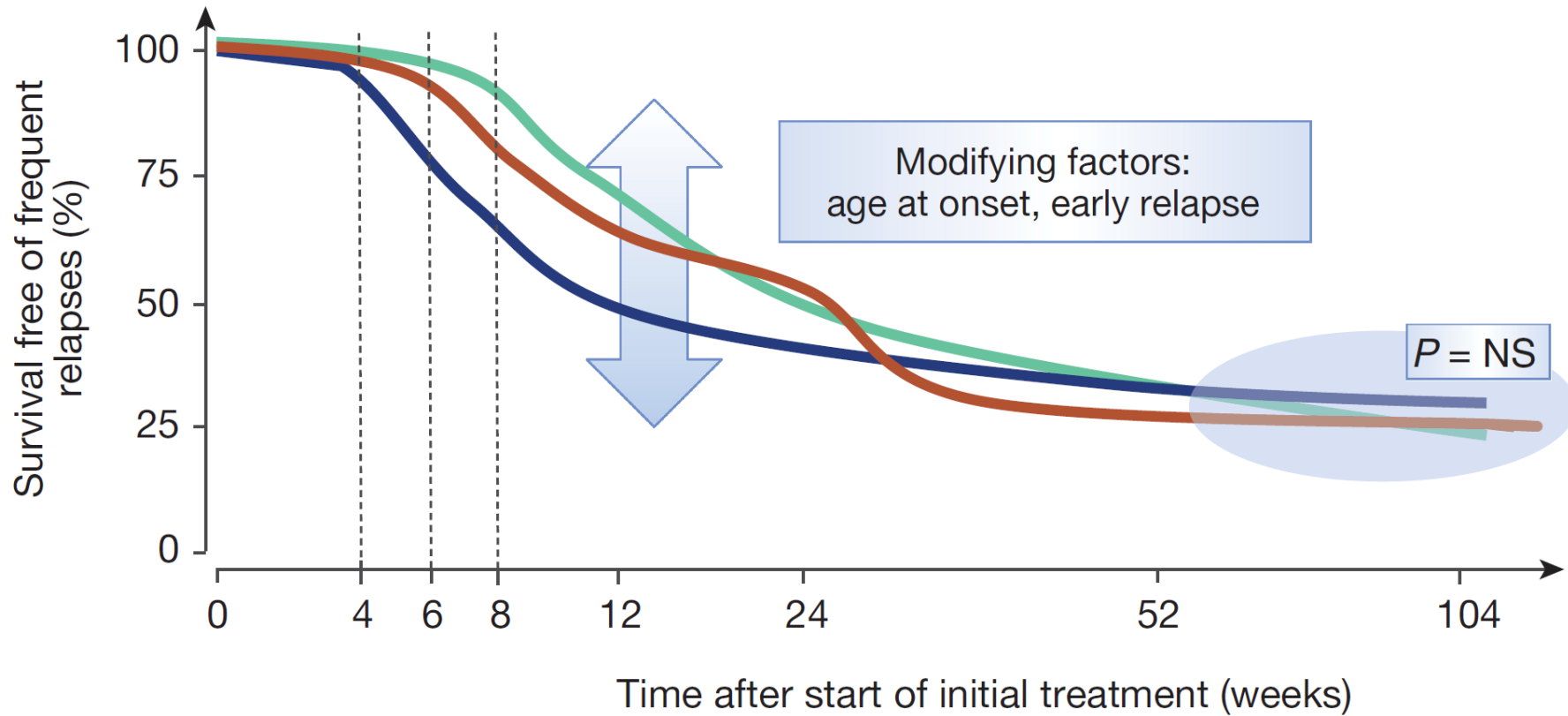


Tabella V. Confronto delle linee guida internazionali esistenti sul trattamento della sindrome nefrosica cortico-sensibile.

