



Corso di Nefrologia

Corso di laurea

Triennale

INFERMIERISTICA

Prof. Carlo Manno

SINDROME NEFROSICA

SINDROME NEFROSICA

Sindrome clinica caratterizzata da:

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

SINDROME NEFROSICA

SINTOMATOLOGIA

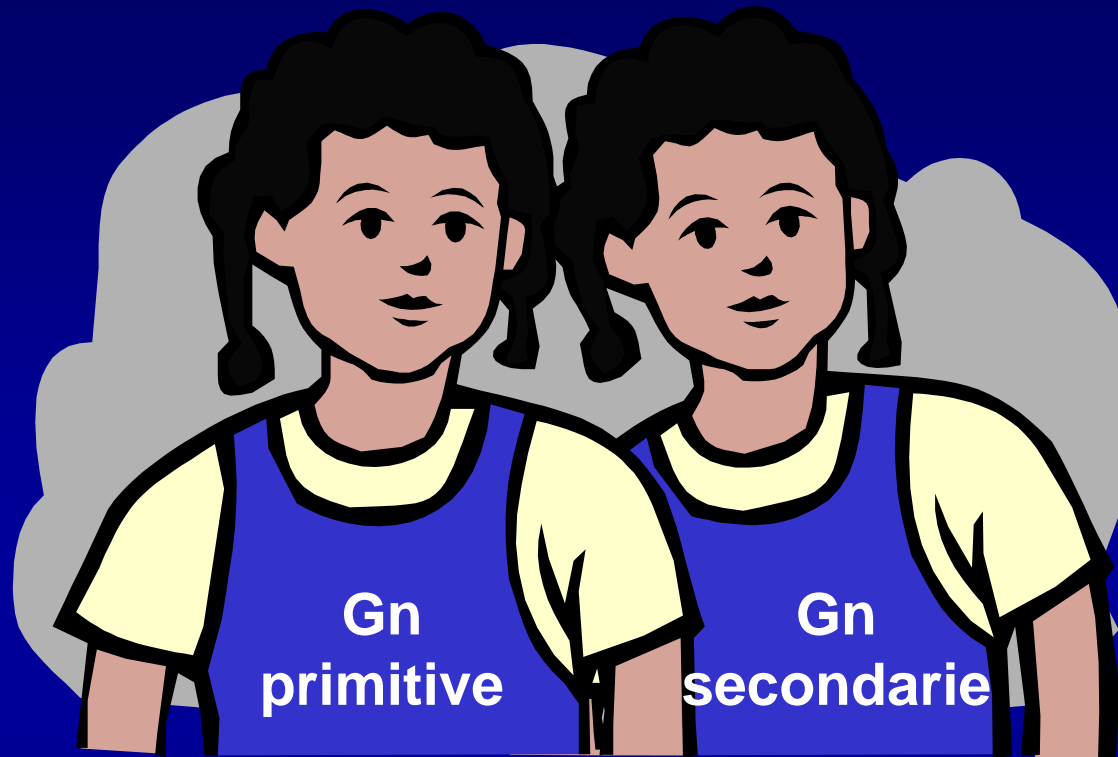
- Edema -

- 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 condizione può essere esteso al corpo o associarsi a versamento ascitico, pleurico o pericardico



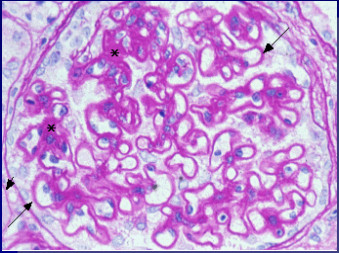
GN PRIMITIVE CON PREVALENTE SINDROME NEFROSICA

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



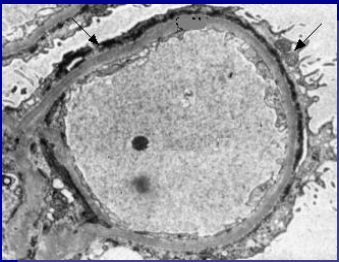
▶ Lesioni istologiche molto simili a quelle delle glomerulonefriti primitive sono riscontrabili anche in pazienti con glomerulonefrite secondaria.

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



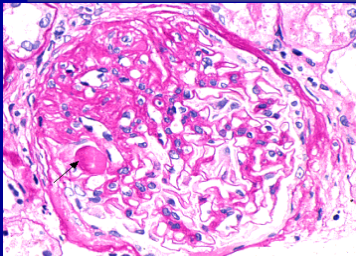
GN MEMBRANOSA SECONDARIA

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



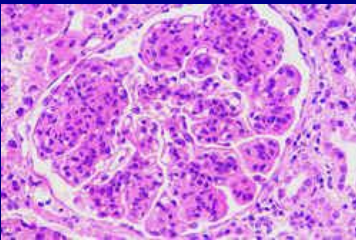
GN LESIONI MINIME SECONDARIA

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**

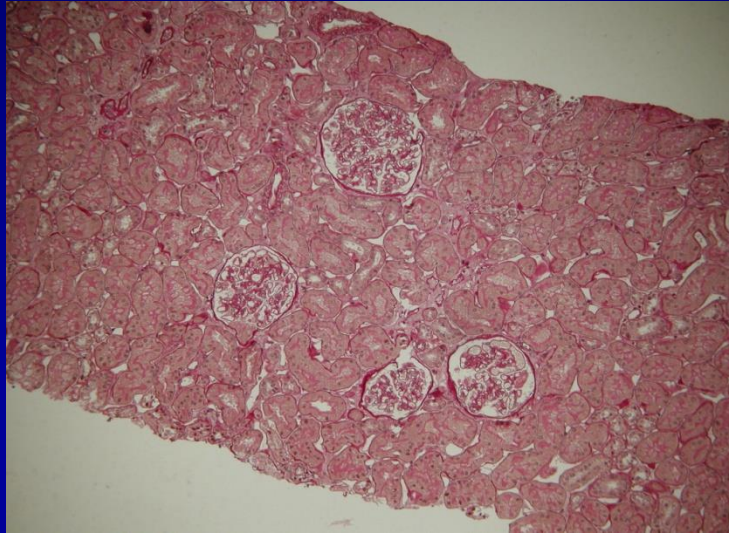


GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME

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.

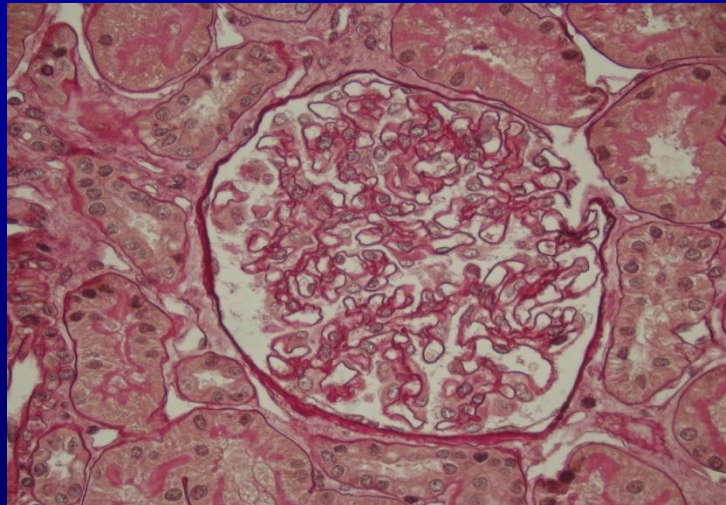
GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME



Esame Istologico

PAS 200x

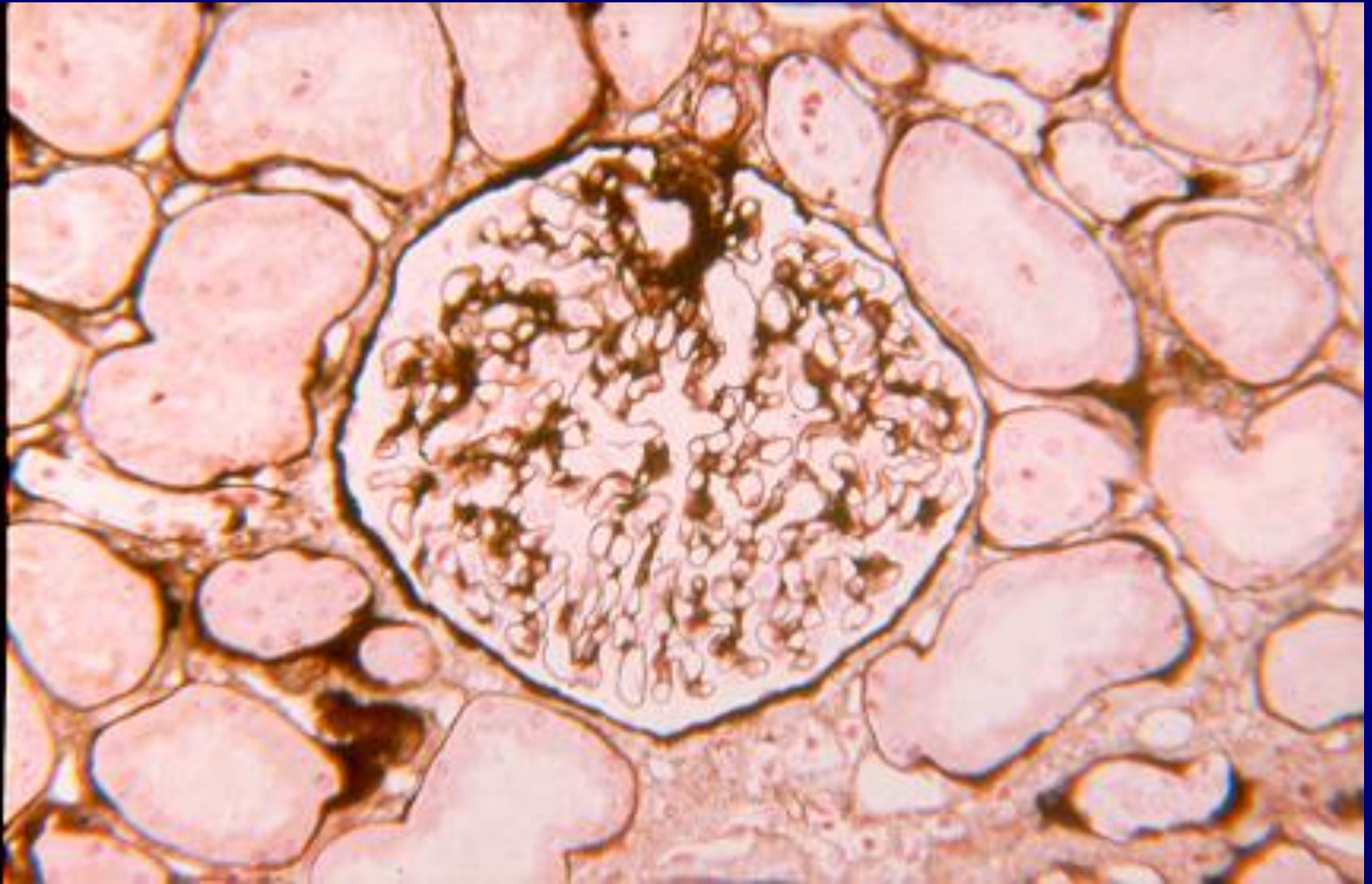
**Glomeruli e tubulo-
interstizio nei limiti della
norma**

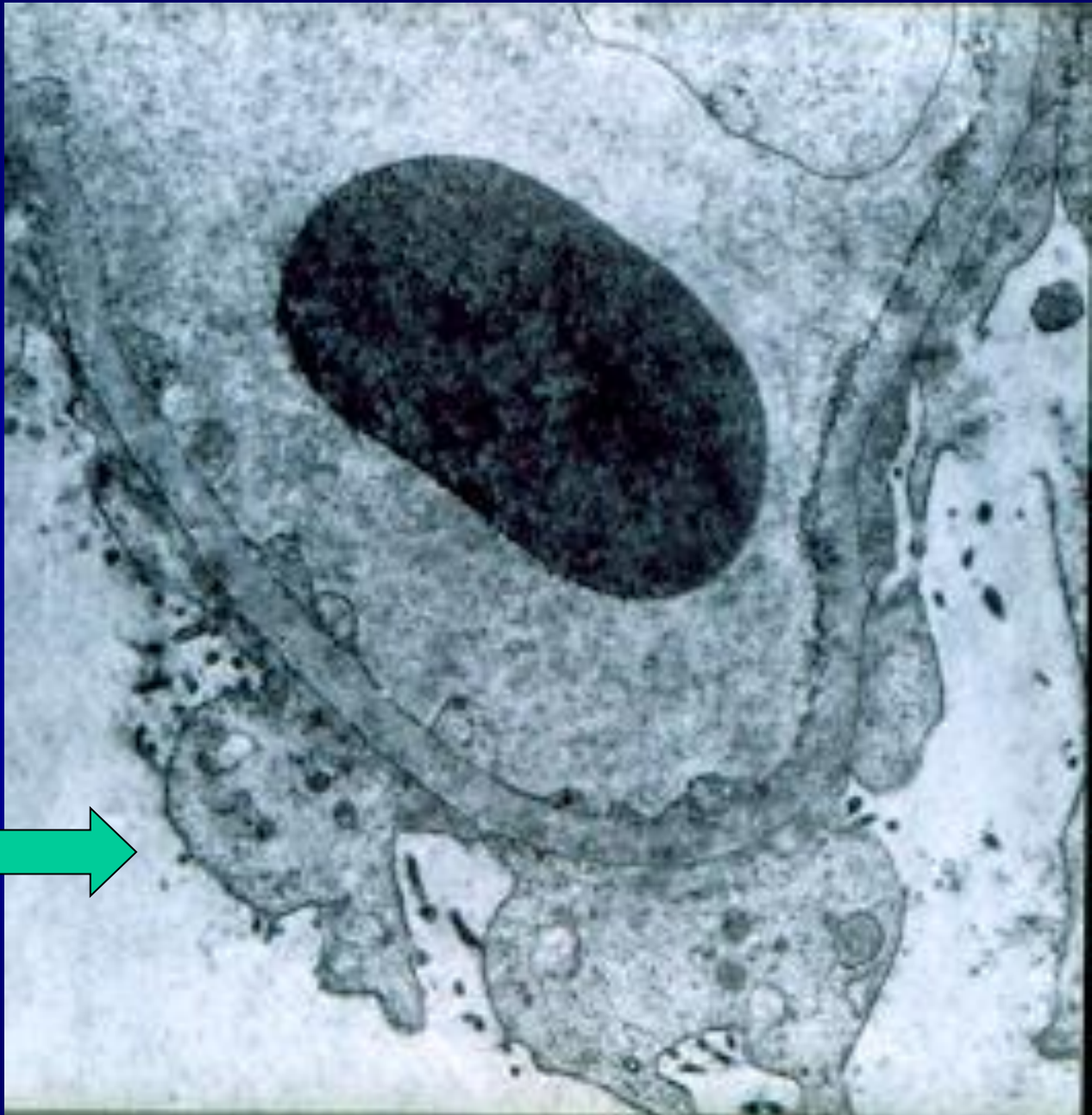


PAS 400x

**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/m²/die per 4 settimane
Prednisone 40 mg m²/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/m²/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

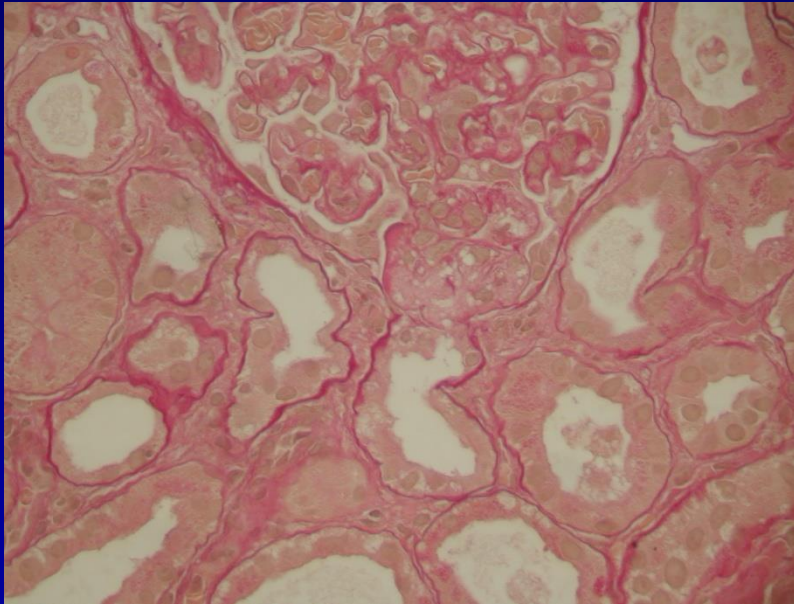
- forma idiopatica (collapsing, tip lesion, cellulare, perilare, non specificata)**
- forma genetica (mutazione di geni NPHS1, NPHS2 codificante la podocina, ACTN4, TRCP6 per il citoscheletro e per il diaframma sottile)**
- forma reattiva a riduzione massa renale, obesità, tossici (eroina) o infettivi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

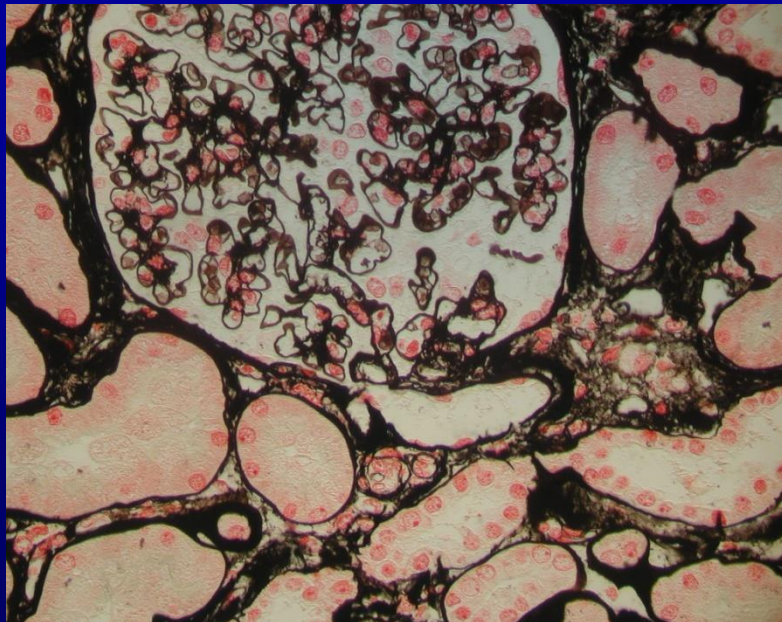
GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA



Esame Istologico (variante tip lesions)

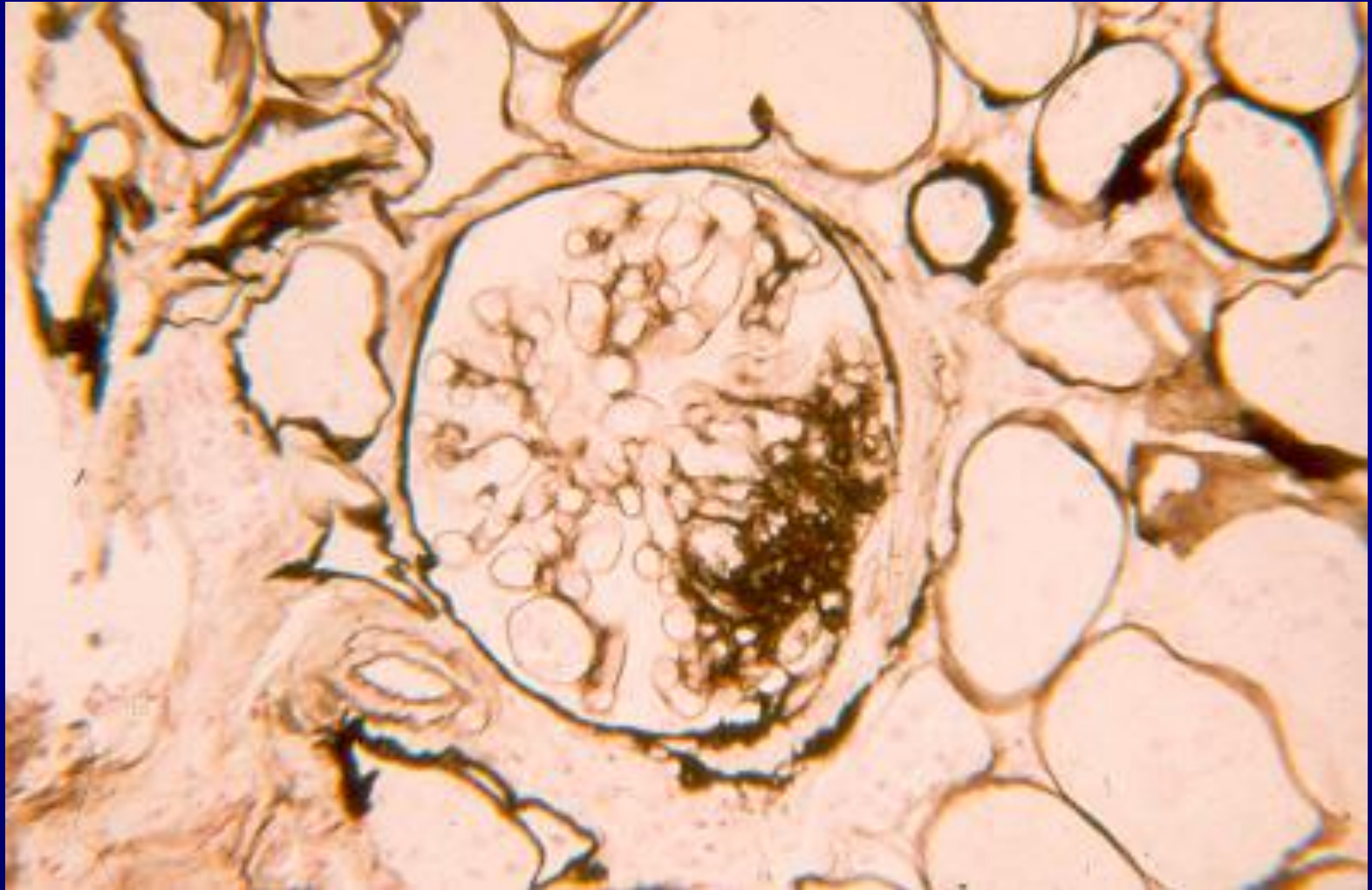
PAS 400x

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/m²/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

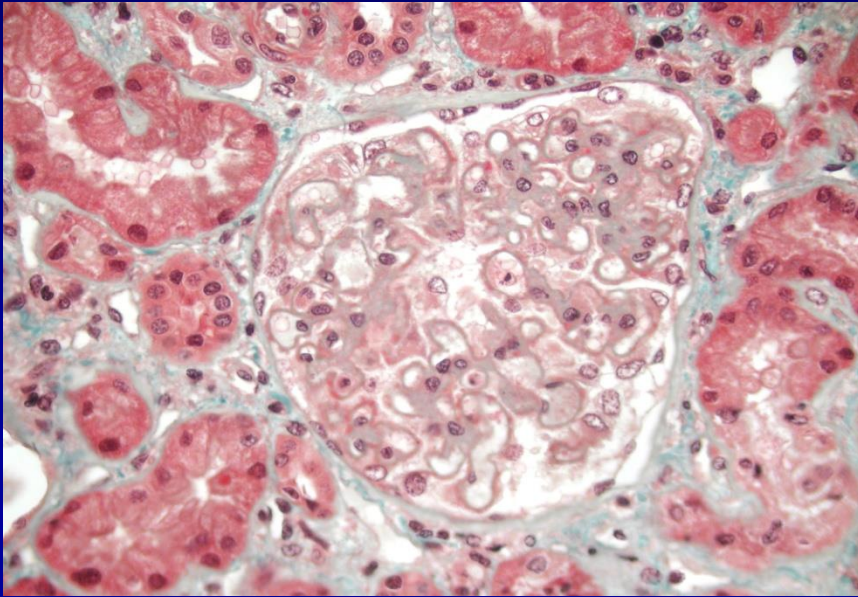
- Nell'uomo la megalina è assente, ma è stata individuata in alcune forme primitive una endopeptidasi neutra sui podociti: formazione di Ab, Ic in situ, attivazione del C e danno podocitario**
- Forme secondarie: infezioni (epatiti, malaria, HIV), malattie metaboliche (tiroiditi), malattie autoimmuni (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.

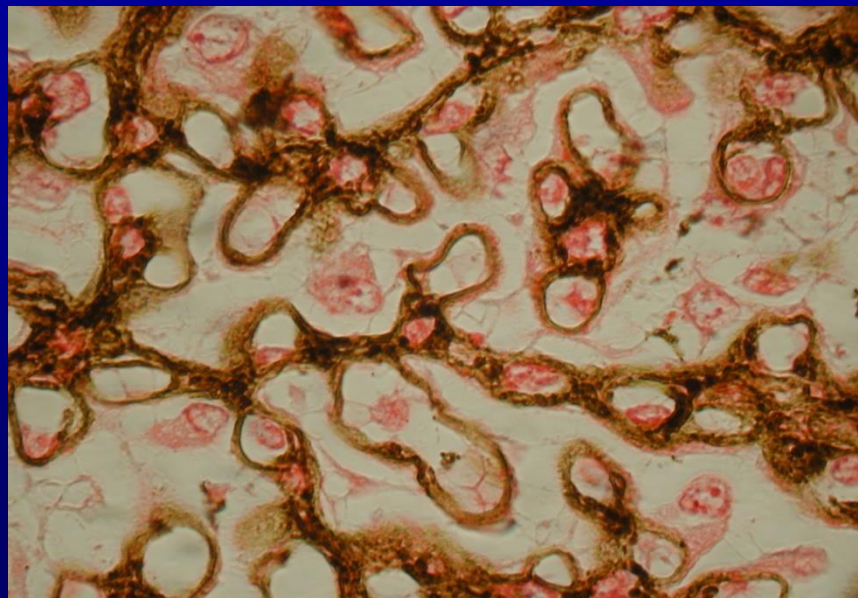
GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA



Esame Istologico

Tricromica 400x

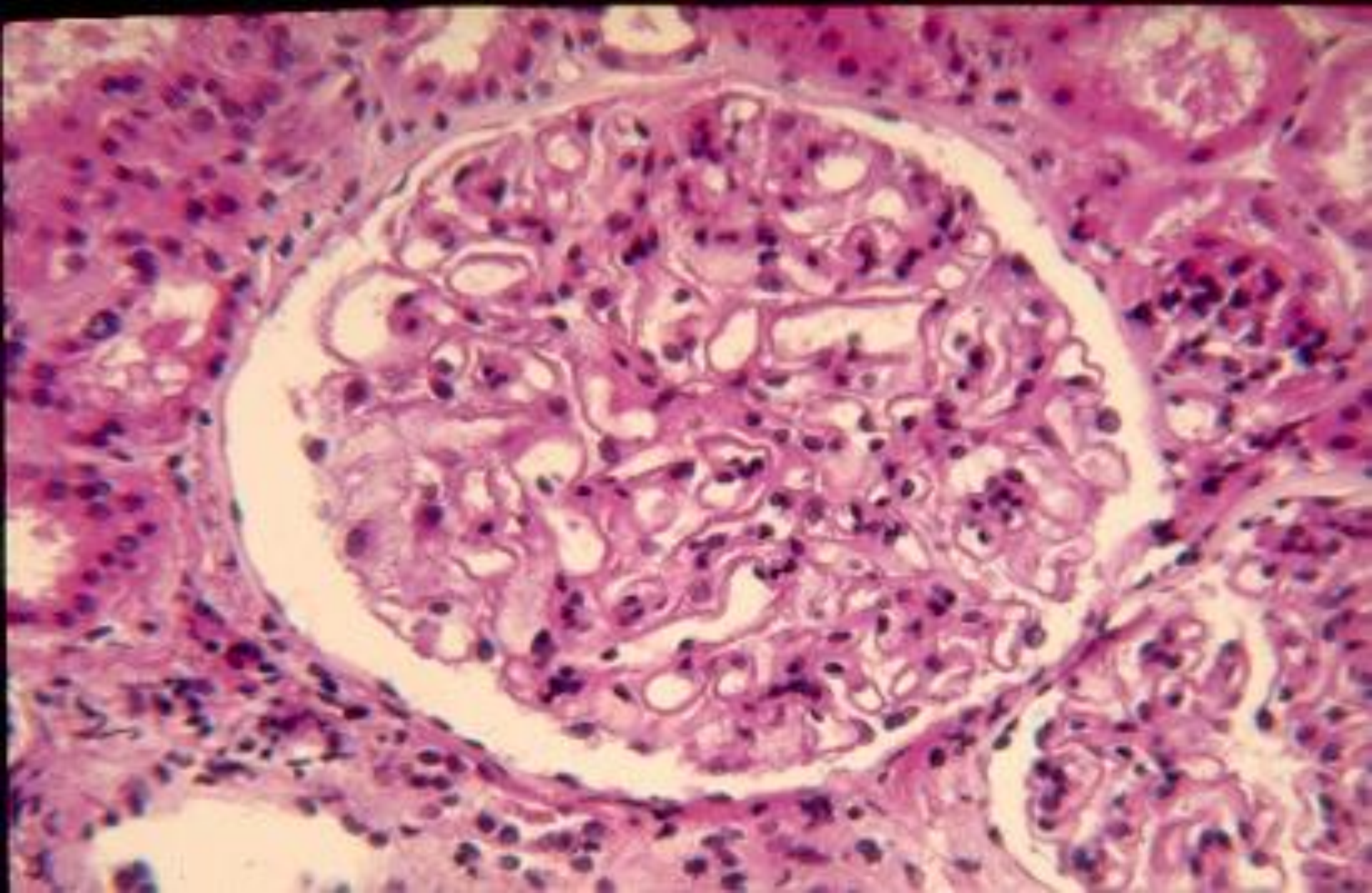
Ispessimento
membrane basali
glomerulari, depositi
proteinacei, in rosso,
sottoepiteliali



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

Prednisone da solo:	0,5-1,0 mg/Kg/die (2-6 mesi)
Schema di Ponticelli:	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
Ciclo di Ponticelli modificato:	Ciclofosfamide 2,0 mg/Kg/die al posto del Clorambucil

In caso di recidiva o non risposta

Ciclosporina A:	3-4 mg/Kg/die per 6 mesi
Micofenolato mofetile:	1-2 g/die per 6 mesi
Tacrolimus:	2-4 mg/die
Ab anti-CD20 (Rituximab):	2-4 somministrazioni 375 mg/m²

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_c circolanti o in situ a livello sottoendoteliale
microangiopatie trombotiche
paraproteinemie**

**Forme idiopatiche (Tipo I, III): Ag ambientali o autologhi con
formazione di I_c 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**

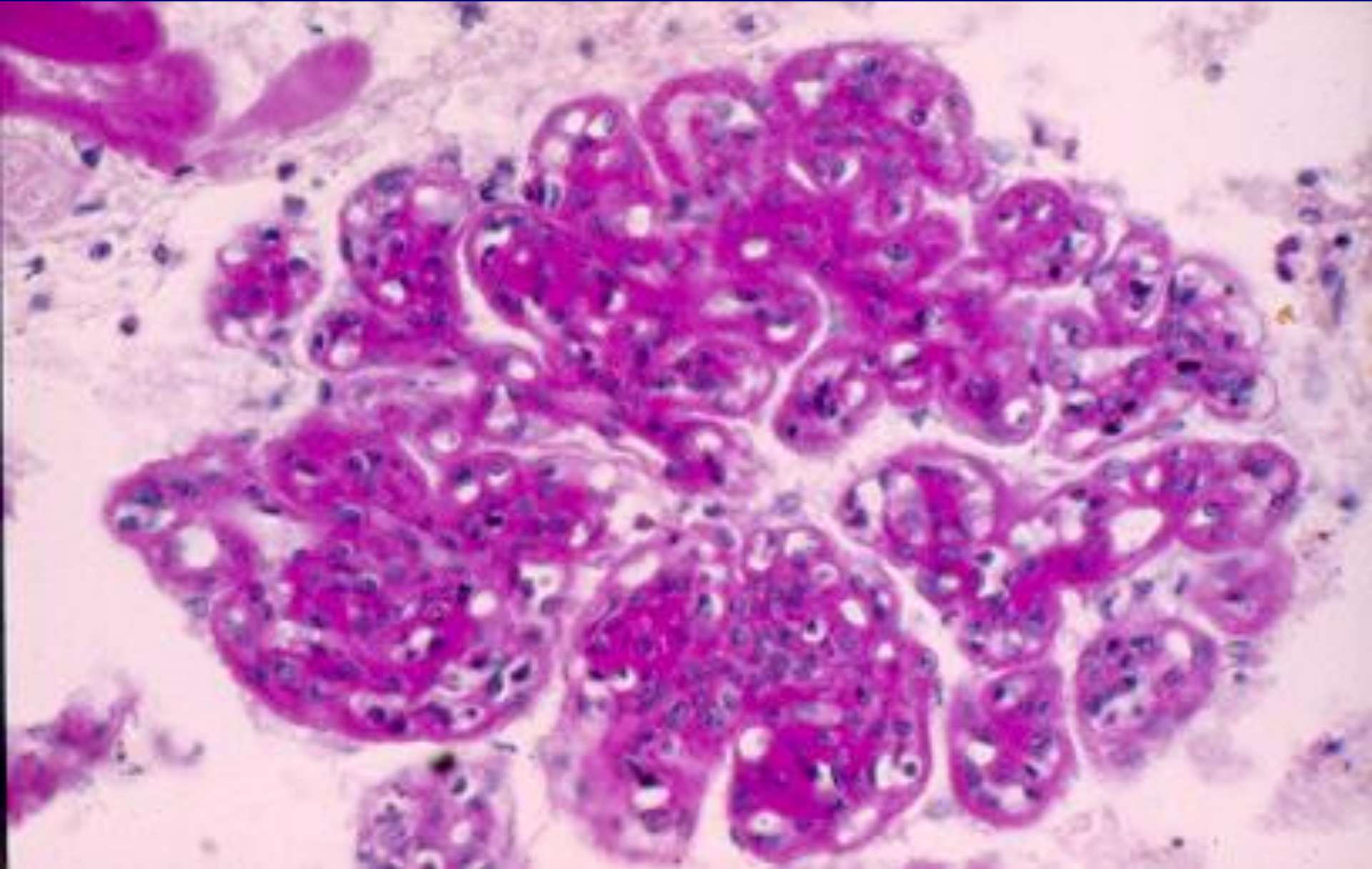
**Forme secondarie: infezioni croniche, malattie autoimmuni,
microangiopatie trombotiche (SEU, PTT), crioglobulinemia,
glomerulonefrite immunotattoide e fibrillare, etc.**

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/m²/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 !!!