

**Chiara** due anni e mezzo



**An. Familiare: ndp**

**An fisiologica: ndp**

**An patologica: Eczema atopico alimentare nel 1° anno di vita**

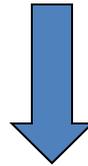
**Maggio**

**La mamma riferisce che da una settimana “occhi gonfi” la mattina per cui ha applicato collirio antistaminico, ma da tre giorni la vede più gonfia anche alle gambine e forse fa pipì meno spesso del solito...**

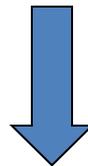
**Esame obiettivo:**



**Edema** agli arti inferiori e palpebrale, addome globoso  
PA 105/65, Peso **14.8 Kg** (peso visita marzo 13.5!!!)



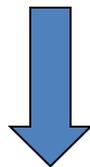
PS 1020, PH 6, **Prot 4+** S-



**? SINDROME NEFROSICA ?**



- **Proteinuria quantitativa  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/h**  
o 50 mg/kg/die o prot/creat  $>2$  mg/mg
- **Edema**
- **Ipoprotidemia  $< 6$  gr % ml**
- **Ipoalbuminemia  $< 2.5$  g % ml**
- *Ipercolesterolemia  $>200$  mg/dl- Dislipidemia*
- *Pistrinosi e  $\downarrow$  Partial thromboplastin time (PTT)*



**SINDROME NEFROSICA !**

# SINDROME NEFROSICA

**Sindrome dovuta ad un'eccessiva permeabilità della parete dei capillari glomerulari che causa una proteinuria massiva e un' ipoalbuminemia**

## INQUADRAMENTO NOSOLOGICO

SN primitiva o idiopatica (90%)

SN secondaria (10%) a malattie sistemiche o glomerulari (glomerulonefrite membranosa o membrano proliferativa)

- Infezioni
- Farmaci (e.g. penicillina...)
- Neoplasia (e.g. leucemie, linfomi)
- Malattie allergiche o immunologiche

# SINDROME NEFROSICA

Sindrome dovuta ad un'eccessiva permeabilità della parete dei capillari glomerulari che causa una proteinuria massiva e un' ipoalbuminemia

## INQUADRAMENTO NOSOLOGICO

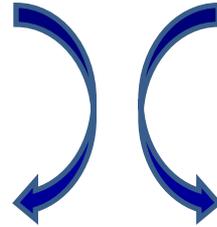
### **SN primitiva o idiopatica (90%)**

- **SN a lesioni minime (85%)**
- **SN con proliferazione mesangiale (5%)**
- **SN con glomerulosclerosi focale (10%)**

**SN secondaria (10%) a malattie sistemiche o glomerulari (glomerulonefrite membranosa o membrano proliferativa)**

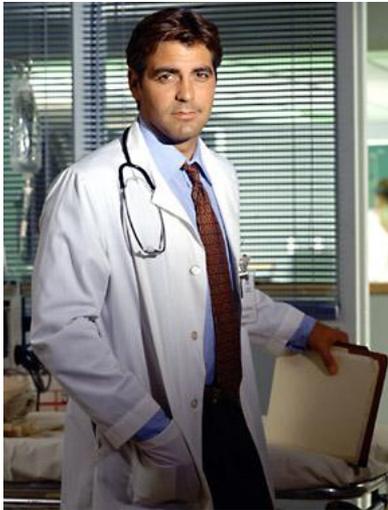
# Diagnosi e Terapia

## SINDROME NEFROSICA PEDIATRICA



**PRIMITIVA**

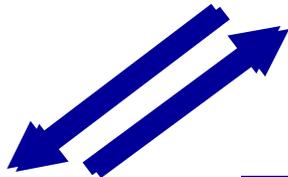
**SECONDARIA**



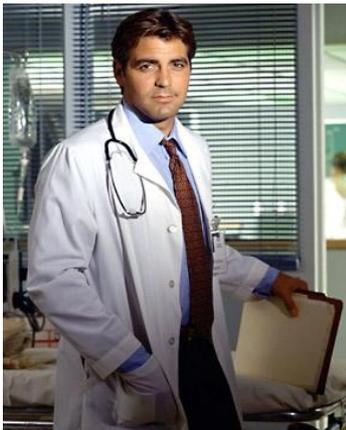
- **Vasculiti**  
(LES, Wegener, Goodpasture, ecc.)
- **Infezioni**  
(HBV, HCV, HIV, ParvoB19, CMV, EBV, BK virus, pneumococco, salmonella, malaria, micoplasma)
- **Farmaci**  
(tiopronina, Sali d'oro, penicillamina...)

# SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA

- ✓ È la forma più frequente in età pediatrica  
90-95% dei casi tra 1-10 anni e 60-70% dei casi dopo i 10 anni nella popolazione caucasica
- ✓ Ha un'incidenza stimata di 2-7 casi/anno/100.000 ed una prevalenza stimata di 12-16 casi/100000 soggetti <16 anni
- ✓ Rapporto M:F=2:1
- ✓ Età di esordio 2-6 anni nell'80% dei casi
- ✓ Possibile andamento recidivante



## Percorso diagnostico-terapeutico

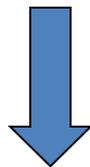


- Iter di inquadramento e trattamento delle manifestazioni cliniche della sindrome nefrosica
- Differenziare le forme di sindrome nefrosica
- Intraprendere l'iter diagnostico-terapeutico più adeguato alla forma di sindrome nefrosica diagnosticata.

## Elementi cardine per la diagnosi



- **Proteinuria quantitativa  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/h**  
o 50 mg/kg/die o prot/creat  $>2$  mg/mg
- **Edema**
- **Ipoprotidemia  $< 6$  gr % ml**
- **Ipoalbuminemia  $< 2.5$  g % ml**
- *Ipercolesterolemia  $>200$  mg/dl- Dislipidemia*
- *Pistrinosi e  $\downarrow$  Partial thromboplastin time (PTT)*



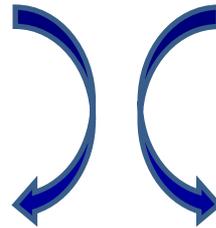
**SINDROME NEFROSICA !**

# Terapia della sindrome nefrosica

- 1. Terapia causale ... Prednisone 60mg/mq/die x 4 sett.; 90% dei pazienti risponde entro le due settimane...biopsia non necessaria**
- 2. Gestione dell'edema**

# Diagnosi e Terapia

## SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA



**Cortico-sensibile**  
90% di risposte  
entro prime 2  
settimane

**Cortico-resistente**  
Non risposta entro 8  
settimane

# RISPOSTA ALLO STEROIDE



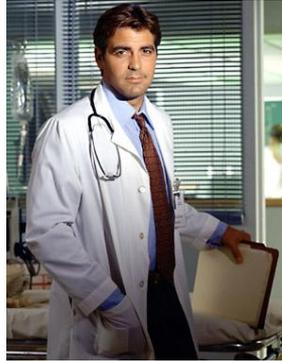
## *Prognosi renale a lungo termine*

**90% Sensibile** → Prognosi favorevole nel 95%

**10% Resistente** → IRC in 10 anni nel 30-50%  
Recidiva su Tx 30-60% con  
Perdita del trapianto 50-70%

*(1-3% late non responder)*

**Chiara** progressivamente migliora con riduzione /scomparsa edemi , raggiungimento del peso secco e riduzione della proteinuria in range non nefrosico (<50 mg/Kg/die)

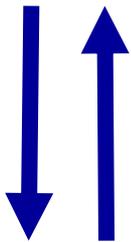


**Dimissione possibile con proteinuria è <20-30 mg/kg/die !**  
Controllo stick urine al mattino quotidiano a domicilio fino a negativizzazione...

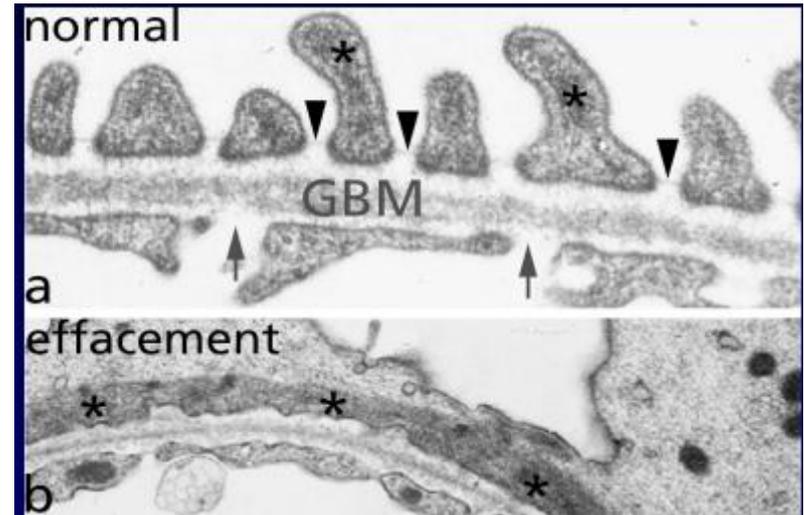
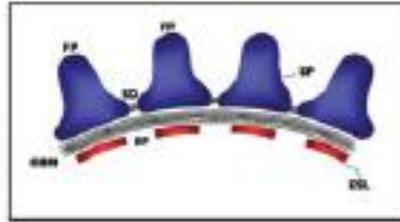
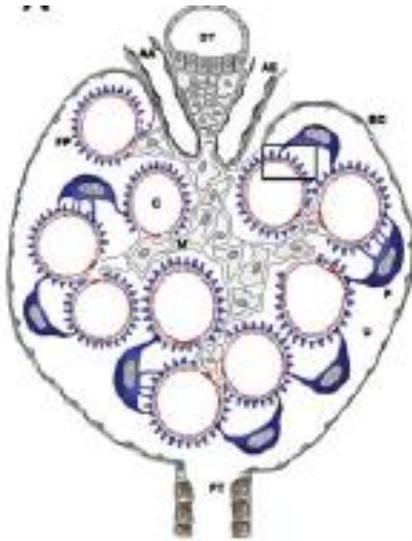
**REMISSIONE:** stick 0/± o prot/Creat U<0.2 per 3 gg

**Dopo la remissione controllo dello stick urine:**

- 2 volte/sett in corso di steroidea a dose piena
- 1 volta/sett in corso di steroide a giorni alterni
- 2 volte/sett nel primo mese dopo la sospensione dello steroide
- 1 volta/settimana nei 4-6 mesi successivi
- dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia steroidea, solo se segni/sintomi suggestivi di ricaduta
- in caso di febbre o infezioni, lo stick urine tutti i giorni fino alla risoluzione dell'infezione (entro 7-10 gg)

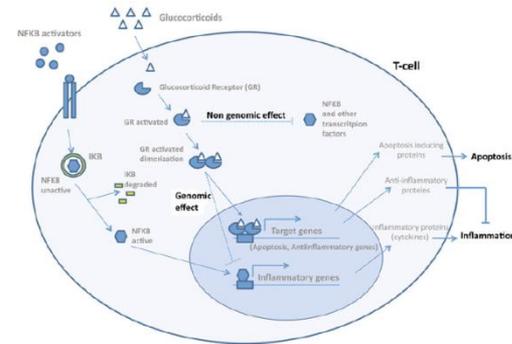
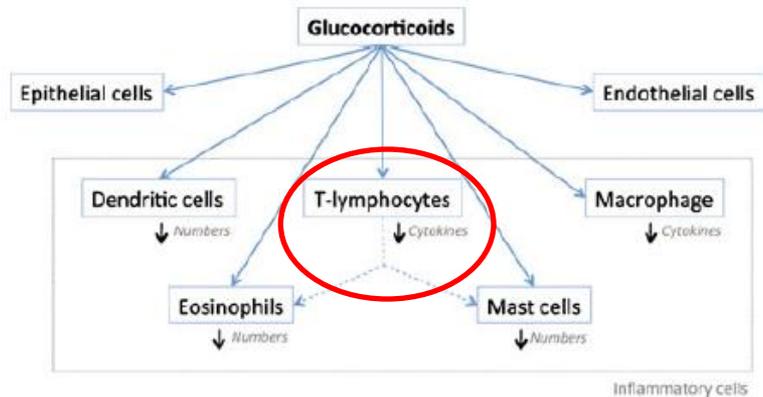


## Barriera di filtrazione glomerulare “slit diaphragm”



Nelle sindromi nefrosiche il denominatore comune è la fusione dei pedicelli podocitari. La perdita della normale architettura determina una riorganizzazione del citoscheletro podocitario, con condensamento dei filamenti di actina nella porzione di citoplasma adiacente la GBM, redistribuzione dei componenti dello “*slit diaphragm*” e alterazione della filtrazione glomerulare con conseguente proteinuria.

# SINDROME NEFROSICA PRIMITIVA STEROIDO-SENSIBILE



**Table 1** Hypotheses on idiopathic nephrotic syndrome

Hypothesis	Pre-clinical and/or clinical data	Reference
T cell dysfunction and cytokine	Efficacy of GCs on NS thymic dysregulation circulating factor (T-cell secreted)	[9, 14, 19, 31, 34, 35]
B cells and immunoglobulins	Rituximab efficacy on SDNS and SRNS circulating factor (B-cells secreted) RAG hypomorphic mutations	[16, 30, 39]
Immature immune cells	CD34+ cells injection in NOD/SCID mice thymic dysregulation	[18, 24]
NF-κB pathway	Glucocorticoids efficacy, non-genomic effects	[9, 18]
Viral infection	First outbreak of INS often associated with viral infection	[17, 65]
Podocyte dysfunction	Enzymatic disturbances, protein expression alterations (c-mip, angptl4, GPC5)	[47, 49, 50, 52, 53]

# SN Steroido Sensibile



*Prognosi renale a lungo termine*

90% Sensibile



Prognosi favorevole nel 95%

**60-70%**

**recidive frequenti:  $\geq 2$  recidive in 6 mesi o  $\geq 4$  in 12 mesi**

**corticodipendente: 2 recidive in corso di scalo steroide  
o entro 15 gg dalla sospensione**

*Cochat P Clin Nephrol 1996*

*Niaudet P Rev Prat 2003*

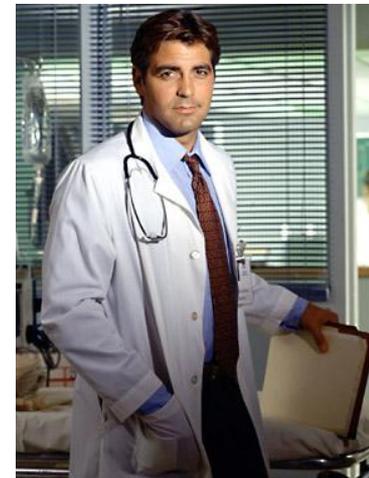
*Hussein N BMC nephrology 2013*

# RECIDIVA DI SINDROME NEFROSICA

La **ricidiva di sindrome nefrosica** è definita da:

proteine allo stick a domicilio  $\geq 3+$  per almeno 3-5 giorni consecutivi (valutare se incremento ponderale, edemi, infezione intercorrente).