	Children's NS Consensus Conference USA, 2009	Haute Autorité de Santé France, 2008	Indian revised guidelines, India 2008	KDIGO international guidelines 2012
Prednisone al 1° episodio	2 mg/kg/die x 6 sett 1,5 mg/kg/gg alterni x 6 sett No decalage Durata: 12 sett	60 mg/m ² /die x 4 sett 60 mg/m ² /gg alterni x 8 sett Decalage di 15 mg/m ² ogni 2 sett Durata: 18 sett	2 mg/kg/die x 6 sett 1,5 mg/kg/gg alterni x 6 sett No decalage Durata: 12 sett	60 mg/m ² /die (o 2 mg/ kg/die) x 4-6 sett 40 mg/m ² (o 1,5 mg/kg) gg alterni x 2-5 mesi Con decalage Durata minima: 12 sett
Prednisone nei pz con RR	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione 1,5 mg/kg/gg alterni x 4 sett	60 mg/m ² /die fino al 6° gg di remissione 60 mg/m ² /gg alterni x 4 sett Decalage 15 mg/m ² /gg alt ogni 4 sett	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione 1,5 mg/kg/die x 4 sett	60 mg/m ² /die (o 2 mg/ kg/die) fino al 3° gg di remissione 40 mg/m ² (o 1,5 mg/ kg) gg alterni x 4 sett
Prednisone nei pz FR e CD	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione 1,5 mg/kg/gg alterni x 4 sett Decalage di 0,5 mg/kg/ gg alt in 2 mesi	60 mg/m ² /die fino al 6° gg di remissione 60 mg/m ² /gg alterni x 4 sett Decalage di 15 mg/m ² /gg alterni ogni 4 sett fino a 15 mg/m ² x 12-18 mesi	2 mg/kg/die fino al 3° gg di remissione 1,5 mg/kg/die x 4 sett Decalage di 0,5-0,7 mg/kg/gg alterni e continuare x 9-18 mesi	60 mg/m ² /die (o 2 mg/ kg/die) fino al 3° gg di remissione 40 mg/m ² (o 1,5 mg/ kg) gg alterni con decalage per ≥3 mesi minima dose a gg alterni o giornaliera per mantenere la remissione



Schema Linee Guida Italiane (SINePe)

- PDN alla dose di **60 mg/m²/die**, con una dose massima di 60mg/die per 6 settimane
- PDN alla dose di **40 mg/m² a giorni alterni**, per 6 settimane



REMISSIONE DELLA PROTEINURIA ENTRO 1 SETTIMANA
NELLA MAGGIOR PARTE DEI SOGGETTI

Edema lieve



Edema localizzato:

Declive, pretibiale, periorbitario

Edema grave



Edema generalizzato:

Versamento pleurico, pericardico, cerebrale,
scrotale, ascite

AUMENTATO RISCHIO INFETTIVO

Incidenza infezioni gravi: **2-6%**

Grazie agli antibiotici la mortalità che era del 40% è praticamente scomparsa

Fattori predisponenti:

- Perdita urinaria di immunoglobuline
- Difetti di opsonizzazione (↓ fattori B e D)
- Alterata funzione T-Linfociti
- Edema

Immunoglobuline
all'esordio della SNI

B.

Immunoglobuline G <i>Metodica: Turbidimetrico</i>	206 <	mg/dL	700 - 1 600
Immunoglobuline A <i>Metodica: Turbidimetrico</i>	197	mg/dL	70 - 400
Immunoglobuline M <i>Metodica: Turbidimetrico</i>	191	mg/dL	40 - 230

R.

Immunoglobuline G <i>Metodica: Turbidimetrico</i>	66 <	mg/dL	700 - 1 600
Immunoglobuline A <i>Metodica: Turbidimetrico</i>	37 <	mg/dL	70 - 400
Immunoglobuline M <i>Metodica: Turbidimetrico</i>	169	mg/dL	40 - 230

SINDROME NEFROSICA CORTICO DIPENDENTE

RELAPSING COURSE OF SSNS

80–90% of patients are initially steroid sensitive (SSNS)

Up to 90% of SSNS will suffer **one or more relapses** at some point.

