



Corso di Nefrologia

Corso di laurea

Triennale

INFERMIERISTICA

FISIOTERAPIA

Prof. Carlo Manno

**GLOMERULONEFRITI
SECONDARIE**

Malattie autoimmuni

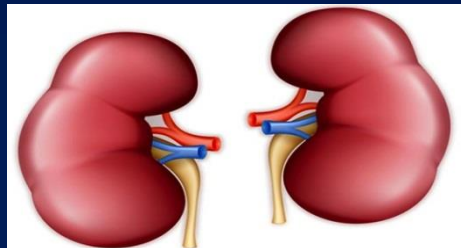
Alterazione del sistema immunitario caratterizzata dall'attivazione di risposte immuni dirette contro componenti dell'organismo (self)



Infiammazione sistemica



Coinvolgimento di diversi organi



Malattie autoimmuni, donne e malattie renali

- **Lupus eritematoso sistemico**
- **Artrite reumatoide**
- **Sclerosi sistemica**
- **.....**

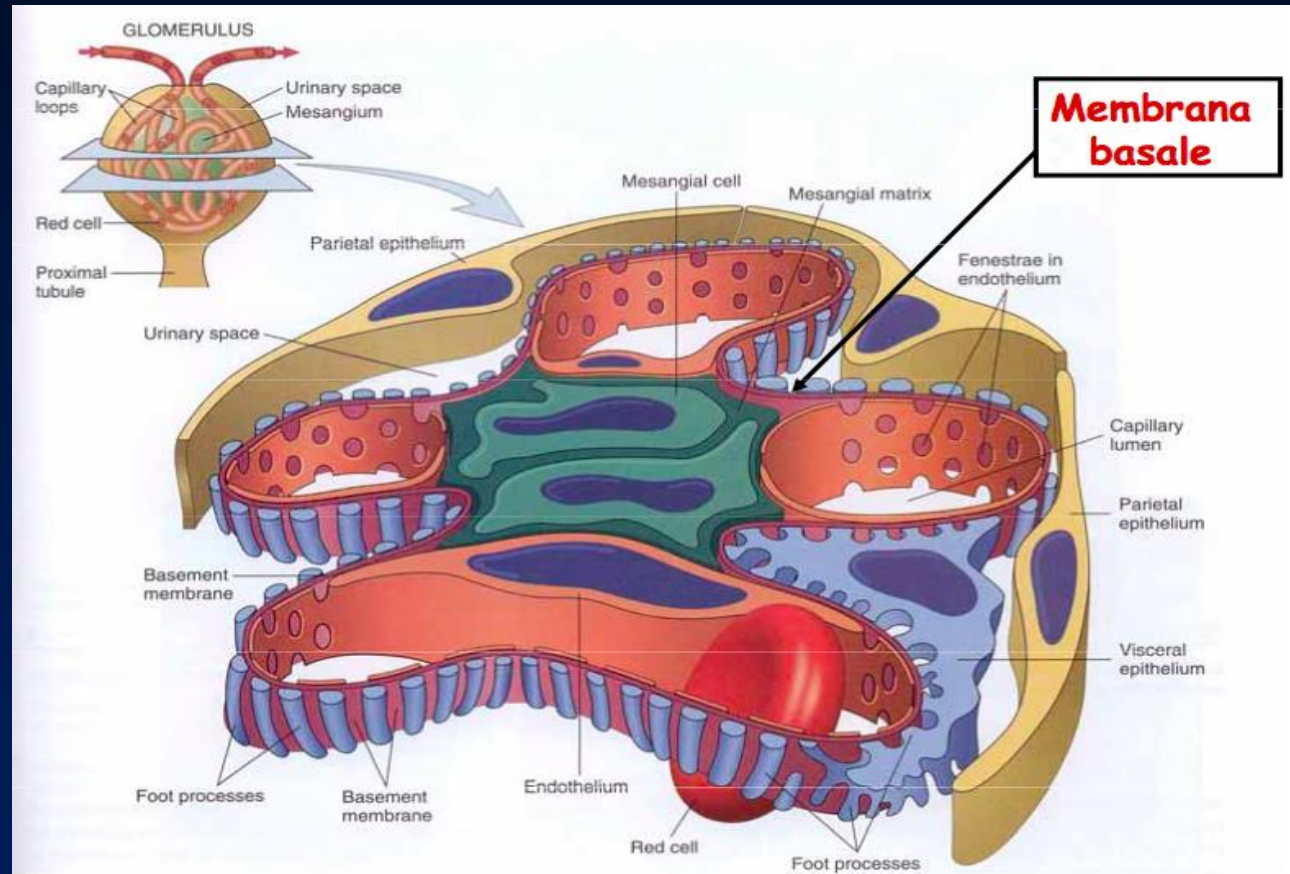
maggiore incidenza e gravità nel sesso femminile



Interazione tra fattori ormonali, genetici ed epigenetici

Le malattie autoimmuni rappresentano nella loro totalità una delle principali cause di morbidità e mortalità nelle donne di età adulta

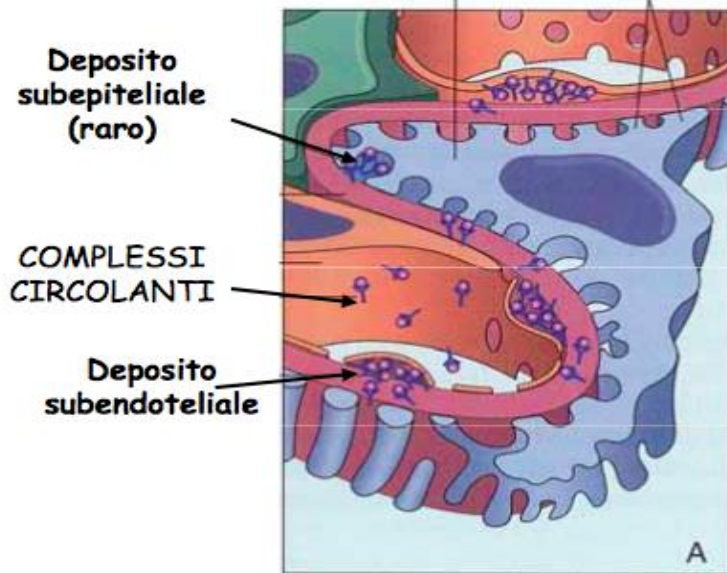
Malattie autoimmuni, donne e malattie renali



Ac - Ag circolanti



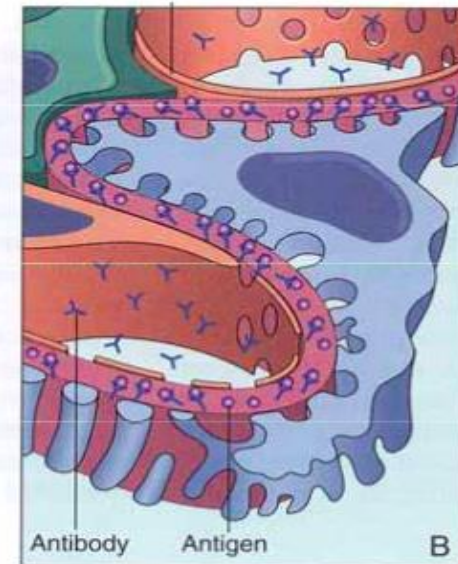
Complesso intrappolato nei capillari glomerulari → fenomeno infiammatorio GN da IMMUNOCOMPLESSI



Ac - Ag membrana basale



Reazione Ag-Ac → attivazione del Complemento e infiammazione GN AUTOIMMUNE



Malattie autoimmuni, donne e malattie renali

Lupus eritematoso sistemico



- **5 milioni di persone affette in tutto il mondo**
- **Più frequente nel sesso femminile (rapporto donna/uomo 9:1)**
- **Prevalenza massima nella donna in età fertile (rapporto donna/uomo 15:1)**
- **Più frequente e grave nella razza nera e in quella asiatica rispetto alla razza bianca**

Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

Sex specific factors affecting systemic lupus erythematosus

Hormones	Accelerated metabolic conversion of androgen precursors to E2 (aromatase activation) [38] E2 effects on immune function [3, 34]
Genetic factors	X-linked genes (FOXP3, TNF, TLR7) [5]
Epigenetic factors	X-linked miRNAs [22] Estrogen up-regulated miRNA (miR148a) [22] Estrogen down-regulated miRNA (miR146a, miR125a) [46]
Clinical phenotype	Incidence of Raynaud's phenomenon, alopecia, malar rash and arthralgia/arthritis higher in females than in males [47]

Ortona et al. *Sex-based differences in autoimmune diseases*. Ann Ist Super Sanita. 2016 Jun

Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

EZIOLOGIA E PATOGENESI

- Ad oggi l'eziologia non è del tutto nota
- Fattori genetici, razziali, ormonali e ambientali giocano un ruolo fondamentale
- Fattori scatenanti: infezioni, raggi UV, assunzione di taluni farmaci
- Toll-Like Receptors: riconoscono antigeni *non-self* e *self*, attivano i leucociti e favoriscono la produzione di autoanticorpi
- LES neonatale: neonati di madri con genotipo HLA-DR

Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

EZIOLOGIA E PATOGENESI



Abnorme produzione di autoanticorpi secondaria alla disregolazione dei processi di tolleranza agli auto-antigeni ad opera delle cellule dendritiche

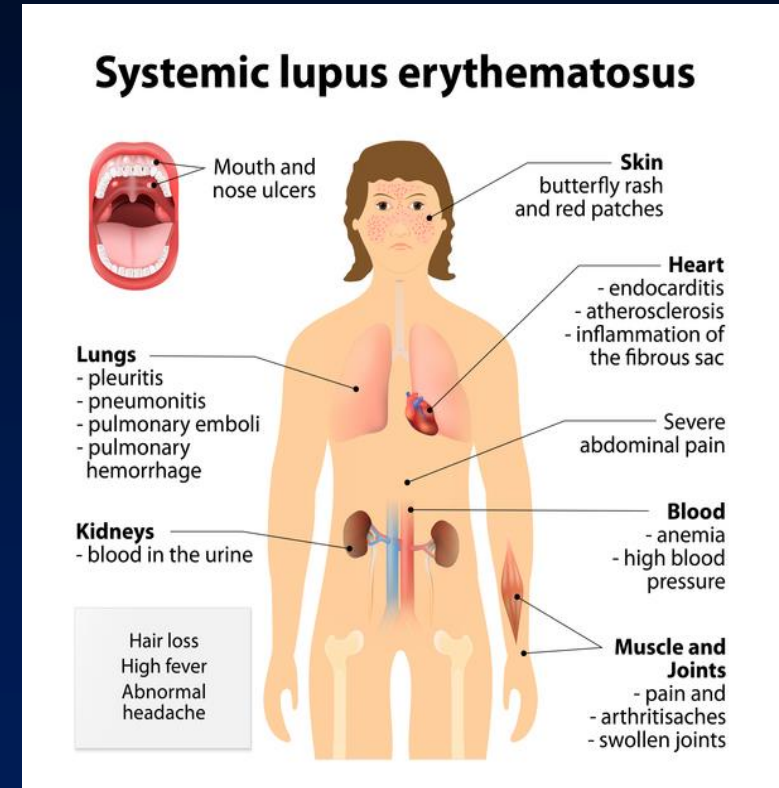
Produzione da parte di linfociti T, B e cellule dendritiche di citochine infiammatorie (INF- α , TNF- α) importanti per la produzione di autoanticorpi e la formazione di immunocomplessi circolanti, che si depositano a livello della parete dei vasi

Gli autoanticorpi possono essere generati dal sistema immune contro DNA, RNA ribosomiale e proteine (Sm, Mo, Ro, La, Ma). Gli anticorpi anti-DNA possono essere diretti contro il DNA nativo a doppia elica o contro il DNA denaturato (a singola elica). Gli anticorpi anti-DNA nativo hanno più alta specificità per il LES.

Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

CLINICA

- **Febbre irregolare**
- **Rash cutaneo (edema “a farfalla”)**
- **Alopecia**
- **Ulcerazioni cutanee**
- **Fenomeno di Raynaud**
- **Artralgia e artrite**
- **Sierositi (pleurite, pericardite, endocardite, ascite)**
- **Endocardite**
- **Linfoadenopatie**
- **Anomalie ematologiche (anemia, leucopenia, piastrinopenia)**
- **Neuropatia periferica e centrale**
- **Sintomi neuropsichiatrici**
- **Nefrite lupica**



Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

1	Lupus cutaneo acuto , compreso: Rash malare (escluso discoide) Lupus bolloso Variante di LES con necrosi epidermica tossica Eruzione cutanea di lupus maculo papulare Eruzione cutanea lupus fotosensibile <i>in assenza di dermatomiosite</i> OPPURE Lupus cutaneo subacuto (psoriasiforme non indurito e/o lesioni anulari policicliche che si risolvono senza cicatrici, sebbene occasionalmente con depigmentazione post infiammatoria delle teleangectasie)
2	Lupus cronico cutaneo , compreso: Rash discoide classico • Localizzato (sopra il collo) • Generalizzato (sopra e sotto il collo) Lupus ipertrofico (verrucoso) Panniculite lupica (profonda) Lupus delle mucose Lupus eritematoso tumido Lupus con geloni Lupus discoide con sovrapposizione di lichen planus
3	Ulcere orali (bocca, lingua) OPPURE Ulcere nasali <i>in assenza di altre cause</i> come vasculiti, malattia di Behçet, infezione (herpes), malattie infiammatorie intestinali, artrite reattiva e cibi acidi
4	Alopecia non cicatriziale (diffuso assottigliamento o fragilità dei capelli con capelli visibilmente spezzati) <i>in assenza di altre cause</i> come alopecia areata, farmaci, sideropenia e alopecia androgena
5	Sinovite coinvolgente 2 o più articolazioni con gonfiore o versamento OPPURE Indolenzimento di 2 o più articolazioni e rigidità mattutina di almeno 30 minuti
6	Sierosite Pleurite per più di un giorno OPPURE versamento pleurico OPPURE stregamento pleurico OPPURE pericardite valutata all'ECG <i>in assenza di altre cause</i> come infezioni, uremia e pericardite di Dressler
7	Renale Rapporto proteine urinarie/creatinina in 8-24 ore assimilabile a 500 mg proteine/24 ore OPPURE residui di globuli rossi
8	Neurologico Convulsioni Psicosi Mononeurite multipla <i>in assenza di altre cause</i> come vasculite, infezioni e diabete mellito Mielite Neuropatia crenale o periferica <i>in assenza di altre cause</i> come vasculite primaria, infezioni e diabete mellito Stato confusionale acuto <i>in assenza di altre cause</i> come tossiche/metaboliche, uremia, farmaci
9	Anemia emolitica
10	Leucopenia (almeno un riscontro $< 4.000/\text{mm}^3$) <i>in assenza di altre cause</i> come sindrome di Felty, farmaci e ipertensione portale OPPURE linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$ almeno una volta <i>in assenza di altre cause</i> come corticosteroidi, farmaci e infezioni
11	Trombocitopenia (almeno un riscontro $< 100.000/\text{mm}^3$) <i>in assenza di altre cause</i> come farmaci, ipertensione portale e porpora trombocitopenia

Criteri clinici. Nuovi criteri classificativi per il LES proposti dal Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) nel 2012

Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

- 1 ANA positività

- 2 dsDNA positività (o > 2 volte il range di riferimento in ELISA)

- 3 anti-Sm positività

- 4 anti-fosfolipidi positività mediante uno dei seguenti test:
lupus anticoagulante
falsa positività test per il recupero rapido del plasma
livello medio alto anticorpi anticardiolina (IgA, IgG o IgM)
anti-beta2glicoproteina I (IgA, IgG o IgM)

- 5 Consumo del Complemento (C3, C4, CH50)

- 6 Test di Coombs diretto *in assenza di anemia emolitica*

**Criteri immunologici. Nuovi criteri
classificativi per il LES proposti dal Systemic
Lupus International Collaborating Clinics
(SLICC) nel 2012**

**Per porre diagnosi di LES devono essere soddisfatti 4 criteri, di cui almeno
1 clinico e 1 laboratoristico o, in alternativa, la presenza di una Nefrite Lupica
istologicamente provata, insieme alla positività o degli ANA o degli anti-dsDNA**

Malattie autoimmuni, donne e malattie renali: LES

NEFRITE LUPICA

Il LES ha un interessamento renale in circa il 50% delle pazienti, e può portare ad alterazioni a carico dei glomeruli, dell'interstizio e dei vasi.

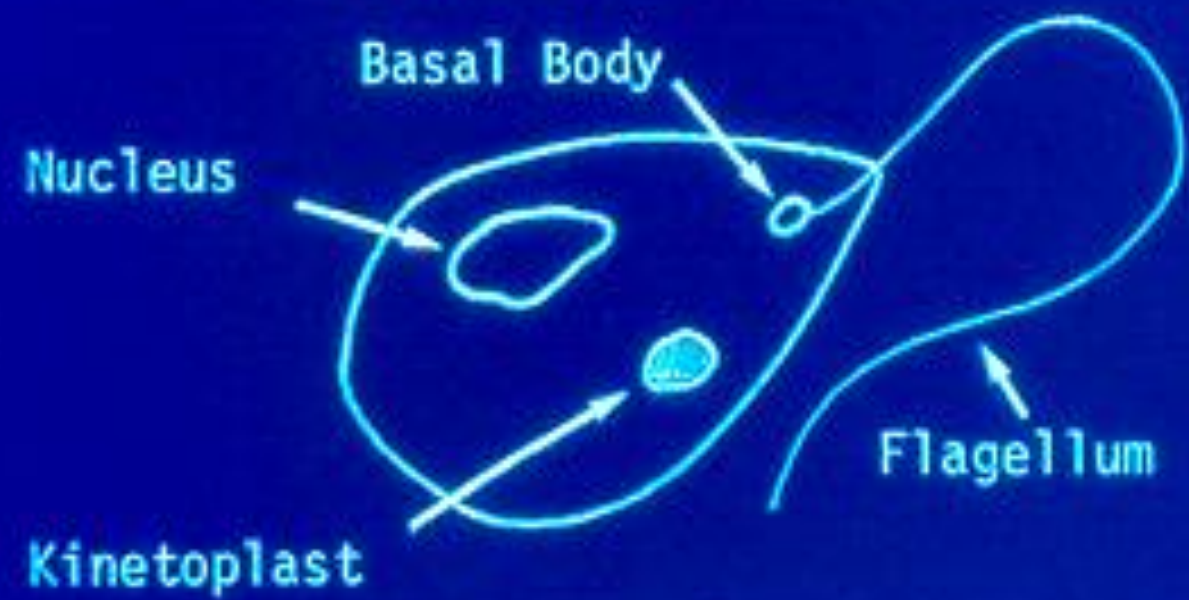
- **microematuria (80%)**
- **proteinuria (100%)**
- **sindrome nefrosica (40%)**
- **sindrome nefritica (30%)**
- **insufficienza renale**
- **acidosi tubulare ipercaliemica**

Sedimento telescopico: globuli rossi, leucociti, cilindri ialini, epiteliali, granulosi

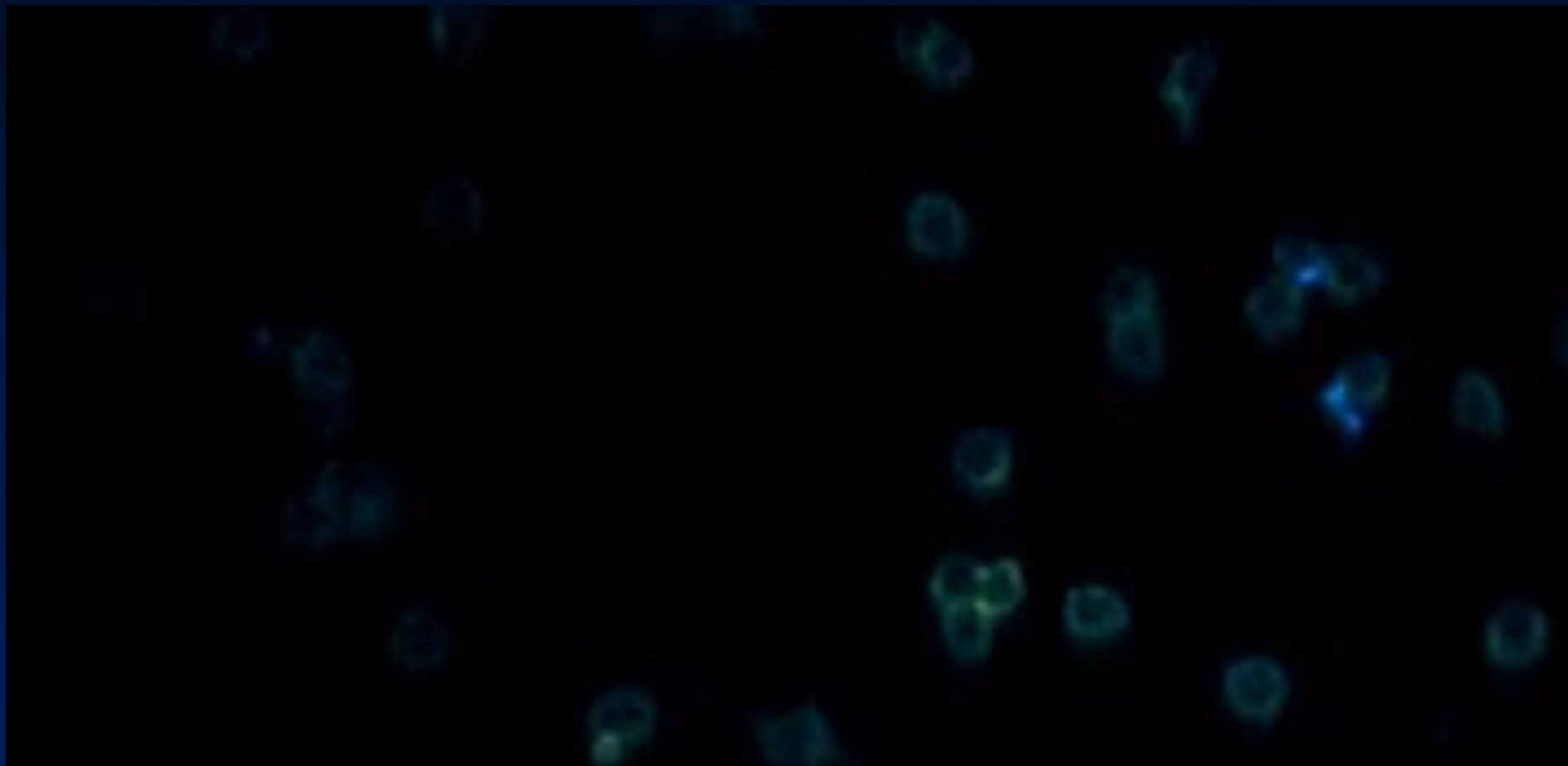




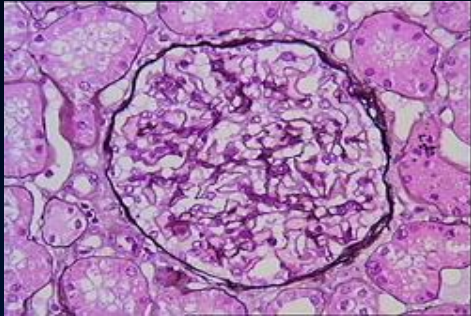
Crithidia luciliae



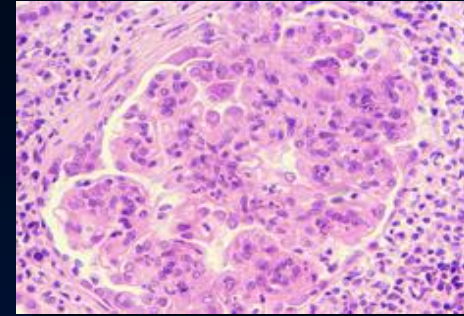
ANTICORPI ANTI-dsDNA



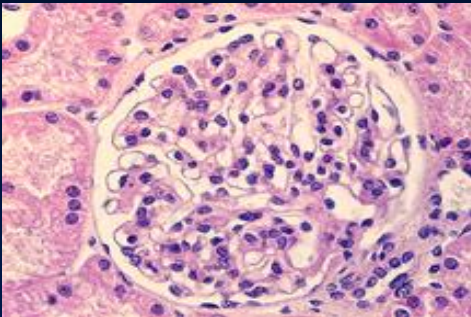
NEFRITE LUPICA: CLASSIFICAZIONE WHO (2003)



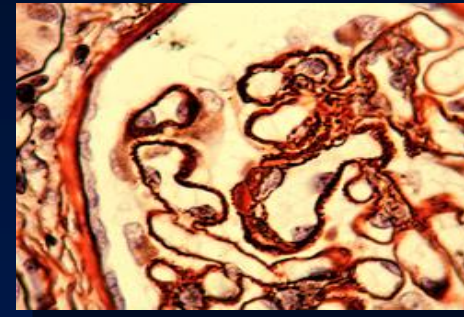
Classe I
Lesioni minime



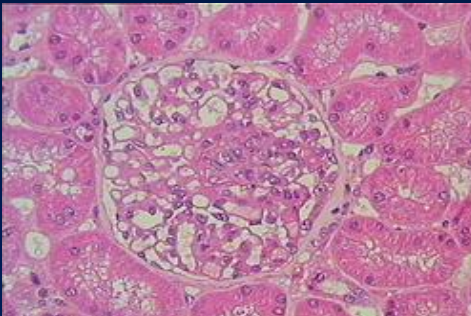
Classe IV
**gn. proliferativa
diffusa**



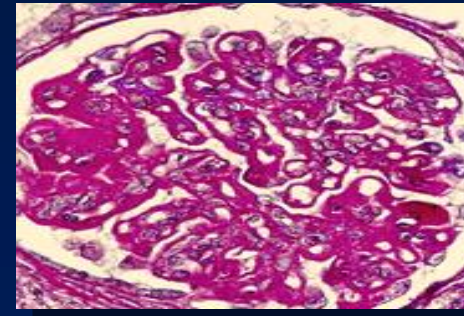
Classe II
**Alterazioni
mesangiali**



Classe V
gn. membran.



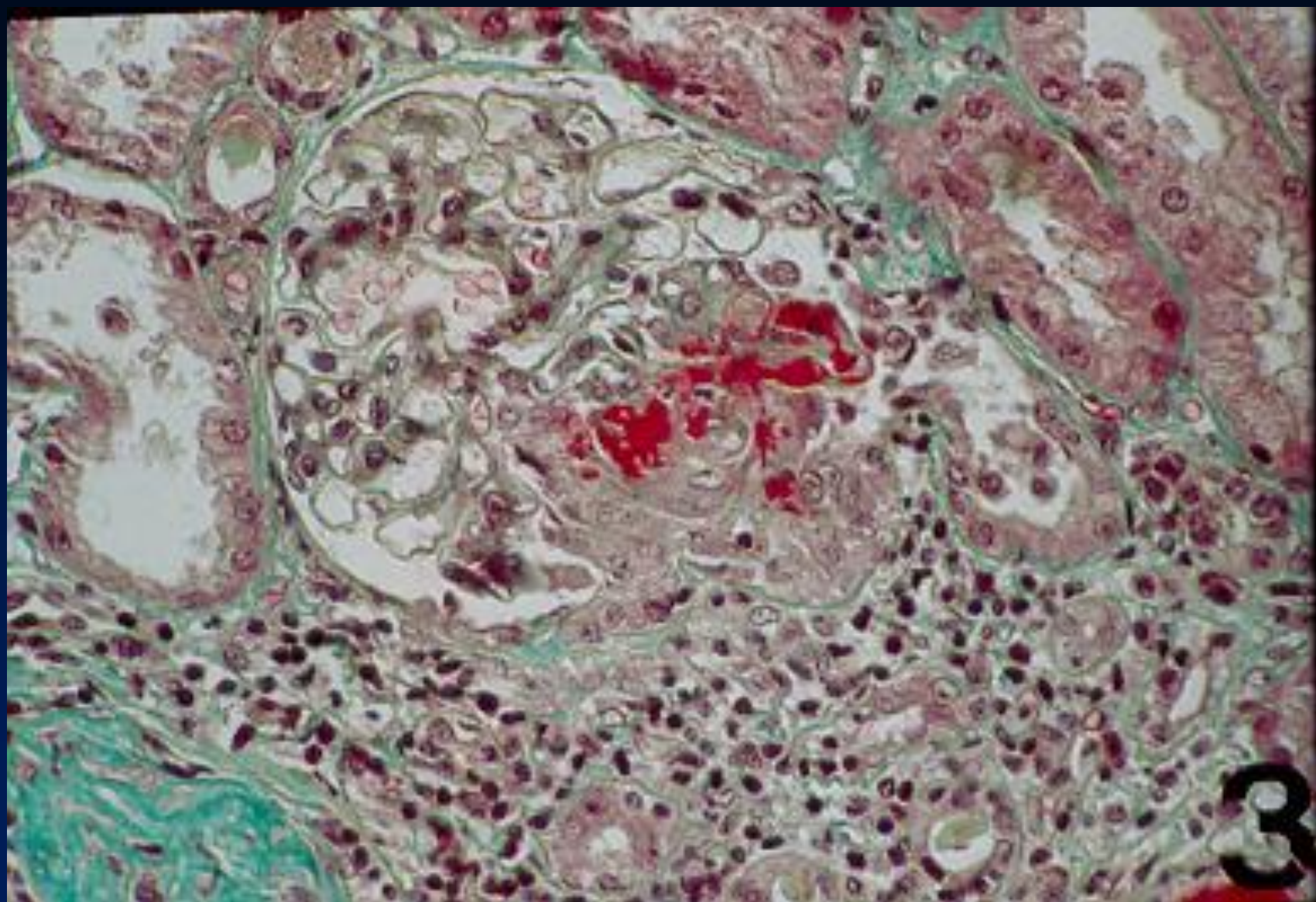
Classe III
**gn. proliferativa
focale e segment.**

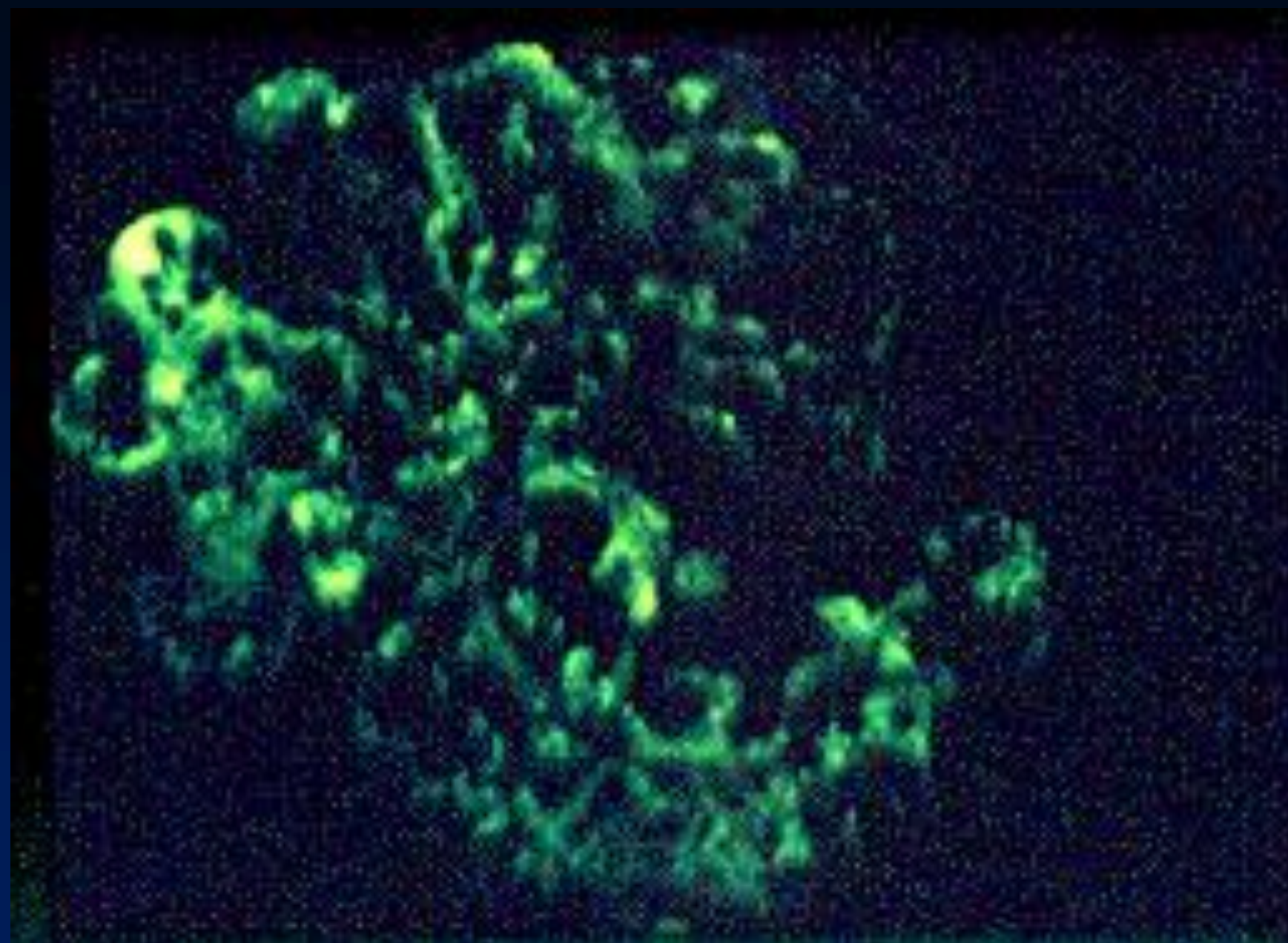


Classe VI
sclerosante

NB

La biopsia serve a stadiare la nefropatia, oltre che contribuire a far porre diagnosi.





TRATTAMENTO DELLA NEFRITE LUPICA

FASE Acuta : Trattamento di Induzione

- Corticosteroidi da soli
 - Class II
 - Class III lieve

- Corticosteroidi *plus* immunosoppressori
 - Class III Severa
 - Class IV
 - Class V (con sindrome nefrosica)

NEFRITE LUPICA

Terapia

Steroidea

BOLI di metilprednisolone ev 1 g/die per 3 giorni consecutivi seguiti da Prednisone 0,5 - 1 mg/Kg/die per 2 mesi e successiva riduzione

Immunosoppressiva

Ciclofosfamide 2-3 mg/Kg/die per os per 3 mesi

Oppure

Ciclofosfamide 500 mg ev ogni 15 gg per 3 mesi

Altri farmaci

Ciclosporina, Micofenolato mofetile, Azatioprina, Rituximab

Vascoliti sistemiche

(Chapel Hill Consensus Conference, 1994)

- Grossi vasi

- Takayasu
- Horton

- Vasi di medio calibro

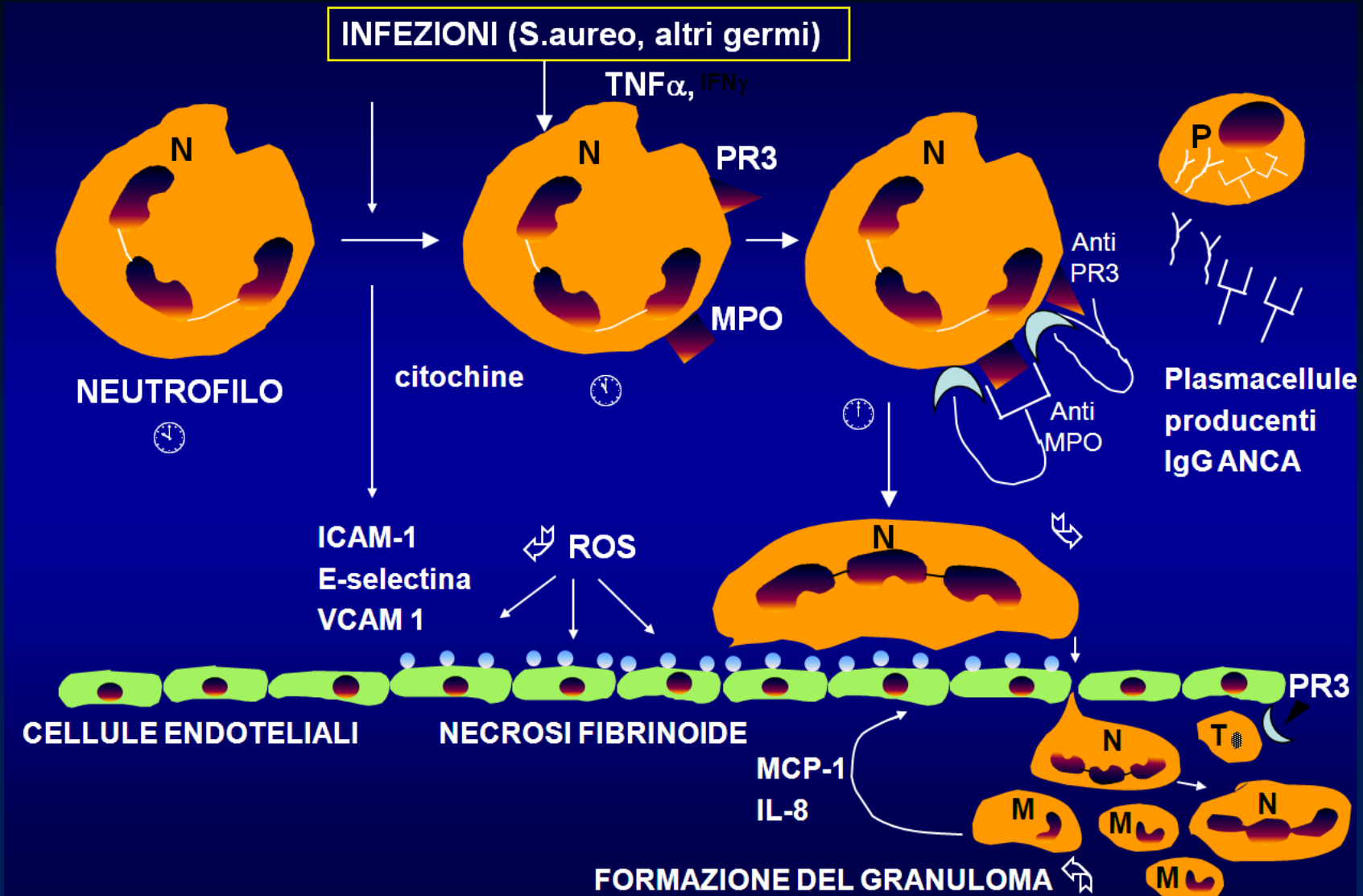
- Kawasaki

vascoliti renali

- Vasi di piccolo calibro

- Panarterite microscopica (panarterite nodosa)
- Panarterite microscopica (angioite da ipersensibilità)
- Granulomatosi di Wegener
- Sindrome di Churg-Strauss
- Crioglobulinemia mista essenziale
- Porpora di Schonlein-Henoch

EZIOPATOGENESI



Vascoliti renali

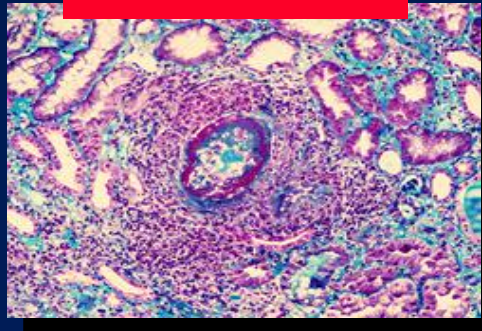
Gruppo di malattie caratterizzato da lesioni flogistiche e da necrosi fibrinoide dei glomeruli e della parete vasale dei vasi intra-renali:

- di medio calibro
 - panarterite macroscopica
- di piccolo calibro
 - panarterite microscopica
 - sindrome di Churg-Strauss (infiltrato ricco di eosinofili)
 - granulomatosi di Wegener (infiltrato granulomatoso)

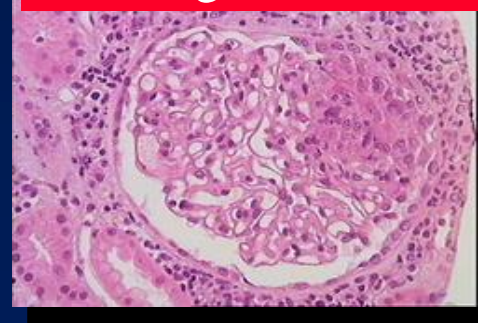
manicotto
perivasale

necrosi
fibrinoide

lesioni vasali



lesioni glomerulari



periglomerulite

semilune
epiteliali

L' IF è psitiva per il fibrinogeno, negativa per le Ig (forme pauciimmuni)

Vascoliti renali

diagnosi clinica

Manifestazioni extrarenali

- ✓ febbre, astenia, anorressia, dimagrimento, artromialgie
- ✓ rash cutaneo o ulcere necrotiche cutanee
- ✓ mononeuriti o polineuriti (panarterite macroscopica)
- ✓ ipertensione arteriosa spesso severa
- ✓ interessamento delle vie aeree
 - asma (Churg Strauss)
 - alveolite emorragica (Panarterite microscopica)
 - opacità polmonari ± mucositi delle alte vie aeree (Wegener)
- ✓ intressamento di altri organi (panarterite macroscopica)

Manifestazioni renali

- ✓ S. nefritica ed insufficienza renale acuta (57% dei casi)
- ✓ anomalie urinarie (30% dei casi)
- ✓ insufficienza renale cronica (13% dei casi)

L'evoluzione clinica è variabile, ma spesso è orientata verso la irreversibile perdita della funzione renale.

Vascoliti renali

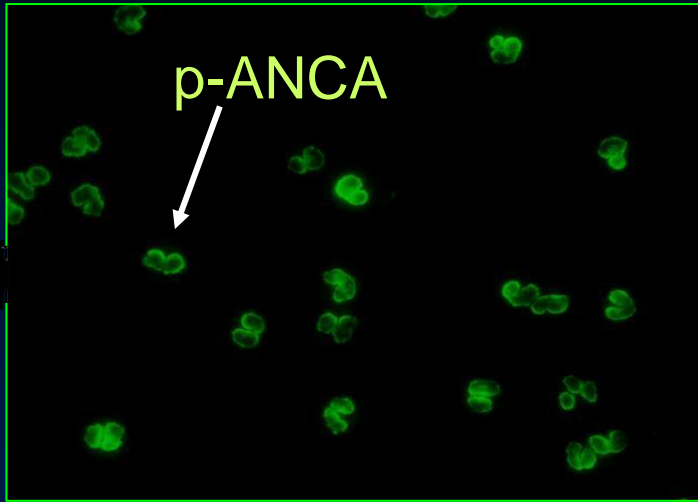
diagnosi di laboratorio

- Indici di flogosi aumentati (VES, PCR) in fase di attività
- Ipergammaglobulinemia e aumento delle alfa 2 globuline
- Alterazioni emocromocitometriche
 - anemia
 - leucocitosi (spesso con eosinofilia)
 - piastrinosi
- Presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (vasculiti ANCA associate)
 - pANCA (anti mieloperossidasi): pattern perinucleare
 - cANCA (anti proteinasi 3): pattern citoplasmatico diffuso

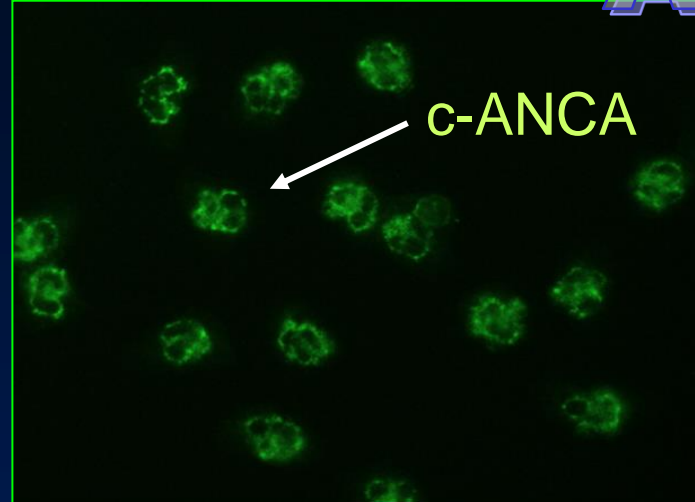
Vascoliti renali

ANCA

P-ANCA



p-ANCA



c-ANCA

C-ANCA



GNRP III

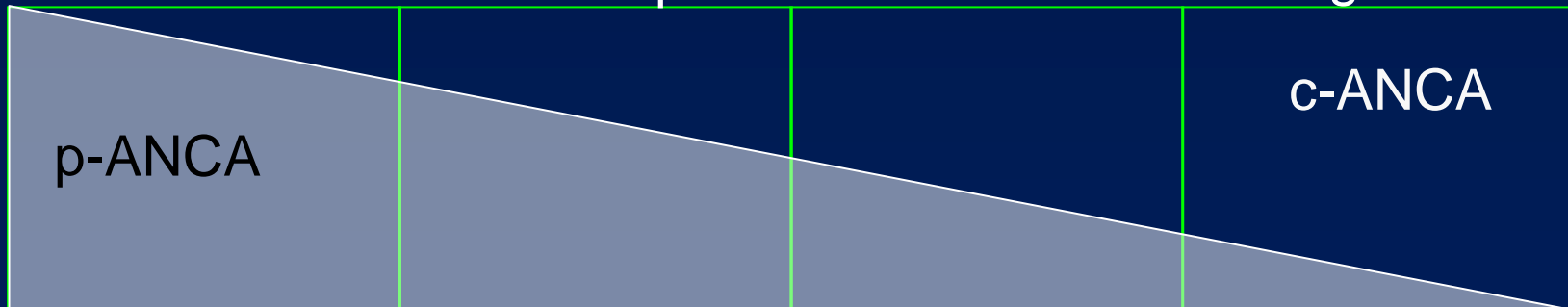
Panarterite
microscopica

Churg
Strauss

Wegener

p-ANCA

c-ANCA



VASCOLITI ANCA-associate

Terapia

Steroidea

BOLI di metilprednisolone ev 1 g/die per 3 giorni consecutivi seguiti da Prednisone 0,5 - 1 mg/Kg/die per 2 mesi e successiva riduzione

Immunosoppressiva

Ciclofosfamide 2-3 mg/Kg/die per 3 - 6 mesi seguita da Azatioprina 2-3 mg/Kg/die

Oppure

Rituximab 375 mg/m²: 4 somministrazioni