Prot/Creat U  $\geq 2$ ; proteinuria  $> 40$  mg/m<sup>2</sup>/h; 50 mg/Kg/die



# Quando e come trattare la recidiva?

- ❖ **Non troppo presto**, perché spesso si osservano remissioni spontanee della proteinuria, senza modifiche della terapia.
- ❖ **Non troppo tardi**, per prevenire la comparsa dell'edema.

1. Se non edemi e/o aumento peso importanti, non è necessaria ospedalizzazione
2. Esami ematici non sono necessari, salvo indicazione clinica.
3. La terapia di supporto è la medesima dell'esordio.

# EDEMA (espansione Liquidi Extra Capillari)

IPOVOLEMICO

IPERVOLEMICO

**TERAPIA**

Aumentare la P oncotica  
plasmatica + diuretico ev

Diuretico ev/os

# Esame obiettivo

- Parametri vitali (FC, FR, **PAO**, SatO<sub>2</sub>) e **peso corporeo**.
- Edemi (palpebrale, pretibiale, perineale, ascite, versamento pleurico, anasarca) ⇒ edema polmonare

## Segni e sintomi di **ipovolemia**:

- ✓ **Dolore addominale**
- ✓ **Estremità fredde**
- ✓ **Contrazione della diuresi**
- ✓ **Ipotensione arteriosa**
- ✓ **Tachicardia**

# ESAMI DI LABORATORIO I livello

- **Proteinuria/creatininuria, Proteinuria quantitativa/24 ore**  
Protidogramma e Ig
- Creatinina-**Azotemia** + **elettroliti** (Na K e Ca++!), Emogas
- Emocromo (Hb, Htc, PTLs), Profilo lipidico, PT-PTT  
Antitrombina III
- Esame urine ed **elettroliti urinari**

✓ **Fe Na <0.2** o Sodiuria <10-20 mEq/L  
Iponatriemia <125 mEq/L

✓ **>> Urea** vs Creatinina

✓ **> Omolarità urinaria**

**IPOVOLEMIA**

# Terapia dell'edema

## “4 CARDINI”

### 1. **Restrizione di liquidi (= liquidi totali!)**

Volume pari alla perspiratio (=30 cc/kg/die o 400 cc/mq/die) + 50% della diuresi (**Bilancio E/U**)

### 2. **Dieta iposodica**

Finché è presente proteinuria, poi normosodica

### 3. **Diuretici**

Uso oculato, facendo **attenzione all'ipovolemia e diuresi**

### 4. **Albumina:**

**se segni di ipo-volemia: NO ALBUMINA SE EU-IPERVOLEMIA**

# SN secondarie

## Biopsia renale



**SINDROME NEFROSICA  
PRIMITIVA  
CORTICORESISTENTE**

**SNCR ~~idiopatica~~**

**SNCR primitiva**



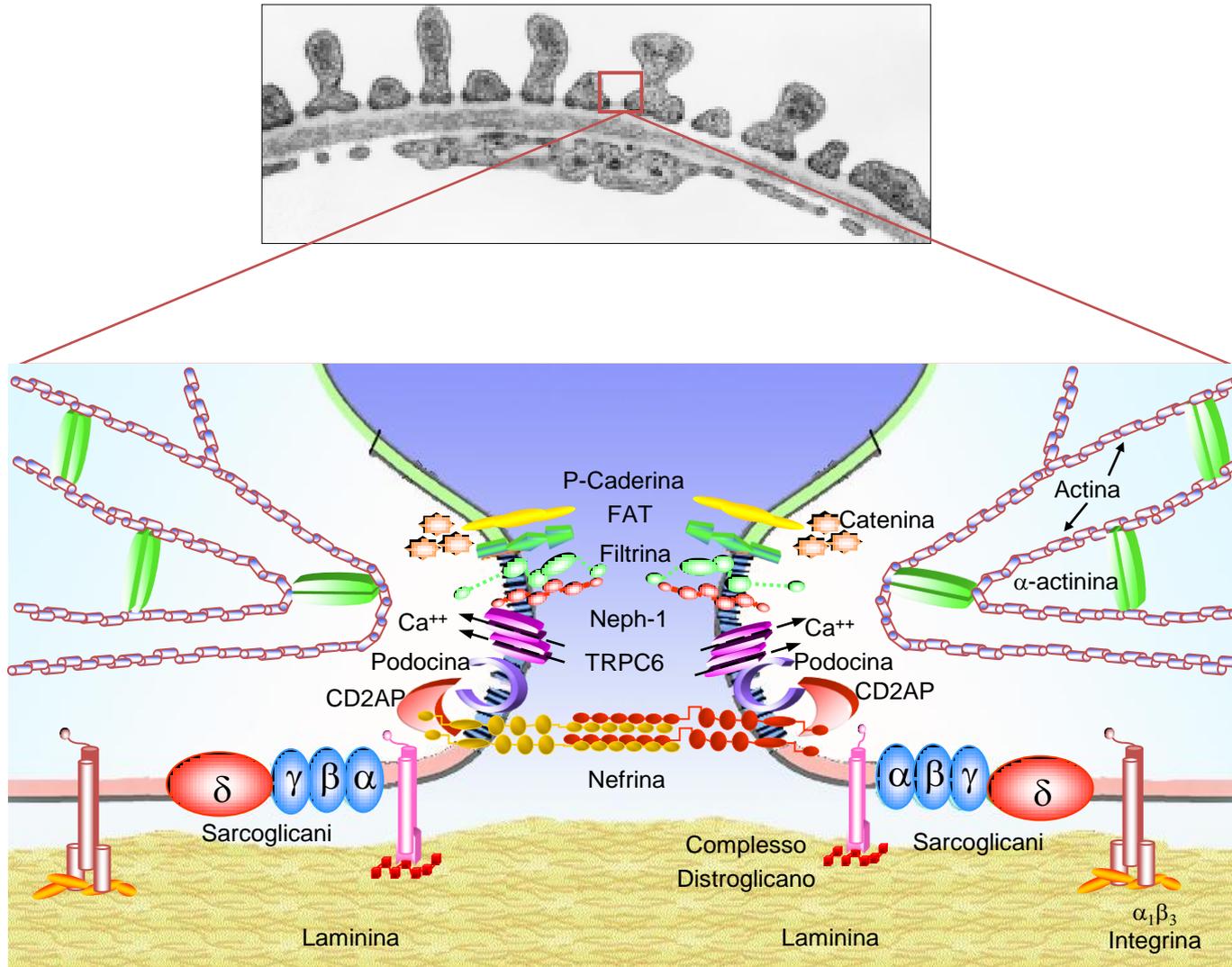
**Eziologia**

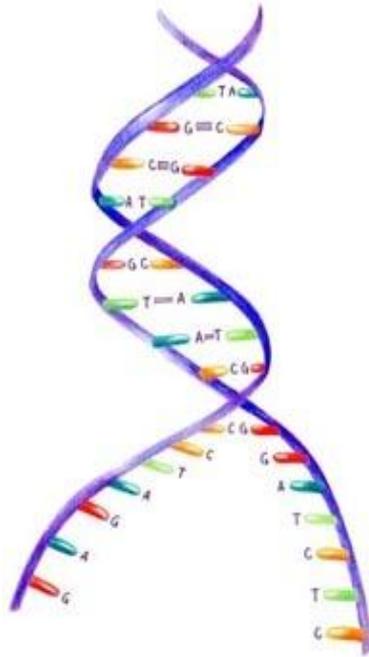
**Genetica**

**Idiopatica**

# Forme genetiche

sono dovute a mutazioni di geni codificanti proteine strutturali o funzionali della barriera di filtrazione glomerulare (slit diaphragm).





## SNCR genetiche



✓ **Sindromiche**: SN associate a patologie extrarenali

✓ **Isolate** : SN senza interessamento extrarenale

- familiari AD (più generazioni affette)  
AR (due fratelli affetti o consanguineità dei genitori)
- sporadiche

Sindrome	Fenotipo	Ereditarietà	Locus	Gene (proteina)	Funzione
Denys Drash (DDS)	SN (DMS), pseudoermafroditismo, tumore di Wilms	AD	11p13	WT1 (Wilms tumor1)	Fattore di trascrizione
Frasier (FS)	SN (FSGS), pseudoermafroditismo, gonadoblastoma	AD	11p13	WT1 (Wilms tumor1)	Fattore di trascrizione
Nail patella	Displasia ungueale, ipoplasia/assenza rotula, proteinuria e insufficienza renale	AD	9q34. 1	LMX1B (LIM homeobox transcription factor 1 beta)	Fattore di trascrizione
Galloway-Mowat	SN (FSGS o DMS), microcefalia, ritardo mentale, ernia iatale	AR	?	?	?
Pierson	NS (DMS) e anomalie oculari (microcoria, cataratta, anomalie iride, distacco retinico, cecità)	AR	23p21	LAMB2 (Laminina beta2)	Assemblaggio collagene
Displasia immuno-ossea di Schimke (SIOD)	Displasia spondilo-epifisaria, immunodeficienza T, SN (FSGS)	AR	2q35	SMARCA1 (hHARP)	Rimodellamento cromatina (riparazione DNA)
<b>Action myoclonus-renal failure syndrome (AMRF)</b>	Epilessia mioclonica progressiva, proteinuria e insufficienza renale	AR	24q21.1	SCARB (LIMPII)	Glicoproteina membrana lisosomale
Mitocondriopatia CoQ2	Encefalopatia progressiva e nefropatia	AR	4q21-q22	CoQ2 (Para-idrossibenzoato-poliprenil-transferasi)	Biosintesi CoQ10
Mitocondriopatia CoQ6	NS (FSGS) e sordità neurosensoriale	AR	14q24.3	CoQ6 (Monossigenasi 6)	Biosintesi CoQ10
Encefalopatia di Leigh e SN	Encefalomielopatia subacuta necrotizzante (Leigh) e SN (FSGS)	AR	6q21	PDSS2 (Decaprenil-difosfato sintasi 2)	Biosintesi CoQ10
Miopia, Encefalopatia, acidosi Lattica, Stroke (MELAS)	Miopia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica, episodi di <i>stroke</i> , difetti tubulari, proteinuria	Mitocondriale		MTTL1 tRNA-LEU (UUR)	tRNA leucina
Epstein, Fechtner, Macrotrombocitopenia e sordità, May-Hegglin, Sebastian	Trombocitopenia con piastrine giganti ed inclusioni leucocitarie contenenti NMMHC-IIA, complicanze multiorgano Suscettibilità a ESRD non-diabetica e FSGS	?	22q12.3	MYH9/APOL1 NMMHC-A/APOL1	Miosina non-muscolare Apolipoproteina 1

# SNCR genetiche isolate

## Prevalenza in relazione all'età di esordio della SN

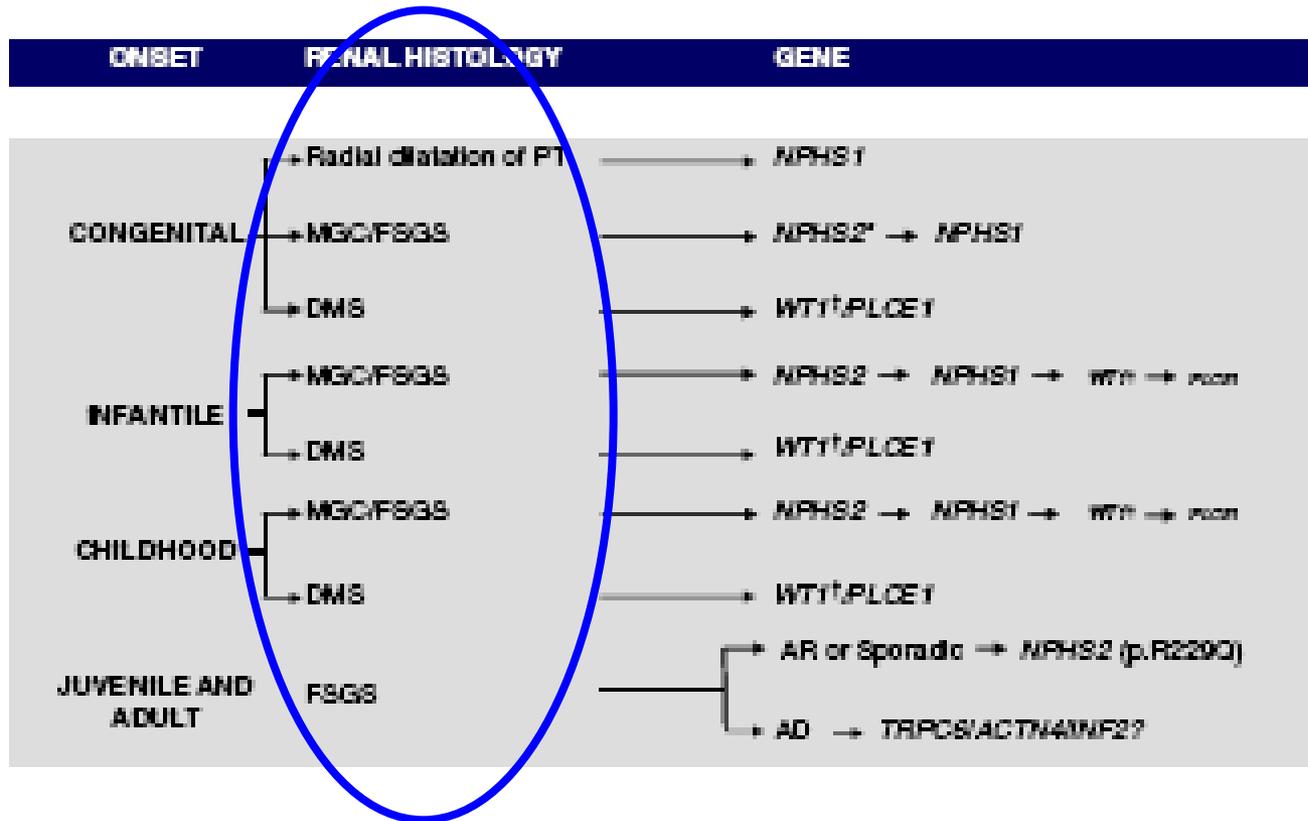
- **Congenite** (esordio <3 mesi) 95-100%
- **Infantile** (4-12 mesi) 50-60%
- Età prescolare (13 mesi-5 anni) 14%
- Bambino prepubere (6-12 anni) 36%
- Adolescente (13-18 anni) 24%



*Caridi G et al J An Soc Nephrol 2003*  
*Santin S Kidney Int 2009*  
*Benetti E C-JASN 2010*

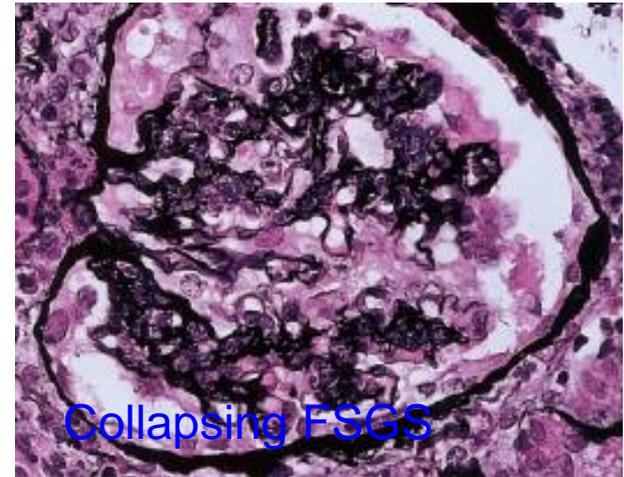
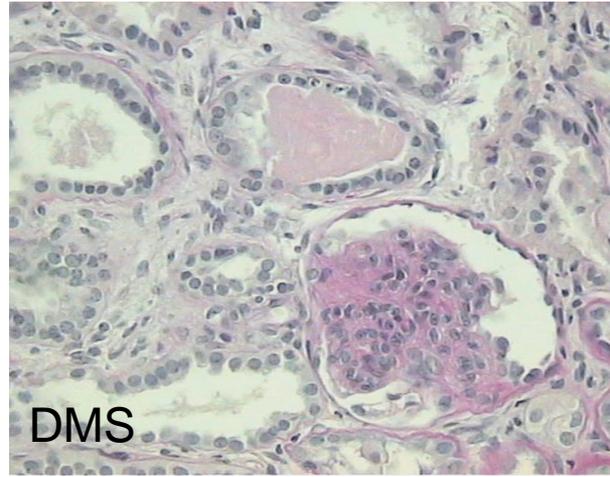
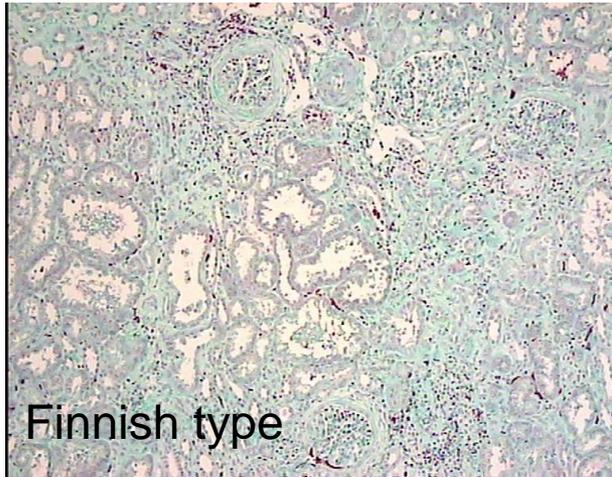
*Benoit G Ped Nephrol 2010*  
*Buscher AK C-JASN 2010*  
*Santin S c\_JASN 2011*

# Quali geni analizzare: età e....

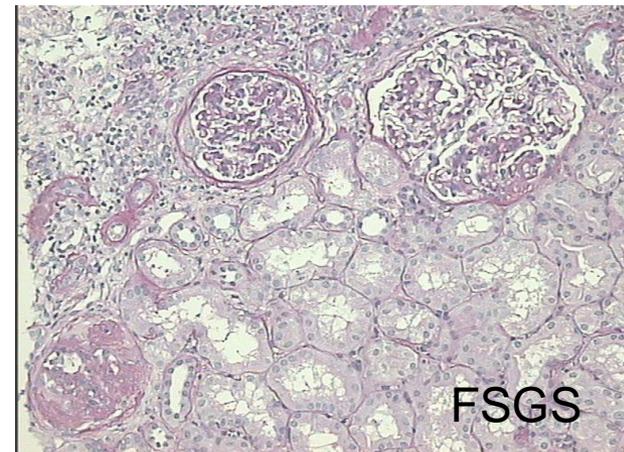
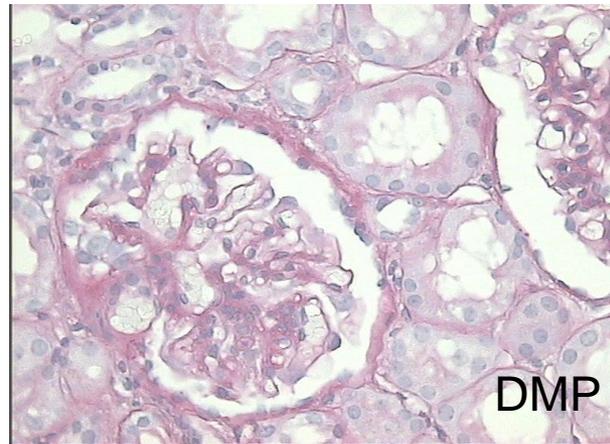
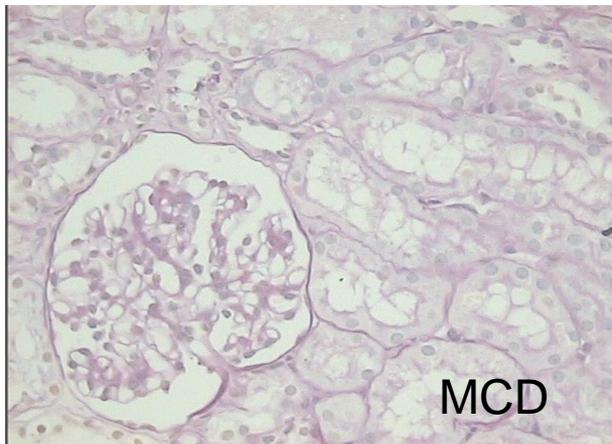


## BIOPSIA RENALE

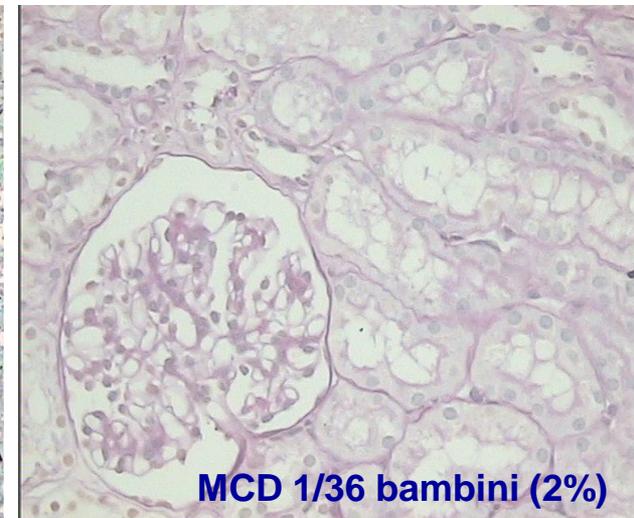
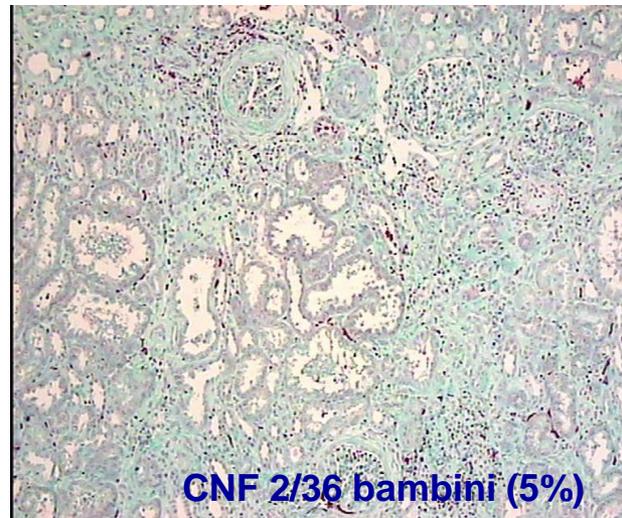
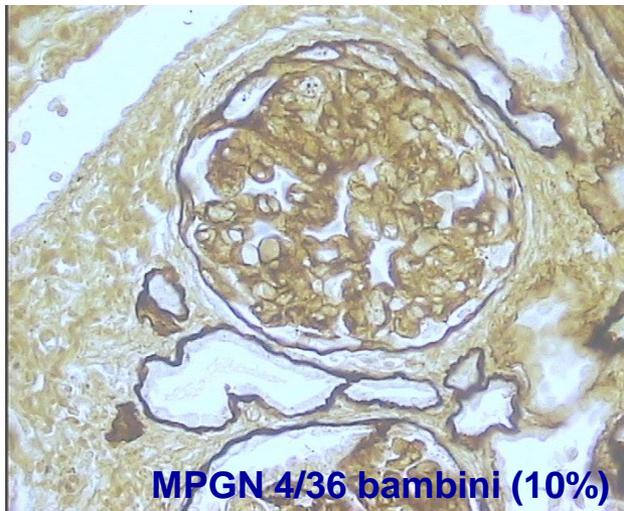
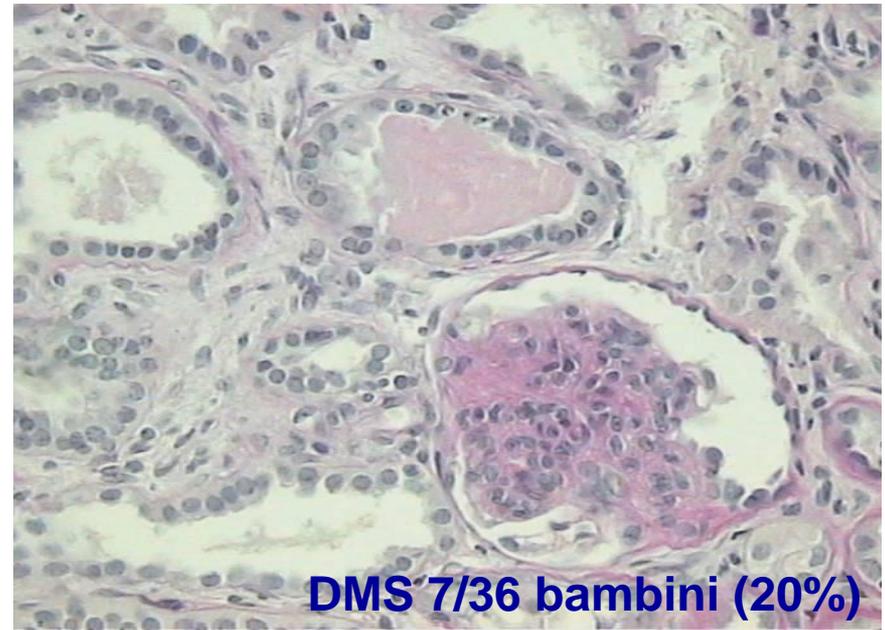
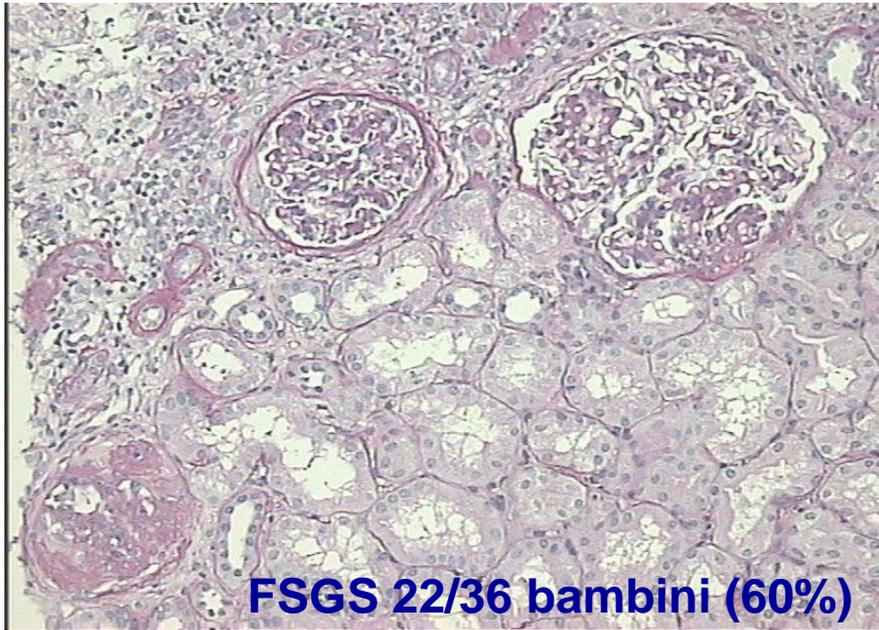
## SNCR congenita/infantile



## SNCR pediatriche



# Correlazioni genotipo /fenotipo istologico



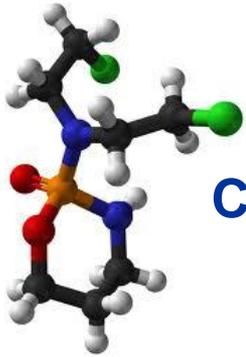


# SNCR Terapia



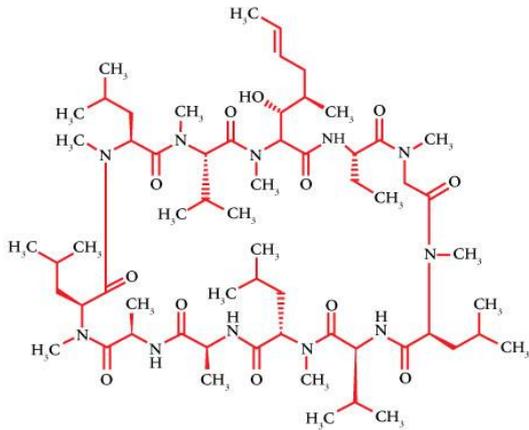
- Farmaci Immunomodulanti (CsA/TAC e...)
- Farmaci anti-proteinurici
- Farmaci anti-fibrogenetici





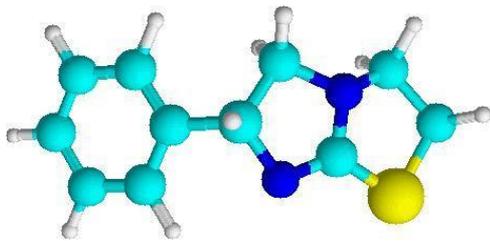
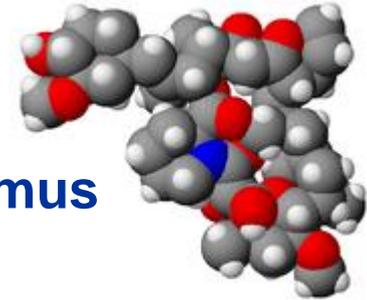
**Ciclofosfamide**

**Acido micofenolico**



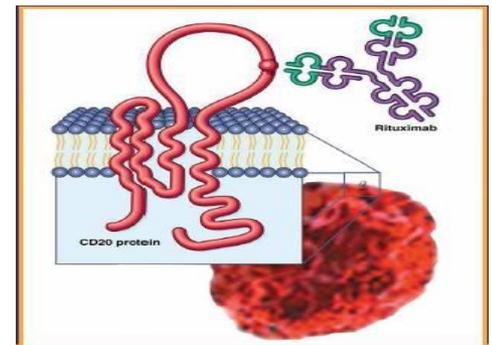
**Ciclosporina**

**Tacrolimus**



**Levamisolo**

**Rituximab**



# Sindrome nefrosica



# SNCR genetiche

Test genetici in relazione a:

- Familiarità
- Sintomi extrarenali
- Istologia
- Età

# SNCR idiopatiche

Test di permeabilità

Farmaci  
immunomodulanti  
e antiproteinurici

T  
R  
A  
P  
I  
A  
N  
T  
O

95%

60%

# **SINDROME NEFROSICA - COMPLICANZE**

**Infezioni** – (perdita urinaria di Ig; difetti nell'immunità cellulo mediata, terapia cortisonica e immunosoppressiva, edema, ascite)

- **peritoniti batteriche spontanee, sepsi...**
- **Streptococcus pneumoniae agente etiologico frequente**
- **Vaccino polivalente anti-pneumococco per tutti**
- **Vaccino per varicella se titolo negativo**

**Eventi trombo-embolici** aumento dei fattori protrombinici e diminuzione di quelli fibrinolitici

**Eventi vascolari** secondari all'iperlipidemia persistente

# **PROTEINURIA**

## **Proteinuria transitoria**

**10% bambini di età 8-15% (una misurazione positiva che poi si negativizza)**

## **Proteinuria ortostatica**

**Proteinuria in posizione ortostatica (frequente; non sintomi o segni clinici associati)**

## **Proteinuria persistente glomerulare o tubulare**

**Malattia renale**



**“Alza il bastone, stendi la mano sul mare e dividilo”**

***Esodo, 14,15-18***

# SNCR idiopatiche “ immunomEDIATE ”

**T cellule**



Associazione con tumori T cell  
Ricadute in corso di infezione  
Efficacia farmaci immunomodulatori  
Espansione CD8+  
Attivazione TCD4+ in Th2  
Produzione Interleu/Citokine (IL13,TNFa)  
>>T-reg in SN remissione dopo rituximab

**B cellule**



Associazione con tumori B cell  
Efficacia immunoadsorbimeto  
IG chains/deficit IgG2  
Infiltrato B glomerulare FSGS  
<<CD19 in remissione con rituximab

**Cellule immature CD34 +  
(staminali ematopoetiche)**

# Fattori di permeabilità circolanti

## Osservazione

- ✓ Ricorrenza immediata dopo trapianto renale
- ✓ Efficacia della plasmateresi/immunoassorbimento
- ✓ Trasmissione della proteinuria dalla madre al feto

*Hoyer 1972; Shalhoub 1974*

## Sperimentazione



- ✓ Induzione di proteinuria in un ratto infondendo plasma di paziente con sindrome nefrosica

*Zimmerman 1984*

- ✓ Aumento della permeabilità all'albumina in glomeruli di ratto isolati in presenza di siero/plasma di pazienti con FSGS: Palb >0.5 maggiore rischio di ricorrenza dopo trapianto e più rapida progressione in IRC

*Savin 1992*

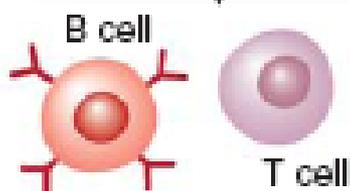
# Terapia SNCR

## Immunological

Production of plasma factor(s) by T/B cells

Suggested candidates:

SuPAR  
ILK  
CLC-1



Inhibition of T/B-cell function

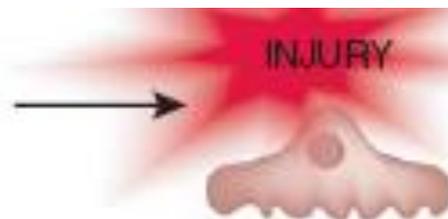
*Prednisone*  
*Cyclophosphamide*  
*Mycophenolate mofetil*  
*Calcineurin inhibitors*  
*Rituximab*

## Genetic/familial/race

Mutations in

Nephrin	Podocin
$\alpha$ -Actinin-4	TRPC6
CD2AP	WT-1
Formin	PLCE1
SCARB2	APOL1

Mitochondrial cytopathies



Stabilization of podocyte skeleton

*Dexamethasone*  
*Calcineurin inhibitors*



Antihypertensive and antifibrotic drugs\*

*ACE inhibitors*  
*Spirolactone*  
*Pioglitazone*  
*Pirfenidone*  
*Adalimumab*

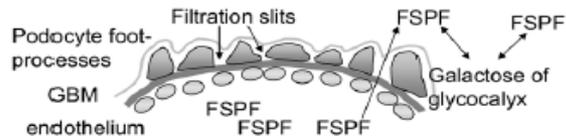
# Terapie anti-proteinuriche

## ACE-inibitori/ARBs

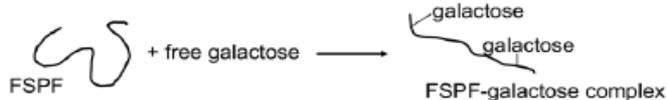
Utilizzati nel 97% pazienti in USA  
(MacHardy Ped Nephrol 2009; Kengne-Hafo CJASN 2009)

## Galattosio

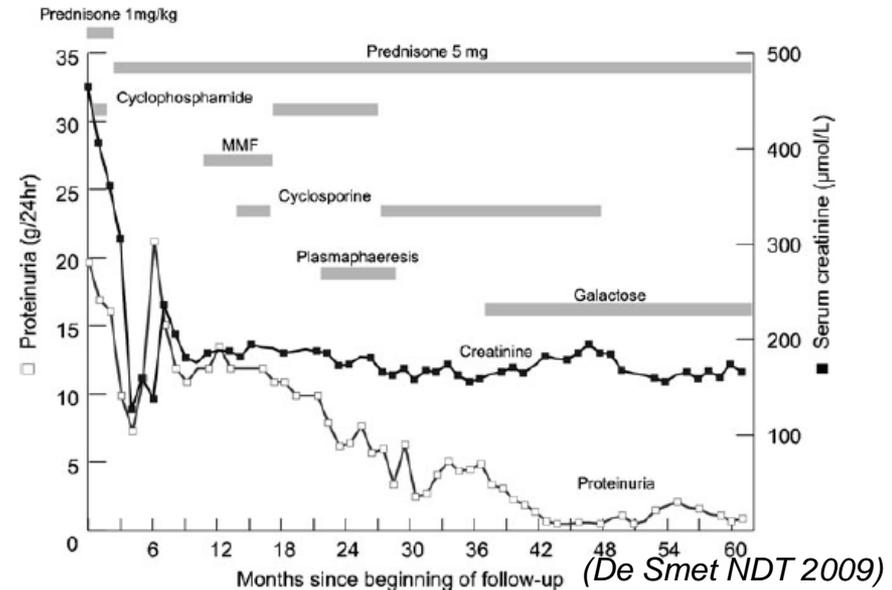
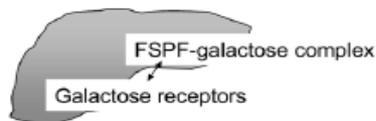
1. FSPF is filtered and interacts with galactose of podocyte glycocalyx



2. Free galactose binds to FSPF in plasma and blocks binding sites



3. FSPF-galactose complex is cleared by receptors in liver or other cells



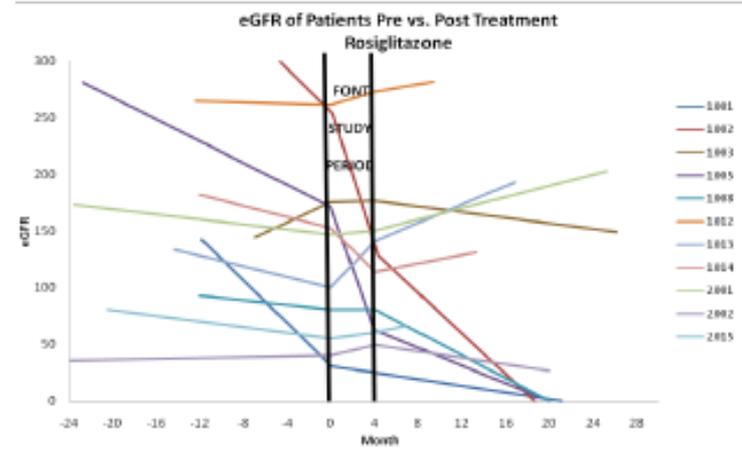
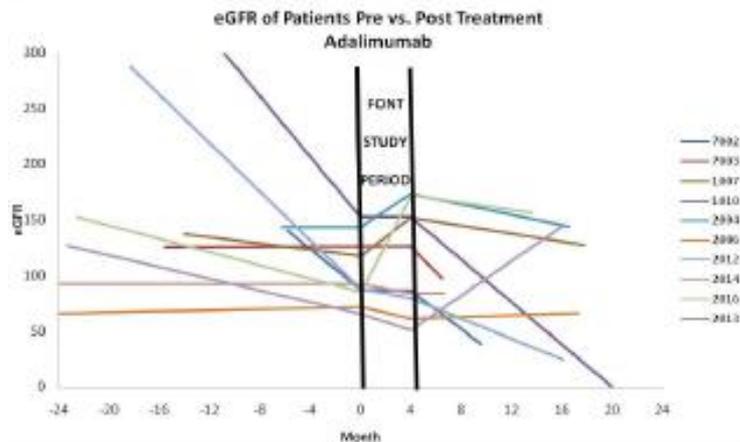
# Terapie anti- fibrogenetiche

## Adalimumab= Ab monoclonale umano anti TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  è iper-espresso nelle FSGS in modelli sperimentali e nell'uomo, determinando reclutamento di leucociti, induzione di citochine e fattori di crescita, generazione di radicali liberi con aumento della permeabilità glomerulare, induzione di citotossicità e apoptosi, con progressione del danno

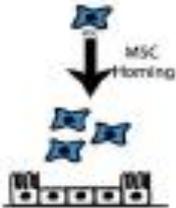
## Rosiglitazone= agonista del proliferator activated receptor $\gamma$

Utilizzato nel trattamento del diabete mellito perché aumenta la sensibilità ad insulina, ha un effetto antifibrotico in modelli sperimentali di FSGS



# Rigenerazione

A

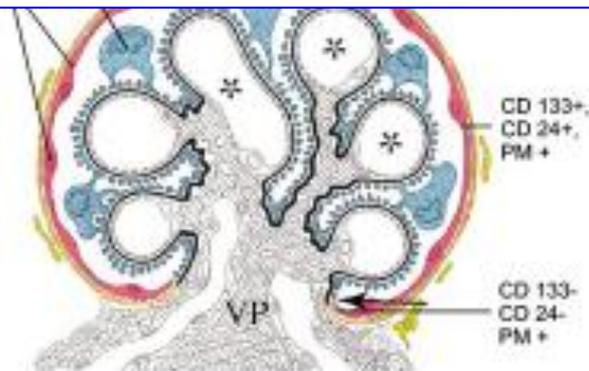


B



**Retinoids Augment the Expression of Podocyte Proteins by Glomerular Parietal Epithelial Cells in Experimental Glomerular Disease**

*Zhang J. Et al Nephron Exp Nephrol 2012*



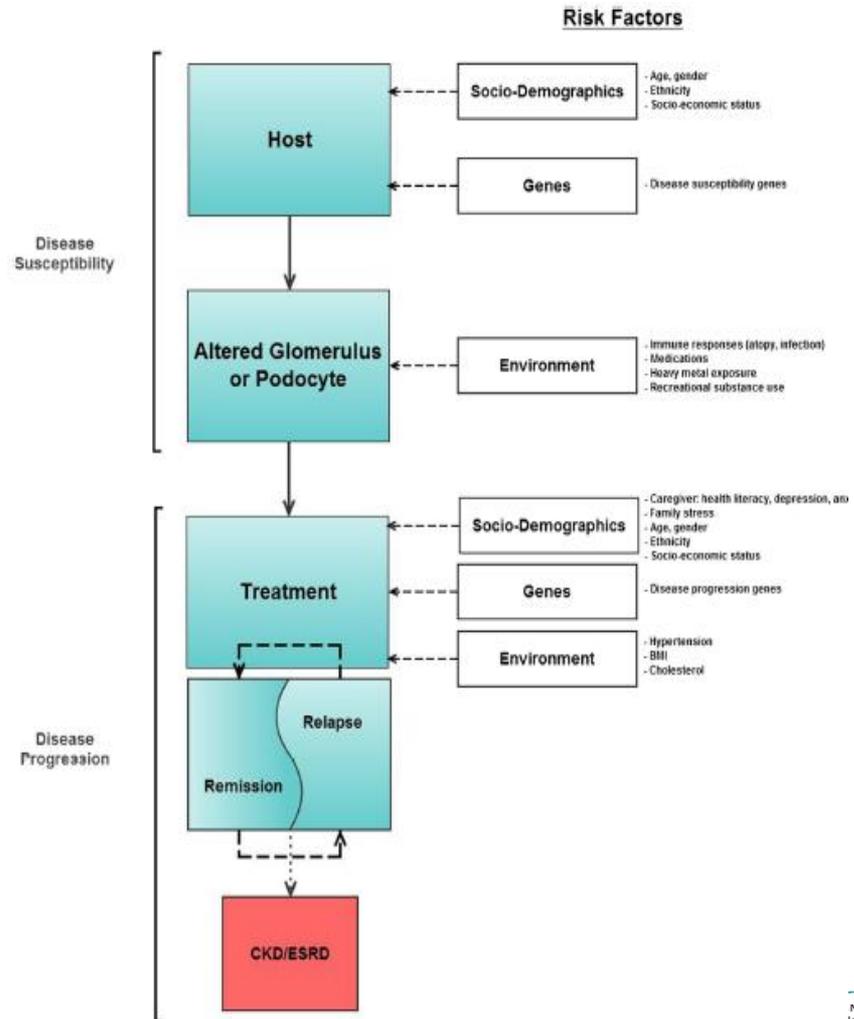
*Ronconi E JASN 2009  
Appel D JASN 2009*



# “Ma Chiara avrà recidive, risponderà ai farmaci, come evolverà la sua malattia?”

## Scopi dello studio:

- 1) Individuare fattori socio-demografici, ambientali e genetici che influenzano la suscettibilità alla malattia
- 2) La percentuale di sensibilità agli steroidi e la dipendenza ed identificare fattori di rischio che influenzano la risposta alla terapia
- 3) Identificare fattori di rischio clinici e genetici che siano predittivi di suscettibilità alla malattia ed evoluzione
- 4) Identificare le interazioni tra l'andamento della malattia e fattori di rischio clinici, socio-demografici ed ambientali



STUDY PROTOCOL

Open Access

The rationale and design of Insight into Nephrotic Syndrome: Investigating Genes, Health and Therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephrotic syndrome

Neesha Hussain<sup>1</sup>, J Anastasia Zello<sup>2</sup>, Jovanka Vasilvska-Ristovska<sup>1</sup>, Tonny M Banh<sup>1</sup>, Viral P Patel<sup>1</sup>, Pranali Patel<sup>1</sup>, Christopher D Battiston<sup>3</sup>, Diane Hebert<sup>1,4</sup>, Christoph P B Licht<sup>1,5</sup>, Tino D Piscione<sup>1,6</sup>, and Rulan S Parekh<sup>1,2,3,4,5,7</sup>

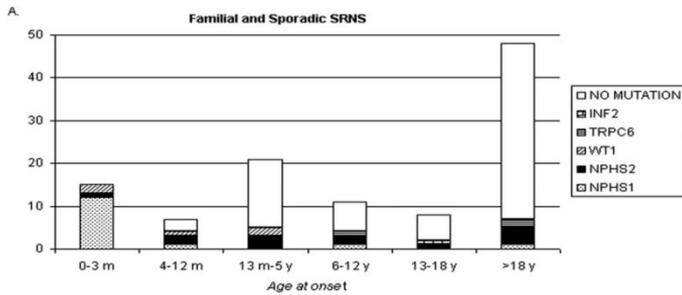
# **Sindrome nefrosica primitiva steroido-resistente**

- 4 settimane prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die per os
- 6-8 settimane prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> /die per os

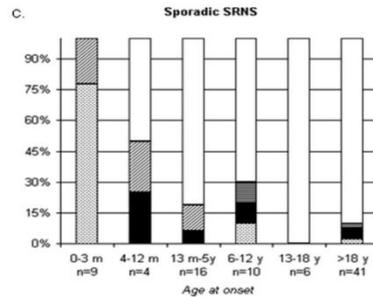
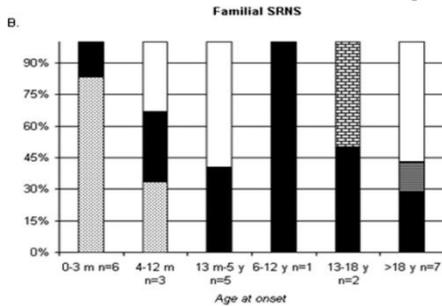
**4 settimane prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die per os**

**+**

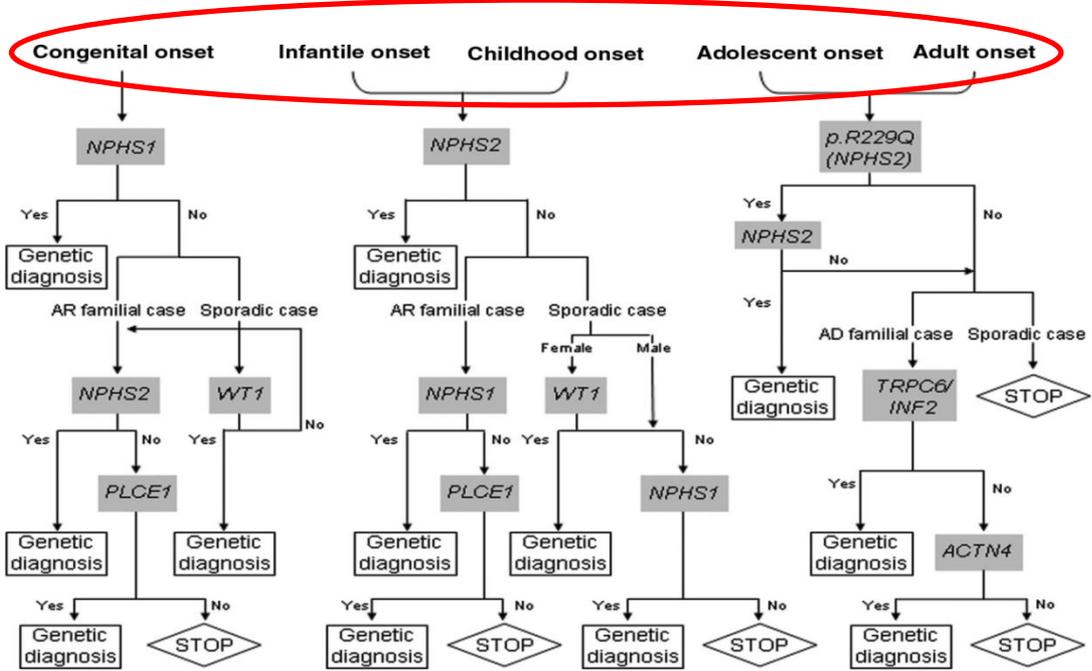
**3 boli metilprednisolone 1000 mg/1.73 m<sup>2</sup> a giorni alterni**



**110 pz SNSR: 34% mutazioni  
67% forme familiari  
24% forme sporadiche  
NPHS1, NPHS2, WT1, PCLE1,  
TRPC6, ACTN4, CD2AP, IFN2**



*Santin S c-JASN 2011*



**Quali geni analizzare?**

**18/36 pazienti (50%)**  
**Alterazione genetica**

**18/36 pazienti (50%)**  
**Analisi negativa**

- NPHS2 è risultato mutato in 6/21 (28%) bambini con FSGS.
- WT1 è risultato mutato in 5/8 bambini con DMS (62%) e in 1 ragazzo con FSGS (4.7%).
- NPHS1 era mutato in 2/2 (100%) bambini con CNF.
- CoQ<sub>2</sub> è risultato mutato in 2/21 (9.5%) bambini con FSGS.
- PLCE1 è risultato mutato in 1/8 bambini con DMS (12%)
- MTTL (*tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>*) era mutato in 1 ragazzo con FSGS (4.7%).
- Non sono state identificate alterazioni dei geni ACTN4, MYO1E, CD2AP etc

**Valutazione clinica**

SN cngenita /SN corticoresistente

**BIOPSIA RENALE (M.O., I.F., M.E.)**

**DMS**

**CNF**

**Sindromica**

**Isolata**

+ Anomalie genitali/Wilms

**WT1**

+ Anomalie oculari

**LAMB2**

**WT1**

**PLCE1**

**NPHS2**

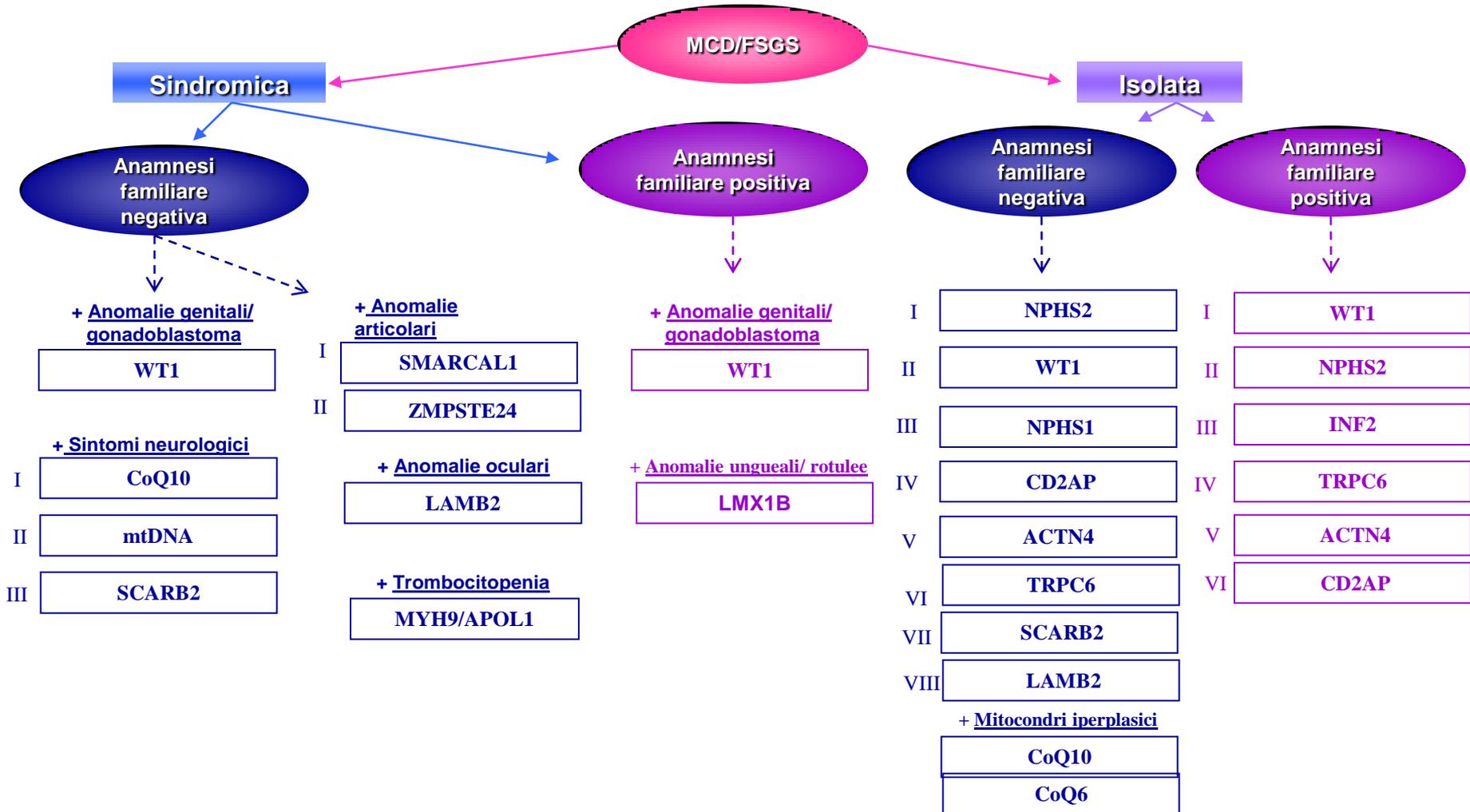
**NPHS1**

**NPHS2**

**Valutazione clinica**

Forma congenita/SNCR

**BIOPSIA RENALE (M.O., I.F., M.E.)**



# Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis

Ellen T. McCarthy,\* Mukut Sharma,<sup>†</sup> and Virginia J. Savin<sup>†</sup>

\*Kidney Institute, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas; and <sup>†</sup>Kansas City VA Medical Center, Kansas City, Missouri

*Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2115–2121, 2010.

Table 1. Evidence for circulating factor(s) in nephrotic syndrome caused by MCNS and FSGS

Clinical Observations/Identified Mediators	Experimental Findings	References
MCNS		
vascular permeability activity of serum of INS patients	Generation of permeability factor by T lymphocytes (VPF)	12
increased urinary protease, hemopexin, in active INS	Proteinuria after hemopexin injection into rats. Altered nephrin expression and glomerular endothelial cell monolayer permeability by hemopexin	14 to 16
FSGS		
immediate recurrence of proteinuria after transplantation; efficacy of plasmapheresis, immunoadsorption in reducing proteinuria	Induction of proteinuria in rat after injection of FSGS serum or plasma; increased glomerular permeability after incubation with plasma/fraction	2, 21, 22, 24, 28, 30 to 35, 38 to 40
suPAR increased in FSGS plasma	suPAR activates uPAR	17, 18
CLC-1 in active fraction of plasmapheresis fluid from recurrent FSGS patients	CLC-1 increases glomerular permeability, decreases nephrin expression, FSGS permeability activity blocked by anti-CLC-1	52

La Sindrome Nefrosica primitiva  
si puo' definire una malattia rara?



La malattia rara ha una prevalenza di 1/2000 abitanti

Dal punto di vista epidemiologico, ad oggi in Italia per la Sindrome nefrosica è disponibile solo una **stima di incidenza** di circa 2 nuovi casi ogni anno su 100.000 bambini.  
Non ci sono dati di prevalenza

# Cos'è un Registro epidemiologico?

Rispetto ad uno studio epidemiologico tradizionale, disegnato *ad hoc*, i registri hanno il grande vantaggio di assemblare dati a livello di popolazione come sottoprodotto di transazioni *routinarie* (ossia derivanti dalla pratica clinica), generando una mole di dati enorme e rappresentando un'esperienza osservazionale unica.



Il limite di questi sistemi, che varia in relazione alla loro struttura e direzione, è relativo alla completezza e qualità dei dati.

# Perché un Registro per la Sindrome Nefrosica?



S A L U S  
P U E R I

Realizzare su *scala regionale* un  
“**Registro della Sindrome Nefrosica in età pediatrica**”  
fornisce la base di calcolo per misurare  
l'incidenza e la prevalenza della malattia  
sulla totalità della popolazione pediatrica residente in un  
definito territorio

## INCIDENZA

Nuovi casi di malattia  
in un determinato periodo di tempo  
in una popolazione

## PREVALENZA

Tutti i casi di malattia  
evidenziati nella popolazione

# Perché un Registro per la Sindrome Nefrosica?

- ⊗ I bambini con SN sono soggetti ad anni di terapia cortisonica e sono necessariamente esposti ai suoi effetti collaterali, per limitare i quali è spesso necessario associare **farmaci immunosoppressori, per lo più off label** in Italia per questa malattia.
- ⊗ Per la sua cronicità, la SN richiede **frequenti accessi** in Strutture Ospedaliere e spesso è necessario un *follow up* presso una Struttura specialistica di terzo livello ed un approccio specialistico multidisciplinare.
- ⊗ Emerge pertanto l'esigenza di una **maggiore omogeneità** di monitoraggio e gestione del paziente.
- ⊗ Inoltre, è necessaria una **razionalizzazione delle cure**, sia come schemi terapeutici sia come metodologia di *follow up*, per una maggiore efficacia ed efficienza della presa in carico del paziente pediatrico con SN e un'ottimizzazione delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale.

# Perché un Registro per la Sindrome Nefrosica?



REGIONE VENETO



Delibera regionale 9 giugno 2009 in ambito RVDT  
“**Registro della Sindrome Nefrosica in età pediatrica**”  
che fornisca la base di calcolo per misurare  
l'incidenza e la prevalenza della malattia  
sulla totalità della popolazione pediatrica veneta.  
Miglioramento efficacia e sicurezza delle cure

# Registro Veneto Sindrome Nefrosica

<b>PEDIATRIA</b>	<b>MEDICO REFERENTE REGISTRO</b>
ADRIA	Dott.ssa Franca SCOLARO
ARZIGNANO	Dott. Eleonardo SCHIEVEN
BASSANO	Dott. Giorgio PICCO
BELLUNO	Dott. Giangiacomo NICOLINI
BUSSOLENGO	Dott. Alessandro NICOLETTI
CAMPOSAMPIERO-CITTADELLA	Dott.ssa Michela ALFIERO BORDIGATO
CASTELFRANCO VENETO	Dott.ssa Elisabetta SACCHETTO
CHIOGGIA	Dott.ssa Antonella FERRARO
CONEGLIANO	Dott. Paolo PATELLI
DOLO	Dott. Renato MUCCIOLI
FELTRE	Dott.ssa Adriana TURRIN
LEGNAGO	Dott. Ammar Ahmad
MESTRE	Dott.ssa Mara MARCHIORI
MONSELICE	Dott.ssa Vanna Silvia ROSSI
MONTEBELLUNA	Dott.ssa Marta BORDIGNON
NEGRAR	Dott.ssa Carla PIZZINI
ODERZO	Dott.ssa Antonella TOFFOLO
PIOVE DI SACCO	Dott.ssa Serafina DE SETA
PORTOGRUARO	Dott.ssa Immacolata GIORDANO
ROVIGO	Dott.ssa Fiorenza RIMONDI
SAN BONIFACIO	Dott.ssa Alessandra PICCOLI
SAN DONÀ DI PIAVE	Dott. Marco RANIERI
THIENE	Dott.ssa Maria Luisa ANDRETTA
TREVISO	Dott.ssa Francesca MASCHIO
VENEZIA	Dott. Maurizio PITER
VERONA	Dott.ssa Milena BRUGNARA
VICENZA	Dott.ssa Rosa PERRETTA

# Registro Veneto Sindrome Nefrosica

BELLUNO	1
CAMPOSAMPIERO	4
CASTELFRANCO VENETO	1
CONEGLIANO	1
DOLO-MIRANO	1
FELTRE	1
LEGNAGO	1
NEGRAR	1
PADOVA DAI PEDIATRIA	9
THIENE	1
TREVISO	7
VERONA	4
VICENZA	2

**Esordio 2011  
17 bambini**

**Esordio 2010  
13 bambini**



# Registro Veneto Sindrome Nefrosica

Popolazione 0-18 anni in Veneto  
([www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it))

**880.045** al 1/1/2011

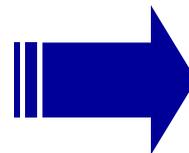
**874.895** al 1/1/2010

**867.521** al 1/1/2009

**Incidenza 2011**  
**1.9/100000 bambini/anno**

**Incidenza 2010**  
**1.5/100000 bambini/anno**

**PREVALENZA?**



Inserimento di **tutti**  
i pazienti 0-18 anni  
seguiti ultimi 5-10  
anni

# Registro Veneto Sindrome Nefrosica

**Elisa Benetti**

Pediatria di **Adria** – Dott.ssa A. Budini, Dott.ssa F. Scolaro

Pediatria di **Arzignano** – Dott.E. Schieven

Pediatria di **Bassano** – Dott. G. Di...

***nefrologia@pediatria.unipd.it***

Pediatria di **Belluno** – Dott. G. Zorzi

Pediatria di **Castelfranco V.to** – Dott.ssa E. Sacchetto, Dott. P.M. Pavanello

Pediatria di **Chioggia** – Dott.ssa A. Ferraro, Dott. C. Crivellaro

Pediatria di **Conegliano** – Dott. P. Patelli, Dott. G.P. Chiaffoni

Pediatria di **Dolo** – Dott. R. Muccioli

Pediatria di **Feltre** – Dott.ssa A. Turrin, Dott. A. Vergerio

Pediatria di **Legnago** – Dott.. A Ahmad, Dott. G. Consolaro

Pediatria di **Mestre** – Dott.ssa M. Marchiori, Dott. G.B. Pozzan

Pediatria di **Monselice** – Dott.ssa Rossi, Dott. F. Rossetti

Pediatria di **Montebelluna** – Dott.ssa M. Bordignon, Dott. P. Mesirca

Pediatria di **Negrar** – Dott.ssa C. Pizzini, Dott. A. Deganello

Pediatria di **Oderzo** – Dott.ssa A. Toffolo

**Francesco ANTONUCCI**

*Registro Veneto Dialisi e Trapianto*

**Filippo Calletti**

**SINED**

**Carl**  
**Luca** **Contatti :** **AI/DH/DIALISI/TX 0498213696**

**ASN**  
**Reparto degenze 049/8213537/89**

**URGENZE med rep: 335 7766580**

**Assessorato Regionale Sanitario**

**Regione Veneto**

Pediatria di **Venezia** – Dott. M. Pitter, Dott. L. Santoro

Pediatria di **Verona** (B.go RM)– Dott.ssa M. Brugnara, Dott. A. Boner

Pediatria di **Verona** (B.go TN)– Dott. P. Biban

Pediatria di **Vicenza** – Dott.ssa R. Perretta, Dott. M. Bellettato

***nefrologia@pediatria.unipd.it***

***https://registri.sined.it/veneto/rsnp/***





**G. Caridi, G. Candiano, G.M. Ghiggeri**  
*Laboratorio di Fisiopatologia Dell'Uremia,*  
*Istituto Gaslini, Genova.*

**E. Benetti**  
**G. Ghirardo**  
**E. Rizzardi**  
**E. Vidal**

**M. Gigante**  
*Centro di Medicina Molecolare e Genetici*  
*Riuniti, A.O.-Università di Foggia*

**Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto**

**C. Antignac**  
*Inserm, U983, Hôpital Necker-Enfants*  
*Malades, Paris*

**M. Della Vella**  
**L. Anfoni**  
**S. Negrisolo**  
**S. Centi**

**C. Zennaro, M. Carraro**  
*Dipartimento di Medicina Clinica*  
*Università di Trieste*

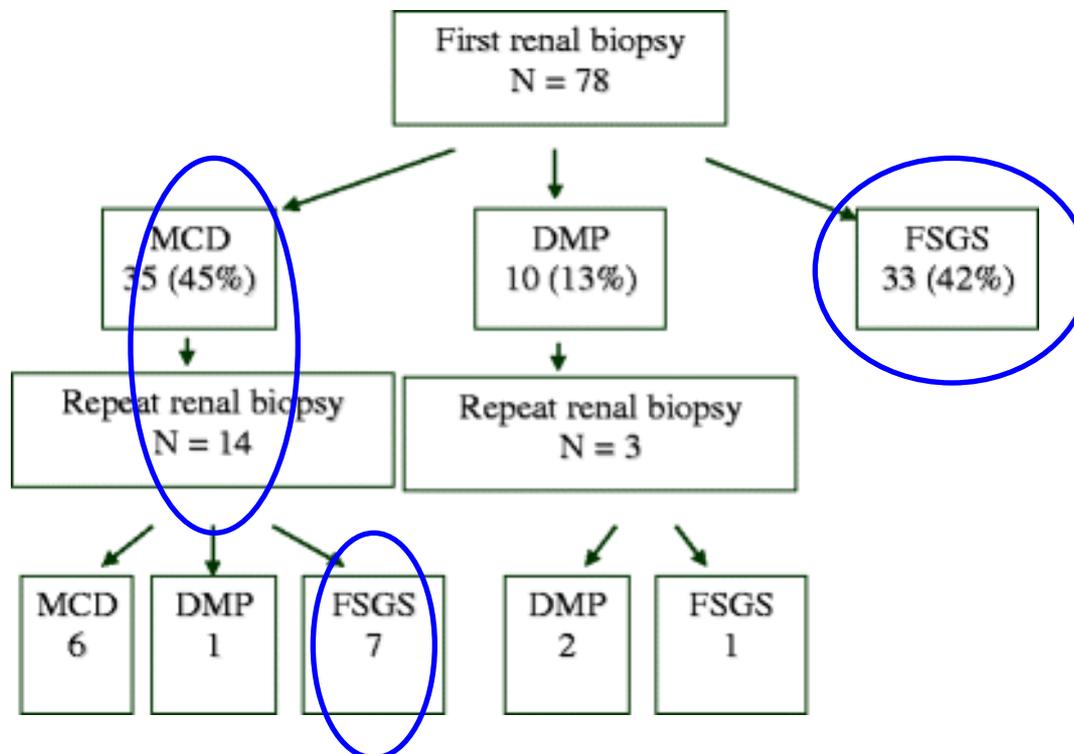
**Laboratorio di Immunopatologia e**  
**Biologia Molecolare del Rene**

**Dipartimento di Pediatria,**  
**Az. Osp.-Università di Padova**

**GRATIE**

## Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study

Djalila Mekahli · Aurelia Liutkus · Bruno Ranchin · Anchalee Yu · Lucie Bessenay ·  
Eric Girardin · Rita Van Damme-Lombaerts · Jean-Bernard Palcoux ·  
François Cachat · Marie-Pierre Lavocat · Guylhène Bourdat-Michel ·  
François Nobili · Pierre Cochat



78 SNCR idiopatiche (early/ late); Follow-up m. 7.7 anni (1-19.7); CsA e CsA+MMF  
 Età esordio >1 anno (non congenite, non sindromiche, non familiari)

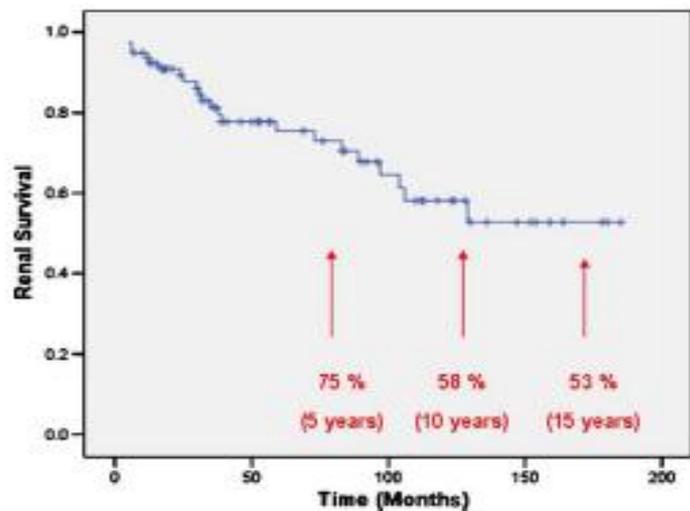


Fig. 3 Renal outcome

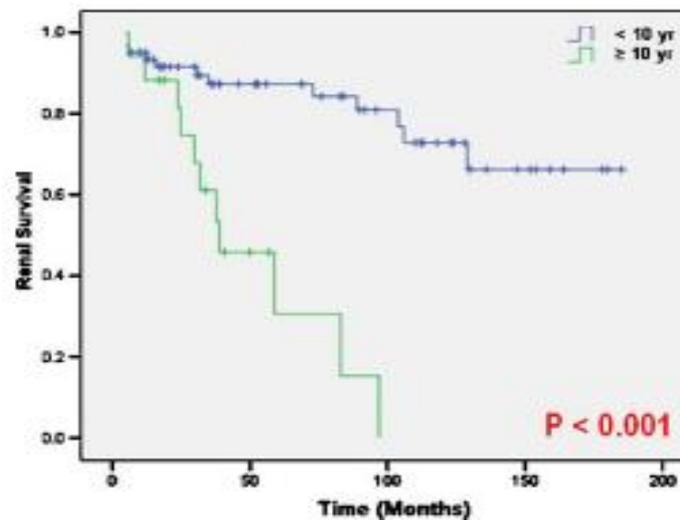


Fig. 4 Renal survival according to age at diagnosis

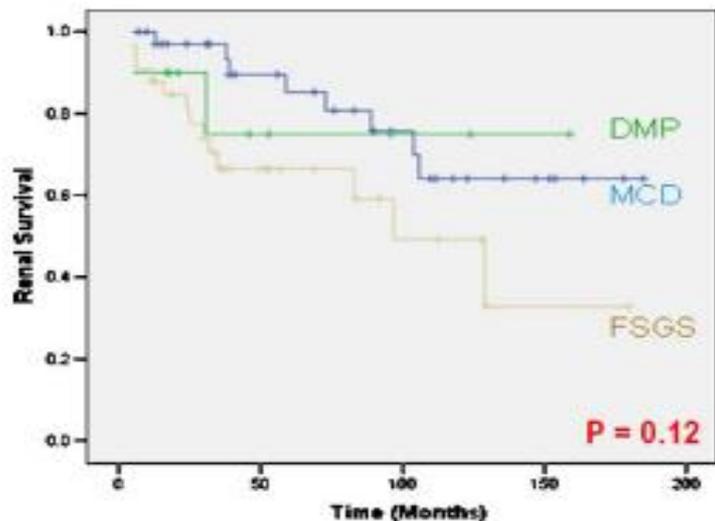
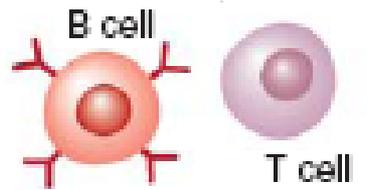


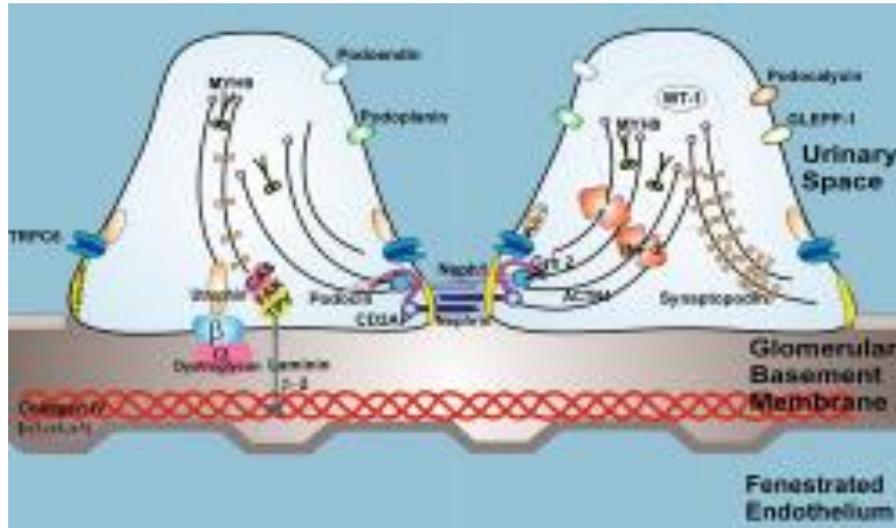
Table 5 Multivariate analysis

Factors	P
Initial renal biopsy	0.267
Gender	0.755
Age (< 10 years, ≥ 10 years)	0.019
Steroid response	0.347
Hypertension at diagnosis	0.985
Hematuria at diagnosis	0.086
Renal impairment at diagnosis	0.130
Ethnic group	0.344

# SNCR immunomediata



## Fattori di permeabilità circolanti



Delocalizzazione di proteine dello slit diaphragm (nefrina, podocina, CD2AP)



# SNCR Terapia



- Farmaci Immunomodulanti
- Farmaci anti-proteinurici
- Farmaci anti-fibrogenetici



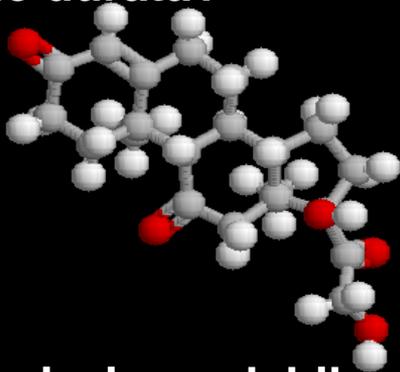
# Farmaci Immunomodulanti

## Steroidi

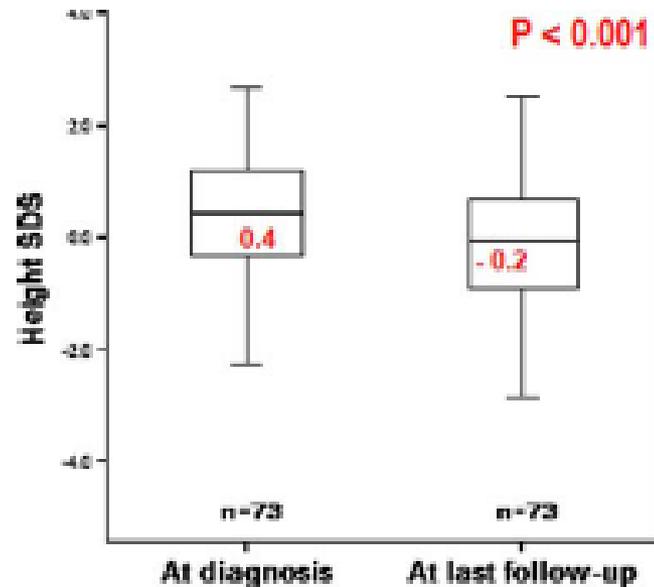
### Boli di Metilprednisolone

(Mendoza Ped Nephrol 1990; Yorgin Ped nephrol 2001; Pena Ped nephrol 2007)

Quale dose?  
Quale durata?



Associazione alchilanti  
Tossicità



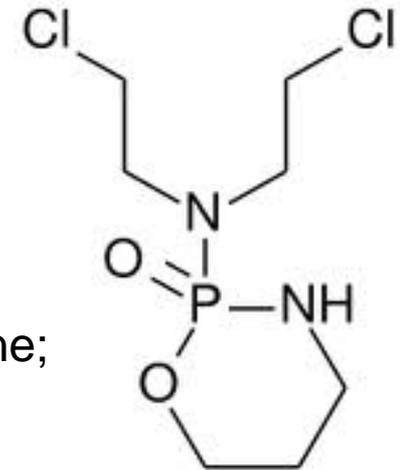
# Farmaci Immunomodulanti

## Ciclofosfamide

Somministrazione IV più efficace  
(Rennert Ped Nephrol 1999)

**14 RCTs** (449 bambini): Nessuna differenza tra:  
Ciclofos IV vs os ; Ciclofos. os+ prednisone vs predisone;  
Ciclofos Iv vs Ciclofos+desametazone IV  
(Hodson The Cochrane Collaboration 2010)

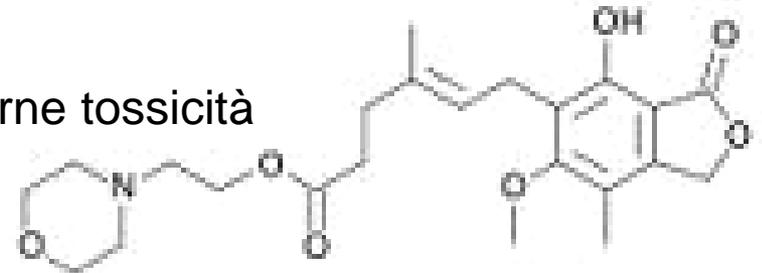
Elevata tossicità

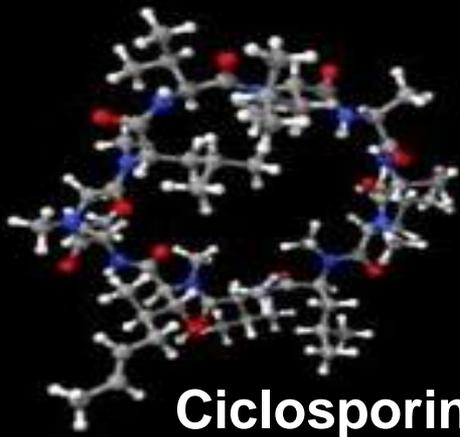


## Acido micofenolico

Mantenimento, in associazione a CNI per ridurre tossicità  
(Gellermann Ped Nephrol 2009)

MMF + Desametazone efficacia simile a CsA  
(Gipson Kidney Int 2011)





# Farmaci Immunomodulanti

5 mg/Kg/die (150 mg/m<sup>2</sup>/die)+ steroide per os a scalare: remissione 40%  
(Niaudet *J Pediatric* 1994)

Dosi maggiori maggiore risposta, ma maggiore tossicità  
(Ingulli *JASN* 1995)

Maggiore efficacia con boli di MPS  
(Ehrich *Nephrol Dial Transpl* 2007; Hamasaki *Ped Nephrol* 2009)

**14 RCTs (449 bambini)**

**CsA > placebo ; CsA > Ciclofosfamide ev**

*(Hodson The Cochrane Collaboration 2010)*

# 16 SNCR/MDRNS: 12 mesi post-TAC

## Tacrolimus

0.1 mg/Kg/die  
(Choundhry Am)

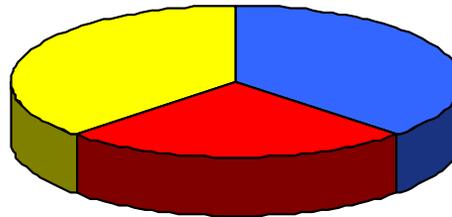
14 RCTs (449  
Tacrolimus pa

(Hodson The Cochrane Collaboration 2010)

**Tempo medio alla remissione:  
32 giorni (11-100)**  
**Sospensione terapia dopo 5 e 8  
mesi in 2 pazienti per NR**  
**Nessuna complicanza severa**

### Risultati nella SNCR

Remissione  
completa  
37,5%



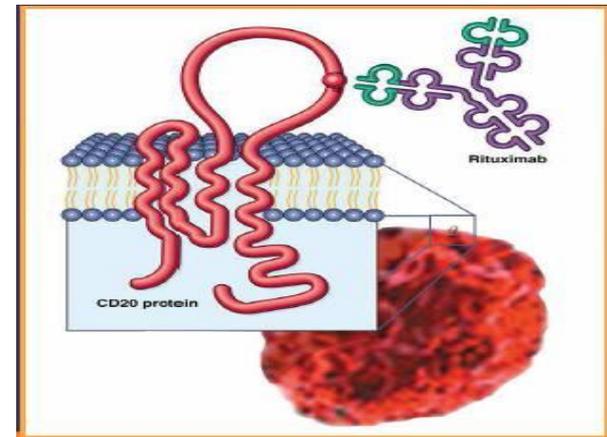
Non  
remissione  
37,5%

Remissione  
parziale  
25,0%

MP ris

**Trough level medio 6.0 ng/mL  
(3.9-10)**

## RITUXIMAB (anticorpo monoclonale anti CD-20)



Efficacia nelle SN corticodipendenti

(Guignonis Ped Nephrol 2008; Sellier-Leclerc Ped Nephrol 2009; Ravani c-JASN 2011)

Efficace recidive SNCR (FSGS) post-trapianto ?

(Hritea Transpl Int 2007; Mrks Ped Nephrol 2008; Dello Strologo Transplantation 2009)

Efficace nelle SNCR ? Remissione nel 25%, risposta parziale 20%

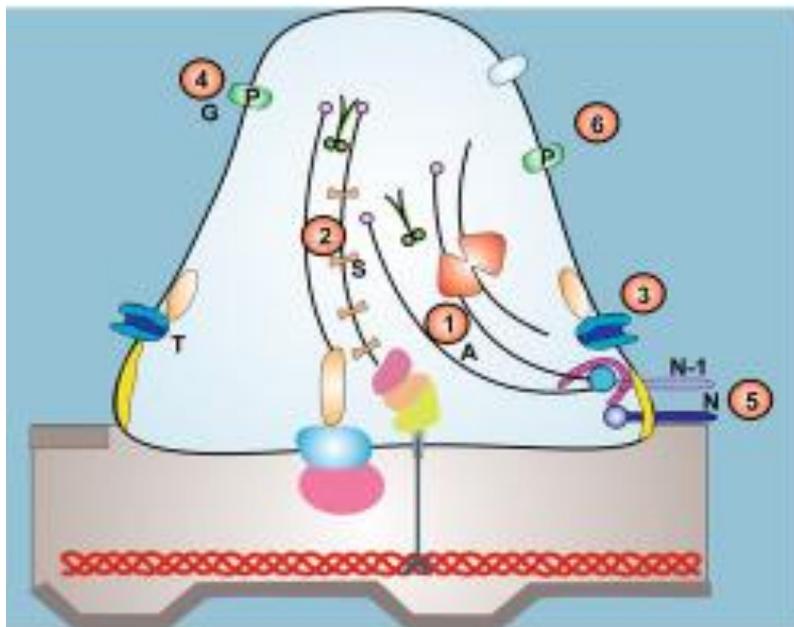
(Gulati CJASN 2010; Prytula Ped Nephrol 2010)

**RITUXIMAB IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME  
UNRESPONSIVE TO PREDNISONE AND CALCINEURIN  
INHIBITORS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

*Magnasco et al submitted 2011*

## Farmaci immunomodulanti

### Effetto sul podocita stabilizzazione del citoscheletro



- 1) steroide: aumenta espressione di nefrina e  $\alpha$ -tubulina; aumenta la polimerizzazione di actina
- 2) CsA blocca la defosforilazione di sinaptopodina stabilizzando citoscheletro-actina; normalizza la distribuzione di Z0-1
- 3) Tacrolimus oltre ad effetti CsA modula l'attività di TRPC6 (canale del calcio)

(Meyrier Kiney Int 2009; Schonenberger NDT 2010; Gbadgesin R Ped Nephrol 2011)



**Podocitopatie geneticamente determinate?**

## SNCR genetiche e immunomodulanti

PCLE1: 1 paziente responsivo a steroide e uno a steroide+CsA

NPHS2 : 1 paziente responsivo a CsA

WT1: 8 pazienti, 2 remissione completa e 6 parziale

(Hinkes Nat Genet 2006; Malina Ped Nephrol 2009; Stefanidis Eur J Pediatr 2011)

### 91 CNS/SRNS

Mutazioni nel 52% dei pazienti  
(100% congenite e 38% SRNS)

11 NPHS1, 17 NPHS2, WT1, 1  
LMB2, 3 TRPC6, 0 PCLE1

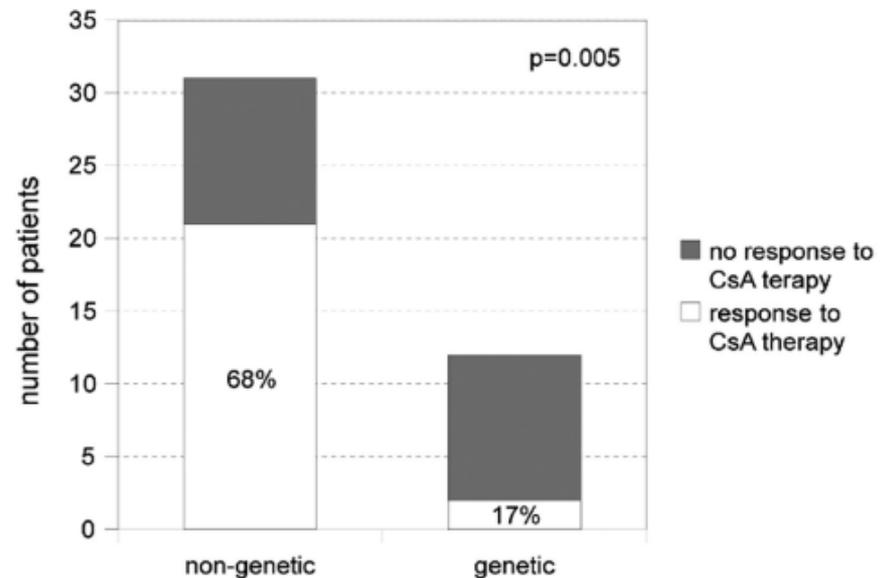
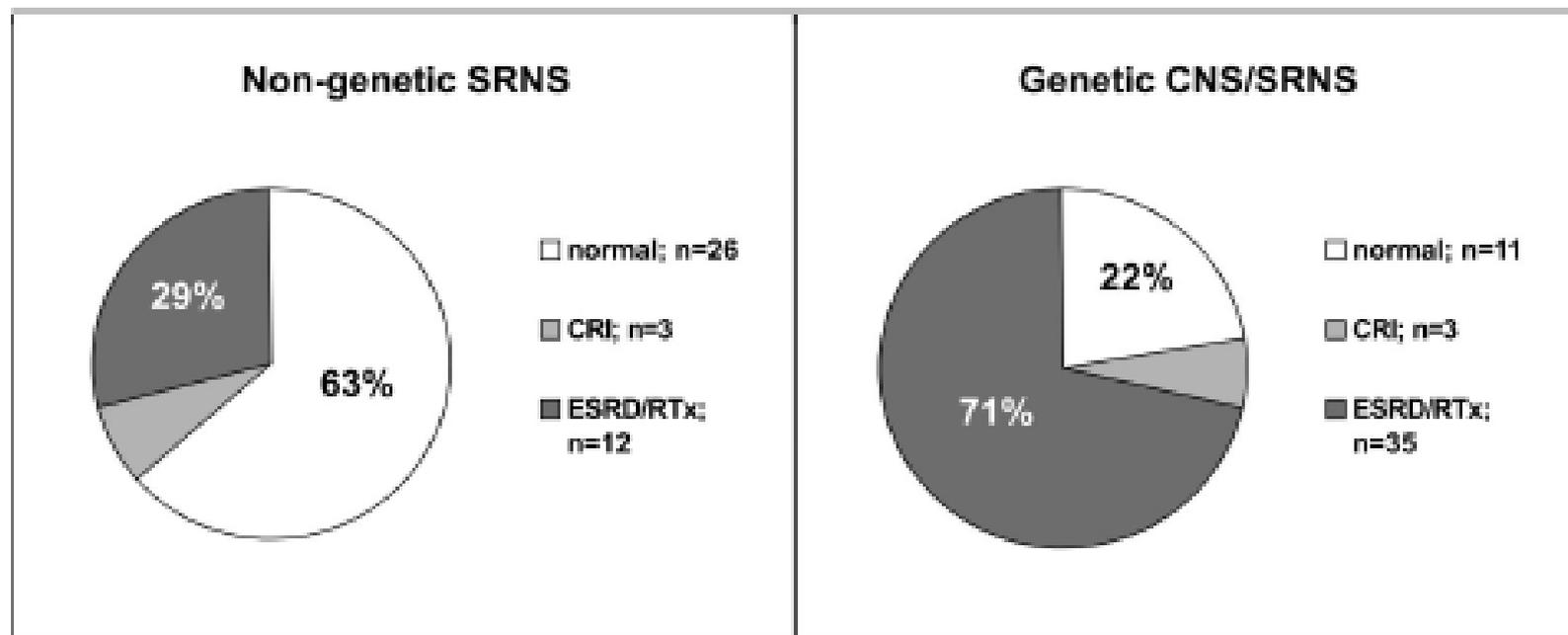


Table 3. Genotype-phenotype correlations in CNS/SRNS

	Nongenetic		Genetic	
	SRNS (age at onset >3 months) (n = 41)		CNS (n = 26)	SRNS (age at onset >3 months) (n = 24)
Gender (male/female)	21 / 20		11 / 15	12 / 12
Age at onset (mean ± SD; months)	77.6 ± 53.2		PP	43.5 ± 42.8
Immunosuppression with CsA	76%		19% (P < 0.0001) <sup>b</sup>	29% (P = 0.0005) <sup>c</sup>
Response to CsA	68%		0% (P = 0.008) <sup>b</sup>	29% (P = 0.09) <sup>c</sup>
Observation period (mean ± SD; months)	78.8 ± 59.7		118.3 ± 65.9	125.0 ± 74.5
Time to develop ESRD (mean ± SD; months) <sup>a</sup>	50.1 ± 47.0		37.4 ± 27.6	44.7 ± 44.0
Development of ESRD <sup>a</sup>	29%		84% (P < 0.0001) <sup>b</sup>	58% (P = 0.04) <sup>c</sup>
Normal renal function at end of observation <sup>a</sup>	63%		8% (P < 0.0001) <sup>b</sup>	38% (P = 0.07) <sup>c</sup>
Recurrence after RTx (Y/N)	9%		6%	0%

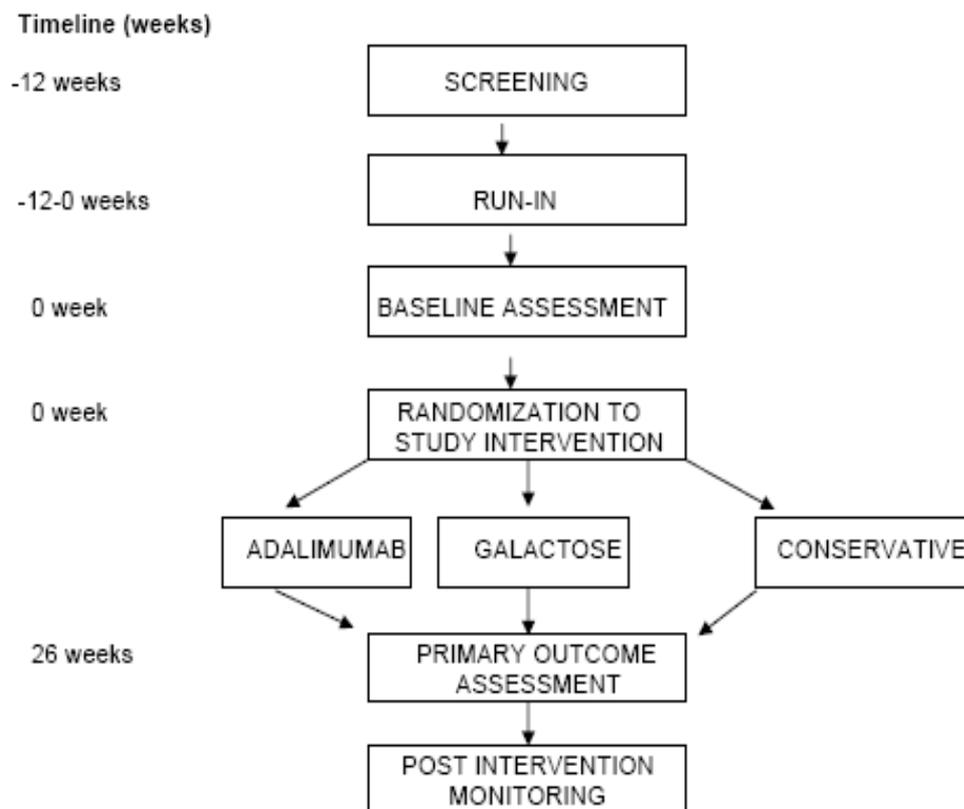


STUDY PROTOCOL

Open Access

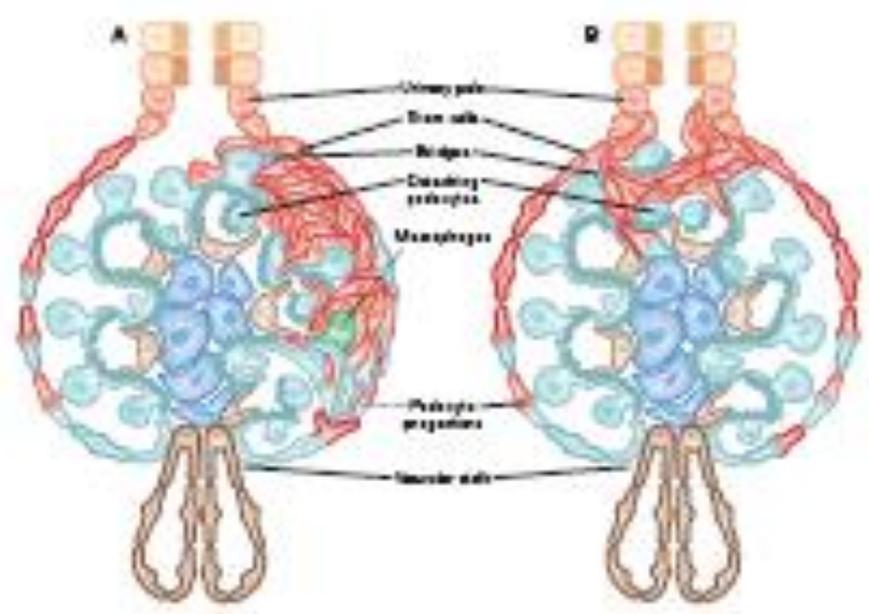
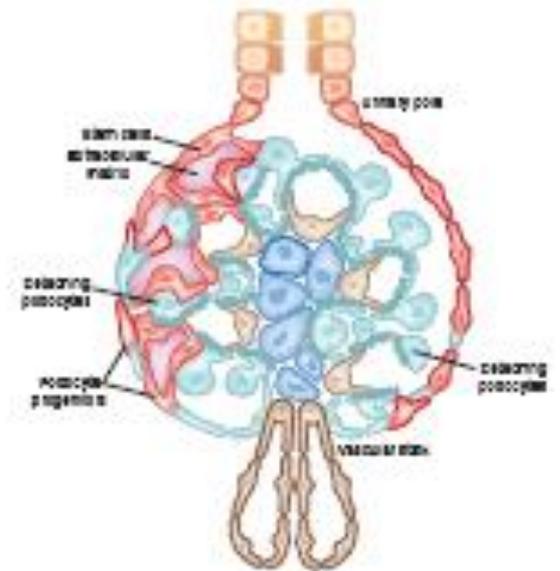
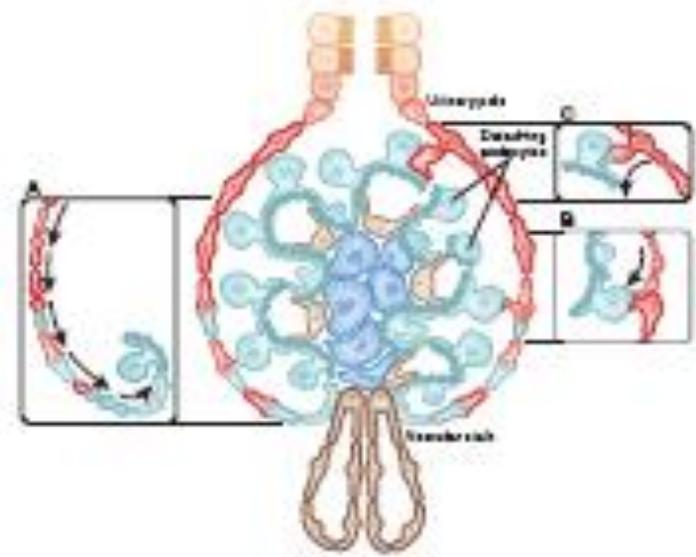
# Novel therapies for resistant focal segmental glomerulosclerosis (FONT) phase II clinical trial: study design

Howard Trachman<sup>1\*</sup>, Suzanne Vento<sup>1</sup>, Debbie Gipson<sup>2</sup>, Larysa Wickman<sup>2</sup>, Jennifer Gasman<sup>3</sup>, Melanie Joy<sup>4</sup>, Virginia Savin<sup>5</sup>, Michael Somers<sup>6</sup>, Maury Pinsky<sup>7</sup>, Tom Greene<sup>8</sup>



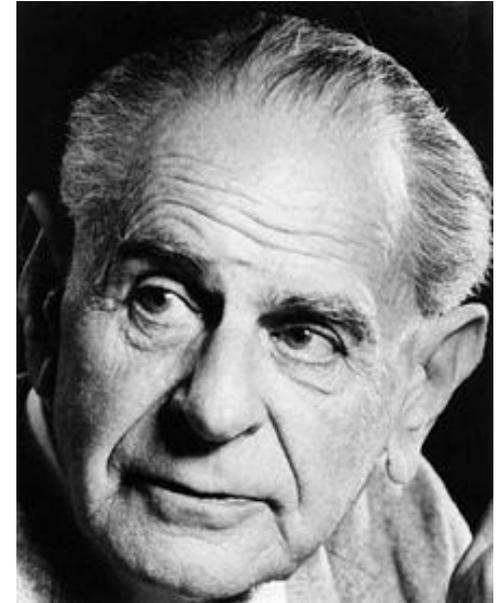
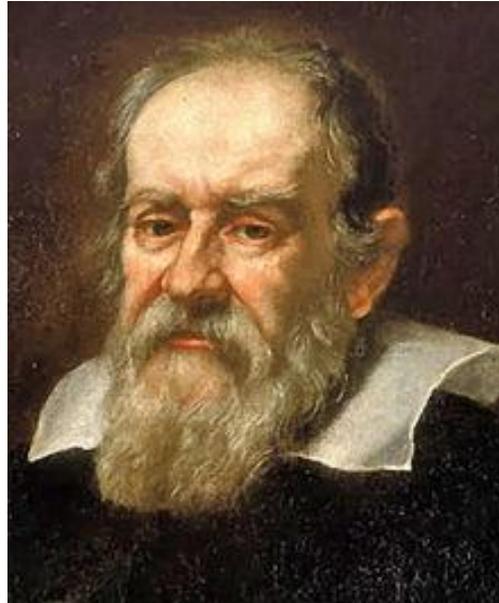
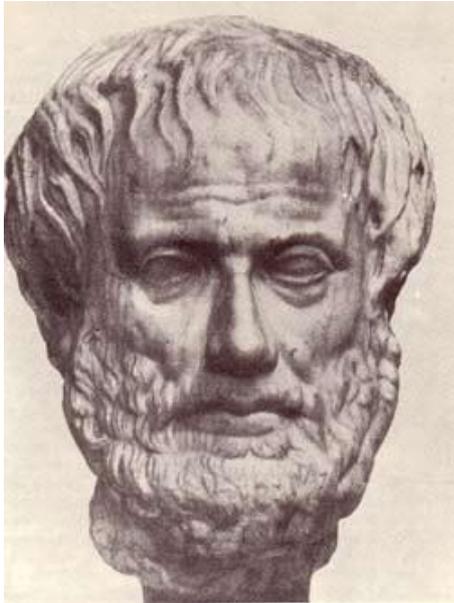
# Glomerular Epithelial Stem Cells: The Good, The Bad, and The Ugly

Laura Lasagni\* and Paola Romagnani\*†



# EPISTEMOLOGIA

Επιστήμη λόγος



*Non esiste scienza privata della filosofia, al massimo può esistere una scienza dove il bagaglio filosofico è stato portato a bordo senza alcun esame preliminare*

**Daniel Dennett**

# Registro Veneto Sindrome Nefrosica



## Schede aggiuntive:

- Ⓜ Scheda Ricaduta
- Ⓜ Scheda Terapie
- Ⓜ Scheda Vaccinazioni
- Ⓜ Schede Outcome

Il Registro ha la funzione di:

- rilevare ed uniformare i **percorsi diagnostico-terapeutici** dei pazienti;
- **promuovere il confronto** tra operatori sanitari;
- promuovere attività tese al **miglioramento delle conoscenze**;
- promuovere attività finalizzate a garantire a tutti i pazienti **equità, appropriatezza e tempestività** nella diagnosi e nel trattamento;
- aumentare la disponibilità di eventuali **farmaci** specifici;
- promuovere iniziative atte a **ridurre il peso sociale/economico** che grava sui malati e sulle famiglie.

# Trapianto e SNCR primitiva

Ricorrenza:

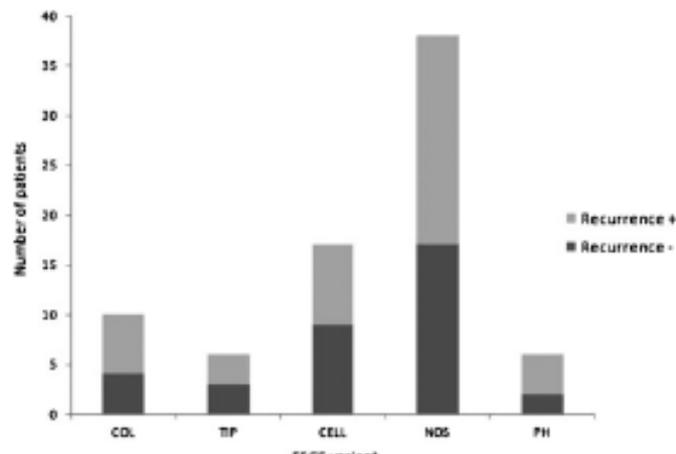
- comparsa di proteinuria ore-mesi

- rischio 30-60%

*età di esordio >6 anni*

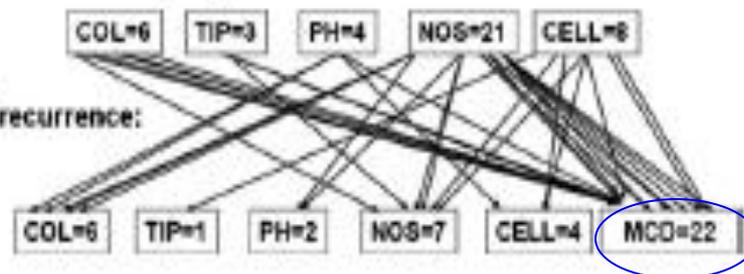
*rapida progressione <3 anni in IRT*

*istologia esordio 15% MCD; 50% DMP, 80% FSGS*



FSGS variants on native kidneys of patients affected with recurrence:

FSGS variants of recurrence:



# Terapia della ricorrenza Sindrome Nefrosica

## W

Cosa?

Plasmaferesi/Immunoassorbimento  
Livelli maggiori di inibitori della Calcineurina (CsA IV)  
Rituximab

## W

Quando?

Plasmaferesi pre-Tx  
Plasmaferesi post-Tx post-Tx e Rituximab prima possibile

## W

A chi?

Immunomediate: Palb >0.5/suPAR

# Trapianto SNCR genetiche



Sostituisco le proteine “difettose” della barriera di filtrazione glomerulare: **NO RICORRENZA**

## Ricorrenza in pazienti con mutazioni NPHS1, NPHS2, ACTN4 e WT1

**NPHS1**: 25% di pz con mutazioni che causino assenza di nefrina

→ Anticorpi verso “neoantigene”, risposta Ciclofosfamide e Plasmaferesi

**NPHS2** : Non anticorpi verso proteina intracellulare  
ricorrenza 3% pz con mutazione in omozigosi  
ricorrenza più elevata in pz con mutazioni/varianti in eterozigosi

→ associate a introduzione di farmaci (m-TOR inib), fattori di p.c. ,  
donatore eterozigote o con variante polimorfica R299Q