Around 50% of children meet the diagnostic criteria for frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) or steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS)

Relapses occur most commonly during periods of increased immune activity, such as during an **upper respiratory tract infection (URTI)**

Tarshish P, Tobin J, Bernstein J, et al. J Am Soc Nephrol 1997

Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, et al. - [Pediatr Nephrol](#) 2014

DEFINIZIONE SDNS E FRNS

Pediatric Nephrology (2023) 38:877–919
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Infrequently relapsing nephrotic syndrome	< 2 relapses in the 6 months following remission of the initial episode <u>or</u> fewer than 3 relapses in any subsequent 12-month period
Frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS)	≥ 2 relapses in the first 6-months following remission of the initial episode <u>or</u> ≥ 3 relapses in any 12 months
Steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS)	A patient with SSNS who experiences 2 consecutive relapses during recommended PDN therapy for first presentation or relapse <u>or</u> within 14 days of its discontinuation

APPROCCIO TERAPEUTICO SDNS E FRNS

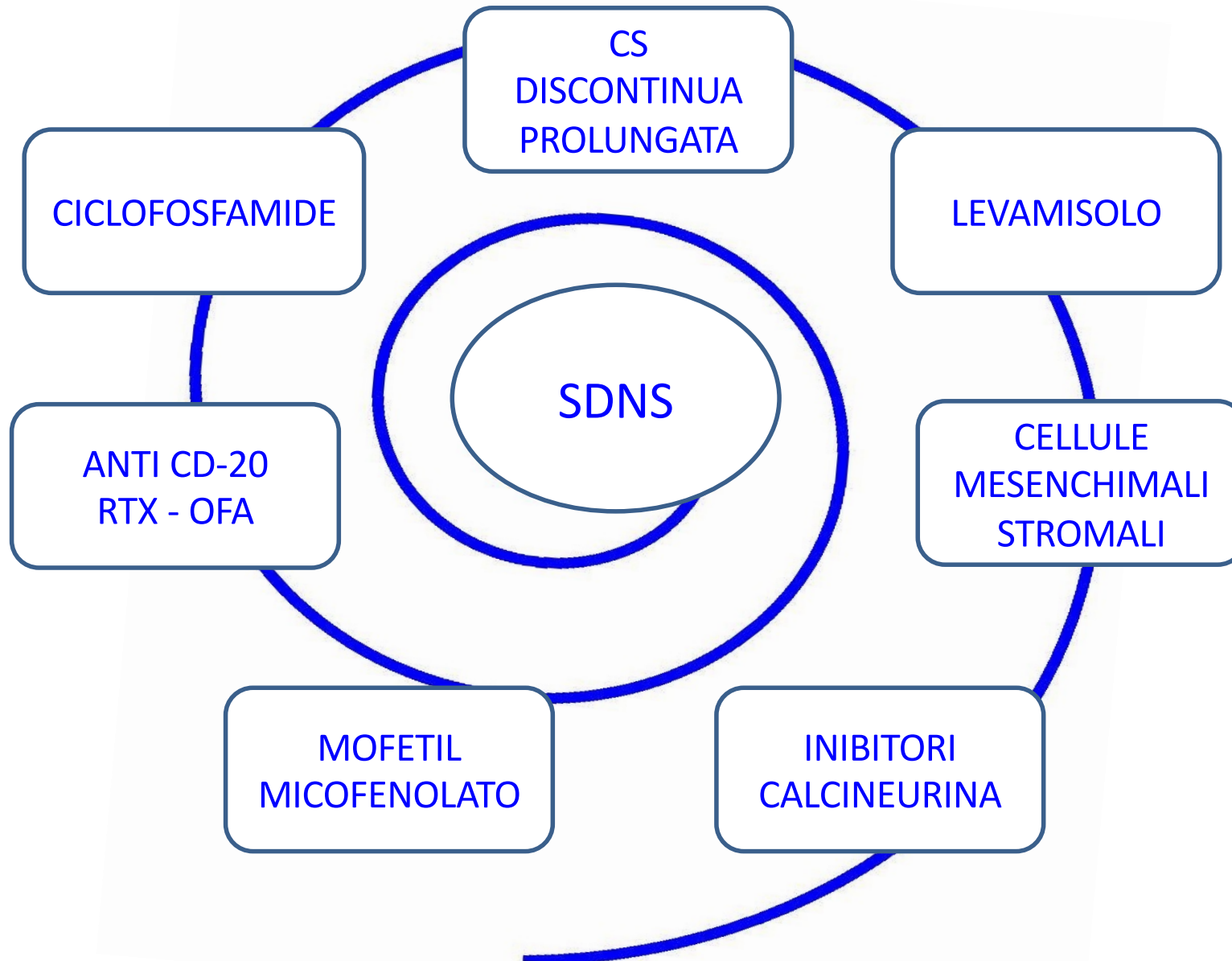
STEROIDI
INDUZIONE
REMISSIONE



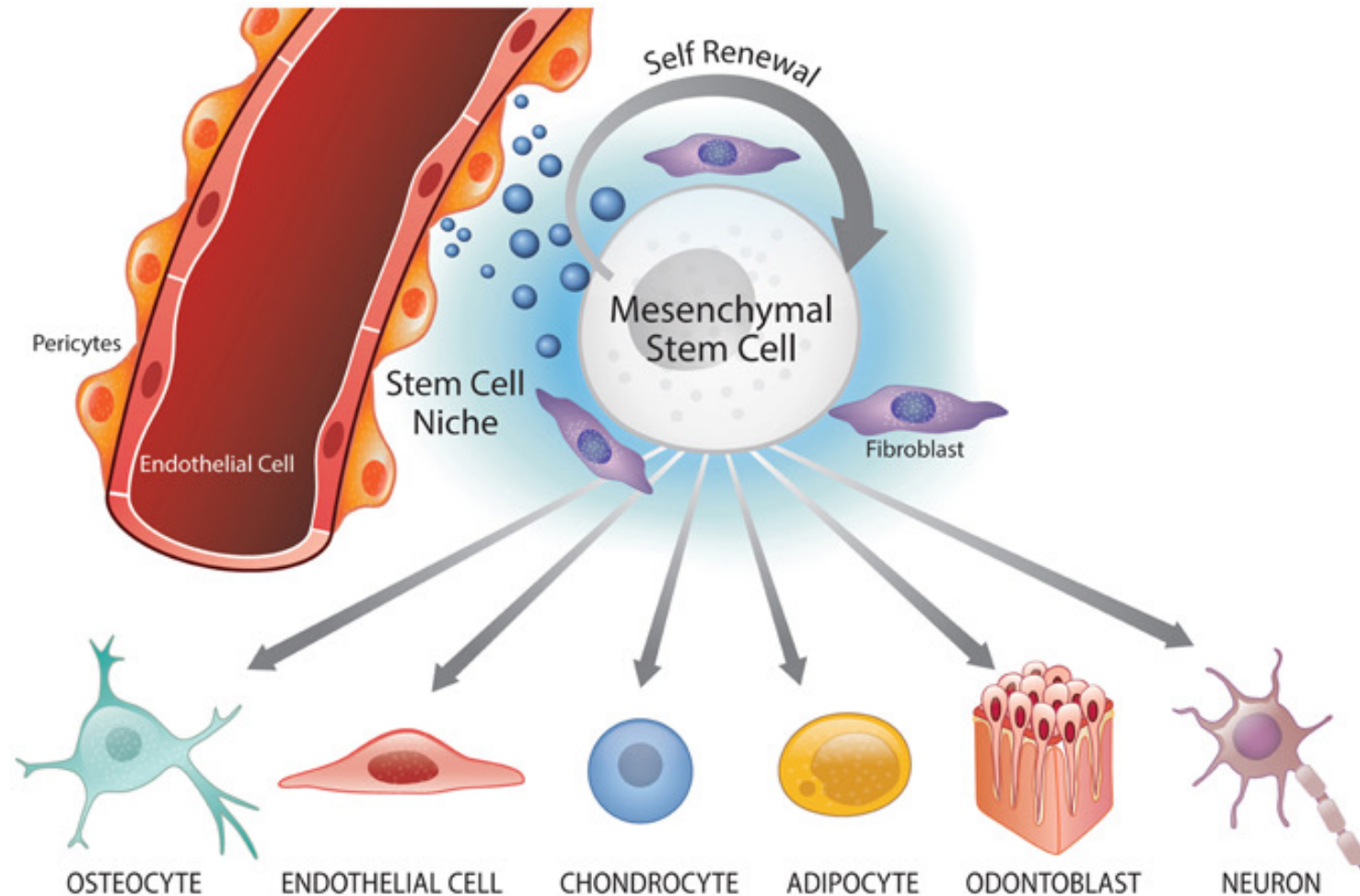
