

Sindrome nefrosica in età pediatrica

Dott.ssa **Eleonora Fusco**, Specializzanda Università degli studi di Firenze
 Dott.ssa **Daniela Seracini**, Pediatra Pronto Soccorso AOU Meyer



EPIDEMIOLOGIA E DEFINIZIONE

La Sindrome nefrosica (SN) è una patologia rara con un'incidenza annua di 2-7 casi/100.000 bambini e una prevalenza di circa 16 casi/100.000. Si parla di SN in presenza di:

- **Proteinuria in range nefrosico:**
 - ≥ 50 mg/kg/die
 - rapporto proteinuria/creatininuria > 2 ;
- **Albuminemia:** $< 2,5$ g/dl;
- **Edema:** si manifesta con gravità variabile, da forme lievi/moderate localizzate in aree specifiche (volto, arti inferiori, addome, genitali) fino a forme massive/refrattarie; porre diagnosi differenziale con reazioni allergiche in caso di edema localizzato a livello del volto e degli occhi.

SN PRIMITIVA (95% 0-12 aa)		SN SECONDARIA (5% 0-12 aa)
<u>SN IDIOPATICA</u>	<u>SN GENETICA</u> (ISOLATE O SINDROMICHE)	AUTOIMMUNI/VASCULITI <i>LES, poliangiite microscopica, sindrome di Goodpasture, vasculite da IgA</i>
80-90% nei bambini 2-8 anni	95-100% in bambini < 3 mesi 50-60% in bambini 4-12 mesi	INFEZIONI <i>HBV, HCV, HIV, EBV, Mycoplasma, CMV, PVB19, Treponema, Toxoplasma, malaria, parassiti</i>
76% sono a livello istopatologico \rightarrow lesioni minime (Minimal Change Disease = MCD)	non risponde alla terapia immunosoppressiva presentando una progressione del danno renale	FARMACI <i>tiopronina, penicillamina, Sali d'oro, pamidronato, interferone, everolimus, antiretrovirali e chemioterapici</i>
15-20% cortico resistenti; 80-85% cortico-sensibili ma con ricadute nell'80% dei casi (pz con ricadute frequenti o cortico-dipendenti) e necessità di tp prolungate nel 50% dei casi; le forme CS comunque hanno prognosi in termine di funzione renale migliore		DIABETE (più tipico degli adulti)
		TUMORI (come sindrome paraneoplastica) <i>Linfomi, leucemie</i>

Tabella 1. Classificazione dei diversi tipi di sindrome nefrosica

GESTIONE DEL PAZIENTE

Contattare lo specialista nefrologo e valutare eventuale ricovero.

ANAMNESI

- Familiare: SN in famiglia o altre patologie renali;
- Fisiologica: storia pre-perinatale, accrescimento;
- Patologica remota: malattie sistemiche (autoimmuni, neurologiche, metaboliche, congenite, tumorali), infezioni pregresse;
- Patologica prossima:
 - Età di esordio dei sintomi
 - Tempo di comparsa e caratteristiche dell'edema
 - Segni e sintomi associati: macro o microematuria, febbre, oliguria, vomito, dolore addominale, ipertensione, rash cutanei, artralgie
 - Variazione di peso
 - Storia di viaggi, infezioni recenti, assunzione di farmaci, di veleni.

ESAME OBIETTIVO

- Parametri vitali: FC, FR, PA, SpO₂, Peso;
- Valutazione dell'edema: periorbitale, pretibiale, genitale, edema delle pareti intestinali, ascite, effusione pleurica, edema polmonare, anasarca;
- Valutazione di eventuali segni/sintomi di ipovolemia: dolore addominale, tachicardia, estremità fredde, oliguria, tempi di refill > 2 secondi;
- Valutazione di eventuali segni/sintomi di infezione e/o malattie sistemiche: febbre, rash cutanei, porpora, artrite.

ESAMI DI LABORATORIO

- Indispensabili: Emocromo, azotemia, creatinina, elettroliti, calcio ione, proteine totali, albumina, colesterolo e trigliceridi, PCR, coagulazione (anche ATIII), IgG, IgA, IgM, C3 e C4, markers di autoimmunità (ANA, DS-DNA, ENA, ANCA);
- A completamento: funzione tiroidea, infezioni (HBV, HCV, HIV, parvovirus B19, CMV, EBV, pneumococco, salmonella, treponema, micoplasma);
- Nelle urine indispensabili: Esame delle urine standard, proteinuria delle 24 ore oppure rapporto PrU/CrU.

ESAMI STRUMENTALI

- Ecografia dell'addome inferiore, se primo accesso per SN;
- Altri esami di imaging devono essere eseguiti se supportati dalla clinica (ad es. RX torace in caso di edema polmonare/infezione).

TERAPIA

All'esordio:

- **Prednisone (PDN) 60 mg/m²** (massimo 60 mg/die) in singola o in due dosi per 6 settimane;
- Successivamente **PDN 40 mg/m²** (massimo 40 mg/die) a giorni alterni in singola somministrazione per 6 settimane.

In caso di prima ricaduta:

- **PDN 60 mg/m²** (max 60 mg/die) in singola o in due giornaliere fino al quinto giorno di negatività dello stick urine alle proteine;
- Successivamente **PDN 40 mg/m²** (massimo 40 mg/die) a giorni alterni in singola somministrazione per altre 4 settimane.

Non è raccomandato l'utilizzo routinario di PPI (inibitori di pompa protonica) se non in caso di sintomi gastrici resistenti al trattamento sintomatico con alginato o magaldrato oppure in pazienti con altri fattori di rischio (reflusso gastroesofageo, malattie esofagee, uso concomitante di farmaci gastrotossici).

La supplementazione con Calcio e Vitamina D è indicata in caso di:

- deficit di vitamina D (livelli < 20 ng/ml);
- frequenti recidive;
- documentata riduzione della densità minerale ossea a livello lombare, già dopo un breve periodo di malattia attiva.

I *Bifosfonati* sono raramente necessari, tranne in casi di SN cortico-resistente o persistente dove la supplementazione con Calcio e vitamina D non è sufficiente.

Trattamento dell'edema:

La scelta terapeutica dovrebbe essere adattata a ciascun caso ed essere basata sulla gravità delle manifestazioni cliniche.

La terapia consta di restrizione sodica, diuretici e albumina.

- **Edema lieve** (aumento di peso < 7-10%): tenendo conto che il trattamento steroideo, solo dopo circa 4-8 giorni, determina un incremento della diuresi, è indicata:
 - Restrizione dietetica di sale (< 1-2 g/die o < 35 mg/kg/die)
 - Moderata restrizione idrica (iniziando con una restrizione pari alle perdite insensibili più l'output urinario);
- **Edema moderato** (persistente, con aumento di peso del 7-10%):
 - Restrizione dietetica di sale
 - Restrizione idrica
 - Furosemide per os (1 mg/kg/dose per 2-3 volte al giorno)
 - In caso di terapie prolungate a dosaggi alti di Furosemide, aggiungere diuretico risparmiatore di potassio (ad es. Spironolattone 1-3 mg/kg/die).

In corso di terapia:

- *Monitoraggio della pressione arteriosa*
- *Controllare che la riduzione dell'edema sia graduale (1 settimana)*
- *Sospendere o non usare diuretici in caso di diarrea, vomito, ipovolemia.*
- **Edema severo/refrattario**, con aumento ponderale >10%, che non risponde a dosi massimali di furosemide e spironolattone:
 - Aggiungere un diuretico tiazidico (ad es. Idroclorotiazide) e/o boli ev di Furosemide
 - Se edema refrattario non responsivo a terapia orale o ev di diuretici: infusioni di Albumina al 20% (0,5-1 g/kg, in circa 2 ore) con bolo di Furosemide ev (1 mg/kg) alla fine o durante l'infusione di albumina: **a)** L'effetto dell'infusione è transitorio, per cui i pazienti potrebbero richiedere infusioni ripetute e vanno quindi monitorati per la comparsa di distress respiratorio, ipertensione e sovraccarico cardiaco. **b)** La terapia con albumina è controindicata nella maggior parte dei casi di edema polmonare (in questi pz considerare eventuale emodialisi con o senza infusione di albumina); mentre deve essere usata con cautela in pazienti con IR.

Attenzione! Se in corso di terapia diuretica compaiono segni e sintomi di ipovolemia (vedi esame obiettivo), interrompere immediatamente la terapia diuretica.

SINDROME NEFROSICA CORTICO-RESISTENTE (SNCR, 15-20% delle SN)

La definizione è attualmente dibattuta. La SINEPe propone:

- Mancato raggiungimento della remissione dopo 4 settimane di trattamento con PDN a 60 mg/ m2/die, seguite da 3 boli di metilprednisolone (500 mg/m2) e altre 2 settimane di PDN a 60 mg/m2/die;
- I bambini con iniziale risposta alla terapia steroidea che sviluppano dopo 4 o più settimane di terapia una ripresa persistente della proteinuria, sono definiti "Late non-responder" e dovrebbe essere considerati SNCR;
- Presentano frequentemente complicanze correlate alla patologia e hanno un rischio pari al 50% di progredire verso la malattia renale terminale entro 5 anni dalla diagnosi, con un rischio di ricaduta post-trapianto nel 30-50% dei casi.

COMPLICANZE

Infezioni in SN

- Incidenza cumulativa di mortalità legata alle infezioni in SN è passata dal 40% all'1,5% grazie all'uso di antibiotici. Rimane comunque una delle più frequenti complicanze;
- Fattori predisponenti: perdita urinaria di Ig, difetto opsonizzazione (ridotti livelli di fattore B e D), disfunzione linfociti T, edema, terapia immunosoppressiva;
- I patogeni più coinvolti sono i batteri capsulati (soprattutto *Streptococcus pneumoniae*) e i batteri Gram-negativi (soprattutto *Escherichia coli*) → Fare vaccinazione pneumococco se non già fatta;
- La peritonite batterica è l'infezione più comune. Possono verificarsi sepsi, meningite, cellulite e polmonite; comuni sono le infezioni delle vie urinarie e delle alte vie aeree;
- Le infezioni virali sono ben tollerate, con l'eccezione della varicella che può essere anche mortale;
- PROFILASSI antibiotica comunque NON RACCOMANDATA, ma è importante una rapida diagnosi che consenta di iniziare subito un trattamento specifico;
- Suggerito uso di antibiotici in pazienti piccoli con anasarca persistente, sindrome nefrosica cortico-resistente oppure con frequenti recidive (pochi dati)].

In caso di infezioni virali:

- ACICLOVIR per via orale (dosaggio per profilassi, 40 mg/kg/die in 4 dosi per 7 giorni) in pazienti non immuni in trattamento steroideo in seguito ad esposizione a varicella zoster virus (VZV);
- Infezione VZV: iniziare subito il trattamento con aciclovir (80 mg/kg/die in 4 dosi per 5 giorni, max 800 mg/dose) per ridurre il rischio di disseminazione viscerale;
- Se infezione virale severa: interrompere o ridurre la terapia steroidea.

Non vaccinazione con vaccini vivi attenuati (MPRV) durante la terapia (dopo 3 mesi da sospensione).

Complicanze Tromboemboliche nella SN

- Predisposti perché in un quadro di nefrosi attiva concomitano ipovolemia, iperviscosità, perdita urinaria di fattori anticoagulanti, iperlipidemia e trombocitosi;
- Complicanza rara in età pediatrica → si suppone che debbano essere presenti altri fattori causali;
- Incidenza comunque sottostimata:
 - 1,8-4,4% nei pazienti con SN.
 - 9% negli studi che includono pazienti con nefropatia membranosa, membranoproliferativa e da IgA.
 - fino al 25% se SN congenita o secondaria a nefropatia membranosa o membranoproliferativa.

Quadri clinici:

- Più frequentemente trombosi venosa cerebrale (in particolare a livello del seno sagittale), con cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, papilledema, convulsioni, raramente emiparesi;
- Tromboembolismo polmonare, da sospettare in caso di sintomi respiratori, sebbene in età pediatrica può decorrere in modo asintomatico;
- Trombosi intracranica profonda;
- Meno frequentemente può aver luogo trombosi venosa profonda degli arti inferiori, dei vasi venosi del collo o delle arterie periferiche;
- Trombosi della vena renale, con comparsa improvvisa di macroematuria, dolore al fianco e/o gonfiore; Fattori di rischio sono: entità della proteinuria, ipoalbuminemia, infezioni, trombocitosi, emoconcentrazione, iperazotemia. In realtà la trombocitosi da sola non è sufficiente ad aumentare il rischio trombotico, ma occorre la presenza di altri fattori, quali l'iperviscosità o l'iperattività delle piastrine, tipiche della SN, oppure coesistenti condizioni genetiche quali il deficit di proteina S, deficit dell'ATIII, del Fattore V Leyden, iperomocisteinemia e la presenza di anticorpi antifosfolipidi;
- In definitiva uno screening trombotico è consigliato solo in caso di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici in età giovanile (<50 anni) o in anomalie dei fattori della coagulazione già conosciuti. Non in corso di eventi acuti, a meno che non sia necessario per evidenziare anomalie genetiche, perché la diagnosi può essere falsata dalla perdita urinaria di fattori antitrombotici.

- Non ci sono indicazioni sull'utilizzo di una profilassi anticoagulante o antiaggregante (dibattito ancora in corso, mancano studi prospettici randomizzati). Tale terapia è indicata però in tali condizioni:
 - Concomitanti anomalie cardiovascolari (solitamente già in trattamento profilattico)
 - CVC
 - Stato settico concomitante
 - SN cortico-resistente con stato nefrosico persistente ed edema difficile da controllare
 - Storia di deficit severo di proteina C, proteina S e ATIII, positività del Lupus AntiCoagulant (LAC), fattore V di Leiden, iperomocisteinemia, presenza di anticorpi antifosfolipidi e/o una storia di eventi trombotici;
- La trombocitosi secondaria solitamente non richiede trattamento con aspirina, a meno di SN attiva con conta piastrinica > 1.000.000/mm³.

EVENTI TROMBOEMBOLICI NELLA SINDROME NEFROSICA: TERAPIA E PROFILASSI			
Farmaco	Indicazione	Dose	Monitoraggio
Eparina non frazionata	Iniziare in corso di evento acuto per 5-10 giorni Sospendere dopo 6 giorni dall'inizio della TAO, se l'INR è nel target (grado 1C+) Uso ridotto nell'ultima decade	75 UI/kg in bolo in 10 min Dose di mantenimento iniziale: > 1 anni: 28 UI/kg/h > 1 anni: 20 UI/kg/h In seguito, aggiustare in modo da mantenere aPTT tra 60-85 secondi	aPTT Target terapeutico: tra 60-85 secondi
Eparina a basso peso molecolare	Più usata nell'ultima decade nel trattamento del tromboembolismo in età pediatrica	Dosaggio enoxaparina (> 2 mesi): - Terapeutico: 100 UI/kg ogni 12 h - Profilassi: 50 UI/kg ogni 12 h Se la clearance < 60 ml/min il dosaggio deve essere modificato in base al GFR	Anti-Xa: esami ematici 4 h dopo la somministrazione del farmaco Target terapeutico: 0,5-1 UI/ml Target della profilassi: 0,3-0,5 UI/ml
Anticoagulanti orali (warfarin)	Iniziare in corso di terapia eparinica fino al raggiungimento dell'INR target (2-3) Continuare per 3 mesi, in assenza di fattori predisponenti come la SN Continuare per 6 mesi in presenza di fattori predisponenti, come la SN o in caso di trombosi ricorrente Gli antagonisti della vitamina K sono usati nei bambini più grandi (richiedono frequenti esami ematici)	Nei bambini > 10 kg: 0,2 mg/kg/die (Per aggiustare la dose, vedi Chest 2012 ⁴⁹ e Paediatr Drugs 2015 ⁵¹)	INR Target: 2-3
Aspirina	Se PLT > 1.000.000/mm ³ con concomitante SN	Dosaggio antiaggregante empirico in età pediatrica: 1-5 mg/kg/die	
Agenti fibrinolitici	Non ci sono dati sul trattamento fibrinolitico della trombosi nei bambini con SN Da usare solo in casi selezionati (urochinasi, r-tPA), in base alle raccomandazioni disponibili		

Tabella 2. Monagle, Chest (2004); Monagle, Chest (2012)

Iperlipidemia

- Iperlipidemia è dovuta a un aumento della produzione epatica di LDL e VLDL, all'ipoalbuminemia e alla proteinuria;
- I trigliceridi possono aumentare nelle forme severe per ridotta lipolisi delle VLDL.

Non è raccomandata una dieta povera di grassi né l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti, dato che nelle forme cortico-sensibili la dislipidemia si normalizza dopo la remissione.

Nei bambini con SNCr, alcuni studi non controllati hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia delle statine e del probucolo nel ridurre colesterolemia e trigliceridemia, anche se la progressione dell'insufficienza della renale e della proteinuria non ne sono influenzate; perciò, tali terapie non sono raccomandate.

DIMISSIONE

La dimissione è indicata quando la proteinuria è in calo e/o sono presenti i seguenti criteri:

- Condizioni cliniche e peso stabili;
- Non sono necessari esami laboratoristici frequenti;
- I genitori sono istruiti sulla gestione domiciliare: devono saper riconoscere i segni di ricaduta e come monitorare le urine a domicilio.

BIBLIOGRAFIA

- *Consensus della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINePe). La sindrome nefrosica in età pediatrica. Medico e Bambino 2019;38(9):577-588*
- Monagle P, et al. *Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl): 645S-87S.*
- Monagle P, et al. *Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl): e737S-801S.*
- Pasini A. et al. *The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Ital J Pediatr 43, 41 (2017).*

Revisionata da Dott.ssa Rosa Roperto, Nefrologa AOU Meyer - agosto 2021

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione