

# La gestione del paziente con S. nefrosica in remissione e in ricaduta

**A. Edefonti, M. Belingheri, A. Mastrangelo,  
L.Ghio.**

Clinica Pediatrica G. e D. De Marchi  
Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico,  
Mangiagalli e Regina Elena, Milano

**II° Congresso Nazionale Medici-Famiglie sulla Sindrome Nefrosica  
Pavia, 14 Novembre 2009**

# Obiettivo della gestione della S.Nefrosica



Qualità ottimale della vita del bambino  
e della famiglia.

# Qualità della vita

=

## Riabilitazione

(Watson AR, 1999)

- Possibilità di svolgere una vita simile a quella dei propri coetanei
- Negli aspetti scolastici, sociali, sportivi
- Misurabile (come QOL)

# Valutazione della Qualità della Vita TACQOL

Stato di salute generale e Stato emotivo

Table I. Sample means and normative data for quality-of-life measures

Measure	n	Sample		Normative data <sup>*</sup>		P value <sup>†</sup>
		Mean	SD	Mean	SD	
TACQOL- Child Form						
Body	38	26.5	5.7	25.3	5.0	.20
Motor	38	29.2	4.8	30.0	3.2	.34
Auto	38	31.6	1.1	31.3	1.9	.12
Cognition	35	28.5	4.2	28.5	3.9	.34
Social	38	28.7	2.6	29.8	2.7	.01
Emotion (positive)	38	12.9	2.0	13.6	2.5	.10
Emotion (negative)	38	11.4	2.8	11.7	2.7	.77
TACQOL- Parent Form						
Social	39	28.1	3.0	30.0	2.3	<.0001
Emotion	40	13.4	1.9	15.0	1.8	<.0001



Ruth EM – J of Ped 2004

# Valutazione della Qualità della Vita TACQOL

- I bambini affetti da S. Nefrosica hanno una percezione della propria Qualità di Vita complessivamente positiva, tranne che per l'inserimento sociale.
- I genitori tendono a dare una valutazione della qualità di vita dei figli peggiore di quella percepita dal paziente stesso.

*Ruth EM – J of Ped 2004*

- Le frequenti recidive e il ricorso a farmaci citotossici (Ciclofosfamide) correlano negativamente con la possibilità di avere una normale inserimento sociale.
- Una famiglia coesa e in grado di sostenere il bambino durante la malattia può ridurre il numero delle ospedalizzazioni.

*Soliday E – Child Psyc Hum Dev 2001*

# Obiettivo concreto della gestione



Ottenere e mantenere a lungo la remissione completa con effetti collaterali da farmaci minimi.

# **Temi della relazione**

- I. Gestione del paziente in remissione
- II. Gestione del paziente in ricaduta

# I Gestione del paziente in remissione

1. Mantenimento della remissione
2. Prevenzione e terapia dei principali effetti collaterali dei CS
3. Programma degli esami di controllo
4. Programma dietetico
5. Piano vaccinale



# 1) **Mantenimento della remissione**

- Terapia di mantenimento a lungo termine con PDN, giornaliero (Wingen 1990) o a giorni alterni (BAPN 1996) a basse dosi:
  - 0.5 mg/kg/48h per l'età scolare
  - 1 mg/kg/48h per l'età prescolare
- Efficace, in molti casi, nel prevenire le recidive
- Sicura nella maggioranza dei casi: pochi effetti collaterali, da monitorare.
- Preferibile, in prima istanza, agli altri farmaci, che presenterebbero maggiori effetti collaterali.

## Sequenza di utilizzo dei farmaci nel trattamento della S. Nefrosica CD e FR.

BAPN, 1996	Bargman, 1999
<ol style="list-style-type: none"><li>1. PDN a basse dosi a lungo termine</li><li>2. Levamisolo</li><li>3. Ciclofosfamide</li><li>4. Ciclosporina (al 3° nella SNCD)</li><li>5. Altri farmaci</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. PDN a basse dosi a lungo termine</li><li>2. Ciclofosfamide</li><li>3. Levamisolo</li><li>4. Ciclosporina</li><li>5. Altri farmaci</li></ol>

## **2) Prevenzione e terapia dei principali effetti collaterali dei CS**

# Effetti collaterali della terapia corticosteroidica a lungo termine

## 1. Evidenti

- Ritardo di crescita
- Facies cushingoides e alterazioni cutanee
- Cambiamento dell'umore/psicosi

## 2. Nascosti

- Osteoporosi/fratture ossee
- Cataratta polare posteriore
- Gastrite/esofagite
- Ipertensione arteriosa

# Effetti collaterali della terapia corticosteroidica a lungo termine

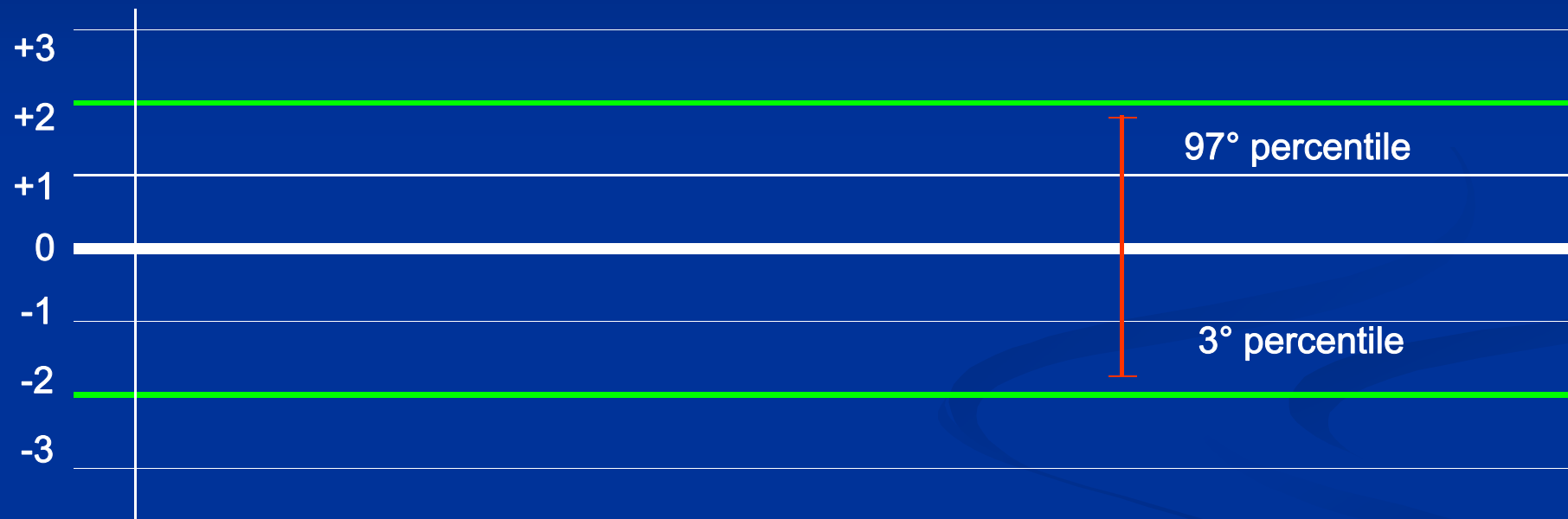
## 3. Nascosti, rari

- Ipertensione endocranica → cefalea
- Diminuzione immunità cellulo mediata → infezioni
- Intolleranza glucidica → diabete
- Pancreatite
- Necrosi asettica della testa del femore
- Tromboembolie

# Ritardo di crescita nella S. Nefrosica

- Variabile in base alla severità della malattia (= dose dei Cs) e alla suscettibilità individuale.
- Nei casi con decorso meno severo, la statura finale è mediamente -0.22 SDS (Foote, 1985); nei casi severi arriva a -0.92 SDS ( Emma 2003 )

# Standard Deviation Score (SDS)

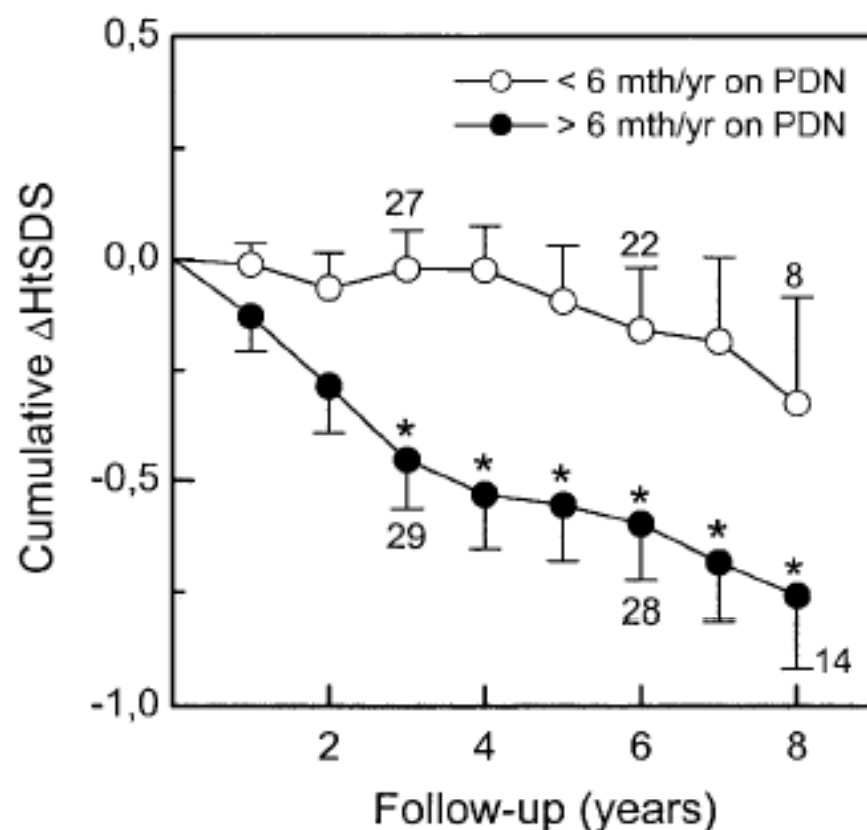


Formula

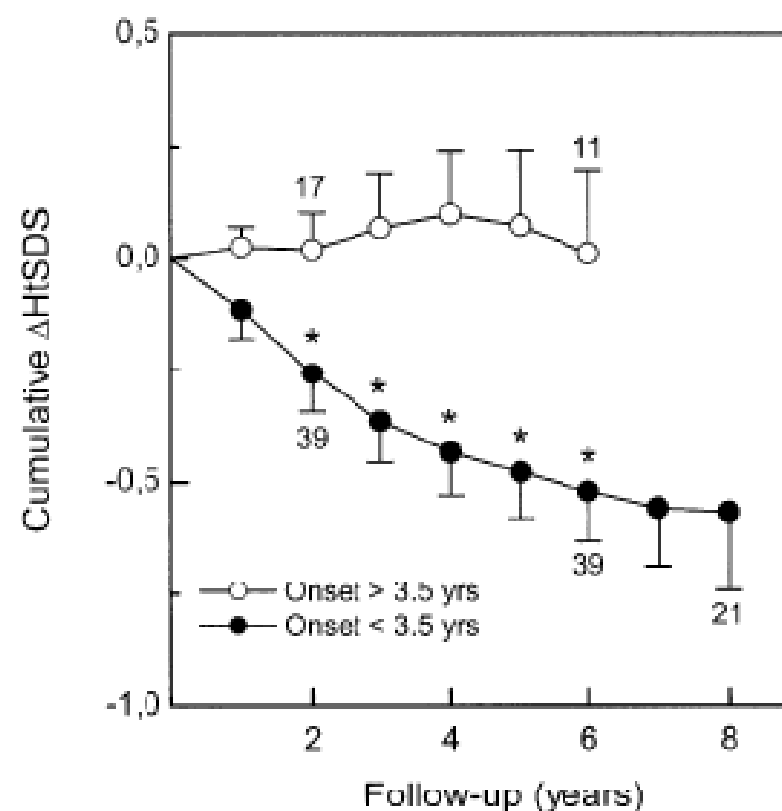
$$\text{SD} = \frac{\text{Patient actual value} - \text{value of 50}^\circ \text{ percentile for controls}}{\text{Standard deviation of controls}}$$

# Ritardo di crescita nella S. nefrosica CD e FR severa

Pre-pubertal growth



Pre-pubertal growth





# Prevenzione/trattamento del ritardo di crescita

- monitorare regolarmente la crescita sulle tavole dei percentili
- utilizzare i CS a giorni alterni. CS alternativi al PDN? (*Broyer 1997*)
- intervenire con farmaci “risparmiatori di steroidi” in presenza di dosi di CS di mantenimento interferenti con la crescita ( $> 0.7$  mg/kg/48h, *Ruth 2002*)
- Prevedere il tempo per una eventuale “crescita di recupero” (circa uguale al tempo della terapia con CS)
- rhGH ?

# Alterazioni del comportamento nella S. nefrosica

- differenza significativa nello score comportamentale pre terapia e dopo 1 mese di terapia CS
- Maggior frequenza di aggressività e scarsa attenzione, seguite da ansia e depressione
- Nel 30% dei casi anomalie di rilevanza clinica

Behavior category	Mean change in nephrotic patients	Mean change in control patients	<i>t</i> value	<i>P</i> value
Total problems	7.25	0.75	1.98	<u>0.030*</u>
Internalizing	5.58	0.08	2.04	<u>0.026*</u>
Externalizing	8.25	-0.5	2.69	<u>0.007*</u>
Withdrawn	4.50	0.91	2.08	<u>0.024*</u>
Somatic complaints	0.75	0.67	0.03	0.486
Anxious/depressed	3.25	0.41	1.13	0.132

# Prevenzione/trattamento delle alterazioni comportamentali

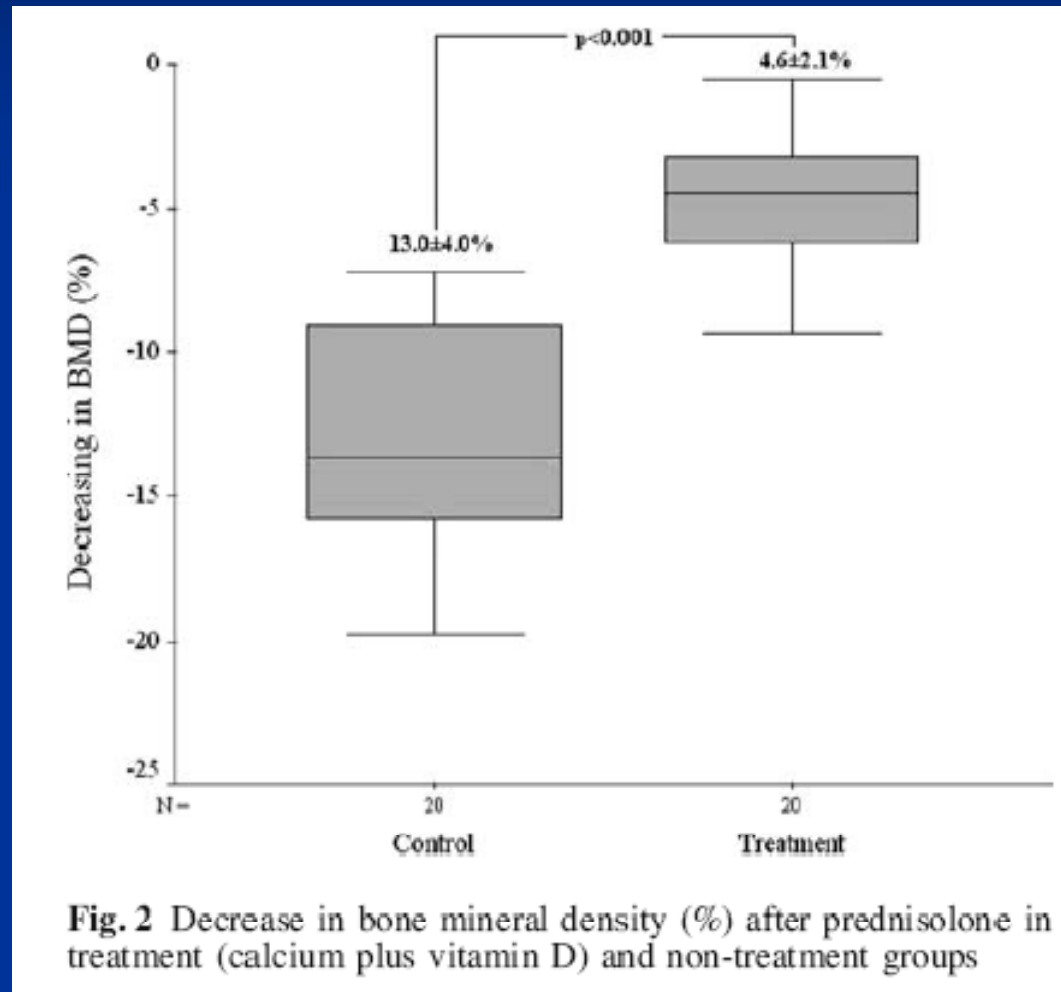
- informare preventivamente la famiglia sulla possibilità che compaiano alterazioni comportamentali in corso di CS
- Intervento specialistico del neuropsichiatra (raro)

# Complicanze ossee

- Osteoporosi da CS:
  - ridotta sintesi ossea (↓ differenziazione osteoblasti)
  - aumentato riassorbimento osseo (iperparatiroidismo secondario)
  - aumento transitorio citokine in caso di ricaduta
  - perdita di vitamina D nelle urine in caso di ricaduta
- Rischio di fratture (Van Staa, Tp Osteoporos Int 2002)

# Prevenzione dell'osteoporosi con Vit.D e calcio

Ca 1gr/die  
Vit. D 400 UI/die  
  
Per 8 settimane



# Prevenzione/trattamento dell'osteoporosi

- monitoraggio con Densitometria ossea 1 volta/anno o più frequentemente se richiesto
- farmaci “risparmiatori di steroidi”, ove richiesto
- Alendronato?
- CS alternativi al PDN?

# Complicazioni oculari nella S. nefrosica

Cataratta 10,3%

I CS causano alterazioni delle proteine del citoscheletro e modificazioni del cristallino che possono favorire la deposizione di aggregati proteici.

Il rischio dipende dalla durata della terapia CS ed è più frequente nei bambini che iniziano lo steroide prima dei 2 anni.

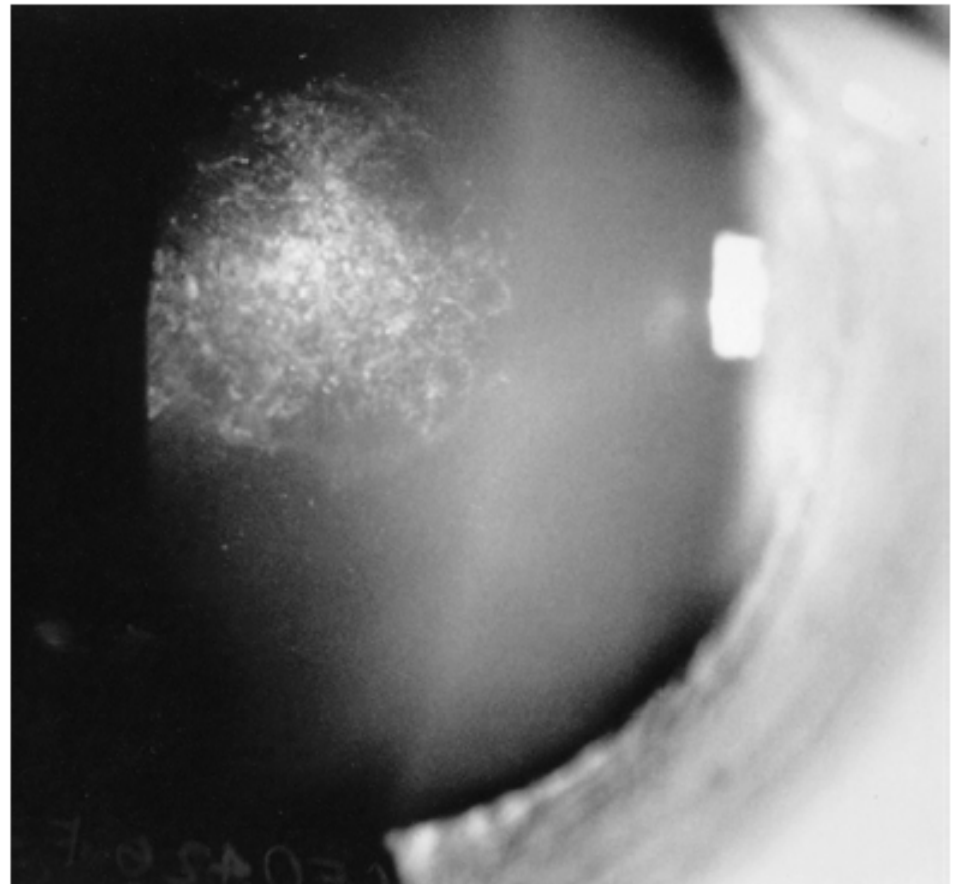


Figure 1. A patient with bilateral posterior subcapsular cataract.

# Iperensione intraoculare nella S. Nefrosica:

Non vi è accordo in letteratura sulla associazione tra terapia con CCS e Iperensione intraoculare.

Nessuna associazione

Kaye LD, Kalenak JW, Price RL, Cunningham R. Ocular implications of long-term prednisone therapy in children. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1993; 30: 142-4.

25%

Crossman BJ, Ozoa NF, De Benedetti C. Intraocular pressure changes in children with the use of corticosteroid therapy. *Proc. Inst. Med. Chic.* 1968; 27: 55-6.

Iperensione transitoria ma solo in corso di terapia

Chen CH, Chen CM, Lee PP. The effect of betamethasone on intraocular pressure in nephrotic children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ki Yi Xue Hui Za Zhi* 1994; 35: 197-201.



Figure 3. A patient with tortuous and dilated retinal vessels.

*Clinical and Experimental Ophthalmology* (2001) 29, 239-243



# Prevenzione delle complicanze oculari

- Monitorare i mezzi diottrici anteriori una volta/anno o più frequentemente, se richiesto
- farmaci “risparmiatori di steroidi”, quando richiesto

### **3) Esami di controllo secondo un programma e secondo la clinica**

- stick urine per proteinuria 2-3 volte/settimana, 1 volta/giorno se infezioni o ricaduta
- esami ematologici standard solo in corso di recidiva prolungata/massiva con rischio di squilibri idroelettrolitici
- Densitometria ed esame oculistico 1 volta/anno
- Altri esami specifici in presenza di complicazioni

## 4) Dieta in corso di terapia con CS

- iposodica, in rapporto alla dose di CS in atto
- ricca in potassio
- proteine normali
- grassi limitati (< 30% delle calorie totali)
- calorie controllate (RDA)

## Piano Vaccinale

- Non vaccinare in presenza di dosi elevate di CS. o di IS ?
- AAP (Red Book): si possono somministrare vaccini a virus “vivi” se steroidi  $< 2\text{mg/kg/die}$  sino ai 10 Kg o  $< 20\text{mg/die}$  se bambino  $> 10\text{ Kg}$ .

## Piano Vaccinale (cont.)

- Incertezze riguardo ai vaccini con virus vivi attenuati (es. Morbillo) anche in corso di remissione
- Completare lo schema vaccinale obbligatorio
- Consigliabile vaccino polivalente anti-pneumococco nei bambini >2 anni

# **“High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high prednisone”**

**Ulinsky et al. Pediatr Nephrol 2008 mar 7 [Epub]**

GRUPPO 1: 30 bambini vaccinati con vaccino polivalente pneumococcico all'inizio della malattia in corso di PDN 60 mg/m<sup>2</sup>/die

GRUPPO 2: 13 bambini vaccinati in corso di remissione

**Risultati: risposta anticorpale simile**

## Influenza A/H1N1 2009

- 11/9/2009 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha emanato *“Misure urgenti in materia di profilassi vaccinale dell’influenza pandemica A/H1N1 2009”*.
- I bambini con S.Nefrosica rientrano in queste ordinanze?
  - M. renali con insufficienza renale?
  - M. congenite o acquisite che comportino la riduzione di anticorpi?

# **Antibody response to influenza A. Vaccination (Stagionale) in children with nephrotic syndrome**

(Pajrazorgha et. al Ped Nephrol. 2004, 19:57)

- 19 bambini con S. Nefrosica (in remissione ed in stop terapia da 1 mese)
- Risultati:
  - protezione nel 79% dei casi ad 1 mese e 88% dei casi a 6 mesi dalla vaccinazione.



# **Temi della relazione**

- I. Gestione del paziente in remissione
- II. Gestione del paziente in ricaduta

# Gestione del paziente in ricaduta

- 1) Strategie di trattamento delle ricadute
- 2) Complicanze in corso di ricaduta: prevenzione e trattamento
- 3) Esami
- 4) Dieta

# 1) Strategie di trattamento delle ricadute

1. Attesa di remissione spontanea (in assenza di edemi, *BAPN 1996*)
2. PDN 60 mg/m<sup>2</sup>/die sino a remissione + 40 mg/m<sup>2</sup>/48h per 4 settimane (*ISKDC, 1971*)
3. Nella SNCD, passaggio da PDN/48h a PDN/24h, stessa dose, fino a scomparsa della proteinuria + 3-7 giorni. Poi ritorno a giorni alterni.  
In caso di non risposta, aumento graduale della dose giornaliera.

# **Fattori da considerare nella scelta della strategia**

1. Presenza di infezione scatenante, piuttosto che ricaduta spontanea
2. Età e dimensioni corporee, in relazione all'acqua totale corporea e al rischio di squilibri idro-elettrolitici
3. Tempo necessario per la risposta ad eventuale trattamento con CS, con relativo rischio di complicazioni

# Fattori da considerare nella scelta della strategia

- 4. Presenza di edemi o aumento di peso
- 5. Stato della tossicità da CS
- 6. Frequenza di recidive nell'anno in corso

Obiettivo finale:  
individualizzazione della strategia di  
trattamento delle ricadute

# **Prevenzione delle ricadute in corso di infezioni nella SNCD/FR**

Passaggio da PDN/48h a PDN/24h alla comparsa dei primi sintomi di infezione.

Ritorno a PDN/48h in 5 giorni.

## 2) Complicanze in corso di ricaduta

- Infezioni
- Trombo-embolie
- Squilibri idro-elettrolitici/edemi
- Insufficienza renale acuta

# Infezioni

- causa principale di mortalità nella sindrome nefrosica (2-3%, *ISKDC* 1984)
- incidenza: 8.7% nel primo anno di malattia (Hodson, 2003)
- tipi di infezione: peritoniti, polmoniti, celluliti, sepsi, IVU
- fattori predisponenti:
  - perdita urinaria di immunoglobuline
  - ridotta opsonizzazione dei batteri per perdita urinaria dei fattori del complemento C e D
  - immunosoppressione da farmaci
- germi responsabili: cocchi gram positivi (*Streptococcus Pneumoniae*)  
gram negativi (*Escherichia Coli*)



# Prevenzione delle infezioni

- valutazione attenta dei sintomi sospetti per infezione
- profilassi antibiotica con penicillina (bambini < 2 anni)
- vaccinazione anti-pneumococcica (PPV23) (bambini > 2 anni)

# Tromboembolie

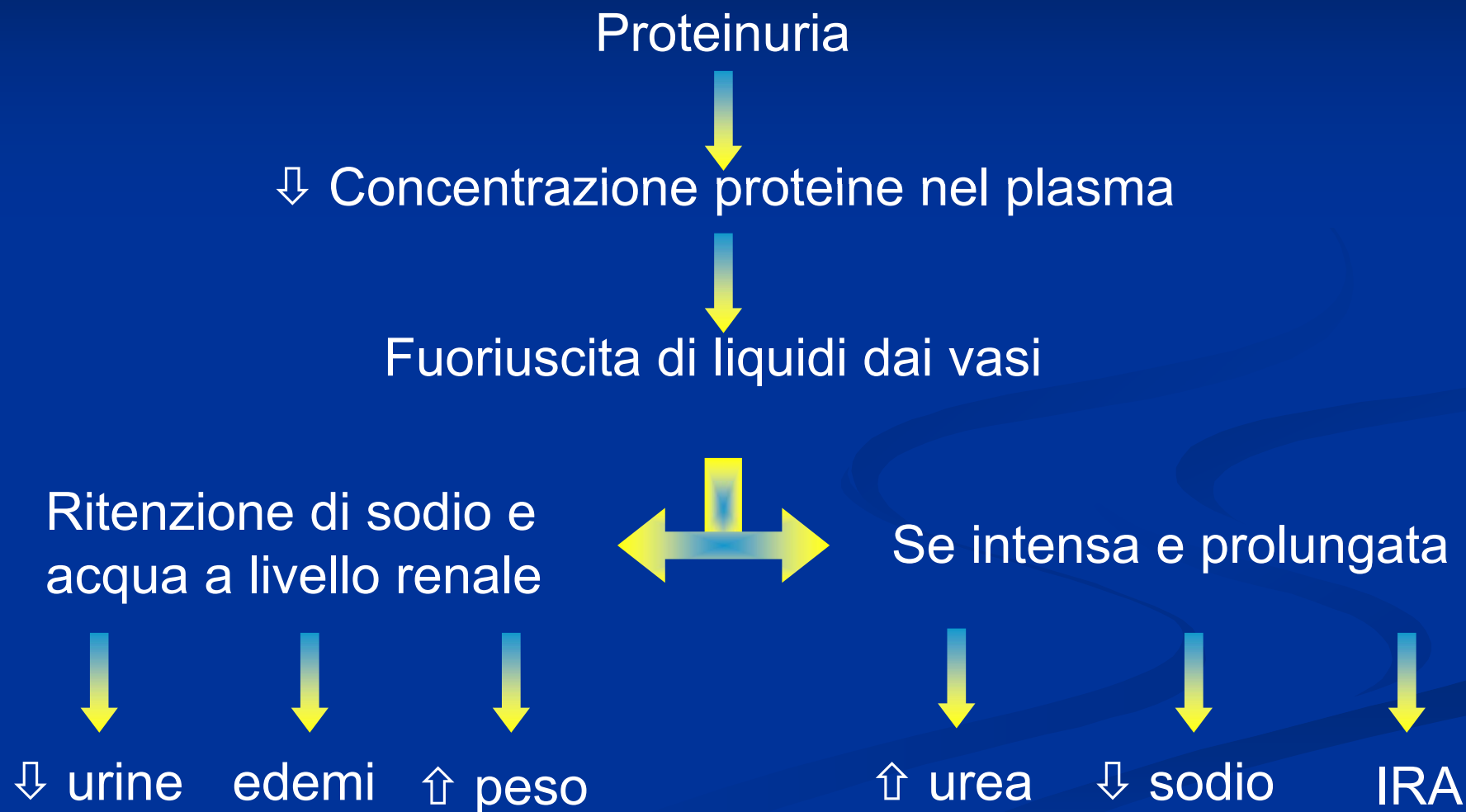
- Frequenza delle forme clinicamente evidenti: 2-4% (*Lilova, 2000*)
- Fattori predisponenti: ipoalbuminemia, ipovolemia, disidratazione, uso di diuretici
- Sede: 80% venose, agli arti inferiori  
20% venose, alla vena cava inferiore e vene renali  
Rare tromboembolie cerebrali

# Prevenzione delle tromboembolie

- ASPIRINA 2-5 mg/kg/die, in corso di ricaduta
  - dall'inizio della ricaduta?
  - in presenza di ipoalbuminemia?

# Squilibri idro-elettrolitici/edemi

## Teoria classica



# Prevenzione degli squilibri idroelettrolitici/edemi

- diagnosticare precocemente le ricadute (stick urine)
- trattare precocemente le ricadute (su indicazione medica)
- controllare il peso corporeo giornalmente in caso di ricaduta (quaderno)
- dieta iposodica
- liquidi pari alla diuresi (monitorare quantità urine)

### 3) **Indicazioni agli esami**

- Età piccola
- Infezioni concomitanti
- Lunga durata della proteinuria
- Contrazione della diuresi
- Aumento di peso in acuto  $>5\%$

# Conclusioni

## Principi di azione per il medico

1. Educare la famiglia sulla storia naturale della malattia e dare supporto psicologico (Informazione e coinvolgimento)
2. Prevenire piuttosto che curare (limitare il numero di recidive)
3. Utilizzare a tempi appropriati i vari farmaci (limitare gli effetti collaterali di ciascuno)

# Conclusioni

## Principi di azione per il medico

4. Interferire il meno possibile con la vita familiare (visite, ricoveri ed esami solo se indispensabili)
5. Evitare di porre divieti incongrui riguardo la frequenza alla scuola e le attività sportive e sociali.



[www.nefrologiapediatrica.org](http://www.nefrologiapediatrica.org)  
[luciana.ghio@policlinico.mi.it](mailto:luciana.ghio@policlinico.mi.it)