STEROID-SPARING
MANTENIMENTO
REMISSIONE

**NON ESISTE UN FARMACO CHE
«GUARISCA DEFINITIVAMENTE»
LA SINDROME NEFROSICA**

TRATTAMENTI ATTUALMENTE DISPONIBILI SDNS

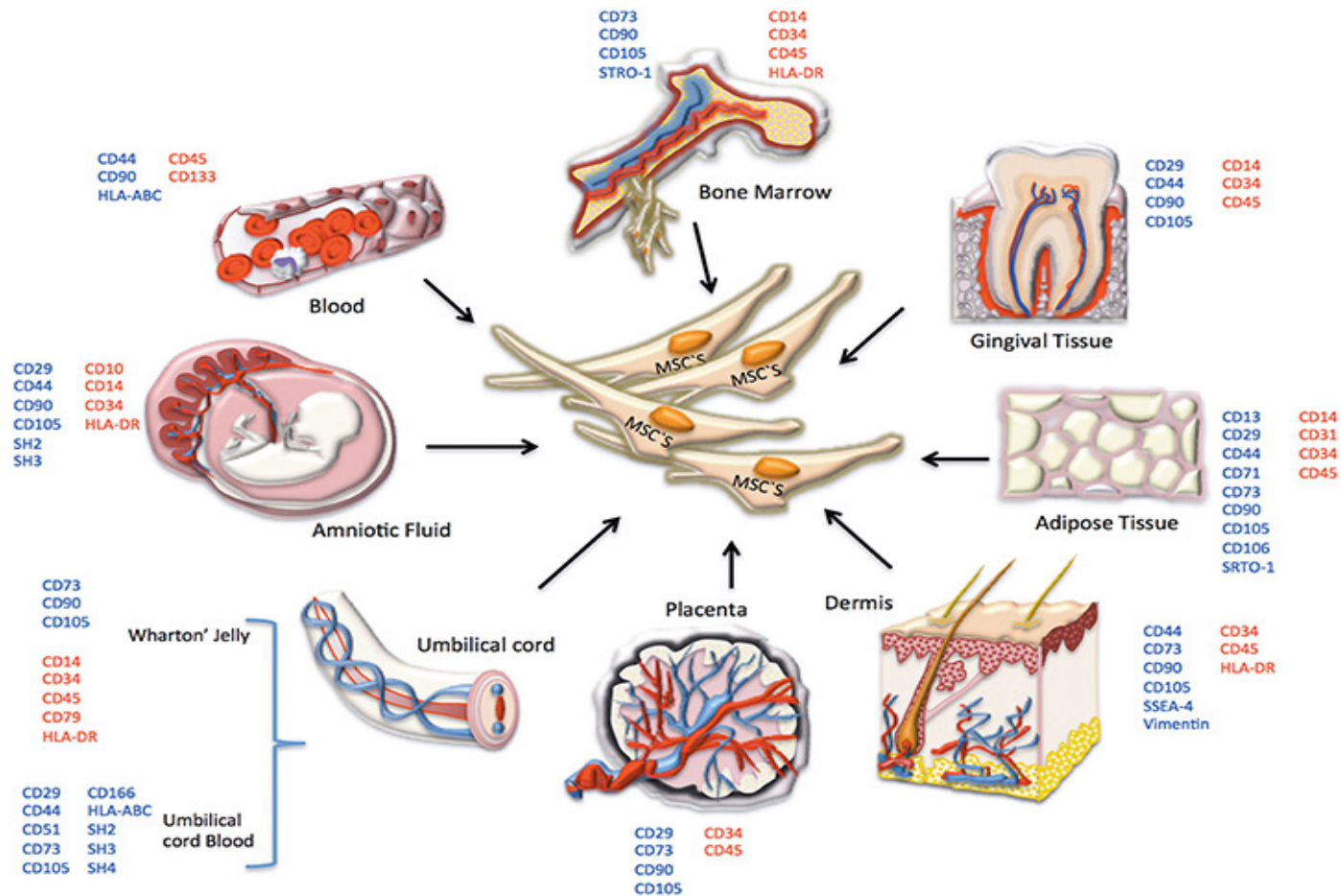


CELLULE MESENCHIMALI



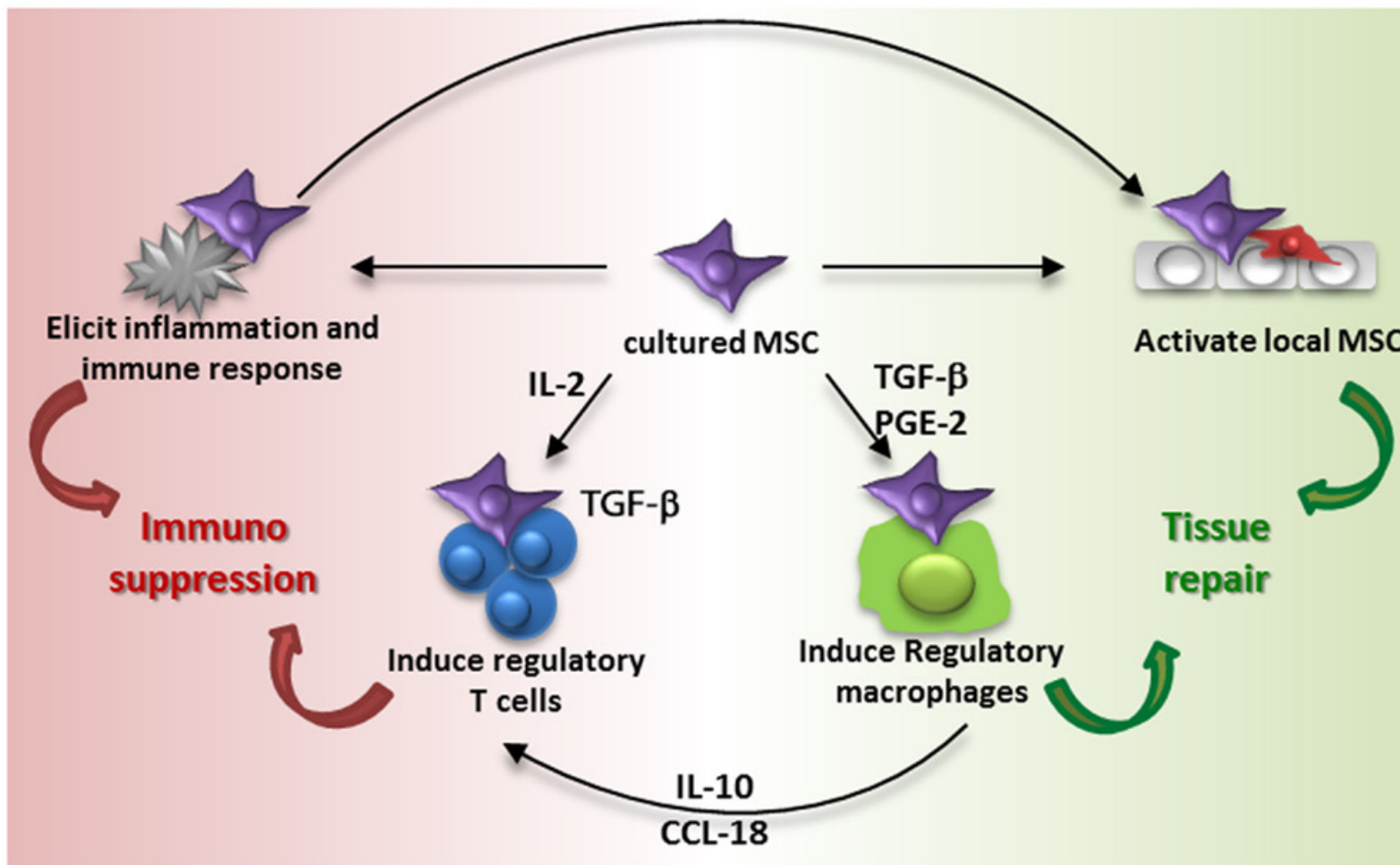
Sono cellule staminali adulte immature, non specializzate, in grado di dare origine a cellule mature di uno o più tessuti diversi (**cellule staminali multipotenti**)

