



# Corso di Nefrologia

Corso di laurea

**Triennale**

**INFERMIERISTICA**

**FISIOTERAPIA**

**Prof. Carlo Manno**

**SINDROME NEFROSICA**

# **SINDROME NEFROSICA**

**Sindrome clinica caratterizzata da:**

- Edema (volto, piedi, mani)**
- Proteinuria (>3 g/die)**
- Ipoalbuminemia**
- Ipercolesterolemia**

# SINDROME NEFROSICA

## SINTOMATOLOGIA

### - Edema -

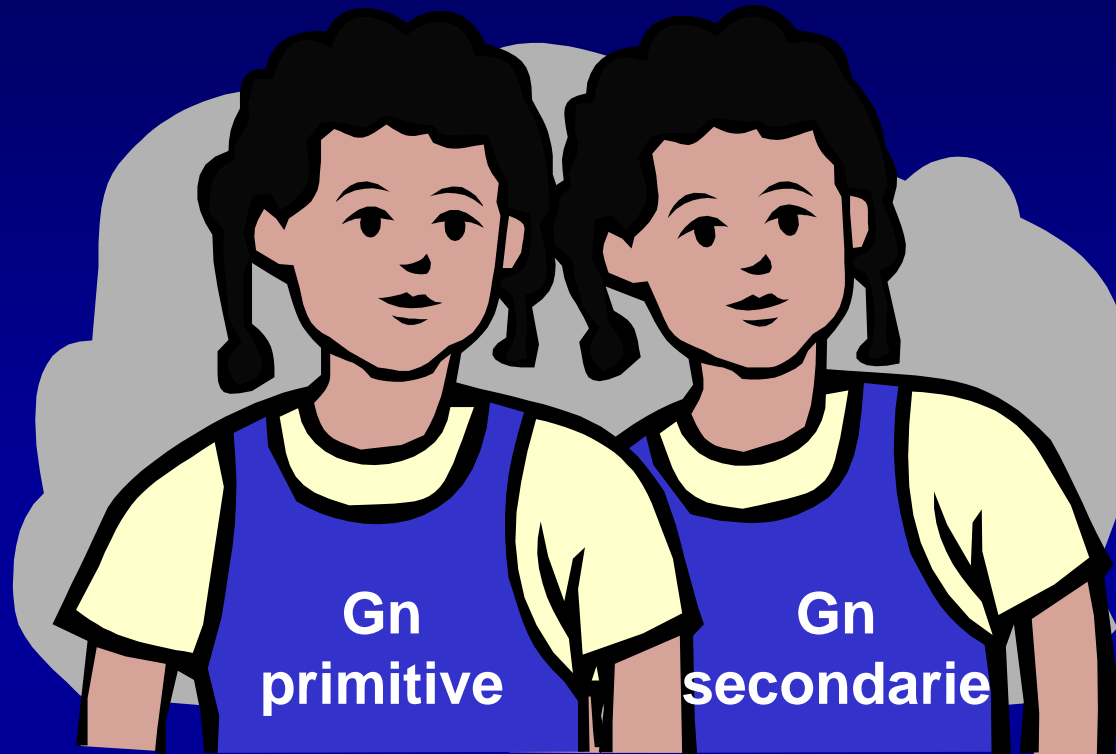
- Nella fase iniziale compare agli arti inferiori (zona malleolare o pretibiale) o nella zone dove la pressione interstiziale è bassa (zona periorbitale e volto)
- Spostamento dell'edema in orto- e clinostatismo
- L'evoluzione dell'edema è apprezzabile con la valutazione giornaliera del peso corporeo.
- In alcune condizioni può essere esteso al corpo o associarsi a versamento ascitico, pleurico o pericardico





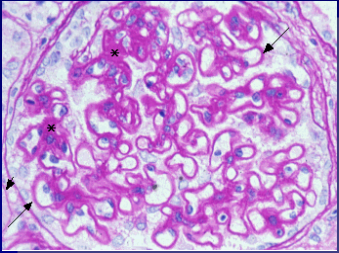
# **GN PRIMITIVE CON PREVALENTE SINDROME NEFROSICA**

- GN A LESIONI MINIME**
- GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E  
SEGMENTARIA**
- GN MEMBRANOSA**
- GN MEMBRANOPROLIFERATIVA**



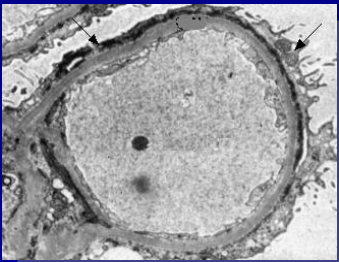
▶ Lesioni istologiche molto simili a quelle delle glomerulonefriti primitive sono riscontrabili anche in pazienti con glomerulonefrite secondaria.

▶ La diagnosi differenziale è complessa e basata sulla clinica e su fini differenziazioni istologiche e di immunofluorescenza.



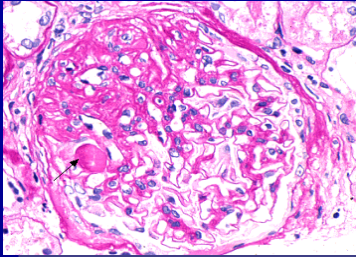
### **GN MEMBRANOSA SECONDARIA**

Tumori solidi (intestino, polmoni), Artrite reumatoide, infezione da HBV ed HCV, sifilide, schistosomiasi, sarcoidosi, farmaci (penicillamina, sali d'oro, captopril, altri).



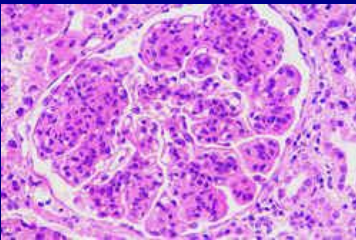
### **GN LESIONI MINIME SECONDARIA**

Farmaci (NSAID, ampicillina, rifampicina, interferon, sali di oro, litio, tiopronina), leucemie e linfomi, allergia ad alimenti.



### **GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA SECONDARIA**

Linfomi, nefropatia da eroina, nefropatia da HIV (collassante), nefropatia da litio.



### **GN MEMBRANOPROLIFERATIVA SECONDARIA**

Gn crioglobulinemica, tumori, infezioni virali.



# GN PRIMITIVE CON SINDROME NEFROSICA

## Epidemiologia

Bambini: 90% Gn a lesioni minime e GSFS

Registro Italiano Biopsie Renali:                   Gn a lesioni minime (34,5%)  
  GSFS (16,9%)

Adulti:

Registro Italiano Biopsie Renali

- GN A LESIONI MINIME (12,0%)
- GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA (12,3%)
- GN MEMBRANOSA (32,9%)
- GN MEMBRANOPROLIFERATIVA (rara)

# COMPLICANZE DELLA SINDROME NEFROSICA

VASCULOPATIA  
ARTERIOSCLEROTICA

IPOFROFIA MUSCOLARE  
DISTROFIA CUTE E ANNESSI

IPERLIPEMIA (lipiduria)

MALNUTRIZIONE

ALBUMINA  
LPL

PROTEINE STRUTTURALI

PERDITA URINARIA DI PROTEINE

ANTITROMBINA III

IMMUNOGLOBULINE

CARRIER PROTEICI

IPERCOAGULIA  
EMATICA

DEFICIT  
IMMUNITARIO

- ANEMIA IPOSIDEREMICA  
- ALTERAZIONI ORMONALI  
- IPOCALCEMIA (TETANIA)

TROMBOSI  
VENOSE

INFEZIONI

# **GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME**

## **Definizione**

**Malattia glomerulare caratterizzata da pura sindrome nefrosica e lesioni svelabili soltanto alla microscopia elettronica (fusione dei pedicelli dei podociti e membrana basale apparentemente indenne)**

# **GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME**

## **Epidemiologia**

**Età pediatrica: 70-90% dei casi; incidenza 10 casi/pmp bambini**

**Età adulta: 20% delle sindromi nefrosiche**

## **Eziopatogenesi**

**Perdita delle cariche anioniche sulla membrana basale e sull'epitelio**

- virus – allergeni - vaccini – tossici**
- anomala risposta dei fattori di trascrizione**
- abnorme produzione di linfocine**
- inibizione dei linfociti Th1**
- produzione di un fattore permeabilizzante**

**Tre varianti**

- forma idiopatica**
- forma genetica per via autosomica recessiva  
(mutazione del gene NPHS2 codificante la podocina)**
- forma reattiva a stimoli tossici o immunologici**



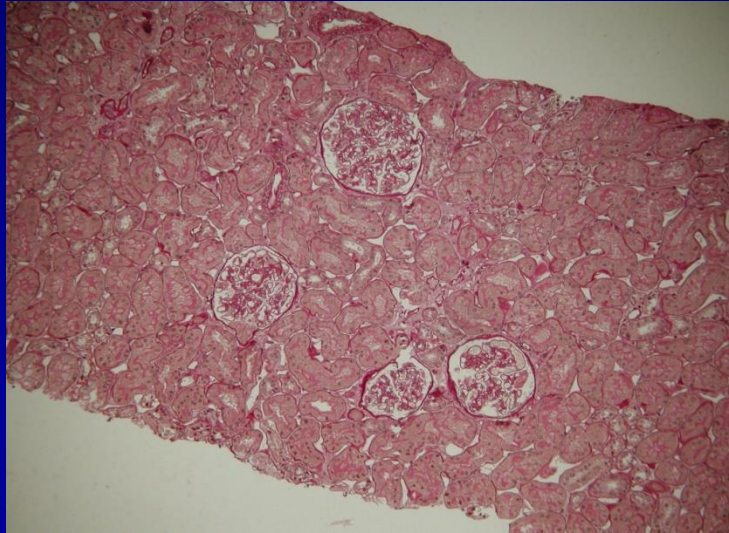


# **GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME**

## **ESAME ISTOLOGICO**

- **Microscopia ottica:** i glomeruli si presentano normali con capillari nella norma senza ispessimenti della membrana basale glomerulare; non vi è proliferazione della matrice o delle cellule mesangiali; non si osservano sclerosi segmentale nè fibrosi interstiziale.
- **Immunofluorescenza:** assenza di depositi di immunoglobuline e complemento (raramente depositi mesangiali di IgM).
- **Microscopia elettronica:** le cellule viscerali epiteliali mostrano un diffuso fenomeno di fusione dei pedicelli.

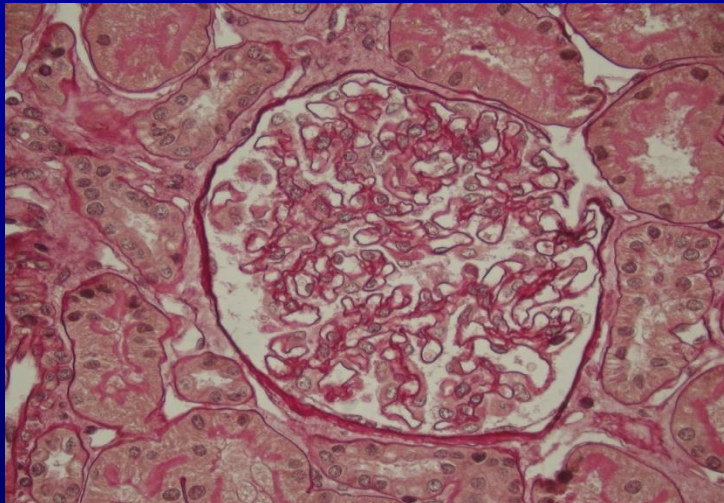
# GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME



## Esame Istologico

**PAS 200x**

**Glomeruli e tubulo-  
interstizio nei limiti della  
norma**

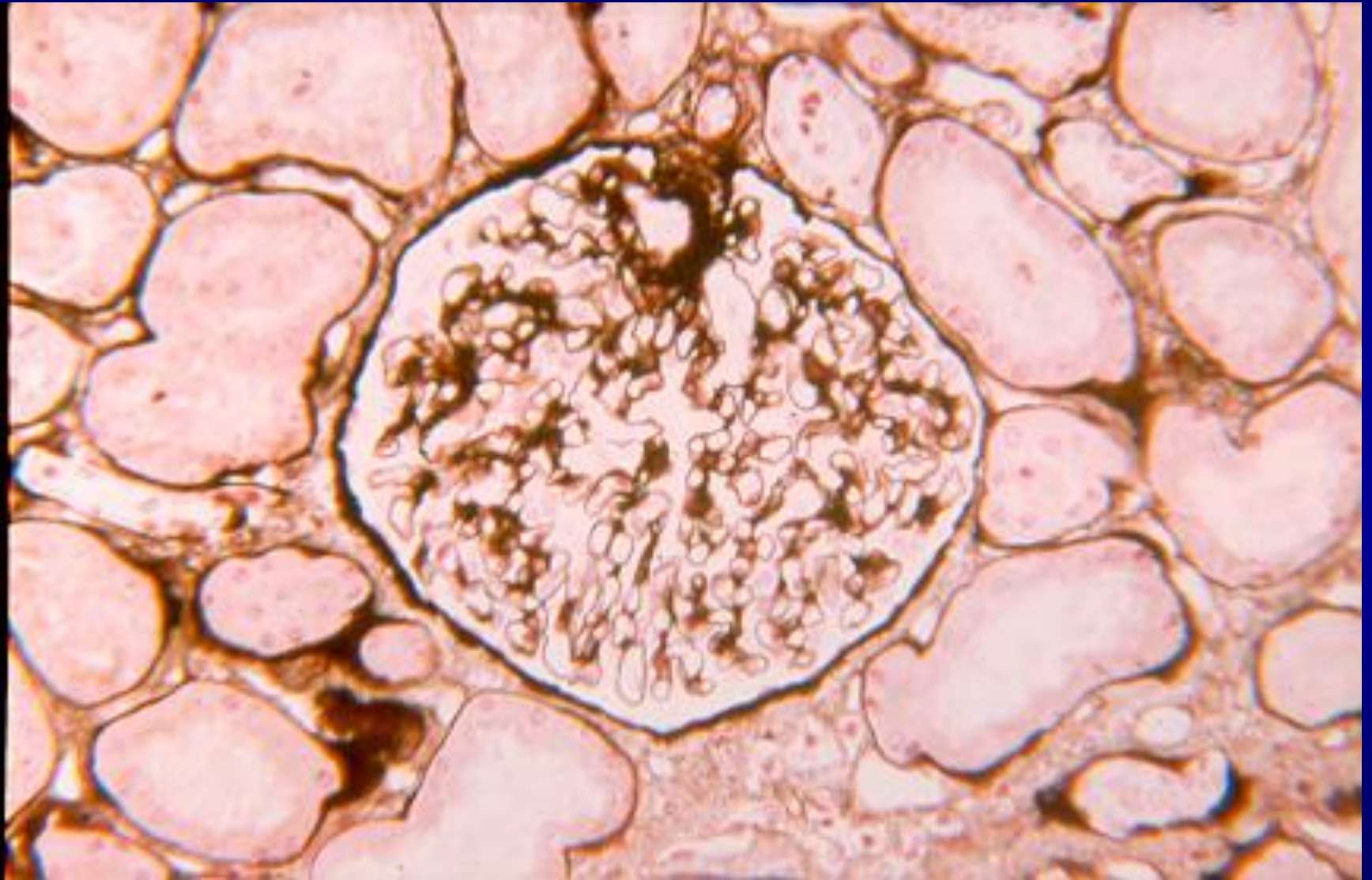


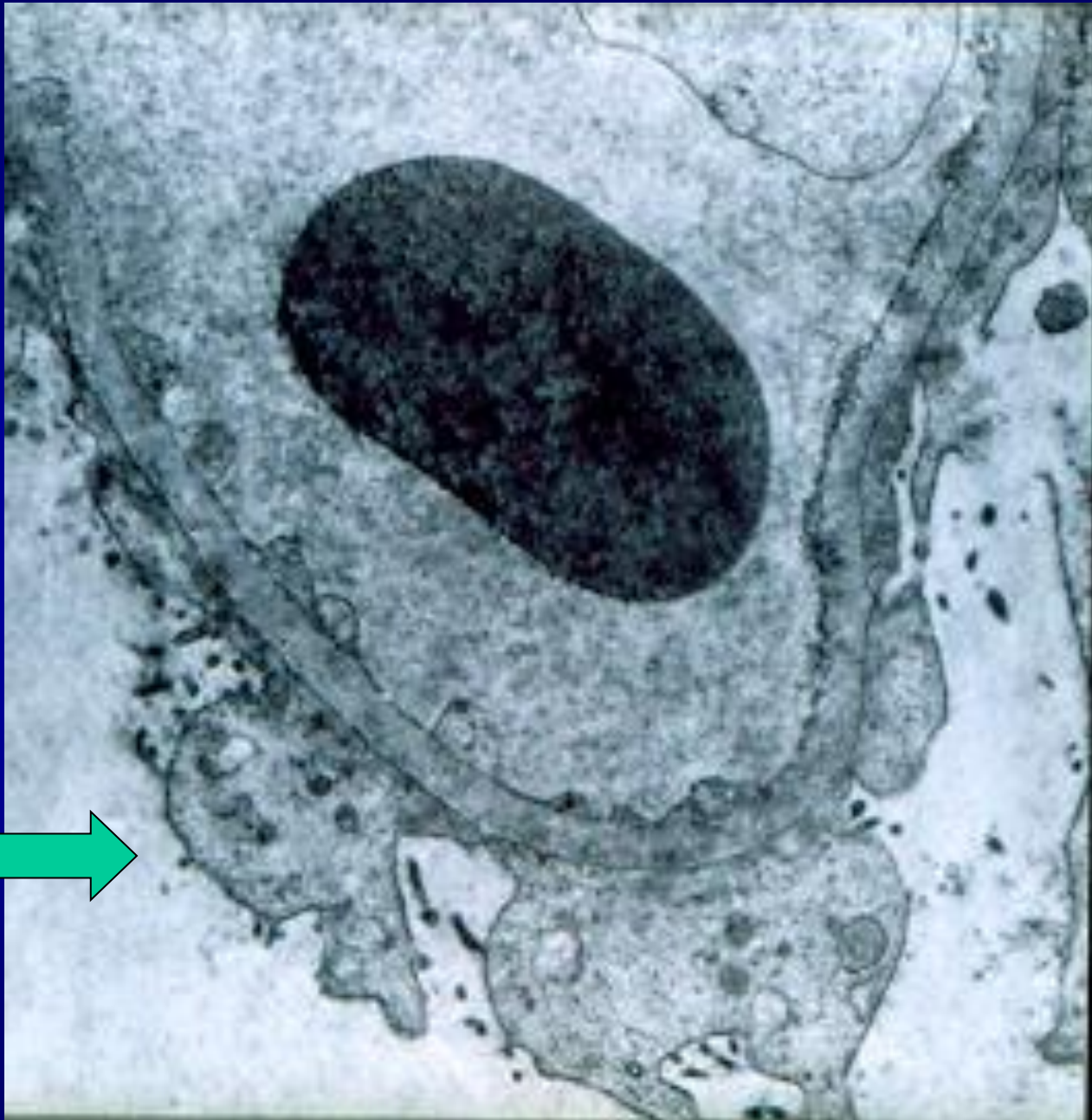
**PAS 400x**

**Glomerulo nei limiti della  
microscopia ottica**



# GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME





**Fusione  
dei  
pedicelli**



# GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

## Decorso clinico

- Guarigione definitiva dopo il primo episodio
- Insorgenza di un nuovo episodio dopo molti anni
- Ripetuti episodi di riacutizzazione
- Sindrome cortico-dipendente
- Sindrome cortico-resistente

## Prognosi (fattori predittivi)

- Proteinuria all'esordio
- Età, sesso, razza
- Risposta immediata alla terapia
- Durata del trattamento
- Durata della remissione
- Lesioni istologiche (ipertrofia glomerulare, proliferazione mesangiale e depositi di IgM)

# **GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME**

## **Terapia**

**Bambino: Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die per 4 settimane**

**Prednisone 40 mg m<sup>2</sup>/die per 4 settimane**

**Adulto: Metilprednisolone 1,0 mg/Kg/die per 4 settimane**

**Metilprednisolone 0,5 mg/Kg/die per 4 settimane**

**Ripetute recidive, cortico-dipendenza e cortico-resistenza:**

**Citotossici (Ciclofosfamide 2 mg/Kg/die)**

**Ciclosporina A 100-150 mg/m<sup>2</sup>/die nei bambini**

**4 mg/Kg/die negli adulti**

**Micofenolato mofetile 1-2 g/die**

**ACE-inibitori**

**Allontanamento dall'antigene specifico (dieta oligoantigenica)**

# GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA

## Definizione

Malattia glomerulare, definita anche podocitopatia, caratterizzata da proteinuria, spesso con sindrome nefrosica, ipertensione arteriosa, progressiva insufficienza renale e frequente resistenza ai corticosteroidi.

Il termine **focale** deriva dal limitato numero di glomeruli interessati dalle lesioni sclerotiche; in questi glomeruli la lesione sclerotica è **segmentaria** perché interessa solo una parte della matassa glomerulare.

# **GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA**

## **Epidemiologia**

**Età pediatrica: 10-20% dei casi; incidenza 3 casi/pmp bambini**

**Età adulta: 12,3% nel Registro Italiano Biopsie Renali**

## **Eziopatogenesi**

**Ridotto numero delle cariche anioniche sulla lamina rara esterna della membrana basale**

- infezioni – tossici**
- produzione di un fattore permeabilizzante (linfochina)**
- distacco del podocita dalla membrana basale**

**adesione membrana basale alla capsula di Bowman**

- occlusione microtrombotica capillari**
- depositi materiale ialino e sclerosi**

## **Tre varianti**

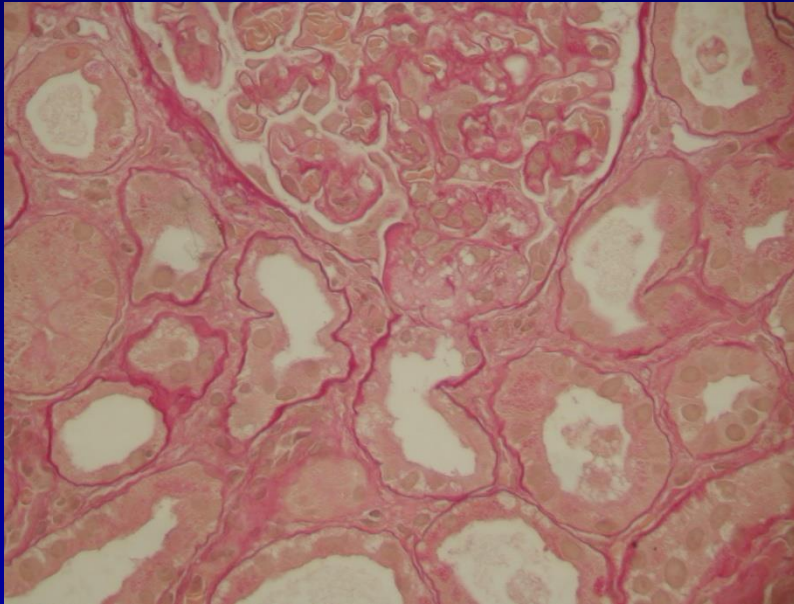
- forma idiopatica (collapsing, tip lesion, cellulare, perilare, non specificata)**
- forma genetica (mutazione di geni NPHS1, NPHS2 codificante la podocina, ACTN4, TRCP6 per il citoscheletro e per il diaframma sottile)**
- forma reattiva a riduzione massa renale, obesità, tossici (eroina) o infettivi (HIV), ipertensione, diabete, reflusso, etc)**

# **GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA**

## **ESAME ISTOLOGICO**

- **Microscopia ottica:** i glomeruli presentano una sclerosi focale e segmentaria con evidenza di cellule schiumose (“foamy cells”) nel lume capillare e rigonfiamento, vacuolizzazione e stratificazione dei podociti.
- **Immunofluorescenza:** depositi di immunoglobuline (IgM) e complemento (C3) in corrispondenza delle aree di sclerosi (intrappolamento).
- **Microscopia elettronica:** nelle aree di sclerosi capillari obsolescenti, membrane basali collassate, depositi ialini sottoendoteliali, aumento matrice mesangiale, degenerazione dei podociti (fusione dei pedicelli diffusa e globale) che rappresenta la lesione primaria.

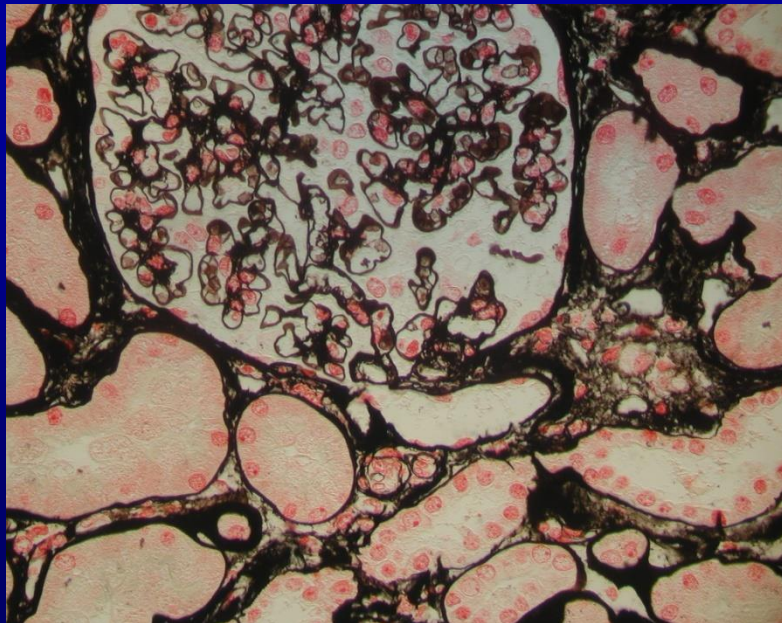
# GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA



## Esame Istologico (variante tip lesions)

**PAS 400x**

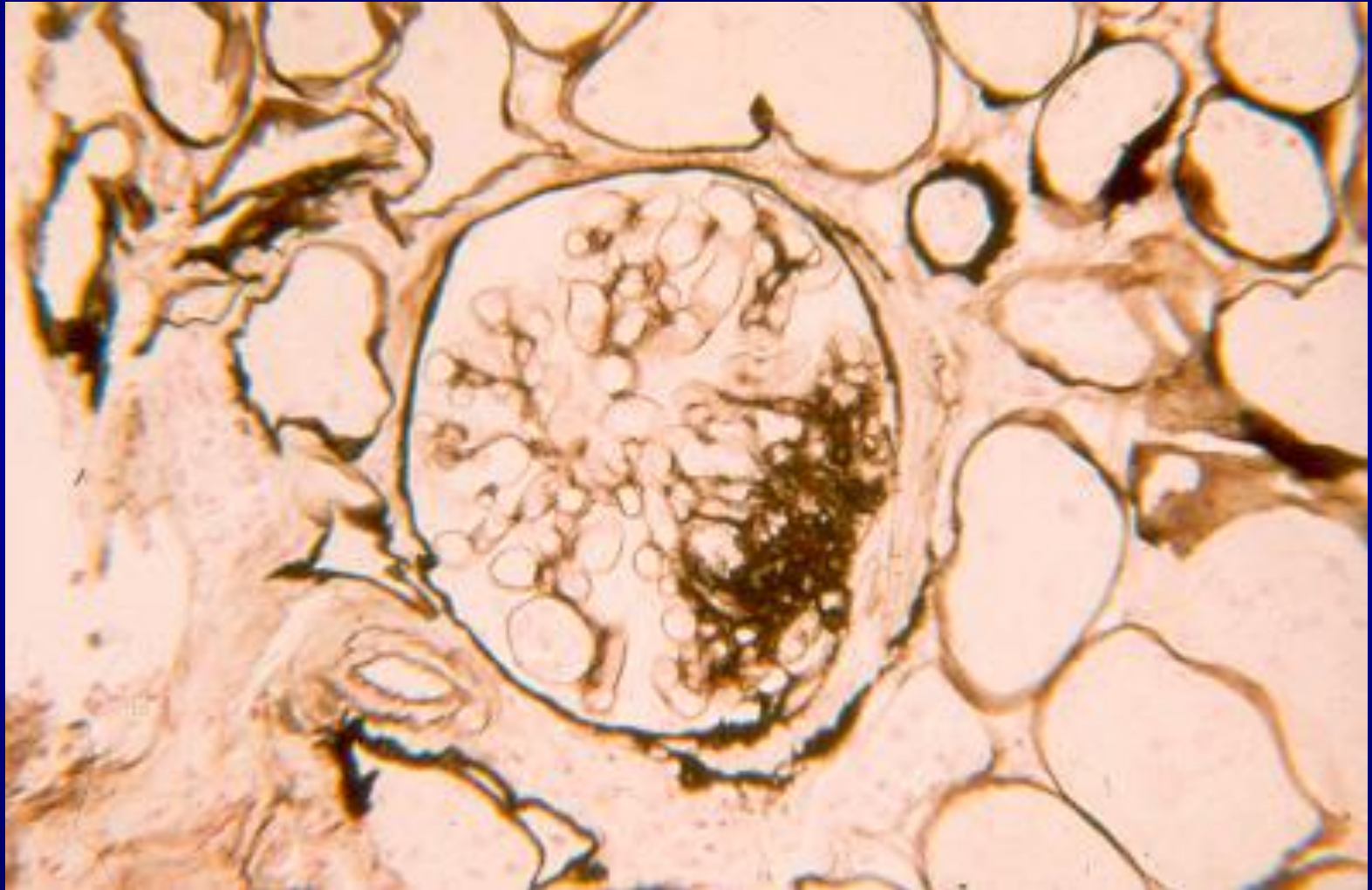
**Solidificazione del flocculo e  
adesione flocculo-capsulare  
in corrispondenza del "tip"**



**Argento-Metenamina 400x**  
**Solidificazione del flocculo e  
adesione flocculo-capsulare  
in corrispondenza del "tip"**



# GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA



# **GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA**

**Decorso clinico: insufficienza renale cronica (60%  
in uremia terminale o ESKD dopo 10-15 anni)**

**Remissione completa/parziale: adulti 35%  
bambini 40%**

# **GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA**

**Terapia: prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/die bambini (2-4 m)**

**1 mg/Kg/die adulti (2-4 m)**

**se risposta prolungare per 6-8 mesi**

**Se nessuna risposta o cortico-resistenza:**

**ciclofosfamide (2 mg/Kg/die x 2-3 m)**

**Se nessuna risposta:**

**ciclosporina A (3-5 mg/Kg/die x 6 m)**

**Farmaci alternativi: micofenolato mofetil (1-2 g/die)**

**tacrolimus (2-4 mg/die)**

**ACE-inibitori/sartanici**

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA**

## **Definizione**

**Malattia glomerulare caratterizzata da sindrome nefrosica e deposizione di materiale elettrondenso localizzato sul versante epiteliale della membrana basale che causa un ispessimento della parete dei capillari ed estroflessioni (“spikes”) della membrana che si insinuano fra i depositi**

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA**

## **Epidemiologia**

**Età adulta: incidenza 12-17 casi/pmp; Registro Italiano Biopsie Renali: 20-40% delle sindromi nefrosiche e 21% delle glomerulonefriti primitive**

## **Eziopatogenesi**

**Modello sperimentale della nefrite di Heymann:**

**Forma attiva: somministrazione Ag dell'orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali (gp330-megalina) e formazione di Ab e Ic**

**Forma passiva: somministrazione di Ab anti-gp330 che formano Ic in situ con l'Ag presente anche sui podociti**

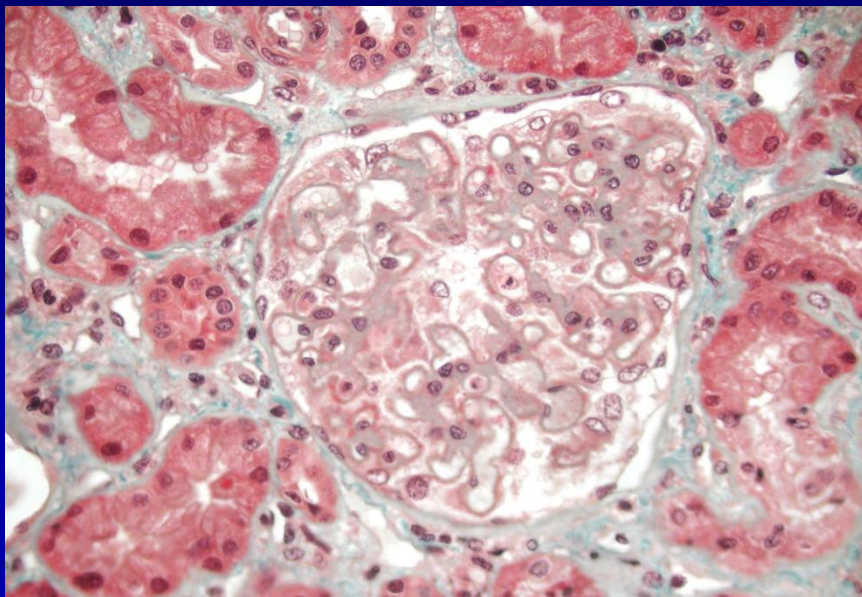
- Nell'uomo la megalina è assente, ma è stata individuata nel 70% dei casi e prevalentemente primitive un anticorpo contro il recettore della fosfolipasi A2 con formazione di Ic in situ e attivazione del C**
- Forme secondarie: infezioni (epatiti, malaria, HIV), malattie metaboliche (tiroiditi), malattie autoimmuni (LES), neoplasie (carcinomi, linfomi), farmaci (Sali d'oro, FANS), GN de novo nel trapianto (rene, midollo)**

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA**

## **ESAME ISTOLOGICO**

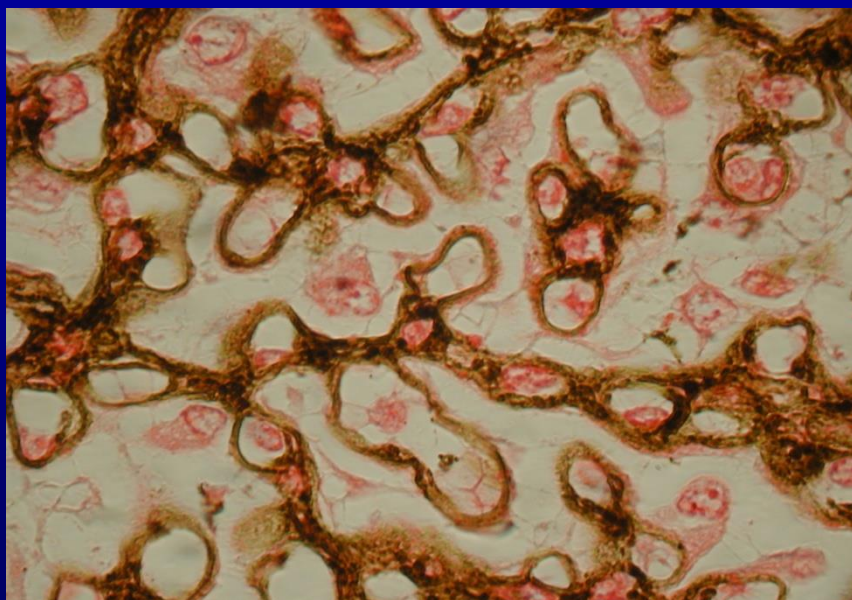
- **Microscopia ottica:** architettura glomerulare conservata con anse capillari pervie e normali cellularità e matrice mesangiale; lieve rigidità e ispessimento della parete capillare.
- **Immunofluorescenza:** presenza di fini depositi di IgG e C3 lungo il versante sottoepiteliale della membrana basale.
- **Microscopia elettronica:** piccoli depositi elettrondensi subepiteliali con lieve ispessimento della membrana basale glomerulare.

# GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA



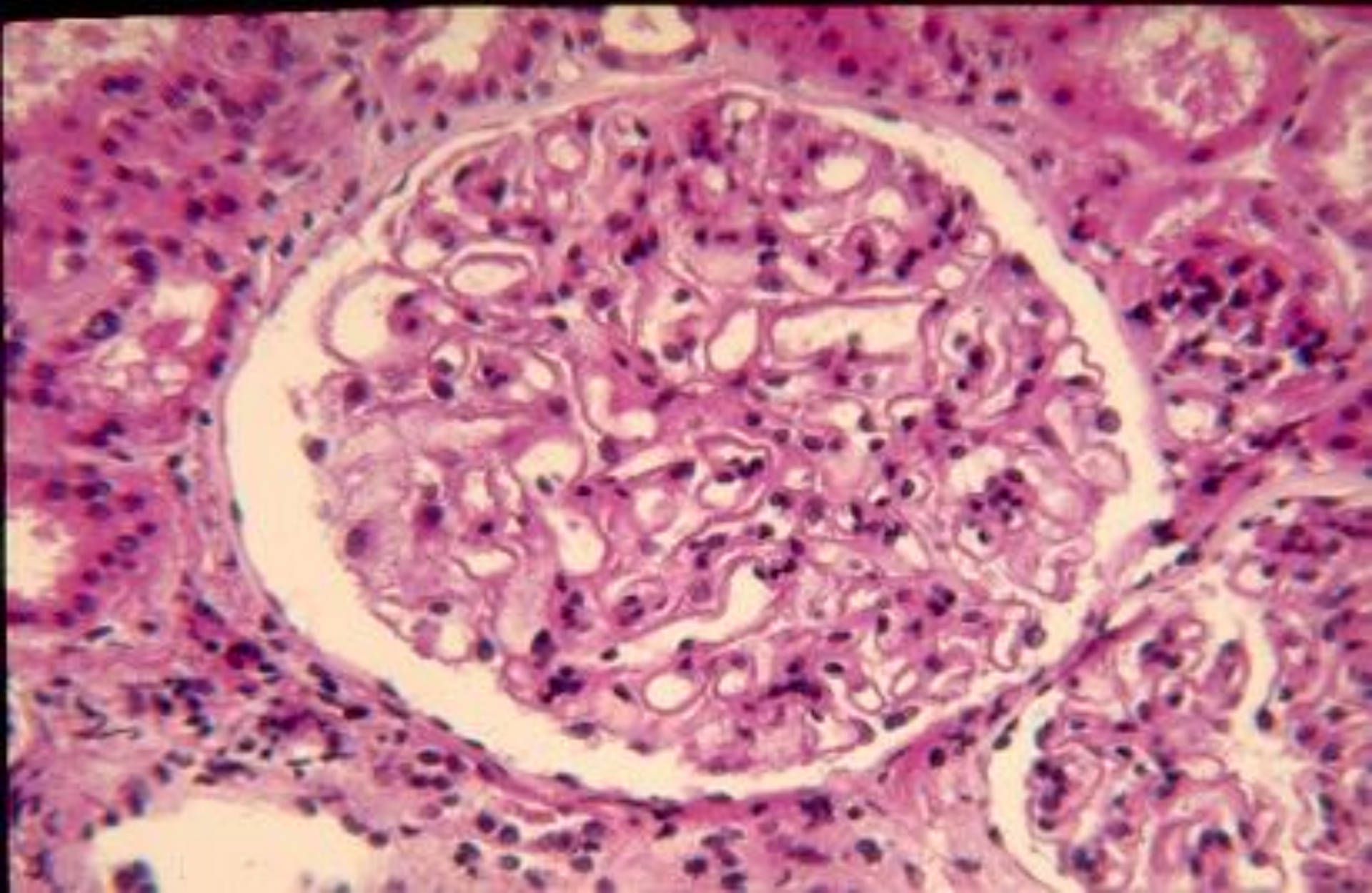
## Esame Istologico

Tricromica 400x  
Ispessimento  
membrane basali  
glomerulari, depositi  
proteinacei, in rosso,  
sottoepiteliali



Argento-Metenamina  
1000x  
Ispessimento delle  
membrane basali,  
depositi eosinofili  
sottoepiteliali,  
frequenti spikes

# GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA





# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA**

## **Decorso clinico**

**Remissione spontanea**

**Remissione parziale**

**Stazionaria**

**Progressione verso l'insufficienza  
renale cronica terminale (end stage  
kidney disease o ESKD) nel 30-40 %  
dei casi dopo 10-15 anni**

# GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

## Terapia

<b>Prednisone da solo:</b>	<b>0,5-1,0 mg/Kg/die (2-6 mesi)</b>
<b>Schema di Ponticelli:</b>	<b>Boli di Metilprednisolone 1.0 g/die/endovena per 3 giorni seguiti da Prednisone orale 0,5 mg per 27 giorni a mesi alterni per 6 mesi con Clorambucil 0,2 mg/Kg/die</b>
<b>Ciclo di Ponticelli modificato:</b>	<b>Ciclofosfamide 2,0 mg/Kg/die al posto del Clorambucil</b>

### **In caso di recidiva o non risposta**

<b>Ciclosporina A:</b>	<b>3-4 mg/Kg/die per 6 mesi</b>
<b>Micofenolato mofetile:</b>	<b>1-2 g/die per 6 mesi</b>
<b>Tacrolimus:</b>	<b>2-4 mg/die</b>
<b>Ab anti-CD20 (Rituximab):</b>	<b>2-4 somministrazioni 375 mg/m<sup>2</sup></b>

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**

## **Definizione**

**Malattia glomerulare caratterizzata da sindrome nefrosica e proliferazione mesangiale associata ad aumento di spessore delle pareti capillari, aumento di volume dei glomeruli e accentuazione della lobatura della matassa glomerulare.**

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**

## **Epidemiologia**

**Incidenza ridotta nelle ultime decadi; Registro Italiano Biopsie Renali:  
6-7% delle glomerulonefriti primitive**

## **Eziopatogenesi**

**Tre gruppi di malattie (idiopatiche e secondarie):**

**da I<sub>c</sub> circolanti o in situ a livello sottoendoteliale  
microangiopatie trombotiche  
paraproteinemie**

**Forme idiopatiche (Tipo I, III): Ag ambientali o autologhi con  
formazione di I<sub>c</sub> e attivazione del sistema del C (complesso C5b-9)**

**Forme idiopatiche (Tipo II): forma autoimmune causata da un  
autoanticorpo IgG (fattore nefritico) diretto contro la C3-convertasi  
(C3bBb); la rende stabile e attiva continuamente il Complemento**

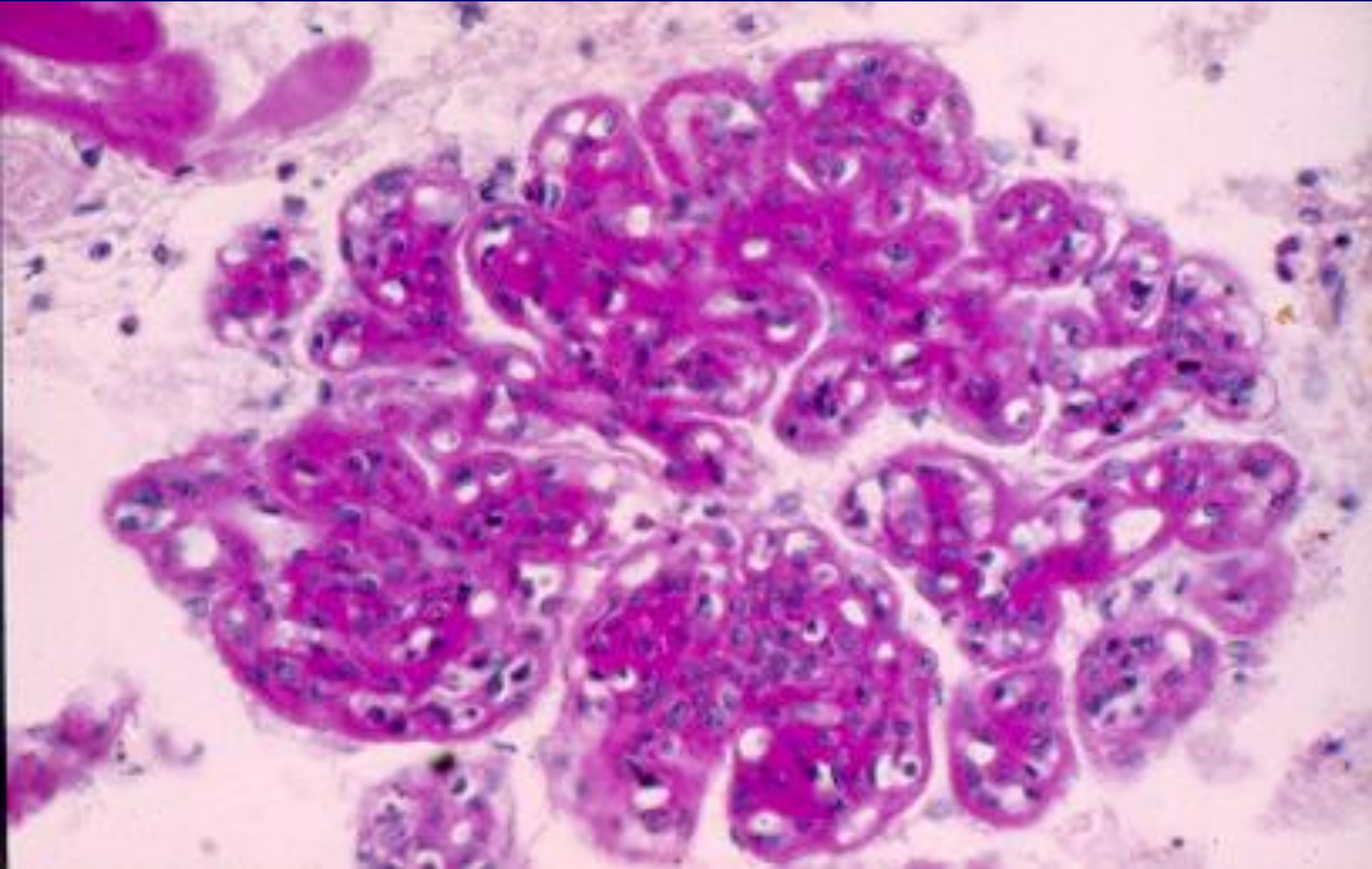
**Forme secondarie: infezioni croniche, malattie autoimmuni,  
microangiopatie trombotiche (SEU, PTT), crioglobulinemia,  
glomerulonefrite immunotattoide e fibrillare, etc.**

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**

## **ESAME ISTOLOGICO**

- **Microscopia ottica:** nella tipo I aumento di volume dei glomeruli e accentuato disegno lobulare per proliferazione delle cellule mesangiali e produzione di matrice mesangiale (variante lobulare) e infiltrazione di polimorfonucleati e monociti (variante proliferativo-essudativa). Ispessimento delle pareti capillari e doppi contorni per produzione di materiale simil-membrana basale. Nella tipo II si osservano depositi densi nel contesto delle membrane basali e nel mesangio. Nella tipo III si osservano depositi subepiteliali e intramembranosi.
- **Immunofluorescenza:** presenza di grossolani depositi sottoendoteliali di IgG, talvolta IgM e raramente di IgA, C3, C1q, C4. Nella tipo II e tipo III vi sono soltanto depositi di C3.
- **Microscopia elettronica:** presenza di cellule mesangiali che migrano nello spazio sottoendoteliale e causano una duplicazione della membrana basale e i doppi contorni. I depositi sono situati in sede sottoendoteliale nella tipo I, nel contesto della membrana basale nella tipo II e in sede sottoepiteliale nella tipo III.

# GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA



# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**

**Decorso clinico: lento e progressivo verso l'insufficienza renale cronica terminale (60% in ESKD dopo 10 anni)**

**Remissione completa/parziale: 5-8 % dei bambini con forma tipo I**

**Prognosi più sfavorevole nella tipo II**

**Recidiva elevata nel rene trapiantato**

# **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**

**Terapia: prednisone 40 mg/m<sup>2</sup>/die bambini (2-4 m)  
1,0 mg/Kg/die adulti (2-4 m)  
se risposta prolungare per 6-8 mesi**

**Se nessuna risposta:  
ciclofosfamide (2 mg/Kg/die x 6 mesi)**

**Se nessuna risposta:  
ACE-inibitori/sartanici**

**Farmaci alternativi:  
Anticoagulanti  
Antiaggreganti piastrinici**

**I risultati sono molto scarsi !!!**