DOVE SI TROVANO



Sono presenti in diversi organi (**midollo osseo**, tessuto adiposo, polpa dentaria, sangue da **cordone ombelicale**, tessuti del cordone ombelicale, liquido amniotico, placenta etc...)

COME FUNZIONANO





Oltre a potersi differenziare in diverse cellule, sono capaci di interagire con le cellule limitrofe producendo fattori solubili (citochine e microvescicole) con proprietà **immunomodulatorie, di riparazione tissutale, antiapoptotiche e neoangiogenetiche**.

RESEARCH

Open Access



First clinical application of cord blood mesenchymal stromal cells in children with multi-drug resistant nephrotic syndrome

William Morello^{1†} , Silvia Budelli^{2†}, Daniel Ari Bernstein¹, Tiziana Montemurro², Elisa Montelatici², Cristiana Lavazza², Luciana Ghio¹, Alberto Edefonti¹, Licia Peruzzi³, Daniela Molino⁴, Elisa Benetti⁵, Bruno Gianoglio³, Florian Mehmeti¹, Laura Catenacci⁶, Jessica Rotella⁶, Chiara Tamburello¹, Antonia Moretta⁶, Lorenza Lazzari², Rosaria Giordano^{2*}, Daniele Prati² and Giovanni Montini^{1,7*} 

11 Pazienti SRNS trattati

NO tossicità

3/9 pazienti valutabili in remissione parziale o completa
a 12 mesi dal trattamento

STUDIO RACE – RISULTATI PRELIMINARI

20 bambini con SDNS, in remissione da almeno 2 mesi ed in terapia IS cronica

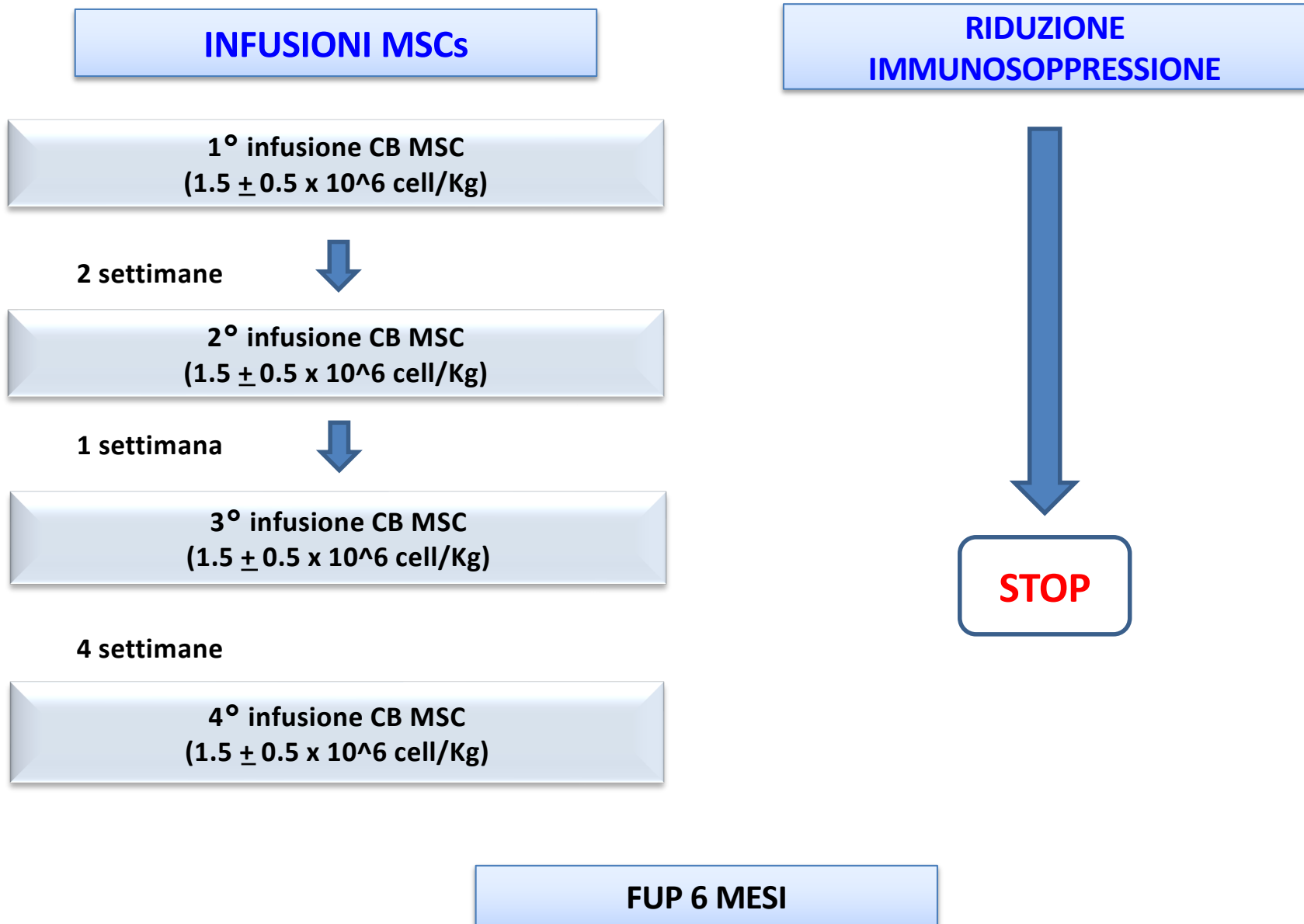
PRIMO GRUPPO (1,5 mln cell/kg)
9 pazienti trattati
No eventi avversi
2/9 remissioni a lungo termine
8/9 riduzione IS

SECONDO GRUPPO (2 mln/cell/kg)
11 pazienti trattati
No eventi avversi
5/11 remissioni a lungo termine
8/11 riduzione IS

In 15/20 (75%) remissione libera da terapia per >3 mesi

DISEGNO DELLO STUDIO RACE

20 bambini con SDNS, in remissione da almeno 2 mesi ed in terapia IS cronica



STUDIO CLINICI CON FARMACI SNI

10 STUDI TOTALI
Rituximab - 5
Obinutuzumab (antiCD20) - 1
Cellule mesenchimali - 1
ADX-629 (immunomodulatore) – 1
AP1189, agonista melanocortina - 1
Broncho-Vaxom (immunostimolante) - 1

Fonte: clinicaltrials.gov

TAKE HOME MESSAGES

RTX, MMF E CNIs EFFICACI IN SDNS

RTX PROMETTENTE, MA NON CHIARE EVIDENZE DI SUPERIORITA' A LUNGO TERMINE

NUOVE TERAPIE DISPONIBILI, MA FONDAMENTALE MIGLIORE CONOSCENZA MECCANISMI PATOGENETICI

PATOLOGIA RECIDIVANTE (CRONICA?) VALUTARE PROFILO EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE

NECESSARI STUDI RANDOMIZZATI + UNIFORMITA' DI TRATTAMENTO



SINDROME NEFROSICA

Giovanni Montini – William Morello

giovanni.montini@unimi.it – william.morello@policlinico.mi.it

Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico

Fondazione IRCCS Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano