

DECRETO N°	1.074
------------	-------

Del 12.2.2013

Identificativo Atto n. 61

DIREZIONE GENERALE SANITA'

Oggetto

RETE NEFROLOGICA LOMBARDA – APPROVAZIONE DEI DOCUMENTI ELABORATI DAL GRUPPO DI APPROFONDIMENTO TECNICO (GAT) "NETWORK PREVENZIONE DIAGNOSI E CURA DELLE PATOLOGIE NEFROLOGICHE"





IL DIRIGENTE DELLA STRUTTURA PROGETTAZIONE E SVILUPPO PIANI

PREMESSO che:

- la malattia renale cronica è riconosciuta da tutte le organizzazioni sanitarie come un problema di salute emergente conseguente all'allungamento delle aspettative di vita e al miglioramento delle cure per le malattie cronico-degenerative;
- ogni anno, in Italia, oltre 6000 nefropatici intraprendono un trattamento dialitico, al quale saranno assoggettati in permanenza per sopravvivere, e di questi soltanto 1000 ricevono un trapianto renale;
- i dati del registro lombardo di dialisi e trapianto confermano, di anno in anno, un costante incremento del pool degli uremici (+3.8% su base annua) con oltre 7000 pazienti in trattamento dialitico nel 2011;
- l'età media di ingresso di nuovi pazienti in dialisi è di 67 anni, il 50% di questi nuovi ingressi presenta un'età superiore a 70 anni, mentre i pazienti con età inferiore a 45 anni sono soltanto l'8%;
- in Lombardia la prevalenza dei pazienti trattati mediante dialisi risulta pari a 726 per milione di popolazione;
- le malattie renali, in quanto patologie in continuo aumento negli ultimi anni, nei pazienti in età avanzata mostrano una maggiore frequenza di comorbilità con conseguente elevato carico assistenziale;

DATO ATTO che le attività di diagnosi e di cura per patologie caratterizzate da elevata complessità possono giovarsi dell'organizzazione in rete delle strutture e dei servizi al fine di favorire la diffusione di conoscenze e di competenze tra i professionisti, consentire loro di indirizzarsi verso le opzioni terapeutiche più appropriate e facilitare l'accesso e la tracciabilità del paziente, permettendo al malato di orientarsi in modo più consapevole all'interno di percorsi assistenziali di tipo specialistico di elevata complessità;

RICHIAMATA

- la d.g.r. n. VIII/8501 del 26.11.2008 "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2009", che prevedeva, all'Allegato 4, nell'ambito delle reti di patologia, la realizzazione sperimentale della Rete Nefrologica Lombarda, allo scopo di realizzare un sistema di strutture sanitarie per i diversi livelli di assistenza, in grado di soddisfare le reali necessità di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie renali;
- la d.g.r. n. VIII/9741 del 30.6.2009 "Determinazioni in ordine alla realizzazione sperimentale della Rete Nefrologica Lombarda, in attuazione della d.g.r. n. 8501/2008" che ha avviato un percorso sperimentale coinvolgendo un gruppo di Aziende Ospedaliere al fine di realizzare progressivamente in tutte le strutture sanitarie lombarde, un sistema finalizzato alla corretta presa in carico del paziente nefropatico, attraverso percorsi sanitari appropriati garanzia della continuità delle cure e della migliore accessibilità da parte dei cittadini, aggiornamento e crescita professionale tra centri di riferimento e strutture del territorio;

VISTO il Piano Socio Sanitario Regionale 2010 – 2014 approvato dal Consiglio Regionale con d.c.r. n IX/088 del 17.11. 2010, che al capitolo "Programmazione sanitaria e socio sanitaria, reti di patologia e piani di sviluppo" sottolinea che le reti di patologia sono state istituite al fine di consentire ai professioni si



della sanità sinergie e condivisione collegiale dei protocolli di procedura sulla base delle best practice e conferma che esse rappresentano il modello di integrazione dell'offerta in grado di coniugare esigenze di specializzazione delle strutture sanitarie e socio sanitarie, diffusione sul territorio di centri di eccellenza e di tecnologie di elevato standard, sostenibilità economica, fabbisogni della collettività e dei professionisti che operano in ambito sanitario e socio sanitario;

DATO ATTO che con nota del Direttore Generale della Direzione Generale Sanità in data 25.09.2009, prot. n. H1.2009.0034053, è stato costituito un Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT) denominato "Network prevenzione diagnosi e cura delle patologie nefrologiche" composto da clinici specialisti nel settore specifico e rappresentanti della Direzione Generale Sanità, per garantire un valido supporto tecnico scientifico nella fase di sperimentazione e implementazione della Rete Nefrologica Lombarda;

DATO ATTO che il GAT ha l'obiettivo principale di elaborare protocolli condivisi di gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali con lo scopo di consentire una più rapida individuazione e una più efficacie presa in carico del paziente nefropatico, facilitando una sempre maggiore appropriatezza della cura;

VISTI i documenti tecnici elaborati dal GAT "Network prevenzione diagnosi e cura delle patologie nefrologiche": "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della malattia renale cronica (MRC)";

- "Principi diagnostici e terapeutici per le principali forme di glomerulonefriti primitive";
- "Accessi per dialisi";
- "Il trapianto renale";

CONSIDERATO che i documenti di cui trattasi, contengono raccomandazioni e orientamenti utili che li connotano quali strumenti a supporto della definizione di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali, nonché linee guida per la promozione di percorsi organizzativi finalizzati all'implementazione di una rete di professionisti tra le diverse strutture sanitarie, funzionali alla corretta presa in carico globale del paziente nefropatico in una prospettiva di appropriatezza, continuità assistenziale e integrazione tra la medicina territoriale e quella specialistica;

RITENUTO di approvare i seguenti documenti tecnici, allegati parti integranti del presente provvedimento:

- "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della malattia renale cronica (MRC)"- Allegato 1);
- "Principi diagnostici e terapeutici per le principali forme di glomerulonefriti primitive"- Allegato 2);
- "Accessi per dialisi"- Allegato 3);
- "Il trapianto renale-, Allegato 4);

VISTE:

- la l.r. 20/2008 "Testo Unico delle Leggi Regionali in materia di Organizzazione e Personale" nonché i provvedimenti organizzativi della IX legislatura;
- la l.r. 33/2009 "Testo Unico delle leggi regionali in materia di sanità" e s.m.i;





DECRETA

- 1) Di approvare i seguenti documenti tecnici allegati parti integranti del presente provvedimento elaborati dal Gruppo di Approfondimento Tecnico "Network prevenzione diagnosi e cura delle patologie nefrologiche":
 - "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della malattia renale cronica (MRC)" Allegato 1)
 - "Principi diagnostici e terapeutici per le principali forme di glomerulonefriti primitive" Allegato 2);
 - "Accessi per dialisi"- Allegato 3);
 - "Il trapianto renale" Allegato 4).
- 2) Di specificare che i documenti di cui al punto 1), contengono raccomandazioni e orientamenti utili che li connotano quali strumenti a supporto della definizione di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali, nonché linee guida per la promozione di percorsi organizzativi finalizzati all'implementazione di una rete di professionisti tra le diverse strutture sanitarie, funzionali alla corretta presa in carico globale del paziente nefropatico in una prospettiva di appropriatezza, continuità assistenziale e integrazione tra la medicina territoriale e quella specialistica.

Il Dirigente
Struttura Progettazione e sviluppo piani
Maurizio Bersani



ALLEGATO 1)

Gruppo di Approfondimento Tecnico (G.A.T.) "Network prevenzione, diagnosi e cura delle patologie nefrologiche"

Membri del GAT

- Prof. Giovanni Cancarini U.O. Nefrologia AO Spedali Civili Brescia
- Dr. Ferruccio Conte U.O. Nefrologia e Dialisi AO Melegnano
- Dr. Carlo Guastoni U.O. Nefrologia e Dialisi AO Legnano
- Dr. Aurelio Limido U.O. Nefrologia e Dialisi AO Fatebenefratelli e Oftalmico Milano
- Dr. Francesco Locatelli U.O. Nefrologia e Dialisi AO Lecco
- Dr. Ugo Teatini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Garbagnate
- Dr. Fabio Malberti U.O. Nefrologia e Dialisi AO Cremona
- Dr. Arrigo Schieppati U.O. Nefrologia e Dialisi AO Riuniti di Bergamo
- Dr. Salvatore Badalamenti Istituto Clinico Humanitas, Rozzano
- Dr. Renzo Tarchini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Mantova
- Dr. Piergiorgio Messa Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
- Prof. Antonio Dal Canton U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione IRCCS San Matteo Pavia
- Dr. Luciano Pedrini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Seriate

Coordinamento Regionale

Dr. Maurizio Bersani

Coordinamento Scientifico

Prof. Giovanni Cancarini

Segreteria Tecnica

Dr.ssa Laura Vacchini

MALATTIA RENALE CRONICA NEGLI ADULTI Percorso Diagnostico Toronoutico Assistantial (DDT)

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della malattia renale cronica (MRC)

Partecipanti al sottogruppo tematico:

- Francesco Locatelli, Nefrologia, Ospedale A. Manzoni Lecco (Coordinatore)
- Giovanni Cancarini, Nefrologia, Spedali Civili e Università Brescia
- Alessandro Filippi, Medico di Medicina Generale Bergamo
- Carlo Guastoni, Nefrologia, Ospedali di Legnano
- Fulvio Lonati, responsabile ASL, Settore Cure Primarie Brescia
- Valerio Marsala, Medico di Medicina Generale Milano
- Erminio Tabaglio, Medico di Medicina Generale Brescia
- Ugo Teatini, Nefrologia, Ospedale di Garbagnate



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della Malattia Renale Cronica (MRC) è stato elaborato con l'obiettivo di mettere a disposizione dei diversi attori coinvolti uno strumento condiviso organizzativo, clinico e assistenziale, aggiornato rispetto alle evidenze scientifiche.

Il PDTA rappresenta la premessa per creare una rete gestionale integrata per la cura di tale rilevante patologia e per garantire continuità diagnostico-terapeutico-assistenziale ai malati che ne sono affetti. È quindi finalizzato ad individuare modalità operative che consentano l'integrazione tra assistenza primaria e strutture specialistiche, al fine di garantire la continuità assistenziale dell'assistito con MRC.

Obiettivo generale del PDTA è il miglioramento delle condizioni di salute e della qualità di vita degli assistiti affetti da MRC.

Il PDTA è rivolto a medici operanti della Regione Lombardia:

- Medici di Medicina Generale (MMG)
- Nefrologi operanti presso le Strutture Ospedaliere Accreditate,
- altri Specialisti operanti presso le Strutture Ospedaliere ed Ambulatoriali Accreditate.

La diffusione e l'attuazione dei contenuti del PDTA avviene a livello di ciascuna ASL e/o tra ASL contigue, anche mediante iniziative informativo-formative e l'attivazione di sistemi di monitoraggio locali in grado di restituire agli attori coinvolti ritorni informativi relativi ala ricaduta dell'attuazione del PDTA.

INTRODUZIONE

La MRC (Malattia Renale Cronica) sta diventando uno dei maggiori problemi di salute nel mondo occidentale. La sua prevalenza è in continuo aumento per due motivi principali:

- 1. Allungamento della vita media e/o dell'aspettativa di vita
- 2. Miglioramento della sopravvivenza dei soggetti affetti da malattie metaboliche (diabete) e/o cardiovascolari

La MRC si associa a numerose complicanze ed elevati costi sanitari e sociali

La stima della prevalenza della malattia a livello internazionale oscilla tra il 9%-11% della popolazione adulta; secondo queste stime quindi la popolazione interessata nella regione Lombardia si pone tra 800.000 e 1.000.000 persone. A livello nazionale non vi sono dati epidemiologici complessivi, ma solo alcuni studi su piccoli campioni di popolazione; si ritiene comunque che i valori in Italia siano molto prossimi a quelli riportati dalla letteratura internazionale. La National Kidney Foundation (NKF) ha proposto nel 2002 uno schema di classificazione della MRC (Chronic Kidney Disease = CKD) ormai universalmente accettato, basato sul Volume del Filtrato Glomerulare stimato (eVFG; detto anche Glomerular Filtration Rate, eGFR, secondo la dizione inglese) mediante formule invece che sulla misura della creatinina sierica (tab. 1).

Tabella I. Stadi della Malattia renale Cronica e della sua prevalenza negli adulti. VFG= Filtrato glomerulare ottenuto con la formula MDRD abbreviata (JAMA 2007;298:2038-47). Tabella modificata da: Am J Kidney Dis 2002;39:Suppl1:S1-S266.

Stadio	Descrizione	VFG stimato* (ml/min/1,73 mq Sup. Corp.	Prevalenza (%)
CKD I	Danno renale° con VFG normale o aumentato	>90	1,78
CKD II	Danno renale con modesta riduzione del VFG	60-89	3,22

Pagina 2 di 15 /V

CKD III a		45-59	-18
b	Danno renale con moderata riduzione del VFG	30-44	7,69
CKD IV	Danno renale con importante riduzione del VFG	15-29	0,35
CKD V	Insufficienza renale terminale o dialisi	<15	0,25

^{* =} calcolato con la formula MDRD4

La MRC indipendentemente dalle cause che l'hanno provocata tende inesorabilmente a progredire nel tempo verso lo stadio terminale della malattia. Inoltre la progressiva perdita della funzione renale comporta lo sviluppo di complicanze specifiche e l'aumentato rischio di malattie cardiovascolari, per cui la maggior parte dei pazienti con malattia renale cronica muore per eventi correlati a malattie cardiovascolari prima di raggiungere lo stadio terminale della MRC.

Si è sviluppata negli ultimi anni un certo grado di evidenza che dimostra come una diagnosi precoce ed un adeguato trattamento possono prevenire o rallentare gli outcome sfavorevoli della MRC. Le complicanze cardiovascolari associate con la MRC includono l'infarto miocardico, l'angina, lo scompenso cardiaco, lo stroke, la malattia vascolare periferica, le aritmie e la morte improvvisa (fig. 1). Il rischio per ciascuna di queste complicanze aumenta passando dagli stadi iniziali a quelli più avanzati di MRC. Le opportunità di prevenzione possono però essere vanificate a motivo di un'inerzia diagnostica o di un trattamento inadeguato. Una ragione può consistere nella mancanza di una conoscenza approfondita da parte degli operatori della malattia renale cronica e della sua classificazione in 5 stadi, oltre alla mancanza di applicazione uniforme di semplici test per la diagnosi e valutazione della malattia.

L'approccio alla gestione della MRC richiede: -diagnosi della malattia renale primitiva -attenzione alle condizioni morbose coesistenti -consapevolezza delle complicanze sistemiche

E' importante identificare tutte quelle cause potenzialmente reversibili che possono contribuire al peggioramento della funzione renale in pazienti con MRC; le più frequenti sono:

- ipotensione, ipovolemia reale, ipovolemia efficace (cirrosi e sindrome nefrosica)
- uropatia ostruttiva
- infezioni delle vie urinarie
- malattie reno-vascolari
- uso di FANS o di altri farmaci nefrotossici
- grave ipopotassiemia o ipercalcemia



[°] danno renale = alterazioni morfologiche macro o microscopiche o alterazione dell'esame delle urine o di altri esami funzionali renali.

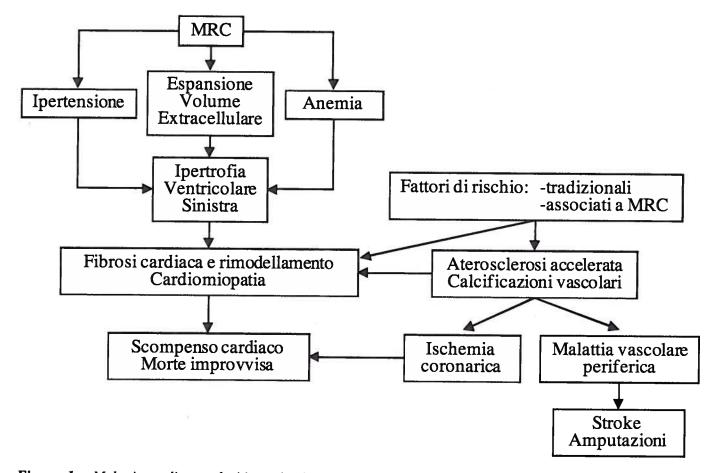


Figura. 1. Malattie cardiovascolari in pazienti con MRC. La patologia cardiovascolare in questi pazienti è caratterizzata da ipertrofia ventricolare sinistra per lo più risultato di Ipertensione arteriosa, espansione del volume extracellulare e anemia. L'ipertrofia ventricolare sinistra può essere accompagnata da rimodellamento del ventricolo sinistro e fibrosi; queste modificazioni, con o senza malattia coronarica, possono portare a scompenso cardiaco, infarto miocardico o morte improvvisa. (modificata da: N Engl J Med 2010; 362:56-65).

Il presente documento, al fine di facilitare la gestione integrata tra specialista e MMG, è articolato in sezioni mirate a specifiche fasi/problematiche e si articola in:

- 1) SOGGETTI DA VALUTARE PER LA PRESENZA DI MRC
- 2) PERCORSO DIAGNOSTICO A CURA DEL MMG PER PAZIENTI CON RISCONTRO DI UN PROBLEMA RENALE
- 3) FOLLOW-UP DI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA
- 4) SCHEDE DI APPROFONDIMENTO SU:

Diagnostica

- 1) Valutazione della funzione renale
- 2) Esame urine
- Tabella 1: interpretazione dell'esame urine standard
- Tabella 2: quantificare e caratterizzare la proteinuria
- Tabella 3: valutazione dell'albuminuria
- Tabella 4: interpretare le "urine rosse" in base all'esame urine.
- 3) Ecografia renale: quando chiederla? Fattori di progressione delle nefropatie



- 4) Ipertensione arteriosa (aspetti rilevanti per il paziente con danno renale)
- 5) Diabete mellito (aspetti rilevanti nel paziente con danno renale)
- 6) Altri fattori di progressione: Proteinuria

Obesità

Fumo

Iperlipidemia

Complicanze dovute alla riduzione funzionale renale

- 7) Malattia minerale ossea (o osteodistrofia)
- 8) Anemia: inizia a manifestarsi generalmente a valori di VFG <40 ml/min
- 9) Malnutrizione proteica e rischio di eccessivo apporto proteico
- 10) Ritenzione idrosalina
- 11) Alterazioni della Potassiemia
- 12) Alterazioni della sodiemia
- 13) Acidosi metabolica

5) MATERIALE PER IL PAZIENTE

Documenti di riferimento e per consultazione:

- 1) http://www.healthquality.va.gov/Chronic_Kidney_Disease_Clinical_Practice_Guideline.asp
- 2) KDOQI. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002;39 (suppl 1):S1-S266.

 (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf)
- 3) Definition and Classification of CKD: The Debate Should Be About Patient Prognosis—A Position Statement From KDOQI and KDIGO. Am J Kidney Dis 2009; 53:915-920.
- 4) KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome). Nephrology Guideline Database. http://www.kdigo.org/nephrology_guideline_database/guideline_summaries_by_topic.php)
- 5) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I and Part II. Downloaded from American Family Physician Web site- www.aafp.org/afp 2004
- 6) Abbound H and Henrich WL. Stage IV Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2010;362:56-65.
- Guidelines for management of Chronic kidney disease. Can Med Ass J 2008;179:1154-1162.
- 8) Locatelli F, Zoccali C. Clinical policies on the management of chronic disease patients in Italy. Nephrol Dial Transplant 2008;23:621-626.
- 9) Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. Kidney Intern 2006; 70:800-806.
- 10) National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: http://www.nice.org.uk/CG73 (visitato il 15-12-2011).
- 11) Sistema nazionale delle Linee Guida Istituto Superiore di Sanità. "Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/lgn_malattia_renale (visitato il 20 febbraio 2012)



1) SOGGETTI DA VALUTARE PER LA PRESENZA DI MRC

L'importanza di individuare precocemente il danno renale propone immediatamente all'attenzione l'opportunità di uno screening sistematico nell'ambito dell'usuale attività del MMG.

I pazienti da valutare prioritariamente sono:

- diabetici
- ipertesi
- obesi
- con patologie cardiovascolari
- con fattori di rischio cardiovascolare
- con anomalie anatomiche dei reni o delle vie urinarie, calcoli renali o ipertrofia prostatica
- con malattie multisistemiche con potenziale coinvolgimento dei reni
- con familiarità per nefropatie
- con anamnesi di problemi nefrologici od urologici

Gli strumenti diagnostici di primo livello sono semplici ed economici:

- misura (Clearance della creatinina) o stima del VFG (eVFG o eGFR con apposite formule)
- esame delle urine
- dosaggio albuminuria



2) PERCORSO DIAGNOSTICO A CURA DEL MMG PER PAZIENTI CON RISCONTRO DI UN PROBLEMA RENALE

FLOW-CHART DI RIFERIMENTO

Clearance della creatinina inferiore all'atteso o proteinuria > 150 mg/die (o albuminuria > 30 mg/die o in aumento) o ematuria o anomalie riscontrate con tecniche di immagine Vedi schema A Visita Urgente o Ricovero SI **URGENZA?** allegando tutta la documentazione Vedi schema B del paziente e quella del MMG. NO Rivedere: anamnesi E.O. test di laboratorio precedenti Eseguire esami di approfondimento Vedi schema C Peggioramento Visita Urgente o Ricovero acuto? NO NO Cl. Creatinina Visita Nefrologica stabile? SI Riferire al Nefrologo SI Cl. Creatinina Impostazione Follow-up <30 ml/min con controlli ravvicinati NO Vedi: Follow-up di pazienti con MRC

Visita Urgente = Bollino verde



Schema A. Primo riscontro di:

Clearance della creatinina inferiore all'atteso

o proteinuria >150 mg/die (o albuminuria>30 mg/die o in

aumento)

o ematuria

o anomalie riscontrate con tecniche di immagine

Approccio consigliato in presenza di uno dei problemi sopra indicati.

I pazienti possono avere una sola o più delle seguenti anomalie:

- a) Clearance della creatinina inferiore al valore atteso per l'età in due test successivi
- b) Proteinuria superiore i livelli di riferimento (mg o g/24 ore o mg o g/g creatininuria) o albuminuria >30 mg/die o in aumento rispetto al dato precedente (diabetici, obesi, ipertesi, cardiopatici)
- c) Ematuria macroscopica o microscopica (escluse le cause urologiche).

Precisazioni

- 1) Anche uno solo dei segni sopra-indicati può segnalare la presenza di una malattia renale che generalmente è asintomatica, ma può progredire verso l'insufficienza renale.
- 2) Proteinuria oltre i livelli di riferimento può: indicare una malattia renale in atto

- se modesta, essere il segno di nefropatie

pregresse

- 3) În assenza di infezione delle vie urinarie, ematuria + proteinuria indicano una malattia nefrologica.
 - L'ematuria va valutata in base a età, storia e obiettività; definire se urologica o nefrologica.
- 4) Qualunque patologia renale va diagnosticata <u>il più precocemente possibile</u>, per evitare che evolva verso l'insufficienza renale, situazione gravata da elevata morbilità, mortalità e ridotta qualità di vita. Il riconoscimento precoce può permettere la cura della patologia responsabile o, quando questa non sia possibile od efficace, rallentare in modo significativo, la sua rapidità di evoluzione.
- 5) La presenza di anomalie anatomiche dell'apparato escretore suggerisce una più attenta e frequente valutazione funzionale renale.
- 6) Esami di controllo di una patologia cronica vanno eseguiti in periodo di benessere per evitare l'interferenza da patologie acute. Esempi: aumento della creatinina da disidratazione in caso di vomito o diarrea e febbre; comparsa di proteinuria in corso di malattie febbrili o dopo sforzo fisico intenso.

Determinazione della funzione renale

Per classificare il livello di funzione renale sono necessarie:

- Clearance della creatinina (misurata o stimata con formule presenti nella scheda allegata)
- Esame delle urine
- Albuminuria (mg/die o mg/g di creatinina urinaria) in pazienti diabetici, ipertesi, obesi o con fattori di rischio cardiovascolare. Valorizzare la presenza di albuminuria superiore ai valori di riferimento od al valore della determinazione precedente.
- Tecniche di immagine (ecografia renale; eventuale eco-color-doppler arterie renali se clinicamente indicato: aggravamento ipertensione, grave aterosclerosi, ipopotassiemia e alcalosi metabolica)

Clearance della creatinina:

- se il paziente è collaborante: determinazione del VFG mediante la raccolta delle urine delle 24 ore.
 - se il paziente non è collaborante: stima del VFG con formule

Proteinuria

Può essere determinata con: - raccolta urine delle24 ore

- rapporto proteinuria/g di creatininuria (orientativamente i g proteinuria/g creatininuria corrispondono ai g/die)

Considerare non attendibile il valore di albuminuria o proteinuria dell'esame urine standard

Per l'istruzione al paziente su come raccogliere le urine delle 24 ore per proteinuria vedi l'allegato "MATERIALE PER I PAZIENTI" - 1) COME RACCOGLIERE L'URINA DELLE 24 ORE.



Schema B. Emergenza/Urgenza Nefrologica

La clinica e gli esami eseguiti indicano una possibile situazione di emergenza/urgenza.

IMMEDIATO RICOVERO

Manifestazioni di malattia renale che suggeriscono proposta di immediato ricovero:

- Edema polmonare
- Sovraccarico idrosalino grave (IRC o Sindrome Nefrosica); anasarca, importanti edemi declivi, turgore giugulare, possibili versamenti cavitari. In base al quadro clinico definire se è sufficiente intervento terapeutico ambulatoriale seguito da Visita Nefrologica Urgente oppure Ricovero immediato.
- Iperpotassiemia (>6 mEq/L) o grave acidosi metabolica; vedi scheda su iperpotassiemia. Se l'iperpotassiemia è sostenuta da farmaci (ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici) rammentare che questi continueranno ad agire per 24-26 ore dall'ultima somministrazione, aumentando il pericolo e riducendo l'efficacia degli interventi terapeutici.
- **Iposodiemia grave** (<130 mEq/L)
- Sospetta Pericardite; sfregamenti pericardici specie se con turgore giugulare e riduzione della P.A.
- Encefalopatia
- Sindrome nefritica
- Oliguria/anuria specie se associate ad elementi anamnestici (farmaci, disidratazione, tossici, ecc.) che possano far sospettare un'Insufficienza Renale Acuta e che non ci sia una causa immediatamente correggibile.

VALUTAZIONE CON URGENZA DIFFERIBILE ("Bollino verde")

• Aumento del 50% dei valori di creatininemia, rispetto a controllo da meno di 3 mesi, specie se accompagnato dalla comparsa di ematuria o proteinuria. Se la situazione clinica sembra tranquilla, confermare il dato con un nuovo dosaggio e ripetere almeno l'esame.

Il dato può essere ricontrollato, ma con urgenza, qualora si ritenga che il paziente abbia eseguito i prelievi in corso di patologia acuta intercorrente

Le cause più comuni sono:

- farmaci (ACE-i, sartani, FANS, aminoglicosidi)
- deplezione di volume extracellulare (vomito, diarrea, sudorazione, diuretico in dosi eccessive)
- ostruzione vie urinarie
- mezzo di contrasto radiologico (nefrotossicità o ateroembolia); spesso non evidenziato; si può prevenire con adeguata idratazione; determina aumento della creatininemia nelle 48-72 ore dopo l'esame.
- scompenso cardiaco
- sepsi
- rabdomiolisi od emolisi
- Sindrome nefrosica (ritenzione idro-salina importante; rischio trombosi venose ed infezioni)
- Clearance creatinina o eVFG < 30 ml/min/1,73 mq SC in assenza di dati precedenti



Schema C. Inquadramento del paziente con malattia renale:

- Anamnesi
- Esame Objettivo
- Esami di Laboratorio
- 1) PUNTO DI PARTENZA: Verificare se è già stata diagnosticata una malattia renale. Comparare i risultati a quelli precedenti:
 - stabilità
 - declino della clearance (dopo i 40 anni calo di circa 1 ml/min/anno è compatibile con l'invecchiamento)
 - importante o rapido peggioramento
- 2) ANAMNESI Storia familiare di malattie renali (indagare anche su nonni, zii e cugini)

Ha patologie che possono coinvolgere i reni od il sistema escretore?

Diabete, ipertensione, pregressa malattia renale, malattie del collageno o autoimmuni, epatite (B o C), HIV, calcolosi, storia di infezioni urinarie, patologia prostatica.

Ha sintomi associati all'Insufficienza renale avanzata o a patologie delle vie escretrici?

Disturbi dell'attenzione

Nausea, vomito, anoressia, riduzione del peso corporeo?

Dispnea, ortopnea, edema declive

Astenia, crampi muscolari, sindrome delle gambe senza riposo, neuropatia periferica Prurito

Urgenza minzionale, nicturia, disuria.

Quali farmaci, prescritti, sta assumendo?

FANS, ACE-inibitori, Sartani, diuretici, analgesici, antibiotici, antivirali, litio.

Ouali farmaci/sostanze ha assunto spontaneamente?

FANS, analgesici, "Sale della farmacia", liquirizia, preparati d'erboristeria

Ha protesi o valvole cardiache o altro elemento che possa favorire infezioni croniche

Se riferisce Macroematuria: quante volte; in occasione di episodi infettivi ? (durante o a distanza di tempo), è in terapia anticoagulante?

Patologie recenti

3) ESAME OBIETTIVO

Altezza e peso (per BMI e calcolo eVFG)

Segni vitali: - pressione arteriosa in clinostasi ed ortostasi (l'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare e di progressione dell'insufficienza renale).

- frequenza cardiaca

Stato dei volumi: - disidratato (secchezza lingua e ascelle, ipotensione ortostatica)

- normoidratato
- iperidratato (edemi, turgore giugulare, ritmo di galoppo, asma cardiaco)

Polsi arteriosi ed eventuali soffi vascolari

Addome: masse palpabili, globo vescicale, dolore addominale, aneurisma pulsante, problemi GI

Cute: rash, segni di ateroembolia, lesioni da grattamento

Articolazioni: artrite, deformazioni articolari

Alterazioni neurologiche: rallentamento, obnubilamento, fascicolazioni, crampi, riflessi OT, riduzione di sensibilità vibratoria

4) ESAMI DI LABORATORIO DI PRIMO LIVELLO

• Esame urine completo (vedi Scheda "Urine" Tabella 1)

Se c'è proteinuria anche in quantità minima:

valutare proteinuria/24 ore e elettroforesi delle proteine urinarie. (vedi Scheda "Urine" Tabella 2)

Se c'è albuminuria anche in quantità minima:

dosare albuminuria/24 ore o /g creatinina su campione spot. (vedi Scheda "Urine" Tabella 3)
Se c'è ematuria (vedi Scheda "Urine" Tabella 4)

Se disponibile chiedere esame urine con valutazione della morfologia delle emazie (orienta tra ematuria "nefrologica" ed "urologica" e condiziona quindi la scelta degli esami di 2° livello). Valutare se eseguire esame citologico urinario

- Clearance della Creatinina (o eVFG con formule) (vedi scheda "Funzione renale")
- Na, K, Cl, bicarbonatemia (valutano il mantenimento dell'equilibrio elettrolitico ed acidobase)

- Iperkaliemia ed acidosi in caso di: - IRC avanzata

- Acidosi da metformina

- Iperkaliemia sproporzionata al grado di VFG: -Dieta ricca di vegetali

-ACE-i o sartani -Antialdosteronici

-"Sale senza sodio" o "Sale della farmacia"

- Ipokaliemia (con aumento bicarbonatemia): - Diuretici

-Ipertensione reno-vascolare

-Liquirizia

- Iposodiemia: valutare farmaci: -Diuretici (soprattutto tiazidici)

-Antidepressivi

-Inibitori di pompa protonica (passare a

ranetidina/cimetidina)

• Emocromo con formula.

Nei pazienti con VFG<60 ml/min è obbligatorio per svelare precocemente l'anemia.

MCV ridotto suggerisce lo studio dell'assetto marziale (sideremia, saturazione della transferrina) e la ricerca su 3 campioni del Sangue Occulto Feci.

MCV elevato suggerisce di valutare eventuale carenza di folati o B12.

In presenza di VFG < 60 e di anemia è consigliata una valutazione dell'assetto marziale

5) ECOGRAFIA RENALE

(vedi Scheda "Ecografia renale" per indicazioni)

Serve per: - valutare numero, forma, dimensioni e simmetria dei reni

- escludere ostruzione delle vie urinarie
- escludere malattie cistiche renali

ESAMI DA ESEGUIRSI IN SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI

Protidemia e foresi. Le concentrazioni di albumina permettono di valutare lo stato nutrizionale proteico. Nei pazienti di età >50 anni con proteinuria, permette di verificare la presenza di picchi monoclonali.

Calcemia e fosfatemia per valutare, in caso di VFG<60 ml/min, se il metabolismo minerale è alterato quindi causa di danno osseo e possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Un quadro completo del metabolismo minerale richiede anche il dosaggio di: PTH, Vitamina D "25(OH)D" e Fosfatasi alcalina

Azotemia (alcuni laboratori determinano l'azoto ureico i cui valori di riferimento sono la metà di quelli dell'urea). Utile per determinare se l'apporto proteico alimentare è insufficiente o eccessivo per il valore di VFG. Il valore di azotemia è normalmente circa 40 volte quello della creatininemia.

Glicemia se ritenuta opportuna.

Colesterolemia e trigliceridemia. La loro elevazione è fattore di rischio cardiovascolare e di progressione dell'Insufficienza renale

Colesterolo HDL Insieme ai precedenti consente il calcolo del colesterolo LDL per meglio valutare l'opportunità dell'uso di statine

Il colesterolo LDL va calcolato in tutti i soggetti con VFG < 60 ml/min/1,73 mq SC



Compito del MMG

Valutazione iniziale

Decidere se necessaria consulenza nefrologica

Follow-up clinico, laboratoristico e terapeutico fino a CKD3b o CKD4 in base a situazione locale

QUANDO CHIEDERE LA CONSULENZA NEFROLOGICA NELL'AMBITO DEL PRIMO INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE CON DANNO RENALE?

La consulenza nefrologica è indicata in tutti gli stadi ed in tutti i pazienti con:

- a) albuminuria patologica od in incremento in paziente diabetico, iperteso od obeso in cui si ritiene siano adeguatamente controllati i fattori di rischio CV e si sospetti stia instaurandosi una nefropatia.
- b) proteinuria
 - -confermata (secondo esame)>150 mg/die (o >150 mg/g creatinina) di nuova comparsa
 - in incremento rispetto a precedenti valori stabili e la cui causa era già stata indagata in passato
 - con edemi
- c) ematuria (escluse cause urologiche)
- d) peggioramento di una funzione renale precedentemente stabile od aumento della velocità di riduzione del VFG.

Escludere l'interferenza di fattori intercorrenti (patologie acute febbrili, eccessivo uso di diuretici, disidratazione da diarrea o vomito, ecc.) che possano aver ridotto temporaneamente la funzione renale.

ed inoltre in caso di:

d) primo riscontro di riduzione della funzione renale negli stadi CKD3a con età<65 aa o CKD3b o CKD4 o CKD5, misurata con la clearance della creatinina o stimata con le apposite formule

Nel paziente anziano il VFG si riduce, fisiologicamente, con l'età; c'è perdita di 1 ml/min per ogni anno dopo i 40 anni di età; se i valori di riferimento per la Clearance sono 80-120 ml/min/1,73mqSC, per un 80enne i valori di riferimento diventeranno 40-80.

Un ottantenne con 50 ml/min/1,73 mq SC di clearance della creatinina e con esame urine negativo non è, normalmente, un nefropatico da diagnosticare

e) inadeguato controllo pressorio in politerapia (>3 farmaci anti-ipertensivi)

In tutti questi casi è bene che il paziente sia invitato dal nefrologo con:

- copia delle storia clinica e della terapia in atto
- i risultati degli esami identificati nella "SINOSSI PDTA" in base allo stadio.

E' preferibile siano seguite con maggior frequenza dal Nefrologo o prese in carico dallo stesso (in base all'evoluzione clinica) <u>le patologie sistemiche</u> necessitanti di approccio multidisciplinare (ad esempio: LES, Vasculiti, Amiloidosi, Crioglobulinemia).

3) FOLLOW-UP DI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA

E' il Follow-Up di pazienti con diagnostica della nefropatia di base già effettuata

A) CONSIGLI GENERALI

Il follow-up clinico, laboratoristico, strumentale e terapeutico deve mirare a ritardare, prevenire o rendere reversibile il peggioramento funzionale renale.

I pazienti a maggior rischio di progressione verso l'uremia sono quelli con:

- VFG <45 ml/min (CKD3b) e/o
- proteinuria nefrosica e/o
- etiologia delle nefropatia non ancora definita

In questi pazienti il percorso consigliabile è:

a) consulenza nefrologica per: - eventuale approfondimento diagnostico (se non già fatto) - valutazione della velocità di progressione.

Es. Paziente diabetico con proteinuria: la biopsia renale non è raccomandata a meno che ci sia assenza di retinopatia, la durata del diabete sia troppo breve, presenza di proteinuria nefrosica con esordio improvviso (rammentare che il 25-35 % dei diabetici di tipo II con nefropatia ha una nefropatia non-diabetica).

In tutti i pazienti con malattia renale cronica è necessario

b) trattare la nefropatia, se diagnosticata, con la terapia specifica (di competenza Nefrologica)

c) controllare le possibili complicanze della nefropatia

Es: - ritenzione idrosalina e rischio trombosi venosa in corso di sindrome nefrosica

- iperpotassiemia sproporzionata al grado di IRC nei pazienti con nefropatia diabetica
 - perdita renale di sale in alcune nefropatie interstiziali
 - tossicità da farmaci per aumento dell'emivita di quelli eliminati per via renale

d) controllare i fattori di progressione della nefropatia (tabella 4):

1) Ipertensione arteriosa
2) Diabete non controllato
3) Proteinuria
4) Obesità
5) Fumo
6) Iperlipidemia
(vedi scheda "Ipertensione arteriosa")
(vedi scheda "Altri fattori di progressione")
(vedi scheda "Altri fattori di progressione")
(vedi scheda "Altri fattori di progressione")

Qui il ruolo sentinella del MMG è fondamentale!

e) controllare le complicanze dell'Insufficienza Renale

1) Malattia minerale (o osteodistrofia) inizia a manifestarsi a valori di VFG <60 ml/min

(vedi scheda''Malattia minerale ossea'')

2) Anemia: inizia a manifestarsi a valori di VFG <40 ml/min

(vedi scheda "Anemia")

3) Malnutrizione proteica (inizia a manifestarsi generalmente a valori di VFG <30 ml/min) e rischio di eccessivo apporto proteico (vedi scheda "Malnutrizione proteica")

4) Ritenzione idrosalina

(vedi scheda "Ritenzione idrosalina")

5) Iperpotassiemia (vedi scheda "Iperpotassiemia")

Pagina 16 di

- 6) Acidosi metabolica7) Iposodiemia



STADIO FUNZIONALE: MRC iniziale (CKD1- CKD2)

(decresce di 1 ml/anno dopo i 40 anni). Molto empiricamente: valori di riferimento del VFG =140-età del paziente Clearance creatinina con valori stabili ≥60 ml/min/1,73 mq SC; da interpretare in relazione ad età e sesso

periodico gica per 2) esenza di zionale essario mento del	1) Follow-up da parte di MMG Periodicità: ogni 12-18 mesi 2) Esami di laboratorio, orientativamente ogni 6-12 mesi: clearance della creatinina (o eVFG, se non possibile) sodiemia, potassiemia, emocromo uricemia esame urine	 IPERTENSIONE ARTERIOSA valori ideali: PAS ≤130, PAD ≤80 mm Hg valore ideale nel proteinurico: 120/70
del di	bratorio, orientativamente ogni 6-12 mesi: ella creatinina (o eVFG, se non possibile) botassiemia, emocromo e	valori ideali: PAS <130, PAD <80 mm Hg valore ideale nel proteinurico: 120/70
del di (2)	bratorio, orientativamente ogni 6-12 mesi: ella creatinina (o eVFG, se non possibile) otassiemia, emocromo e	valore ideale nel proteinurico: 120/70
del di	ella creatinina (o eVFG, se non possibile) otassiemia, emocromo e	
	otassiemia, emocromo e e	Anti-ipertensivi in mono o politerapia; ACE
	e v. moteinumis/2/1 ore foresi delle proteine uringrie	inibitore e/o Sartano in caso di proteinuria;
into diagnostico, se necessario a dei fattori di peggioramento del di disidratazione zioni della P.A.	e containmis 074 ora foresi della proteina uninaria	(ridurre o sospendere se Clearance peggiora
anto diagnostico, se necessario a dei fattori di peggioramento del di disidratazione zioni della P.A.	state in the forest delle proteine uringrie	Š
Š	7. proteinmin 24 ore, roical delle proteine drimmine	dopo aver ridotto l'apporto potassico
Se	ia e foresi	alimentare).
-	perteso o con rischio cardiovascolare (e non	Altri farmaci se non a target
	proteinurico): albuminuria (/24 ore o /g creatinina)	Restrizione di Na
- infezioni sistemiche o renali se pregressa i	se pregressa IVU: urinocoltura	
- ostruzione delle vie urinarie Altri esami in	Altri esami in base ad eventuale nefropatia o altre patologie	- BILANCIO IDRO-ELETTROLITICO:
- sostanze nefrotossiche presenti.		generalmente normale
3) Controllo periodico di:		
ri di rischio CV ntuale diabete	3) Ecografia addominale all'inizio e poi a giudizio clinico	- EQUILIBRIO ACIDO/BASE: generalmente normale
	4) Visita Nefrologica: se peggioramento parametri misurati	
(Clearanc	(Clearance creatinina, proteinuria, ematuria)	- METABOLISMO CALCIO/FOSFORO: generalmente normale
TERAPEUTICO		0
1) Dieta normo	normoproteica (1 gr proteine/Kg peso),	- EMOGLOBINA: generalmente normale
normc	normocalorica (30-35 Cal/Kg peso)	
rapom en	moderare l'apporto di sale	
2) Farmaci		
- attenzione a	 attenzione a farmaci nefrotossici o ad eliminazione renale 	
- attenzione a FANS	FANS (preferire paracetamolo)	
- attenzione a	 attenzione a mezzi di contrasto iodati 	

REGIONE LOMBARDIA

STADIO FUNZIONALE: MRC moderata (CKD 3)

Clearance creatinina 30-59 ml/min/1,73 mq SC; E' suddivisa in:

CKD3a: Cl. Cr 45-59 ml/min/1,73 mq **CKD3b**: Cl. Cr 30-44 ml/min/1,73 mq

da interpretare in relazione ad età e sesso (decresce di 1 ml/anno dopo i 40 anni).

da interpretare in relazione ad eta e sesso (decresce di 1 ml/anno dopo i 40 anni)	decresce di 1 ml/anno dopo i 40 anni).	
GESTIONE E OBIETTIVI	FOLLOW-UP	PROBLEMA o COMPLICANZA
GESTIONE:	1) Follow-up da parte di MMG Periodicità: orientativamente ogni 6-	IPERTENSIONE ARTERIOSA
- MMG: follow-up periodico se tutti i	12 mesi	valori ideali: PAS ≤140, PAD ≤90 mm Hg
parametri sono stabili	2) Esami di laboratorio, orientativamente ogni 6 mesi:	valore ideale nel proteinurico: <130/80
- Consulenza nefrologica per:	clearance della creatinina (o eVFG, se non possibile)	Anti-ipertensivi iniziare con inibitori del SRAA in caso
inquadramento diagnostico	trigliceridi, colesterolo (totale, HDL),	di proteinuria; (ridurre o sospendere se compare rapido
- 1° riscontro in CKD3a se <65 anni;	sodiemia, potassiemia, bicarbonatemia, calcemia, fosforemia	aumento del peso corporeo e/o riduzione dalla diuresi o,
- CKD3b o CKD4 o CKD5	emocromo	entro 5-15 giorni, Clearance creat. peggiora del 20% o
• se decremento funzionale	glicemia, azotemia, uricemia	Potassiemia supera i 5,5 mEq/L dopo aver ridotto
• se aumento proteinuria e/o ematuria	esame urine	l'apporto potassico alimentare).
• se difficoltà a mantenere target: Hb,	sodiuria, potassiuria e azoturia sulle 24 ore	Altri farmaci se non a target
potassio, bicarbonati, protidemia, P.A.,	annuali: PTHi, ALP, Proteina C reattiva, albumina se	Restrizione di Na
se CKD3b: anche Ca, P, PTH, ALP	proteinurico: proteinuria/24 ore, protidemia e foresi	
	se diabetico, iperteso o con rischio cardiovascolare (e non	-BILANCIO IDRO-ELETTROLITICO:
OBIETTIVI	proteinurico): albuminuria (/24 ore o /g creatinina)	Iper o Ipopotassiemia (vedi: Potassiemia)
1) Sorveglianza dei fattori di	se pregressa IVU: urinocoltura	Ipo o Ipersodiemia (vedi: Sodiemia)
peggioramento del VFG:	Altri esami in base ad eventuale nefropatia o altre patologie	
- stati di disidratazione	3) Visita Nefrologica: se peggioramento parametri misurati	-EQUILIBRIO ACIDO/BASE
- variazioni della P.A.	(Clearance, proteinuria, ematuria)	(vedi Scheda: Acidosi metabolica)
- infezioni sistemiche o renali	4) Ecografia addominale all'inizio e poi a giudizio clinico	-METABOLISMO CALCIO/FOSFORO:
- ostruzione delle vie urinarie		(vedi Scheda: Malattia Minerale Ossea)
- sostanze nefrotossiche	TERAPEUTICO	-EMOGLOBINA: (vedi Scheda Anemia)
2) Controllo periodico di:		
- P.A. e altri fattori di rischio CV	Normocalorica (30-35 Cal/Kg/die)	-Varie
- controllo dell'eventuale diabete	Moderare l'apporto di sodio	Trattare iperuricemia se $> 8,5$ mg /dl o se gottoso:
3) Equilibrio idroelettrolitico	2) Farmaci	Allopurinolo, cpr 150-300 mg/die, in funzione dei
4) Prevenzione iperparatiroidismo	- attenzione a farmaci nefrotossici o ad eliminazione renale	valori.
secondario	- attenzione a FANS (preferire paracetamolo)	Ipercolesterolemia/dislipidemia
5) Controllo eventuale anemia	- attenzione a mezzi di contrasto iodato	(vedi Scheda: Altri Fattori Progressione)
140k)		

STADIO FUNZIONALE: MRC conclamata (CKD 4). Clearance creatinina 15-29 ml/min/1,73 mq SC

PROBLEMA o COMPLICANZA	IPERTENSIONE ARTERIOSA	Come sopra		-BILANCIO IDRO-ELETTROLITICO:	Come sopra	Tiazidici inefficaci se VFG<30		-EOUILIBRIO ACIDO/BASE	Come sopra		-METABOLISMO CALCIO/FOSEORO:	(vedi Scheda "Malattia Minerale Occea")	Company Manual Miller Gasen	FMOCI OBINA: (1,04; Cohoda "Amounia")		Varia	Come soons	Come sopia											
FOLLOW-UP	1) MMG o Nefrologo	Periodicità: orientativamente ogni 2-6 mesi	2) Esami di laboratorio, ogni 2-6 mesi:	clearance della creatinina (o eVFG, se non possibile)	sodiemia, potassiemia, bicarbonatemia, calcemia, fosforemia,	emocromo	glicemia, azotemia, uricemia	esame urine	sodiuria, potassiuria e azoturia sulle 24 ore	trigliceridi, colesterolo (totale, HDL),	annuali: PTHi, ALP, Proteina C reattiva, albumina	se proteinurico: proteinuria/24 ore, foresi delle proteine urinarie e	protidemia e foresi	se diabetico, iperteso o con rischio cardiovascolare (e non	proteinurico): albuminuria (/24 ore o /g creatinina)	se pregressa IVU: urinocoltura	Altri esami in base ad eventuale nefropatia o altre patologie presenti	3) Ecografia addominale a giudizio clinico		TERAPEUTICO	1) Dieta Apporto proteico controllato (0,8 gr/Kg/die);	Normocalorica (30-35 Cal/Kg/die)	Ridurre l'apporto di: sodio	potassio (vedi Scheda)	fosforo (vedi Scheda)	2) Farmaci	- attenzione a farmaci nefrotossici o ad eliminazione renale	- attenzione a FANS (preferire paracetamolo)	- attenzione a mezzi di contrasto iodati
GESTIONE E OBIETTIVI	GESTIONE: in base alla situazione locale:	- MMG con frequenti controlli nefrologi	0	- Netrologo con supporto del MMG per	sorveglianza clinica		OBIETIVI	1) Sorveglianza dei fattori di peggioramento	del VFG:	- stati di disidratazione	- variazioni della P.A	- infezioni sistemiche o renali	- ostruzione delle vie urinarie	- sostanze nefrotossiche	2) Controllo periodico di:	- P.A. e altri fattori di rischio CV	- controllo dell'eventuale diabete	3) Equilibrio idroelettrolitico	4) Prevenzione dell'iperparatiroidismo	secondario	5) Controllo eventuale anemia	6) Controllo dell'apporto proteico	7) Prevenzione /controllo di sintomi e/o	complicanze					

STADIO FUNZIONALE: MRC pre-terminale (CKD 5)

Centance creatinina <15 ml/min/1,73 mq SC

GESTIONE E OBIETTIVI	FOLLOW-UP	PROBLEMA o COMPLICANZA
GESTIONE: Nefrologo	Specialistico (ambulatorio IRC in fase avanzata)	Come sopra
Aglentare il peggioramento funzionale renale Controllare le complicanze dell'uremia Prospettare il trapianto da vivente e da cadavere Illustrare i vari tipi di dialisi e fornire il supporto al paziente per la scelta dialitica Preparare l'accesso dialitico		Maggior rischio di: Squilibri elettrolitici Sovraccarico di volume Malnutrizione calorico proteica



MONITORAGGIO ATTUAZIONE PDTA

E' ormai esperienza acquisita nell'ambito di diverse patologie croniche (in particolare: diabete, ipertensione arteriosa, BPCO, scompenso cardiaco) che la proposta di un PDTA deve essere accompagnata dall'attivazione di sistemi di monitoraggio locali in grado di restituire agli attori coinvolti ritorni informativi relativi alla ricaduta dell'attuazione del PDTA stesso.

Il razionale di questo approccio fa riferimento a due motivazioni:

- Il PDTA è per definizione un processo dinamico, da sottoporre a periodiche rivisitazioni ed aggiustamenti.
- Le decisioni riguardo tali aggiustamenti non possono che derivare che da dati oggettivi, frutto di un costante monitoraggio di indicatori predefiniti.
- I ritorni informativi individualizzati agli attori del PDTA (MMG e specialisti nefrologi) costituiscono una guida concreta ed un valido incentivo al miglioramento della pratica professionale.

INDICATORI DI PERTINENZA DELLA MG

Indicatori descrittivi:

- Popolazione assistiti (M/F)
- Prevalenza diagnosi IRC (M/F)
- Prevalenza dializzati (M/F)

Indicatori di processo:

- Pazienti con almeno una clearance creatinina ultimo anno
- Pazienti con dosaggio proteinuria ultimo anno
- Pazienti con almeno una registrazione BMI
- Pazienti con almeno una registrazione PA ultimo anno
- Pazienti con almeno una registrazione LDL nell'ultimo anno
- Pazienti con almeno una registrazione Ca, P, bicarbonati venosi e K nell'ultimo anno
- Visite nefrologiche

Indicatori di risultato:

- Pazienti a target per PA
- Pazienti a target per LDL
- Diabetici a target per HbA1c
- Pazienti con proteinuria in terapia con ACE-i e/o sartani vs. senza
- Ricoveri ospedalieri

INDICATORI DI PERTINENZA DELLE STRUTTURE NEFROLOGICHE STADIO CKD4 e CKD5

- pazienti in target per:

P.A. < 140/90

Diabetici in target per P.A. < 130/80

Hb: 11-12 g/dl

Assetto marziale (sideremia, transferrina, saturazione)

Ca, Fosfato e PTH

bicarbonatemia (venosa) 24-28 mmol/L

K: 3,5-5,5 mEq/L

Non-proteinurici che hanno albuminemia>3,5 g/dl

colesterolo LDL < 100 mg/dl HbA1C<7%, se diabetici

STADIO CKD5d

- Pazienti che iniziano la dialisi acutamente vs. inizio programmato
- pazienti che iniziano la dialisi con accesso dialitico non estemporaneo
- pazienti che entrano in lista trapianto prima della fine del 3° mese di dialisi
- pazienti che devono sottoporsi a paratiroidectomia
- pazienti che scelgono un trattamento domiciliare



4) SCHEDE DI APPROFONDIMENTO SU:

Scheda 1: Valutazione della funzione renale

Nella pratica clinica la misura della capacità depuratrice dei reni (Volume del Filtrato Glomerulare o VFG) è effettuata mediante la misura della Clearance della creatinina (che, a valori non troppo ridotti, non si discosta dalla clearance dell'inulina in modo clinicamente rilevante).

Perché determinare la clearance ? Non basta la creatininemia?

La creatininemia inizia ad aumentare in modo significativo solo quando il VFG è già alla metà della norma.

La creatininemia rappresenta il bilancio tra creatinina prodotta dai muscoli e quella eliminata dal rene; di conseguenza un paziente con scarse masse muscolari (es: anziano) può avere una creatininemia normale pur con una significativa riduzione funzionale renale. Al contrario, un paziente con importanti masse muscolari (es: atleta) può avere una normale funzione renale pur con una creatininemia un po' elevata rispetto ai valori di riferimento.

La clearance della creatinina può essere: - misurata (Clearance della creatinina)

- stimata (eVFG o eGFR)

Nota: la clearance della creatinina misura la capacità filtrante glomerulare; nulla dice delle altre funzioni (tubulare, endocrina, controllo idroelettrolitico, ecc.)

CLEARANCE DELLA CREATININA MISURATA

Si determina mediante la raccolta delle urine di 24 ore e cercando di avere una diuresi di almeno 1500 ml. Per l'istruzione al paziente su come raccogliere le urine delle 24 ore per Clearance creatinina, vedi, tra i documenti per i pazienti la scheda "Raccolta urina delle 24 ore".

Si utilizzano: concentrazione plasmatica ed urinaria di creatinina, volume urinario e tempo di raccolta, in minuti.

La formula per determinarla è:

Clearance creatinina = Creatinina urinaria x Diuresi delle 24 ore
Creatinina plasmatica x Minuti di raccolta

i minuti di raccolta sono 1440 in un giorno; la concentrazione di creatinina è espressa in mg/dl. Il valore ottenuto indica la quantità di filtrato prodotta dai reni in un minuto. Poiché la quantità di plasma depurato al minuto è in funzione delle dimensioni dei reni e della massa corporea, il risultato va normalizzato rispetto ad un valore di riferimento di 1,73 metri quadrati di Superficie Corporea.

Clearance creatinina normalizzata = Clearance misurata x 1,73/Superficie Corporea.

La Superficie corporea può essere ricavata da tabelle o, approssimativamente, calcolata.

Superficie corporea = Radice quadrata di [Peso (Kg) x Altezza (cm) / 3600]

eVFG o eGFR

La loro determinazione non necessita della raccolta urine, basta la creatininemia. Sono metodi scelti per comodità o quando il paziente è incapace di raccogliere adeguatamente tutte le urine di 1 giorno.

Formule disponibili:

1) Cockroft e Gault (sconsigliata, sottostima la clearance negli anziani; valida per VFG<60 ml/min).

Maschi: VFG (mL/min)=(140-età) x Peso corporeo/(72x Creatininemia)

Femmine: idem, moltiplicate poi per 0,85.

I risultati, sia per maschi che femmine, vanno poi normalizzati a 1,73 mq di Superficie Corporea.

2) MDRD a 4 variabili: validata per VFG<60 ml/min/1,73 mq Sup. Corp.

VFG (mL/min/1.73m^q)= 175 $x(S_{cr})^{-1.154}x(Età)^{-0.203} x$ (0.742, se donna) x (1.212, se Afro Americano) (175 se dosaggio creatinina é standardizzato (diluizione isotopica-spettrometria), altrimenti 186)

3) CKD-EPI: dà risultati vicini a MDRD4; attendibile anche per VFG>60 ml/min/1,73 mq Sup. Corp. VFG = 141 x min(Scr/κ,1)^α X max(Scr/κ,1)^{-1.209} X 0.993^{Età} X 1.018 [se donna] X 1.159 [se nero] κ è 0.7 per le donne e 0.9 per i maschi, α è -0.329 per le donne e -0.411 per i maschi.

Approfondimento: Creatininemia e clearance della creatinina nell'anziano.

Rivedendo la fo	rmula per c	alcolare	e la clearan	ce della cre	eatini	na rip	orto	ata s	opra, è	chiaro (che
potrebbe essere creatininemia.	e riassunta	come:	creatinina	eliminata	dal	rene	in	un	minuto	diviso	la
									_		

A funzione renale stabile, la quantità di creatinina escreta in un giorno è costante e strettamente correlata al volume delle masse muscolari. In altre parole, se un paziente ha poche masse muscolari, a parità di funzione renale, avrà una creatininemia più bassa di un paziente con maggiori masse muscolari.

In un paziente stabile, anche una modesta riduzione di funzione renale determina aumento della creatininemia. Nel paziente anziano c'è una progressiva riduzione delle masse muscolari e si dovrebbe assistere a riduzione della creatininemia; se questo non avviene significa che si è ridotta anche la funzione renale.

Questo è il maggior rischio nell'anziano: che si pretenda di conoscere la sua funzione renale solo in base alla creatininemia; la misura della Cl. Creat. od il calcolo di eVFG permettono di evitare l'errore di ritenerlo funzionalmente "normale" poiché la creatininemia e nei valori di riferimenti a causa delle scarse masse muscolari.

Nell'interpretare il dato nell'anziano ricordare anche che si considera fisiologica la perdita di 1 ml/min/anno oltre i 40 anni di età. In altre parole un 80enne con 50-60 di Cl creatinina non è da considerare nefropatico, ma del dato bisogna tenerne conto nel prescrivere le dosi dei farmaci.



Scheda 2: Esame Urine - Tabella 1. Interpretazione dell'esame delle urine standard (stick + sedimento).

Proteine	Emoglobina	Valutare
Negativo	Negativo	Possibili falsi negativi
		In presenza di risultati discordanti, ripetere l'esame.
		Escludere: - presenza di microalbuminuria (se poca non è "vista" dallo stick) (da dosare in diabetici, ipertesi, con fattori di rischio CV) - mieloma ed altre paraproteinurie (Bence Jones)(se >50 anni) (catene leggere sono negative allo stick per proteinuria)
	1	- causa pre-renale
		- causa post-renale
		- nefropatia ischemica
Positivo	Negativo	Escludere falsi positivi (es.: urine molto concentrate)
	-	Escludere cause non-patologiche: comparsa in presenza di: febbre elevata sforzo fisico
6 75		Negli adolescenti, escludere proteinuria ortostatica
		Considerare: - glomerulonefrite - ipertensione arteriosa - nefrangiosclerosi - diabete - malattie tubulo-interstiziali
		- malattia policistica
		Quantificare e caratterizzare la proteinuria (vedi Schema 2, tabella 2)
Positivo	Positivo	Se positività per: leucocituria o esterasi leucocitarie o nitriti, considerare infezione delle vie urinarie
		Considerare: - glomerulonefrite (S. Nefritica) - malattia cistica - vasculite - sindrome emolitico-uremica - ipertensione maligna



Scheda 2: Esame Urine - Tabella 2.

Quantificare e caratterizzare la proteinuria.

a. Quantificare la proteinuria. Esistono due possibilità:

- raccolta delle urine delle 24 ore (con i limiti dei possibili errori di raccolta).

- rapporto tra proteinuria (mg/dL) e creatininuria (mg/dL) su campione spot delle urine

b. Valori di proteinuria

normale:

< 150 mg/die (o < 0,15 mg/mg di creatininuria)

proteinuria modesta:

0,150 - 0,500 g/die (150 - 500 mg/die)

proteinuria media:

0,500 – 1,0 g/die 1-3 g/die

proteinuria franca:

> 3 g/die

proteinuria in range nefrosico: proteinuria massiva:

> 6 g/die

Note: 1) il valore di mg di proteinuria/mg di creatininuria corrisponde circa al valore in g/die e può dare le medesime indicazioni dei valori di proteinuria g/die riportati sopra.

2) anche la proteinuria modesta non va sottovalutata e va indagata

c. Tipi di proteinuria (definite mediante elettroforesi delle proteine urinarie)

1. Glomerulare

Ouantità da modesta a massiva.

Elettroforesi delle proteine urinarie: albumina superiore alle globuline.

Indica una glomerulopatia primitiva o secondaria (diabete, epatite, neoplasia, ecc.)

2. Tubulare

Quantità da 0,5 a 2 g/die

Elettroforesi delle proteine urinarie: globuline superiori all'albumina.

Se c'è picco monoclonale: paraproteinemia.

Indica un danno tubulo-interstiziale (nefropatia da analgesici, da metalli pesanti, nefropatia interstiziale acuta o cronica).

3. Da sovraccarico

Quantità: discrepanza tra esame urine (stick negativo o debolmente positivo; proteinuria delle 24 ore anche elevata)

Elettroforesi delle proteine urinarie: picco monoclonale in zona gamma o beta (escludere emoglobinuria che dà positività per Hb allo stick).

Valutare protidemia e foresi sierica, immunofissazione siero e urine e dosaggio catene leggere libere nel siero per definizione quali/quantitativa di componenti monoclonali.



Scheda 2: Esame Urine - Tabella 3.

Valutazione dell'albuminuria.

a. Quantificare l'albuminuria.

Esistono due possibilità:

- raccolta delle urine delle 24 ore (con i limiti dei possibili errori di raccolta).
- rapporto tra albuminuria (mg/dL) e creatininuria (mg/dL) su campione spot delle urine

b. Valori di albuminuria

normale:

< 30 mg/die

(o <30 mg/g di creatininuria)

microalbuminuria:

30 - 300 mg/die

(o 30 - 300/g di creatininuria)

macroalbuminuria:

> 300 mg/die

(o > 300/g di creatininuria)

c. In quali pazienti dosare l'albuminuria?

- diabetici (1° tipo dopo 5 anni; diabetici 2° tipo fin dall'esordio)
- ipertesi
- obesi
- fumatori
- pazienti con fattori di rischio cardiovascolare

Note:

- 1) L'Albuminuria non è propriamente un esame della diagnostica nefrologica salvo che nel diabete dove permette di cogliere le prime fasi di coinvolgimento renale
- 2) L'albuminuria è fondamentalmente un esame per la prevenzione Cardiovascolare più che un esame nefrologico e serve a valutare se i fattori di rischio cardiovascolare di un determinato paziente (ipertensione arteriosa, diabete, fumo, obesità, ecc.) sono adeguatamente controllati dallo stile di vita e dalla terapia in atto.

 Qualunque aumento del suo valore (anche nell'intervallo di normalità) indica che uno o più fattori di rischio cardiovascolare sono sfuggiti al controllo.

 Per questo motivo si dovrebbe abbandonare il termine microalbuminuria.
- 3) In caso di albuminuria >300 mg/die (o 300 mg/g creatininuria) è preferibile sostituire il suo dosaggio con quello della proteinuria che determina la perdita proteica totale; il costo dell'esame è circa un quarto di quello della albuminuria). Il termine macroalbuminuria andrebbe abbandonato e sostituito con proteinuria.



Scheda 2: Esame Urine - Tabella 4. Interpretare le "urine rosse" in base all'esame urine.

Emoglobina + allo stick	Emazie nel sedimento	Valutare
Negativo	No	Coloranti Alcuni alimenti (es: barbabietole) Antibiotici (es: Imipenem/Cilastatina Rifampicina Nitrofurantoina) Altri farmaci (fenindione, amidopirina)
Positivo	No	Mioglobinuria (rabdomiolisi) Emoglobinuria (emolisi)
Positivo	Si	E' ematuria Escludere: - contaminazione mestruale - esecuzione pap-test molto recente - sforzo fisico molto intenso Se ci sono poche emazie in urine molto concentrate, ripetere l'esame.



Scheda 3: Ecografia renale: quando chiederla?

Quando chiedere l'ecografia renale (con possibile ampliamento a "addominale"):

- Pazienti con micro o macroematuria
- Paziente candidato alla biopsia renale
- Rapido o progressivo peggioramento funzionale renale o MRC in stadio 3, 4 o 5
- Familiarità per malattie cistiche o malformazioni renali
- Riscontro di Insufficienza Renale Cronica da causa non nota
- Sintomatologia dolorosa lombare di probabile pertinenza renale
- Storia di calcolosi o coliche renali o reflusso vescico-ureterale o malformazioni renali
- Sospetta stasi urinaria (completare con ecografia vescicale e studio del ristagno post-minzionale)
- Sospetta ipertensione arteriosa reno-vascolare (diverse dimensioni dei due reni; completare con ecocolordoppler delle arterie renali)

L'ecografia renale deve riportare

- Dimensioni di entrambi i reni in cm ("nella norma per sesso ed età" non basta; non dà elementi per controllare l'evoluzione delle dimensioni nel tempo)
- Contorni renali. Irregolarità di contorno: segno di cicatrice più spesso dovuta a pielonefrite acuta o cronica (ex reflusso vescico-ureterale) od a fatti ischemici
- Spessore parenchimale e differenziazione parenchimo-centrale. Riduzione della differenza di ecogenicità è segno di nefropatia
- Se ci sono cisti: posizione, numero, dimensioni. Contenuto liquido omogeneo? Cisti complicata?
- Se ci sono calcoli:

Sede: Parenchimale, polare, pielica, con/senza dilatazione pelvi o ureteri Dimensioni dei calcoli, quando misurabili



Scheda 4: Ipertensione arteriosa (aspetti rilevanti per il paziente con danno renale)

Le patologie renali sono la prima causa di Ipertensione arteriosa secondaria (da rammentare nello screening per l'ipertensione di recente riscontro). În molte malattie renali compare già all'esordio.

Complica, quasi costantemente, l'Insufficienza Renale Cronica.

Trova la sua origine nella ridotta abilità del rene ad eliminare sodio e nell'aumento dell'afferenza simpatica (e stimolazione Renina-Angiotensina) da parte del rene ammalato.

Nei pazienti con malattia renale cronica, la perdita funzionale renale può continuare anche se la causa iniziale (nefropatia) non è più attiva poiché il minor numero di nefroni funzionanti è sottoposto ad iperfiltrazione. Uno stretto controllo dell'ipertensione riduce la pressione capillare glomerulare e rallenta lo sviluppo di glomerulosclerosi.

Obiettivo dei valori di P.A.: <130/80 nei pazienti senza proteinuria o microalbuminuria 120/70 nei pazienti con proteinuria o microalbuminuria

Nota: cautela nei pazienti con coronaropatia, per i quali occorre valutare vantaggi e svantaggi di una riduzione della PA particolarmente marcata (Circulation 2011; 124:1727-1736)

Farmaci preferibili: In presenza di microalbuminuria o proteinuria, ACE-inibitori e/o Sartani (a pari riduzione dei valori di P.A. di altri farmaci, hanno maggior efficacia nel ridurre Dosaggi elevati di ACE-i e/o Sartani pressione intraglomerulare e proteinuria). sono più efficaci. L'associazione ACE-i+sartani è più efficace del singolo farmaco.

Attenzione: Con ACE-inibitori può comparire tosse (bradichinina): sostituire con sartano

Con ACE-inibitori e Sartani possono comparire:

- iperpotassiemia (specie se c'è in terapia antialdosteronico). Eliminare fattori favorenti.
- riduzione della funzione renale in caso di:
 - disidratazione intercorrente o terapia diuretica eccessiva
 - stenosi dell'arteria renale o grave nefropatia ischemica
 - grave scompenso cardiaco
 - somministrazione di FANS

Nei pazienti vasculopatici, scompensati od in terapia diuretica, controllare VFG e potassiemia dopo 3-4 giorni dall'inizio della terapia. Sono accettabili:

- aumenti di creatininemia fino al 20% (riduzione di VFG del 15%)
- potassiemia fino a 5,5 mEq/L (intervenire sulla dieta)

Precauzioni: In vasculopatici con IRC monitorare: funzione renale, potassiemia, pH ematico Negli anziani, specie se vasculopatici iniziare con dosi basse ed incrementare gradualmente. Valutare ola pressione in ortostatismo; fornire indicazioni sul da farsi in caso di effetti indesiderati

Da ricordare inoltre:

- gran parte dei pazienti con danno renale richiede ≥ 3 farmaci per ottenere adeguato controllo pressorio
- i tiazidici sono scarsamente efficaci per VFG < 30; sostituirli con diuretici dell'ansa
- -i tiazidici potenziano l'azione diuretica di quelli dell'ansa e possono essere utilizzati insieme a questi ultimi in situazioni particolari quando la diuresi desiderata non è ottenibile con i solo farmaci dell'ansa
- -Farmaci antialdosteronici possono essere considerati (quarto farmaco) anche in soggetti con VFG ridotto in caso d'ipertensione resistente; sono però necessari controlli frequenti di potassiemia e cautela.
- -E' importante ridurre l'eccesso di sodio nella dieta; devono essere fornite indicazioni chiare e praticabili; in caso di necessità è possibile controllare l'aderenza a queste raccomandazioni valutando la sodiuria Consultazioni
- 1) KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/index.htm)
- 2) KDIGO: Guidelines for Managing Hypertension in CKD (http://www.kdigo.org/guidelines/topicsummarized/CPG%20Summary%20by%20Topic_Managing%20Hyperte nsion%20in%20CKD.html)

Scheda 5: Diabete mellito (aspetti rilevanti nel paziente con danno renale)

La nefropatia diabetica è prevenibile con adeguato trattamento del diabete e dei fattori di rischio.

Obiettivi: HbA1c < 7.0%

Glicemia a digiuno: 90-160 mg/dl

Terapia:

Metformina solo se VFG > 30 ml/min (rischio acidosi lattica a VFG<30 ml/min);

tra le sulfaniluree preferire quelle a breve durata d'azione (adeguare dose)

la dose di insulina può ridursi al progredire della malattia renale (aumento emivita)

Screening per nefropatia diabetica (albuminuria e VFG) e retinopatia diabetica:

- Diabete tipo 2: al momento della diagnosi (spesso tardiva)

- Diabete tipo 1: dopo 5 anni dalla diagnosi

Considerare altre cause di malattia renale, in caso di:

- assenza di retinopatia diabetica

- VFG ridotto o sua rapida diminuzione

- proteinuria in rapido incremento o sindrome nefrosica

- ipertensione refrattaria

- presenza di sedimento urinario attivo (ematuria, leucocituria)

- segni o sintomi di malattie sistemiche

- riduzione del VFG >30% dopo 2-3 mesi dall'inizio della terapia con ACE-i

Consultazioni:

1) Abboud H, Henrich WL Stage IV Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2010;362:56-65.

2) Linee-guida KDOQI: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease.

(http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/)



Scheda 6: Altri fattori di progressione

PROTEINURIA Obiettivo: Ridurla il più possibile poiché è sia espressione di danno

glomerulare, sia importante causa di peggioramento funzionale.

Prevenzione: Nei pazienti diabetici trattare con ACE-i e/o Sartani per prevenire la

comparsa o l'aggravamento della albuminuria/proteinuria

Terapia: Terapia delle nefropatie (competenza del Nefrologo) se possibile.

ACE-i e/o Sartani sempre; hanno un effetto superiore a quello di altri

antiipertensivi a parità di riduzione della Pressione Arteriosa.

Utilizzare dosi elevate o l'associazione.

OBESITÀ

Obiettivo:

Indice di massa corporea (BMI) <= 25

Terapia:

Dieta e Attività fisica, compatibilmente con la situazione clinica

FUMO

Obiettivo:

cessazione del fumo

IPERLIPIDEMIA

Obiettivo:

target LDL < 100 mg/dl. statine o altri antilipemici

Terapia: statine o a

Dose abituale per:

-statine (prima scelta atorvastatina);

prevista da nota 13 se Clearance <60 ml/min

e/o in presenza di proteinuria

ridurre la dose se è presente terapia con:

Ciclosporina

Antibiotici macrolidi Antinfungini azolici Calcio antagonisti

Fibrati

Acido nicotinico

Inibitori ricaptazione serotonina

Warfarina

Succo di pompelmo

-resine sequestranti (non assorbite)

-niacina

-ezetimibe

Per i fibrati: ridurre dose in base a VFG; sospendere se VFG<30 ml/min.

Consultazioni

1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003;41 (suppl 3)

(http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_dyslipidemia/pdf/ajkd_dyslipidemia_gls.pdf)

2) Nota 13 AIFA



Scheda 7: Malattia minerale ossea (o osteodistrofia uremica)

Inizia a manifestarsi a valori di VFG <60 ml/min.

ESAMI DI LABORATORIO:

- Calcemia
 - 1) la quota di calcio efficace è quella ionizzata (ma la determinazione del calcio ionizzato deve avvenire immediatamente dopo il prelievo).
 - 2) i valori di riferimento della calcemia si riferiscono al paziente con albuminemia normale (il 50% del Calcio è veicolato dall'albumina)
 - 3) per sapere, approssimativamente, se il valore di calcemia totale è accettabile, in un paziente ipoalbuminemico (es: nefrosico), sommare, al valore di Calcemia misurato, i g/dL di albumina che mancano per arrivare a 4 (es: Calcemia misurata 8,0; Albuminemia 2,5; valore di Calcemia corretto = 9,5 mg/dL). Ricordare questo punto nei pazienti nefrosici od epatopatici per evitare il sovraccarico di calcio.
- Fosforemia
- 25-Vitamina D (abbrev.: 25D)
- Paratormone (abbrev.: PTH)
- Fosfatasi alcalina (se possibile, isoenzima osseo)

NB: Non è utile nella pratica clinica il dosaggio della forma attiva della Vitamina D (abbrev.: 1,25(OH)₂D); i suoi livelli andrebbero interpretati alla luce del bilancio calcio-fosforico e del PTH)

1) CALCEMIA

Cause di ipocalcemia: deficit di Vitamina D attiva, 1,25(OH)₂D che dipende da:

- carenza di Vitamina D nella dieta o per scarsa esposizione al sole

- mancata attivazione da Vitamina D a causa della ridotta funzione renale

Obiettivo della terapia: mantenere la Calcemia entro i valori normali per evitare:

- ipocalcemia: determina iperparatiroidismo secondario con danno osseo

- ipercalcemia: causa calcificazioni vascolari (e coronariche) e in tessuti molli.

Terapia: Vitamina D

NB: In tutti i pazienti con CKD va corretto il deficit di vitamina D (per ottenere concentrazioni plasmatiche di 25D > 30 ng/ml o >75 nmol/L)

1) Vitamina D3, calcifediolo. Utili a correggere il deficit di vitamina D (soggetti più a rischio: razza nera, anziani, periodo invernale).

Obiettivo: raggiungere i valori di 25D > 30 ng/ml

2) Vitamina D attiva: calcitriolo (1,25(OH)₂D). Nell'IRC avanzata; le concentrazioni fisiologiche di Vitamina D non sono sufficienti alla formazione di 1,25(OH)₂D per carente funzione renale, per cui vi è rischio di iperparatiroidismo secondario.

Obiettivo: favorire l'assorbimento di calcio inibire le paratiroidi

3) analoghi sintetici della Vitamina D (paracalcitolo). Su indicazione del Nefrologo.

Obiettivo: inibire l'attivazione delle paratiroidi

Calcio

1) supplementi di Calcio, almeno 500 mg/die, da assumere lontano dai pasti (la somministrazione durante i pasti è utilizzata per chelare il fosfato alimentare, formando sali insolubili e quindi non assorbibili)

Obiettivo: valori "normali" di calcemia (corretti per l'albuminemia)

Avvertenza: evitare assolutamente l'ipercalcemia od il sovradosaggio di Vitamina D Farmaci disponibili:

Vitamina D (utilizzare il farmaco singolo; evitare le associazioni con calcio o fosfato)

Naturale:

- colecalciferolo (Vitamina D3)

- ergocalciferolo (Vitamina D2)

Mono-idrossilata

- calcifediolo o 25(OH)D3

- alfacalcidolo o 1(OH)D3

Di-idrossilata

- calcitriolo (o 1,25(OH)₂D)

Analogo della Vit. D: - paracalcitolo

Calcio Carbonato (evitare associazioni con Vitamina D, per poterli dosare separatamente)
Calcio acetato (sembra essere più efficace e causare meno ipercalcemia)

Nota:

1) Non suggerire consumo di latticini per correggere l'ipocalcemia: contengono anche molto fosforo.

2) se il prodotto CalcioxFosforo è >70 aumenta il rischio di precipitazione di Calcio nei tessuti molli.

2) FOSFOREMIA

Cause di iperfosforemia:

- Ridotta eliminazione renale da parte del rene insufficiente

- Elevata assunzione con i cibi (latticini, ma anche molti alimenti conservati o bevande); (insegnare al paziente a leggere le etichette degli alimenti)

Obiettivo della terapia: mantenere la fosforemia entro i valori di riferimento normali (<4,5 mg/dL) poiché un suo aumento determina sia iperparatiroidismo secondario, con conseguente riassorbimento osseo, sia aumentato rischio di calcificazioni ectopiche.

Terapia: - Evitare alimenti ad alto contenuto di fosforo

Alimenti ricchi di fosforo: Latte e latticini, cioccolato, alimenti con fosfati o polifosfati (prosciutto cotto con polifosfati, alcune bevande), tuorlo d'uovo, crusca, cereali integrali, tonno, merluzzo salato, salmone affumicato.

- Educare il paziente a riconoscere gli alimenti con maggior contenuto di fosforo.

- Somministrare chelanti del fosforo che riducono l'assorbimento intestinale (competenza Nefrologica).

Per conoscere il contenuto di fosforo degli alimenti, vedere il sito dell'INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione; ente pubblico di ricerca sottoposto alla vigilanza del Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali. Denominato Istituto Nazionale della Nutrizione (INN) fino al 1999 (http://www.inran.it/646/tabelle di composizione degli alimenti.html).

Farmaci disponibili

Chelanti del fosforo

- Idrossido di alluminio (solo per brevi periodi poiché nell'uremico l'alluminio può accumularsi determinando: anemia, depositi nell'osso e demenza).

I farmaci contenenti citrato aumentano l'assorbimento intestinale di alluminio.

- Idrossido di magnesio o carbonato di magnesio (possono causare diarrea)

- Calcio carbonato o calcio acetato: quando usati per ridurre la fosforemia vanno somministrati durante o subito dopo i pasti

- Sevelamer-cloridrato: resina a scambio che non contiene calcio e non determina ipercalcemia; riduce anche la colesterolemia; peggiora l'acidosi; disturbi gastrointestinali; costi elevati, necessita di piano terapeutico

- Sevelamer-carbonato: resina a scambio che non contiene calcio e non determina ipercalcemia; riduce anche la colesterolemia; costi elevati; necessita di piano terapeutico
- Carbonato di Lantanio: non ha rischio di ipercalcemia; disturbi gastrointestinali; costi elevati

3) PTH

Le concentrazioni ematiche di PTH e le sue variazioni sono considerate il miglior indice del controllo del metabolismo minerale. Tuttavia, al decrescere del VFG i valori di PTH tendono ad aumentare anche per effetto dell'aumento dell'emivita. Nello stadio CKD5 in dialisi i valori di riferimento del PTHi sono dal doppio a 9 volte il valore massimo di riferimento della popolazione normale.

Valori superiori indicano iperparatiroidismo secondario.

Valori inferiori indicano un'eccessiva soppressione e la comparsa di "osso adinamico" cioè osso non più metabolicamente rinnovato e quindi più fragile.

Raggiungere e mantenere gli obiettivi previsti per calcemia e fosforemia è il miglior metodo per controllare il PHT.

Terapia: in caso di inadeguato effetto delle terapie tendenti a controllare calcemia e fosforemia si può ricorrere al calciomimetico, Cinacalcet (Mimpara), farmaco che, attivando i recettori per il calcio, aumenta la sensibilità delle paratiroidi a livelli di calcemia, inibendo così la secrezione di PTH.

4) FOSFATASI ALCALINA

Indice di turnover osseo. E' preferibile, se possibile, dosare l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina per evitare che patologie a carico di altri organi (ex: colestasi) incrementino il valore delle fosfatasi alcaline totali.

L'incremento della fosfatasi alcalina indica che vi è un eccessivo effetto del PTH sull'osso.

Consultazione

- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003;42 (suppl3). (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/boneguidelines.pdf)
- 2) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2009;76(suppl 113):S1-S130.
- KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am J Kidney Dis 2010; 55:773-799



Scheda 8: Anemia

Inizia a manifestarsi generalmente a valori di VFG <40 ml/min

Cause: - deficit di produzione renale di eritropoietina

- ridotta vita media degli eritrociti (80 vs 120 gg.) a causa dell'ambiente uremico

- possibili carenze di ferro, B12, folati

- perdite gastro-intestinali (gastrite uremica, ulcera, angiodisplasia intestinale, piastrinopatia)

- tossicità da alluminio (antiacidi; assunzione di chelanti del fosforo contenenti alluminio)

Esami: Emocromo: - Emoglobina (definisce il livello di anemia)

- Volume corpuscolare medio (orienta su possibili carenze: Fe, B12)

- Reticolociti (se possibile, % di reticolociti ipocromici)

Sangue Occulto Feci

Assetto marziale: Sideremia

Transferrina (con calcolo saturazione transferrinica)

Ferritina

Se ritenuto utile: Vitamina B12, folati

Nota: non ha senso dosare l'Eritropoietina poiché sembra normale o aumentata, ma è inappropriatamente bassa.

Terapia 1º correggere eventuale cause di perdita ematica

2º garantire un adeguato assetto marziale e vitaminico (folati, B12).

Target marziali: ferritina > 100, saturazione della transferrina > 20%

3° Eritropoietina:

Iniziare se Hb<10 g/dl

Obiettivo: Hb = 11-12 g/dL; non superare i 13 g/dL

Non dimostrato effetto favorevole di aumenti Hb>12 g/dL

Importante: non cercare di correggere troppo rapidamente

Farmaci Ferro - per os: vari preparati

preferibile l'assunzione lontano dai pasti

spesso non tollerato a livello gastro-intestinale

- e.v.: solo somministrazione ospedaliera.

Vitamina B12

Acido folico, folinico

Eritropoietina, somministrata sottocute o e.v.:

Eritropoietina Alfa: breve durata d'azione; somministrabile e.v.

Eritropoietina Beta: breve durata d'azione, somministrabile s.c. o e.v.

Darbepoietina: intermedia durata d'azione; somministrabile s.c. o e.v.

Eritropoietina beta-peghilata: lunga durata; somministrabile s.c. o e.v.

La prescrizione di eritropoietina è vincolata a stesura di piano terapeutico (nota AIFA ex-12)

Tra le eritropoietine a breve durata d'azione esistono quelle "biosimilari"

Non è consigliato il passaggio da un tipo di Epo ad un altro se non per fondati motivi.

Consultazioni

1) KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target.

(http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemiaUP/index.htm)

2) Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position

statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2008;74:1237-40.

Scheda 9: Malnutrizione proteica e rischio di eccessivo apporto proteico

Alterazioni del metabolismo proteico iniziano a manifestarsi a valori di VFG <30 ml/min.

Nel corso di Malattia Renale Cronica va adeguatamente bilanciato l'apporto proteico in modo da evitare sia la malnutrizione proteica, sia l'eccessivo apporto proteico (il carico proteico determina iperfiltrazione glomerulare facilitando la glomerulo sclerosi).

L'apporto calorico totale deve essere adeguato (35 Kcal/Kg peso ideale) per evitare che gli aminoacidi

della dieta siano utilizzati per gluconeogenesi ed aumentino l'azotemia.

MALNUTRIZIONE PROTEICA

La malnutrizione proteica è molto frequente in corso di Malattia Renale Cronica; il rischio di comparsa va sorvegliato in modo da prevenirla o coglierla nelle fasi precoci.

La malnutrizione proteica causa perdita di tessuto muscolare, riduzione della risposta immunitaria ed è associata ad aumento della mortalità.

Cause:

- inadeguata alimentazione (l'uremico tende a ridurre spontaneamente l'apporto di carne)
- gastrite uremica
- prevalente assunzione di alimenti (vegetali) con scarso contenuto di aminoacidi essenziali
- acidosi metabolica: favorisce il catabolismo proteico; ostacola l'anabolismo proteico

Esami:

Stato Nutrizionale Proteico

Albuminemia: - misura diretta dell'albuminemia (preferibile)

- da elettroforesi delle proteine plasmatiche

Scegliere un tipo di esame ed utilizzare sempre quello; non sono intercambiabili (altri esami utilizzabili: dosaggio IgG, conta linfociti, transferrina, prealbumina)

Apporto proteico (usato per definire l'assunzione di proteine, cioè la compliance dietetica)

Si calcola dalla misura dell'escrezione giornaliera di azoto urinario:

Apporto proteico stimato (g/die) = [Azoto urinario + 0,031xPeso (Kg)]x 6,25

Esami necessari per escludere altre cause di malnutrizione proteica (epatopatia cronica, infezione cronica, neoplasia, enteropatia)

RISCHIO DI ECCESSIVO APPORTO PROTEICO

La restrizione proteica corretta:

- riduce la proteinuria
- riduce alcune complicanze dell'uremia
- ritarda l'inizio del trattamento dialitico
- forse riduce la velocità di progressione dell'Insufficienza renale.

Tipi di dieta:

- ipoproteica (0,8 g proteine /Kg di peso corporeo ideale); si usa negli stadi CKD4 e CKD5.
 - Almeno il 50% delle proteine sono ad alto valore biologico (alto contenuto di Aminoacidi essenziali)
- fortemente ipoproteica (0,3 g proteine/kg peso corporeo ideale, supplementata con Aminoacidi essenziali e cheto-analoghi (si usa in stadio CKD5, generalmente in pazienti anziani, non-diabetici). E' una dieta vegetale e come tale riduce l'acidosi e la fosforemia, ma può determinare iperpotassiemia e ipercalcemia (i cheto analoghi sono salificati con calcio).

Nota: è bene che le indicazioni sul contenuto proteico siano definite dal medico e che la definizione degli alimenti e la loro suddivisione tra i pasti sia effettuata da un/una dietista con esperienza.

Scheda 10: Ritenzione idrosalina

Frequente in corso di malattia renale; si aggrava al ridursi del VFG.

Cause: dipende principalmente dallo sbilancio tra quota assunta con la dieta e l'eliminazione renale

- -attivazione meccanismi sodio-ritentivi (renina-angiotensina-aldosterone)
- -inadeguata capacità renale ad eliminare sodio (a causa delle riduzione del VFG)
- -eccessivo introito alimentare di sodio (sale aggiunto ai cibi, sale aggiunto per conservazione)
- -farmaci anti-ipertensivi con effetto sodio-ritentivo
- -terapia diuretica inadeguata

Anamnesi: - edemi

- dispnea (dapprima da sforzo e poi anche a riposo); dispnea parossistica notturna

- ortopnea (necessità di aumentare il numero di cuscini)

Esami: esame obiettivo: edemi (simmetrici, più evidenti alla sera), turgore giugulare

stasi del piccolo circolo; ASMA CARDIACO

aumento della P.A.

aumento del peso corporeo

radiografia del torace

valutare eventuale presenza di altre sindromi edemigene: scompenso cardiaco, epatopatia cronica

Nota: La sodiemia è normale poiché alla ritenzione di sodio si accompagna stimolo di ADH che riduce l'escrezione di acqua. In caso di iposodiemia, valutare se è presente scompenso cardiaco ed i farmaci in terapia (diuretici, antidepressivi, inibitori di pompa protonica)

Importante l'educazione del paziente a: Terapia:

-pesarsi quotidianamente

-controllare la presenza di edemi

- misurare la P.A.

- ridurre l'apporto di sale

-conoscere gli alimenti ricchi di sale ed evitarli

Valutare l'effetto dei farmaci in terapia

Diuretici

In caso di CKD5 con insufficiente risposta al diuretico considerare di iniziare la dialisi

Farmaci:

Diuretici tiazidici: -efficaci solo se il VFG è >30 ml/min Diuretici dell'ansa: -efficaci a qualunque livello di filtrato

-la dose va incrementata man mano che si riduce il VFG

-utili soprattutto in caso di sindrome nefrosica; rischio iperpotassiemia e Antialdosteronici

acidosi

Metolazone

-generalmente associato a diuretici dell'ansa, in fasi avanzate dell'IRC;

può causare iposodiemia.

controllare possibili alterazioni elettrolitiche da diuretici: Avvertenze:

- iponatremia (soprattutto da tiazidici e metolazone)

- ipopotassiemia

- iperpotassiemia ed acidosi metabolica(da antialdosteronici)

controllare possibili variazioni, da diuretici, di altri esami (glicemia, lipidi, uricemia) aumento della creatininemia o dell'azotemia in corso di trattamento diuretico può indicare

ipovolemia da dose eccessiva

Scheda 11: Alterazioni della Potassiemia

La sodiemia è regolata fondamentalmente dal bilancio esterno (entrate-uscite).

La potassiemia è determinata da: - bilancio esterno (entrate-uscite)

- bilancio interno tra liquido extracellulare (K = 4 mEq/L) e liquido intracellulare (K = 150 mEq/L).

IPERPOTASSIEMIA

-livello di attenzione: > 5 mEq/L o mmol/L -livello decisionale: > 5,5 mEq/L o mmol/L -livello di rischio: > 6 mEq/L o mmol/L

Cause: - riduzione del VFG a valori inferiori a 20 ml/min: ridotta secrezione tubulare.

Può comparire più precocemente nei diabetici con acidosi tubulare

- apporto con la dieta superiore alla capacità escretoria renale

- acidosi che sposta il potassio dall'interno della cellula al liquido extracellulare

- farmaci: ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici, FANS sulfametossazolo-trimetoprim, beta-bloccanti non selettivi

- grave iperglicemia

- digiuno (uscita di potassio dalle cellule)

Anamnesi: farmaci assunti (prescritti o assunti spontaneamente)

dieta a contenuto potassico eccessivo rispetto alla funzione renale

uso di "sale della farmacia" (o "sale per ipertesi); è cloruro di potassio.

Esame obiettivo: non vi sono sintomi o segni particolari salvo impaccio nei movimenti

Esami:

- potassiemia: valori falsamente elevati se:
 piastrinosi o leucocitosi molto elevata
 prelievo eseguito con stasi venosa protratta
- equilibrio acido base o bicarbonatemia (l'acidosi si associa a ed è causa di iperpotassiemia)
- clearance della creatinina (per escludere eventuale peggioramento funzionale renale acuto)

Terapia:

- a) Evitare alimenti ricchi di potassio (frutta secca, castagne, funghi secchi, legumi, cacao, cioccolato, banane, sale senza sodio o sale della farmacia) (vedi tabella relativa al contenuto potassico degli alimenti)
- b) sospendere o ridurre ACEi, sartani, antialdosteronici o supplementi di potassio
- c) aumentare l'escrezione con resine (Kayexalate o Sorbisteril)
- d) correggere sempre contemporaneamente l'acidosi con bicarbonato di sodio o citrato di sodio suddivisi in 3-4 dosi giornaliere. Nota: mai il citrato a pazienti che assumo antiacidi o chelanti del fosforo contenenti Alluminio perché ne facilitano l'assorbimento (rischio anemia, depositi ossei, demenza)
- approccio terapeutico se K> 6.5 mEq/L:

Ricovero d'urgenza. E' un'emergenza medica per il rischio di aritmie fatali. La terapia mirerà a:

- far regredire le alterazioni ECG: calcio gluconato e.v.
- far entrare il K nelle cellule: insulina (+ glucosio per prevenire ipoglicemia) sodio bicarbonato
- allontanare il K dall'organismo: diuretici

- resine a scambio (Kayeaxalate o Sorbisteril)

Nota: è preferibile non somministrare cronicamente le resine Se le cause di iperpotassiemia non sono chiare, è preferibile il ricovero per K>6 mEq/L I valori di potassiemia vanno ricontrollati a breve/brevissimo termine

Tabella: Contenuto di potassio negli alimenti (Gennari FJ, New Engl J Med 1998;339:451-458).

Contenuto	Concentrazione per 100 g	Alimento
Massimo	>1000 mg >25 mEq	Fichi secchi, alghe, melasse
Altissimo	>500 mg >12.5 mEq	Frutta secca (datteri, prugne), noci, avocados, crusca, germe di grano, fagioli.
Alto	>250 mg >6.2 mEq	Verdure: spinaci, pomodori, broccoli, bietole, carote, zucche, cavolfiori, patate Frutta: banane, meloni, kiwi, arance, mango Carni: macinata, bistecca, maiale, vitello, agnello

Per conoscere il <u>contenuto di potassio degli alimenti</u>, vedere il sito dell'INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione; ente pubblico di ricerca sottoposto alla vigilanza del Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali. Denominato Istituto Nazionale della Nutrizione (INN) fino al 1999 (http://www.inran.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html).

IPOPOTASSIEMIA (K < 3.5 mEq/L)

Evenienza rara, in genere da ridotta alimentazione o perdite aumentate da diarrea.

-livello di attenzione <3.5 mEq

-livello decisionale < 3 mEq

Cause: terapia diuretica

scarso apporto calorico

diarrea

Dati: perdita di 1 mEq/l di potassiemia equivale ad una perdita di circa 300 mEq del K totale corporeo

Sintomi: astenia

ECG: comparsa dell'onda U ed aritmie

Terapia sospendere diuretico

alimenti ricchi di potassio

supplementi di K per os (KCl a lento rilascio): più efficace.

KCl: 8-20 mEq/die per la prevenzione KCl 40-100 mEq/die per la correzione.

supplementi di KCl per via venosa:

massima concentrazione 40 mEq/L di soluzione massima velocità d'infusione: 10 mEq/ora.



Scheda 12: Alterazioni della Sodiemia

Iposodiemie

Cause:

scompenso cardiaco, cirrosi, sindrome nefrosica

nefropatia interstiziale con perdita di sale

farmaci (diuretici tiazidici, inibitori pompa protonica, antidepressivi agenti su

ricaptazione serotonina)

Terapia:

moderare l'assunzione di acqua

sostituire eventuali farmaci responsabili

Ipersodiemia: rara.

Terapia:

incrementare l'assunzione di acqua (se ipovolemici, dare anche sale)



Scheda 13: Acidosi metabolica

L'acidosi metabolica è costante nelle fasi avanzate della malattia renale cronica ed è dovuta all'incapacità del rene ad acidificare adeguatamente l'urina cioè ad eliminare gli acidi assunti con la dieta o prodotti dal metabolismo.

L'acidosi metabolica: depaupera l'osso di fosfato di calcio (usato per tamponare) stimola il catabolismo delle proteine inibisce l'anabolismo proteico

Cause: -incapacità del rene ad eliminare le valenze acide -eccessivo apporto di proteine d'origine animale

Esami: due possibilità

-Equilibrio Acido-base su prelievo venoso (ma va analizzato quasi immediatamente); fornisce il valore di pH e ricava quello dei bicarbonati

- CO₂ totale o "bicarbonatemia": preferibile se non è possibile il dosaggio immediato

Terapia: - bicarbonato di sodio per os, 1-4 grammi/die suddiviso in 3-4 somministrazioni al dì (dosi elevate in poche somministrazioni sono perse rapidamente per la ridotta soglia renale)

Obiettivo: normalizzare la bicarbonatemia

Nota: suddividere la dose in più somministrazioni; concentrare la dose in poche somministrazioni tende a causare rapida perdita renale per superamento della soglia ridotta.



MATERIALE PER I PAZIENTI

1) COME RACCOGLIERE L'URINA DELLE 24 ORE.

Questa raccolta viene richiesta per:

clearance della creatinina

proteinuria/24 ore albuminuria/24 ore

misura di sodio, potassio, calcio, ecc nelle urine di 24 ore.

Il punto cruciale dell'esame è l'accurata raccolta di tutte le urine emesse nelle 24 ore.

Cosa serve

1) Un contenitore (piccola tanica graduata) : in vendita in farmacia o da ritirare al laboratorio di analisi prescelto: deve contenere almeno due litri. La tanica può essere tenuta in bagno al riparo dal sole e da fonti di calore.

2) Una provetta (o più se si devono fare più esami sulla stessa raccolta d'urine) o un piccolo contenitore, con etichetta

Come raccogliere le urine.

Vanno raccolte le urine di una intera giornata e della notte successiva, senza perdere nessuna minzione Il mattino precedente a quello in cui si porteranno le urine in laboratorio, ci si alza e si urina nel water (cioè si buttano via le urine contenute in vescica durante la notte).

Da quel momento fino alla stessa ora del giorno dopo raccoglierà tutte le urine nella tanica.

Come portarle in laboratorio.

A) Portare tutto il contenitore,

oppure

B) Portare un campione (preferibile)

In questo caso ci sono due possibilità:

1) Misura esattamente la quantità di urina guardando le tacche sulla manichetta.

2) Misura l'urina pesandola con una bilancia da cucina (l'errore è del 3% al massimo) Mescola bene le urine nel contenitore, ne prende un campione e lo mette nella provetta (o piccolo contenitore) e sull'etichetta scrive: Cognome, Nome, data di nascita, data del giorno e NOME DELL'ESAME, Porterà la provetta al laboratorio dove, in base all'esame richiesto potrà essere sottoposto a prelievo di sangue.

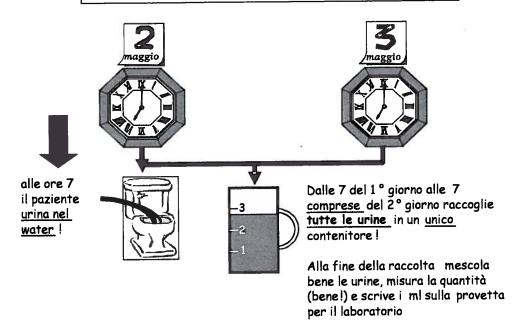
Se deve fare la raccolta per più esami, raccoglierà una provetta per ogni esame.

Note:

- 1) in caso di errore meglio gettare tutto e ripetere la raccolta iniziando il mattino successivo.
- 2) rinviare la raccolta in caso di flusso mestruale in corso.



RACCOLTA DELLE URINE DELLE 24 ore





2) COME ESEGUIRE L'URINOCOLTURA

Utilizzare la prima urina del mattino.

Donne: evitare il periodo mestruale; in caso di abbondanti perdite vaginali risolvere prima questo problema

Lavare bene le mani

Se il contenitore ha un tappo, svitarlo, deporlo con la parte che si avvita in alto e non toccare in alcun modo l'interno del tappo e del contenitore

Pulire l'area dei genitali

- uomo: lavare accuratamente il glande, se necessario ritirando completamente la pelle che lo ricopre; utili per la pulizia le salviette che si usano per i bambini piccoli
- donna: con una mano divaricare bene le labbra (le pieghe di pelle all'apertura della vagina), con l'altra lavare bene la zona esterna della vagina e anche la parte interna fino allo sbocco dell'uretra (il canalino da cui esce l'urina); il movimento deve essere fatto dal davanti all'indietro, per non trascinare inavvertitamente verso la vagina materiale e batteri che si trovano intorno all'ano. Utili le salviette pronte che si usano per i bambini piccoli.

Iniziare ad urinare: posizione comoda, barattolo aperto a portata di mano:

- uomo: glande scoperto (se necessario ritirare la pelle che lo ricopre)
- donna: con una mano tenere ben separate le labbra (la pelle intorno alla vagina), in modo che il getto dell'urina non tocchi la pelle

Dopo aver iniziato ad urinare da pochi secondi (in caso di dubbi contare fino a 3-4), porre il contenitore sotto il getto dell'urina (circa 50-60 ml sono sufficienti). Non interrompere il getto dell'urina, ma togliere il contenitore, se necessario, per evitare che l'urina sia troppa o trabocchi.

<u>Chiudere poi il contenitore, senza toccarne l'interno.</u> Evitare assolutamente che cadano nell'urina raccolta pezzettini di carta igienica, peli pubici o qualsiasi altra cosa.

Se non è possibile consegnare subito il campione raccolto, tenerlo in frigorifero (non in freezer) fino al momento della consegna.



ALLEGATO 2) AL DECRETO

Membri del GAT

- Prof. Giovanni Cancarini U.O. Nefrologia AO Spedali Civili Brescia
- Dr. Ferruccio Conte U.O. Nefrologia e Dialisi AO Melegnano
- Dr. Carlo Guastoni U.O. Nefrologia e Dialisi AO Legnano
- Dr. Aurelio Limido U.O. Nefrologia e Dialisi AO Fatebenefratelli e Oftalmico Milano
- Dr. Francesco Locatelli U.O. Nefrologia e Dialisi AO Lecco
- Dr. Ugo Teatini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Garbagnate
- Dr. Fabio Malberti U.O. Nefrologia e Dialisi AO Cremona
- Dr. Arrigo Schieppati U.O. Nefrologia e Dialisi AO Riuniti di Bergamo
- Dr. Salvatore Badalamenti Istituto Clinico Humanitas, Rozzano
- Dr. Renzo Tarchini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Mantova
- Dr. Piergiorgio Messa Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
- Prof. Antonio Dal Canton U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione IRCCS San Matteo Pavia
- Dr. Luciano Pedrini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Seriate

Coordinamento Regionale

Dr. Maurizio Bersani

Coordinamento Scientifico

Prof. Giovanni Cancarini

Segreteria Tecnica

Dr.ssa Laura Vacchini

PRINCIPI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI PER LE PRINCIPALI FORME DI GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

Partecipanti al sottogruppo tematico:

- Ferruccio Conte, Nefrologia, Ospedale di Melegnano (Coordinatore)
- Marco D'Amico, Nefrologia, Ospedale di Como
- Piergiorgio Messa, Nefrologia e Dialisi, IRCCS Policlinico di Milano
- Luciano Pedrini, Nefrologia, Ospedale Bolognini Seriate
- Claudio Pozzi, Nefrologia, ICP, Ospedale Bassini Cinisello Balsamo
- Arrigo Schieppati, Nefrologia, Ospedali Riuniti Bergamo
- Renzo Tarchini, Nefrologia, Ospedale Carlo Poma Mantova
- Domenica Lambertini, Nefrologia, Ospedale Carlo Poma Mantova

Introduzione

Le malattie glomerulari sono una delle principali cause d'insufficienza renale terminale, rappresentando la seconda in Lombardia e la terza in Italia secondo i dati dei registri Nazionali e Regionali (dal 10% al 20 % dei pazienti incidenti in dialisi). Una diagnosi precoce e un trattamento appropriato possono diminuire o rallentare l'evoluzione verso la malattia renale terminale (ESRD End Stage Renal Disease), riducendone così l'incidenza. Questo documento non vuol sostituirsi alle linee guida nazionali e internazionali (1,2), cui si fa comunque riferimento, ma vuole fungera da

Pagin Kar 46

traccia operativa da condividere con tutti i medici, nefrologi e non, operanti nell'ambito di Regione Lombardia, affinché a ogni paziente affetto da queste patologie siano offerte le stesse possibilità diagnostico-terapeutiche in ogni struttura sanitaria della regione. La traccia proposta non ha la pretesa dell'esaustività in riferimento a tutte le metodologie di diagnosi e cura appropriate né esclude altri metodi di cura, lasciando perciò al medico la scelta finale. Ogni medico, infatti, è l'ultimo responsabile del trattamento dei propri pazienti alla luce del quadro clinico e delle opzioni di diagnosi e cura disponibili in relazione al contesto operativo. Questo documento si propone di creare un background comune non solo tra gli specialisti nefrologi ma anche tra i MMG con il fine di migliorare la comprensione e il dialogo tra professionisti per un trattamento più efficace dei pazienti affetti da glomerulopatie.

<u>Pazienti cui si applica</u>: tutti i soggetti che presentano proteinuria e/o microematuria indipendentemente da sesso, etnia ed età.

<u>Professionisti coinvolti</u>: nefrologi dei centri di nefrologia e dialisi della regione Lombardia e MMG operanti sul territorio

Obiettivi:

- Migliorare la diagnosi e la terapia delle glomerulonefriti (GN) in Lombardia
- Fornire una traccia operativa generale per individuare un livello essenziale di diagnosi e cura delle glomerulonefriti
- Aumentare l'accuratezza diagnostica mediante l'utilizzo della biopsia renale come strumento fondamentale per l'approccio al paziente con sospetto di glomerulonefrite
- Considerare la terapia delle glomerulonefriti anche in funzione della prevenzione della progressione della malattia renale cronica

Indicatori di risultato a breve termine:

Pur non essendo presenti in letteratura standard di riferimento per le glomerulonefriti, si ritiene che sia utile comunque porre l'attenzione su quei punti che possono essere utilizzati per valutare l'efficacia delle raccomandazioni sulla diagnosi e terapia dei pazienti con GN.

- N di Biopsie Renali /anno effettuate in funzione dei pazienti dimessi con diagnosi di GN
- N di pazienti con glomerulonefriti trattati con ACEi e/o ARB
- N di pazienti affetti da glomerulonefrite con valori di PA entro i valori target
- N di pazienti con glomerulonefrite e proteinuria che raggiungono il target di <0,5 gr/die di proteinuria con il trattamento
- N di pazienti con glomerulonefrite sottoposti a terapia immunosoppressiva e loro outcome

<u>Indicatori di risultato a lungo termine:</u> Progressiva riduzione nella % di pazienti con glomerulonefrite che giungono all'ESRD e al trattamento sostitutivo renale (Registro Dialisi ReNe.)

LE MALATTIE GLOMERULARI

Capitolo 1° - Caratteristiche generali cliniche e le principali sindromi cliniche

In questo capitolo saranno presentati i comuni principi generali utili alla gestione delle diverse patologie glomerulari. Le singole patologie (Glomerulonefriti Primitive) verranno trattate in capitoli successivi attraverso delle schede sintetiche che presenteranno le caratteristiche relativo alla clinica, al quadro istologico e all'intervento terapeutico. Per quest'ultimo aspetto saranno distinte de

Pagina 2 di 46

terapie classiche con un grado di evidenza da quelle che ancora non sono completamente accreditate in ambito scientifico e che non sono ancora universalmente condivise.

L'ematuria e la proteinuria sono le principali caratteristiche delle malattie glomerulari; possono essere presenti ipertensione arteriosa, ridotta funzione renale e ritenzione idrosalina. La natura e la gravità della patologia glomerulare sottostante spesso possono essere dedotte dalla composizione del quadro clinico.

Le malattie glomerulari tendono a presentarsi con particolari gruppi di sintomi che possono essere classificati come sindromi e la modalità di presentazione può spesso fornire indicazioni sulla patologia glomerulare sottostante. Oltre che attraverso le sindromi cliniche le glomerulonefriti possono essere classificate in due grandi gruppi: primitive e secondarie. Nelle prime la patologia è limitata hai soli reni, mentre nelle seconde la patologia renale fa parte di una malattia ad interessamento sistemico. Le maggiori sindromi cliniche sono elencate nella tabella sottostante (Tab.1). In questa presentazione verranno trattate solo le forme primitive.

Tabella 1. Principali sindromi cliniche delle glomerulonefriti.

Ematuria microscopica isolata o macroematuria	
Proteinuria isolata	
Sindrome nefrosica	
Sindrome nefritica	
Combinazioni delle precedenti (Sindrome nefritica-nefrosi	ica)
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	

Ematuria microscopica

Pazienti con ematuria microscopica (> 3 GR campo/alta risoluzione) dovrebbero essere sottoposti ad indagini per escludere una malattia renale o del tratto urinario (vedi flow-chart microematuria). Un esame del sedimento urinario al microscopio in contrasto di fase in condizioni standard è utile per differenziare un'ematuria di origine glomerulare da una non glomerulare.

I pazienti con microematuria dovrebbero essere indagati al fine di individuare la presenza dei seguenti fattori: i) ipertensione arteriosa, ii) proteinuria iii) riduzione funzionale renale.

I pazienti con <u>microematuria glomerulare isolata</u> dovrebbero essere seguiti per un follow-up ad intervalli di 6-12 mesi per monitorare la pressione arteriosa, la comparsa di proteinuria e l'andamento della funzione renale.

I pazienti con <u>microematuria non glomerulare</u> dovrebbero essere indagati per escludere malattie del tratto urinario. Dato che concomitanti infezioni del tratto urinario, traumi o mestruazioni possono causare ematuria, l'esame delle urine dovrebbe essere eseguito in condizioni appropriate. I soggetti che abbiano manifestato ematuria o mioglobinuria da esercizio fisico dovrebbero essere rivalutati con un' analisi delle urine almeno 48 ore dopo l'ultimo esercizio fisico importante. La prima valutazione dovrebbe iniziare con un'accurata anamnesi, un esame fisico e la ricerca di indizi di malattie glomerulari (vedi tabella 2).

Tabella 2. Storia clinica, esame fisico e valutazioni di laboratorio per pazienti con ematuria.

Anamnesi

Sintomi urinari:

- disuria, pollachiuria
- pregressa ematuria macroscopica
- colica renale o ureterale
- sintomi suggestivi per una ostruzione vescicale (ad esempio, getto scarso e vagante)



Anamnesi patologica remota:

- malattie autoimmuni
- radioterapia pelvica oncologica
- malattie sessualmente trasmesse predisponenti a uretriti
- traumi renali
- pregressa tubercolosi renale o non
- infezioni delle alte o basse vie urinarie

Storia di uso di farmaci

- warfarin / dicumarolici
- farmaci antiinfiammatori non steroidei
- pregressa terapia citotossica
- esposizione a sostanze chimiche (benzene, amine aromatiche, coloranti dei pellami, sostanze chimiche nella lavorazione della gomma o dei pneumatici)
- fumo di sigaretta
- anamnesi di consumo di sostanze dimagranti vegetali (esempio quelle contenenti acido aristolochico: erbe cinesi)
- farmaci che possono causare una reazione falso positiva alla striscia reattiva come talune soluzioni antisettiche

Storia famigliare di:

- malattia renale primitiva
- ipertensione
- malattia policistica dell'adulto
- sordità suggestiva per Sindrome di Alport
- calcolosi
- ematuria microscopica.

Altro:

- recente episodio infiammatorio delle prime vie aeree- o tonsillite suggestiva per una glomerulonefrite post infettiva
- pregressa glomerulonefrite
- episodio infiammatorio delle prime vie aeree/o gastroenterite, suggestiva per nefropatia IgA
- sintomi generali quali mialgie, artralgie e rush cutanei, suggestivi per porpora di Henoch-Schonlein o glomerulonefrite con semilune.
- diabete mellito e nefropatia diabetica
- evidenza di diatesi emorragica

Esame fisico in pazienti con ematuria

- pressione arteriosa
- esame della cute per porpora o segni di vasculite
- ispezione alla gola e alle tonsille
- auscultazione cardiaca per presenza di soffi
- segni di sovraccarico idrico
- esame dell'addome alla ricerca di reni ingranditi, ballottabili o altre organomegalie
- esplorazione rettale per la valutazione della prostata nei maschi

Esami di laboratorio da effettuare inizialmente per pazienti con ematuria

- emocromo completo
- test di funzionalità renale: urea, creatinina ed elettroliti.

Una infezione del tratto urinario diagnosticata microbiologicamente dovrebbe essere prima trattata e successivamente controllata nuovamente con esame urine (sedimento con MO in contrasto di fase)

In condizioni standard (con osmolarità >700 mOsm/Kg e pH <7) l'utilizzo del microscopio a contrasto di fase è raccomandato per la identificazione della fonte di ematuria. In pazienti dove predominano emazie dismorfiche (>80%) è molto probabile che la patologia sottostante sia renoparenchimale. Dal punto di vista istopatologico la diagnosi più comune in questi pazienti e nefropatia da IgA e successivamente, in ordine di frequenza, la malattia da membrane sottili. Pazienti con ematuria glomerulare dovrebbero essere indagati per la presenza di Ipertensione Arteriosa, Proteinuria o Insufficienza Renale, in assenza dei quali questi pazienti possono essere

seguiti a intervalli di 6-12 mesi; occorre, infatti, tener presente che circa il 9-10% di quelli con ematuria persistente isolata svilupperà una concomitante proteinuria durante il follow-up. Non vi sono evidenze tali per consigliare un approccio diagnostico mediante biopsia renale solo sulla base di una microematuria isolata, dato che l'incidenza complessiva di malattie glomerulari in questi casi è molto bassa. I soggetti con emazie prevalentemente isomorfiche o miste iso-dismorfiche dovrebbero essere inviati all'urologo per una valutazione, in considerazione del basso rischio che l'ematuria sia di provenienza glomerulare.

Una completa valutazione urologica deve essere fatta, pertanto, per escludere calcolosi, infezioni o tumori della vescica, attraverso uno studio ecografico e radiologico delle vie urinarie, seguito da esame cistoscopio della vescica e dalla citologia urinaria. In assenza di controindicazioni l'urografia endovenosa, o l'UroTAC è indicata quale scelta iniziale di imaging. In caso di risultato negativo possono essere necessarie metodiche più specifiche quali la cistoureteroscopia con cistoscopio flessibile. Nel caso della calcolosi del tratto urinario la valutazione urologica deve essere affiancata da uno studio metabolico per una diagnosi e per avviare un programma di prevenzione delle recidive da effettuarsi nei centri nefrologici con specifica competenza.

Proteinuria

I pazienti che presentano un esame urine positivo per proteinuria con striscia reattiva dovrebbero essere sottoposti ad ulteriori indagini per confermarne il tipo: ortostatica, intermittente o persistente (vedi Flow-chart proteinuria).

La proteinuria ortostatica è associata alla postura eretta e può essere esclusa con un esame eseguito su un campione di urine dopo il riposo notturno. Nella proteinuria ortostatica questo campione risulterà negativo per le proteine mentre un campione preso durante il giorno sarà positivo. La proteinuria ortostatica è associata ad una buona prognosi e i pazienti non richiedono in genere ulteriori follow-up. Una proteinuria ortostatica è un reperto non infrequente negli adolescenti. Nella maggior parte dei casi è transitoria ed è indotta da fattori quali febbre, esercizio fisico, esposizione a temperature molto basse, che possono alterare l'emodinamica renale. Questo riscontro è molto raro nella popolazione adulta (> 30 anni).

I pazienti con un esame urine positivo per proteinuria in uno solo di due test eseguiti su campioni di urine del mattino raccolte a distanza di almeno una settimana presentano una proteinuria intermittente o transitoria. Normalmente è associata con stress o esercizio fisico. In presenza di proteinuria intermittente isolata i pazienti dovrebbero proseguire nel follow-up fino alla conferma della risoluzione della proteinuria.

I pazienti con proteinuria persistente all'esame urine dovrebbero essere sottoposti ad ulteriori accertamenti, per valutare la presenza di patologie renali o cardiache, e dovrebbero essere controllati per ipertensione arteriosa, proteinuria/24 ore e funzione renale. (vedi tabella 3)

Dal momento che questi pazienti sono a rischio di sviluppare un danno renale progressivo, vanno sorvegliati nel tempo, con periodico controllo di proteinuria, pressione arteriosa e funzione renale. E' noto che l'aumento della proteinuria si associa ad un aumentato rischio di progressione della insufficienza renale. Secondo i dati della letteratura una escrezione di proteine urinarie >1 g/die correla con un significativo danno istologico renale e quindi può essere un criterio utile per sottoporre questi pazienti ad accertamento bioptico.

Tabella 3. Anamnesi, esame fisico, valutazione iniziale di laboratorio per pazienti con proteinuria.

Anamnesi:

Sintomi urinari:

- disuria, frequenza delle minzioni per escludere infezioni del tratto urinario Pregressa storia di:
 - glomerulonefriti nell'infanzia
 - pre-eclampsia nelle donne



- condizioni autoimmuni
- diabete
- insufficienza cardiaca

Anamnesi farmacologica:

- Sali d'oro, penicillamina e captopril in relazione a glomerulopatia membranosa secondaria
- Farmaci antinfiammatori non steroidei o penicilline in relazione a nefriti interstiziali allergiche.

Esame fisico:

- pressione sanguigna
- segni di danno a organi bersaglio da ipertensione
- segni di insufficienza renale
- segni di diabete o malattie autoimmuni
- edema

Indagini di laboratorio iniziali:

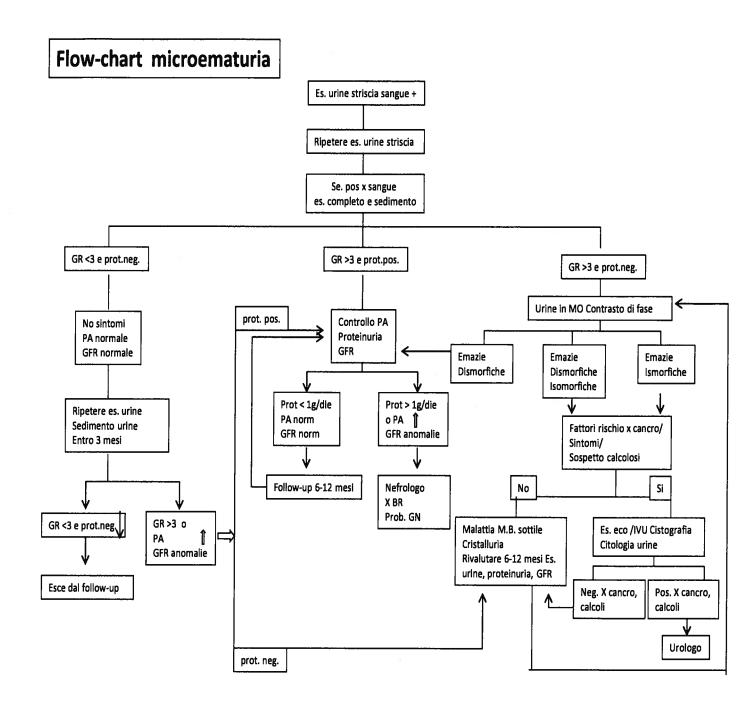
- esame urine per ematuria e glicosuria (se già non precedentemente eseguiti)
- urinocoltura
- urea, creatinina e glicemia a digiuno
- albuminemia
- raccolta urinaria sulle 24ore per la quantificazione della proteinuria o determinazione su campione urine spot del rapporto proteine/creatinina (RPC) (RPC >200 mg/g indica un elevato contenuto di proteine nelle urine).
- esclusione di una gammopatia monoclonale in soggetti con età > 45 anni
- ecografia renale per valutare struttura e dimensioni
- sedimento urinario in contrasto di fase
- creatinina clearance / o Calcolo del Volume del Filtrato Glomerulare (VFG) dalle formule
- indagini per malattie immunomediate

Valutazione nefrologica:

biopsia renale se la proteinuria > 1g/ die e/o rapido peggioramento della funzione renale
 In assenza di altre cause (sia renali che sistemiche)



Percorsi diagnostici (Flow chart) per microematuria e proteinuria.





Flow-chart proteinuria Es. urine striscia proteine + Se proteinuria ortostatica Se proteinuria non ortostatica (riproducibile) Ripetere esame dopo 1 settimana Esce dal follow-up Entrambi gli esami positivi 1 dei 2 esami positivo Proteinuria persistente Proteinuria intermittente Es. urine completo, Es. urine completo, PA, proteinuria, GFR PA, proteinuria, GFR Proteinuria < 1 g/die Proteinuria ≥ 1 g/die o Proteinuria persistente, o Proteinuria risolta, PA normale PA elevata o Ematuria, o PA elevata,o Normali esami, GFR normale GFR non normale GFR non normale Normale PA, Normale GFR Follow-up 6-12 mesi Nefrologo X BR Prob. GN ,diagnosi Esce dai follow-up e terapia



Sindrome nefrosica

La sindrome nefrosica costituisce un quadro patognomonico di malattia glomerulare. E' una sindrome clinica definita dalla presenza delle seguenti condizioni:

- 1. Proteinuria > 3,5 g/die nei soggetti adulti (bambini: > 40mg/h per m^2)
- 2. Ipoalbuminemia < 3,5 g/dl
- 3. Edema
- 4. Ipercolesterolemia
- 5. Lipiduria

I pazienti possono essere in sindrome nefrosica e presentare una funzione renale conservata, ma in molte circostanze un deficit di funzione renale si sovrappone fino ad arrivare ad una vera e propria insufficienza renale con il prolungarsi della sindrome nefrosica.

Indipendentemente dal rischio di progressione verso l'insufficienza renale, la sindrome nefrosica di per sé può provocare effetti metabolici che compromettono lo stato di salute dei soggetti. Le maggiori cause di sindrome nefrosica sono elencate nella tabella n. 4.

Tabella 4. Più comuni malattie glomerulari che si presentano con una sindrome nefrosica.

Malattia	Associazioni	Test sierologici utili per la diagnosi
GN a lesioni minime	Allergia/Atopia	-
	FANS	-
	Morbo di Hodgkin	-
Glomerulosclerosi focale	Neri Americani	-
segmentaria	Infezione da HIV	Anticorpi HIV
_	Eroina	- ·
	Pamidronato	-
Nefropatia membranosa	Farmaci: sali d'oro	-
· •	penicillamina] -
	FANS	-
	Infezioni: epatite B	HBsAg
	epatite C	HCV Ab
	malaria	-
	Nefrite lupica	Anticorpi anti DNA
	Neoplasia: mammella	-
	Polmone	-
	Gastrointestinale	-
GN membranoproliferativa, tipo I	C4 nephritic factor	<i>C</i> 3↓, <i>C</i> 4↓
GN membranoproliferativa, tipo II	C3 nephritic factor	C3↓, C4 normale
GN membranoproliferativa,	Epatite C	Ab anti HCV, fattore reumatoide
crioglobulinemica	1 -	$C3\downarrow$, $C4\downarrow$, $CH_{50}\downarrow$
Amiloidosi	Mieloma	Elettroforesi proteica,
		immunoelettroforesi urine
	Artrite reumatoide	-
	Bronchiectasie	i -
	Morbo di Crohn	-
	Altre malattie infiammatorie	_
	Febbre Mediterranea Famigliare	-
Nefropatia diabetica	Altra microangiopatia diabetica	-

L'ipoalbuminemia è principalmente dovuta alla perdita proteica urinaria; il fegato risponde con l'incremento della sintesi, ma questo meccanismo compensatorio è insufficiente nella maggior parte dei casi, specie con proteinurie elevate. Il meccanismo della sintesi non è selettivo, per cui proteine che vengono perse in quantità minore nelle urine (molecole più grosse) possono aumentare la loro

Pagina 9 dt 46

concentrazione plasmatica con ripercussioni per quanto riguarda la dislipidemia e la ipercoagulabilità.

La formazione di edema è conseguenza principale della riduzione della pressione oncotica che permette la trasudazione di fluidi dai capillari nello spazio interstiziale in accordo alle leggi di Starling. L ipovolemia che si produce porta ad una stimolazione dell'asse Renina-Angiotensina-Aldosterone con risultato di un aumentata ritenzione di sodio a livello del tubulo distale.

A causa della massiva perdita proteica la maggior parte dei pazienti con sindrome nefrosica va incontro ad un bilancio azotato negativo, fino a sviluppare una vera e propria sindrome cachettica (wasting syndrome), anche se la perdita di massa muscolare non facilmente evidenziabile a causa dell'edema. Una perdita del 10-20% di massa magra non è infrequente in questi pazienti. L'aumento di introduzione proteica con l'alimentazione è inefficace e talora controproducente a causa della risposta emodinamica all'incremento nell' apporto proteico che provoca un aumento della pressione di filtrazione glomerulare e quindi della perdita proteica.

L'iperlipidemia è così frequente nella sindrome nefrosica da esserne una delle caratteristiche patognomoniche. In particolare si osserva un aumento importante del colesterolo, mentre il dato relativo ai trigliceridi è più variabile. In particolare a motivo dell'aumentata sintesi epatica aumentano le VLDL, IDL, LDL e Lipoproteina (a) secondaria alla ipoalbuminemia. Inoltre vi è una aumenta perdita renale di HDL. Questo quadro è altamente aterogenico specie se perdura per un lungo periodo.

Vi sono altri effetti metabolici della sindrome nefrosica legata alla perdita proteica urinaria, come la ridotta concentrazione di *Vit-D binding protein*, e la *Tyroid binding globulin*, anche se i livelli di Vit-D libera e di tiroxina libera sono in genere normali. A causa della ipoalbuminemia il legame con alcuni farmaci può essere alterato con una maggiore quota libera del farmaco stesso. (es. il dosaggio di clofibrato deve essere ridotto per rischio di grave miopatia, così come quello del warfarin).

Microematuria e proteinuria

La combinazione di proteinuria e microematuria è la più comune forma di presentazione di una glomerulonefrite. Tra le diverse glomerulonefriti primitive il più comune quadro istologico associato a proteinuria e microematuria è quello della nefropatia a depositi di IgA. Dal punto di vista prognostico la proteinuria è un indice che correla maggiormente, rispetto alla microematuria, con il quadro istopatologico e con la prognosi renale. La proteinuria rappresenta di per sé un importante fattore di rischio del danno renale, la cui progressione verso l'ESRD è tanto più rapida, quanto maggiore è la proteinuria. I pazienti, quindi, con ematuria e proteinuria devono essere attentamente valutati dal nefrologo per la diagnosi di un'eventuale malattia glomerulare e dovrebbero essere considerati candidabili alla biopsia renale, per meglio definire la diagnosi, la prognosi e la terapia opportuna, così da ritardare la progressione verso l'ESRD.

Ematuria macroscopica

Tutti i pazienti con macroematuria dovrebbero essere sottoposti a valutazione per una patologia delle vie urinarie. Indipendentemente da età e sesso si deve condurre un'indagine completa, per escludere un'infezione del tratto urinario, una nefrolitiasi o una neoplasia delle vie urinarie. A questo scopo, uno screening iniziale mediante ecografia può essere utile, seguito eventualmente da una urografia o da uroTAC e da una cistoureteroscopia con cistoureteroscopio flessibile. L'ecografia è più sensibile della urografia nella diagnosi di neoplasie vescicali; tuttavia, gli accertamenti, soprattutto nei casi dubbi, dovrebbero essere completati con l'esecuzione di una cistouretroscopia.

Pagina 10 dt 46

Sindrome nefritica

A differenza della sindrome nefrosica, dove il danno primitivo glomerulare è rappresentato da un aumento nella permeabilità della parete capillare al passaggio delle proteine, nella sindrome nefritica abbiamo una evidenza di una infiammazione del glomerulo, con una riduzione del GFR, la presenza di proteinuria non nefrosica, edema, ipertensione secondaria a ritenzione idrosalina, ed ematuria con presenza di cilindri eritrocitari. (tab.5)

La presentazione classica della sindrome nefritica acuta è quella che si può vedere nella glomerulonefrite acuta post-streptococcica nei bambini.

Caratteristiche tipiche	S. Nefrosica	S. Nefritica
Esordio	Insidioso	Acuto
Edema	++++	++
Pressione sanguigna	Normale	Aumentata
Pressione v. giugulari	Normale/bassa	Aumentata
Proteinuria	++++	++
Ematuria	Può/non può essere presente	+++
Cilindri eritrocitari	Assenti	Presenti
Albumina plasmatica	Bassa	Normale /lievemente ridotta

Tabella 5. Principali differenze tra sindrome nefrosica e sindrome nefritica.

Solitamente i bambini presentano un inizio improvviso con oliguria, incremento ponderale, edema generalizzato entro pochi giorni. L'ematuria si presenta con urine color marrone (coca-cola) piuttosto che rossastre, senza coaguli. L'esame delle urine mostra eritrociti, proteine e cilindri ematici. La proteinuria raramente condiziona una ipoalbuminemia come nella sindrome nefrosica, mentre a causa della ritenzione idrosalina vi è un aumento della pressione e talora i pazienti possono sviluppare edema polmonare.

Le malattie renali glomerulari primitive associate con una sindrome nefritica sono svariate e meno identificabili rispetto a quelle che condizionano una sindrome nefrosica (tab. 6).

Tabella 6. Più co	muni malattie glomerular	i che si presentano con	una sindrome nefritica.
-------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------

Malattia	Patologie associate	Test sierologici utili
Glomerulonefrite post-streptococcica	Faringite, impetigine	TAS, Ab streptozima
Altre patologie postinfettive:		•
Endocardite	Soffio cardiaco	Emocolture, C3↓
Ascesso	-	Emocolture, C3↓ C4 normale o ↑
Shunt	Idrocefalo trattato	Emocolture, C3\primer
Nefropatia IgA	Infezioni prime vie respiratorie o GI	IgA seriche↑
LES	Altre manifestazioni sistemiche LES	Anticorpi antinucleo anti-DNA doppia elica C3C4\

agina 11 di 46

GN rapidamente progressiva

La glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) descrive un quadro clinico in cui il danno glomerulare è così acuto e grave che la funzione renale peggiora in uno spazio di giorni o settimane (tab. 7).

I pazienti possono presentare un quadro di emergenza da uremia conclamata, con una sindrome nefritica che non è autolimitante, ma peggiora rapidamente verso la uremia terminale, o possono presentare un quadro di insufficienza renale a rapida evoluzione nel corso di indagini per malattie extrarenali (una GNRP può molto spesso far parte di una patologia immune sistemica).

Tabella 7. Malattie glomerulari più comuni che si possono presentare con un quadro di glomerulonefrite rapidamente progressiva. Vi è una sovrapposizione con alcune patologie della tabella 6 che possono presentarsi anche come una sindrome nefritica acuta.

Malattia	Patologie associate	Test sierologici utili
Sindrome di Goodpasture	Emorragie polmonari	Anticorpi anti-GBM ANCA (occasionalmente presenti)
Vasculiti Granulomatosi di Wegener	Interessamento alte/basse vie respiratorie	C-ANCA
Poliangioite macroscopica GN paucimmune (con semilune)	Interessamento multisistemico Solo interessamento renale	P-ANCA P-ANCA
Malattia da immunocomplessi LES GN poststreptococcica Nefropatia IgA Porpora Henoch-Schönlein	- Altre manifestazioni sistemiche di LES Faringite, impetigine Rash caratteristico <u>+</u> dolori addominali	- Ab antinucleo, Ab Anti DNA, C3↓,C4↓ TASLO, C3↓,C4 normale IgA↑ (30%) C3 e C4 normali -
Endocardite	Soffio cardiaco Manifestazioni di batteriemia	Emocolture, ANCA (saltuariamente), C3↓,C4 normale

La controparte istologica della GNRP è una glomerulonefrite con proliferazione extracapillare a formare semilune nello spazio di Bowman. Il flocculo glomerulare può presentare aree necrotiche con un quadro di GN necrotizzante focale e segmentaria come nelle vasculiti. Il termine GNRP è perciò usato spesso per descrivere un peggioramento acuto nella funzione renale in associazione a una GN con semilune. Non tutti i pazienti con una'Insufficienza renale acuta e un sedimento urinario nefritico rientrano in questa sindrome: un'Insufficienza renale acuta può avvenire anche in forme più lievi di glomerulopatie che però possono complicarsi con ipertensione arteriosa accelerata, trombosi delle vene renali, o necrosi tubulare acuta. Perciò è importante ottenere una conferma istologica alla diagnosi clinica.

Le malattie glomerulari primitive che possono presentarsi con un quadro di GNRP sono elencate nella tabella VII. Successivamente verranno discusse solo le forme primitive di nefropatia.

Capitolo 2 °- Principi generali nella gestione delle malattie glomerulari

In questo paragrafo sono esposti alcuni principi generali nella gestione di una patologia glomerulare che possono essere applicati a tutte o alla maggior parte delle varianti istologiche delle Glomerulonefriti Primitive.

Biopsia Renale

La biopsia renale è indispensabile per l'accertamento diagnostico. Mediante la biopsia renale sono definiti i quadri morfologici sulla base dei quali è possibile fare diagnosi. L'unica eccezione può essere considerata la sindrome nefrosica del bambino. Questa entità clinica presenta un quadro così particolare, che porta a un'identificazione sufficientemente certa per iniziare un trattamento, riservando l'accertamento istologico ai casi in cui si osservi una risposta clinica atipica. Occorre tener presente che la biopsia renale è una manovra comunque invasiva, non scevra da complicanze, per cui deve essere necessariamente supportata da una corretta metodologia d'intervento, da un'adeguata tecnica di processazione e di valutazione istologica con tutte le metodiche attualmente disponibili e una stretta collaborazione clinico - patologica.

Adeguatezza della biopsia renale

Per porre correttamente la diagnosi è necessario che il campione bioptico sia adeguato per valutare il danno presente.

In alcuni casi, infatti, la diagnosi può essere posta anche dall'esame di un solo glomerulo (es. glomerulonefrite membranosa), ma generalmente è richiesta una maggior quantità di tessuto per assicurare che il materiale esaminato sia rappresentativo del danno presente nei compartimenti glomerulare, tubulare, interstiziale e vascolare del rene. Infatti, le lesioni istologiche frequentemente non sono diffuse a tutti i glomeruli, ma sono focali, ossia limitate ad alcuni glomeruli. Viene, quindi, indicato che, per una diagnosi sufficientemente certa, il frustolo di tessuto renale contenga almeno 10 glomeruli. Inoltre ci deve essere tessuto sufficiente non solo per un esame al microscopio ottico, ma anche per una valutazione immunoistochimica e ultrastrutturale, per definire con precisione la localizzazione, l'entità e le specifiche caratteristiche dei depositi immuni.

La microscopia elettronica non sempre può essere a disposizione, ma le informazioni aggiuntive che sono fornite da questa tecnica possono influenzare le decisioni terapeutiche ed è quindi consigliabile eseguirla tutte le volte che sia possibile. Un'importante valutazione della biopsia renale consiste nello stabilire "<u>l'attività</u>" (lesioni glomerulari proliferative e ipercellulari, necrosi tubulare, infiltrati infiammatori) o la "<u>cronicità</u>" (sclerosi glomerulare, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale, sclerosi vascolare) delle lesioni presenti, per ipotizzare la possibilità di risposta alla terapia. L'accuratezza di questa valutazione aumenta in presenza di biopsie con materiale abbondante.

Ripetizione della biopsia renale

La ripetizione della biopsia renale durante la terapia o a seguito di recidive può essere importante e di notevole aiuto per il clinico. Non vi è nessuna evidenza dai dati di letteratura per raccomandare il momento o la frequenza in cui possa essere necessario e utile ripetere la biopsia ma data la natura invasiva della procedura stessa, la ripetizione dovrebbe essere effettuata con cautela. Più precisamente una nuova biopsia dovrebbe essere presa in considerazione quando si osservi:

• Un rapido e imprevisto deterioramento (non compatibile con la storia naturale della malattia) della funzione renale.

- Un cambiamento nella clinica o nei parametri di laboratorio, che suggeriscano un mutamento del quadro istopatologico all'interno della stessa diagnosi.
- Una necessità a meglio definire il contributo apportato dalle lesioni "attive" e "croniche" al quadro clinico della malattia, per meglio modulare i provvedimenti terapeutici.
- Valutare se si sia giunti al "punto di non ritorno", per non somministrare ingiustificatamente farmaci potenzialmente dannosi.

Valutazione della funzione renale

Un punto chiave nella gestione delle glomerulonefriti è quello della misurazione della funzione renale attraverso la valutazione della **proteinuria** e della **velocità di filtrazione glomerulare**.

1. Proteinuria

Il dosaggio dell'escrezione urinaria di proteine delle 24 ore rimane il metodo di riferimento (gold standard) per quantificare la proteinuria nei pazienti con GN. Questo metodo normalizza le variazioni della proteinuria legate al ritmo circadiano, attività fisica e postura. Dal momento che possono esserci errori di sovra o sottostima, legati alla raccolta delle urine, la contemporanea misurazione della creatinina urinaria è di aiuto nello standardizzare la raccolta in termini di completezza, migliorandone l'attendibilità.

Il rapporto Proteine/Creatinina o Albumina/Creatinina su un campione random di urine è una pratica alternativa alla raccolta delle 24 ore. Il suo uso è incrementato nella pratica clinica a motivo della sua semplicità esecutiva e per il fatto di non essere influenzato da variazioni nell'introduzione di acqua o dal flusso urinario. Vi è, infatti, una correlazione tra rapporto proteine/creatinina ed escrezione proteica nelle 24 ore. La definizione di sindrome nefrosica convenzionalmente accettata in letteratura consiste in una proteinuria ≥3,5 gr nelle 24 ore, accompagnata da ipoalbuminemia ed edemi. Si definisce proteinuria in range nefrosico una proteinuria ≥ 3,5 gr nelle 24 ore in assenza di evidente sindrome nefrosica.

La quantificazione della proteinuria (e possibilmente una sua valutazione qualitativa con l'elettroforesi della proteinuria) è un'importante misura per valutare un paziente con GN. Inoltre, è importante e necessaria per definire il rischio di progressione e la risposta al trattamento.

2. Stima del Volume del Filtrato Glomerulare (eVFG) o eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate)

La maggior parte delle evidenze disponibili nel trattamento delle GN sono basate sulla stima della funzione escretoria renale usando la Creatinina serica (SCr) o la Creatinina Clearance (CrCl) con raccolta delle urine di 24 ore. Pochissimi studi sono stati effettuati utilizzando misure "gold standard", quali le tecniche di Clearance dell'inulina e dei radioisotopi.

Altre tecniche utilizzate in passato includono aggiustamenti della SCr per età, sesso, peso utilizzando la formula di Cockroft-Gault e il reciproco della creatinina o la trasformazione logaritmica della stessa. Tutti questi metodi possiedono limitazioni, ma possono essere informativi quando misure sequenziali sono effettuate sullo stesso soggetto.

Più recentemente la stima del GFR utilizzando l'equazione a 4 variabili MDRD, e ultimamente il suo perfezionamento nella variante CKD-EPI, ha trovato una maggiore applicazione (eGFR).

Non ci sono robuste evidenze per consigliare la superiorità di un metodo nella stima del GFR, ma bisogna ricordare che nella sindrome nefrosica sia la CrCl, che l'eGFR sovrastimano il vero filtrato glomerulare anche del 50%.

Capitolo 3° - Misure di outcome

Remissione Completa, ESRD, mortalità

Nelle GN primitive ciò che è in gioco non è tanto la sopravvivenza del paziente, quanto quella del rene. Pertanto, la <u>valutazione di efficacia del trattamento</u> richiede la dimostrazione che si possa prevenire la progressione verso l'ESRD. Pochi studi sulle GN, per la verità, hanno avuto una sufficiente durata o hanno analizzato un numero di pazienti sufficiente per valutare accuratamente gli outcome. Ciò non è sorprendente, data la lunghezza della storia naturale di molte GN. Un'altra misura di outcome accettata è la completa remissione, valutata attraverso la scomparsa della proteinuria (< 300 mg/24 ore). Molti studi si sono accontentati di analizzare outcomes surrogati, quali la riduzione della proteinuria (remissione parziale), la variazione della funzione renale, il raggiungimento del "punto di non ritorno", la qualità della vita e lo stato generale di salute.

Modificazioni della proteinuria

Una riduzione quantitativa della proteinuria è utilizzata in molti studi. Spesso questa variazione è categorizzata come remissione completa, definita come proteinuria <0,3 g /24h, o remissione parziale, definita come proteinuria compresa tra 0,3 e 3,5 g/24 ore nel caso della sindrome nefrosica, o come una diminuzione della proteinuria di almeno il 50% del valore iniziale. Comunque, le definizioni tendono a variare e non sono utilizzate in modo coerente persino nell'ambito delle singole GN.

Variazioni nella funzione renale

Le modificazioni della funzione renale sono solitamente misurate attraverso variazioni della creatininemia o della creatinina clearance. Queste modificazioni devono essere sostanziali per indicare una vera progressione della malattia, (es. raddoppio della creatininemia, dimezzamento della clearance o del eGFR). Infatti, la maggior parte dei pazienti con GN presenta graduali variazioni nella funzione renale e d'altro canto vi sono molti fattori oltre alla progressione della malattia che possono modificare il valore della creatininemia. Questi fattori includono: i) variazioni del volume intravascolare, ii) malattie intercorrenti, iii) presenza di comorbilità e iiii) utilizzo di farmaci. Inoltre vi sono specifici rilievi correlati al valore della creatininemia indipendenti dalla malattia, quali il metodo utilizzato per la sua misura, le modificazioni della massa muscolare, le alterazioni nel flusso urinario e le variazioni nella secrezione tubulare di creatinina. In sostituzione del raggiungimento dell'ESRD, si può utilizzare come outcome sfavorevole la velocità di decadimento della creatinina clearance o del GFR stimato, purché si disponga di dati sufficienti in sequenza temporale e l'andamento della curva sia sufficientemente lineare.

Il "punto di non ritorno"

Questo concetto non ha una precisa definizione, ma descrive la condizione in cui la perdita di funzione renale è così avanzata, che ogni strategia terapeutica intrapresa non può ragionevolmente arrestare la progressione verso l'ESRD. Questi pazienti solitamente sono esclusi dai trial clinici in quanto considerati "non-responders". Tuttavia, occorre evitare che il concetto di "punto di non ritorno" introduca una sorta di astensione dalla terapia. Infatti, anche in questi pazienti si può cercare di intervenire con trattamenti finalizzati non tanto alla guarigione o all'arresto del danno renale, ma semplicemente al rallentamento della progressione verso l'ESRD.

Pagina 15 di 46

Qualità della vita e stato di salute

La percezione da parte dei pazienti della qualità della vita e della loro salute è estremamente importante nella valutazione della terapia, ma spesso nei trial clinici è poco valorizzata o non misurata affatto. Ciò è particolarmente rilevante nella considerazione del rapporto rischio-beneficio negli studi d'intervento, sia a breve che a lungo termine, costituendo un evidente divario nella valutazione degli studi stessi.

Impatto dell'Età, Sesso, Etnicità e Background Genetico

Trial clinici randomizzati pubblicati sul trattamento delle GN sono scarsi, poco numerosi, brevi nella durata del follow-up e di qualità varia. Ciò provoca incertezza nell'estensione dei vari trattamenti anche a pazienti che provengono da diversi gruppi etnici o con diversa distribuzione per sesso ed età, rispetto a quelli degli studi proposti.



Capitolo 4° - Trattamento delle complicanze delle malattie glomerulari

Alcune complicanze che interessano le malattie glomerulari sono conseguenza più del quadro clinico, che del danno istologico specifico. Un trattamento attivo di queste complicazioni dovrebbe sempre essere preso in considerazione, perché può condizionare positivamente il decorso della malattia.

Questi provvedimenti includono: i) il trattamento adeguato della pressione arteriosa, ii) la riduzione della proteinuria, iii) il controllo degli edemi, e iiii) la correzione di altre alterazioni metaboliche e trombofiliche (ad esempio, in corso di sindrome nefrosica).

Ipertensione

Come in tutte le malattie croniche, l'obiettivo del controllo pressorio è sia quello di proteggere dal danno cardiovascolare, sia quello di ritardare la perdita di GFR. Le modificazioni dello stile di vita (restrizione del sale, normalizzazione del peso, introduzione di una regolare attività fisica e sospensione dal fumo) devono essere parte integrante della terapia per il controllo pressorio. Il target ideale di PA da raggiungere non è ben stabilito, ma le attuali raccomandazioni indicano come valore ideale quello di 130/80 mmHg, da ridurre a 125/75 mmHg nei pazienti con proteinuria > 1 g /die. Non vi sono evidenze sulle quali basare raccomandazioni circa l'importanza preferenziale della PAS o PAD. Ci sono, invece, forti ragioni teoriche e sperimentali a sostegno dell'impiego dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori (ACE-i) e antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II (Angiotensin Receptor Blocker = ARB), quale terapia di scelta. Bambini con GN dovrebbero avere una pressione al di sotto del 50° percentile per PAS e PAD in rapporto a sesso ed età.

Proteinuria

La maggior parte degli studi suggerisce che la perdita della funzione renale osservata in molte malattie glomerulari può essere ampiamente prevenuta o rallentata, se si riesce a ridurre la proteinuria di sotto di 0,5 g/die. La riduzione della proteinuria è importante anche perché riflette il controllo della malattia primitiva, la riduzione dell'ipertensione glomerulare e anche la riduzione del danno dei podociti, che probabilmente costituisce il maggior fattore di sclerosi glomerulare. La proteinuria di per sé, o fattori presenti nelle urine proteinuriche, può costituire un fattore di tossicità per i tubuli e l'interstizio.

Nella sindrome nefrosica la riduzione della proteinuria in un range non nefrosico (< 3,5 gr/die) spesso permette di riportare a livelli normali le proteine plasmatiche e specialmente l'albumina; ciò permette di migliorare molti dei sintomi dei pazienti, così come le complicanze metaboliche della sindrome nefrosica.

I farmaci di scelta per la riduzione della proteinuria sono gli ACE-i o gli ARB, che possono ridurre la proteinuria del 40-50% secondo una modalità dose-dipendente, particolarmente efficace se vi è una contemporanea riduzione dell'apporto di sale con la dieta e del fumo di sigaretta. Non ci sono evidenze circa una differente efficacia tra ACE-i e ARB. L'associazione delle due classi può avere come risultato un potenziamento dell'azione antiproteinurica, sebbene vi siano evidenze contrapposte sul rapporto rischio-beneficio, quando il GFR sia particolarmente ridotto. Dato che ACE-i e ARB riducono il valore di VFG, spesso è possibile osservare un aumento del 10-20% della creatininemia. Se il valore della creatininemia non cresce ulteriormente, questo moderato incremento riflette l'effetto dei farmaci sull'emodinamica renale e non sulla progressione della malattia, per cui non costituisce un'indicazione alla sospensione dei farmaci.

Ai pazienti proteinurici dovrebbe essere assicurata un'adeguata introduzione di proteine con la dieta (0,8-1,0 g/kg al giorno), con un elevato livello di carboidrati. Quando ci si trovi di fronte ad un'elevata perdita di proteine, questa stessa quantità dovrebbe essere aggiunta in modo parirario alla quota introdotta con l'alimentazione.

Iperlipidemia

Il trattamento dell'iperlipidemia nei pazienti con malattia glomerulare dovrebbe solitamente seguire le linee guida che si applicano ai pazienti a elevato rischio cardiovascolare. Ciò è ancora più importante in quei pazienti nei quali le manifestazioni della malattia non possono essere migliorate in modo sostanziale e quando altri fattori di rischio cardiovascolare coesistano (ipertensione e proteinuria). Restrizioni dietetiche di lipidi e colesterolo da sole hanno modesti effetti sull'iperlipidemia in corso di malattie glomerulari, specie quando sia presente una sindrome nefrosica. Le statine (inibitori della HMG CoA reduttasi) sono ben tollerate ed efficaci nel correggere il profilo lipidico, sebbene non vi siano prove sulla capacità di ridurre eventi cardiovascolari nella sindrome nefrosica. Si deve, inoltre, sottolineare che la terapia con statine è protettiva nei confronti del declino del GFR, sebbene questo riscontro non abbia ancora raggiunto un'evidenza indiscutibile. Si deve, inoltre, sottolineare l'aumentato rischio di mialgie/miositi, quando siano utilizzate in combinazione con altri farmaci, in particolare con gli inibitori della calcineurina.

Edema nella sindrome nefrosica

In presenza di edemi, il principale strumento terapeutico è costituito dai diuretici, accompagnati da una modica restrizione di sodio con la dieta (60-80 mmol = 3-4 g /die). I pazienti con sindrome nefrosica sono spesso resistenti ai diuretici anche con un GFR normale: i diuretici dell'ansa assunti oralmente una o due volte al giorno sono i preferiti, a motivo della facilità di somministrazione e dell'effetto terapeutico più lungo, rispetto alla terapia ev. Nelle sindromi nefrosiche particolarmente gravi, l'assorbimento gastrointestinale dei diuretici può essere non idoneo, a causa dell'edema della parete intestinale e una terapia endovena può rendersi necessaria. In alternativa, la combinazione di un diuretico dell'ansa con un tiazidico e con metolazone spesso si dimostra efficace e in grado di superare la "resistenza al diuretico". L'infusione ev. di albumina può essere combinata con i diuretici, al fine di superarne la resistenza, ma i benefici di questa metodica non sono provati. Occasionalmente, in caso di edemi resistenti è stato utilizzato il trattamento di ultrafiltrazione. Un'ipovolemia grave secondaria non è solitamente un problema frequente, dato che la rimozione di fluidi è controllata e graduale, ma può diventare un problema nella popolazione pediatrica e negli anziani che sono più a rischio. Negli anziani, la presenza di comorbilità, quali il diabete e l'ipertensione, possono aumentare il rischio di shock ipovolemico e conseguente danno renale ischemico acuto.

<u>Ipercoagulabilità</u>

Il rischio di eventi trombotici diventa progressivamente più elevato, quando l'albumina plasmatica scende sotto 2,5 g/dl (25 g/l). L'immobilità, l'obesità, le malattie intercorrenti o la necessità di ricovero ospedaliero per interventi chirurgici possono ulteriormente aggravare il rischio. L'anticoagulazione profilattica a basse dosi (es. eparina 5000 U sottocute due volte al di) è una pratica comune in caso di rischio elevato. Un'anticoagulazione profilattica a dose piena con calcieparina o eparina a basso peso molecolare o con warfarin è obbligatoria in caso di trombosi venosa o arteriosa, o embolia polmonare. Bisogna anche considerare la scoagulazione nel caso in cui l'albumina plasmatica scenda sotto 2,0-2,5 g/dl in presenza di uno o più dei seguenti fattori:

- i) proteinuria > 10 g/die
- ii) BMI $> 35 \text{ Kg/m}^2$
- iii) Storia familiare di tromboembolismo con documentata predisposizione genetica
- iv) Scompenso cardiaco classe III o IV NYHA
- v) Recente chirurgia addominale o ortopedica
- vi) Prolungata immobilizzazione

Controindicazioni alla terapia anticoagulante profilattica possono essere: paziente non collaborante, alterazioni dell'emostasi, precedenti di sanguinamento gastrointestinale, lesione del sistema nervoso centrale facilmente sanguinante (tumori, aneurismi cerebrali), anomalie genetiche che influenzino il metabolismo del warfarin. Durante la fase iniziale può essere necessaria una dose più elevata della media, poiché parte dell'azione dell'eparina dipende dall'Antitrombina III, che può essere ridotta per la perdita urinaria. Il warfarin è il trattamento a lungo termine di scelta, ma deve essere attentamente monitorato, a motivo delle alterazioni del legame proteico del farmaco secondario alla fluttuazione dei livelli di albumina nei pazienti con sindrome nefrosica. Il target dell'INR da raggiungere dovrebbe essere compreso tra 2-3 sebbene questo valore non sia supportato da evidenze.

Rischio infettivo

Nei pazienti con sindrome nefrosica occorre porre attenzione alla comparsa di infezioni batteriche. Ciò è particolarmente importante nei bambini con sindrome nefrosica e ascite, nei quali potrebbe essere indicato esaminare il liquido ascitico, per prevenire peritoniti batteriche spontanee. La somministrazione di antibiotici per via parenterale dovrebbe essere iniziata appena dopo l'esecuzione di esami colturali; forse sarebbe da incoraggiare uno schema che includa la benzilpenicillina, per trattare le infezioni pneumococciche. Infatti, I pazienti con sindrome nefrosica presentano un rischio aumentato d'infezione pneumococcica invasiva.

Nel caso di infezioni ripetute si dovrebbero misurare le immunoglobuline seriche. Tuttavia, vi è un'evidenza limitata che, anche in caso di IgG < 600 mg/dl, la somministrazione mensile di Immunoglobuline (10-15 g) possa ridurre il rischio infettivo. Questo pone in evidenza l'utilità di ricorrere alle vaccinazioni (pneumococco e virus influenzale): la risposta non sembra influenzata dall'eventuale terapia steroidea concomitante. Le vaccinazioni con vaccini vivi (morbillo, parotite, rosolia, varicella, rotavirus) sono, invece, controindicate durante una terapia immunosoppressiva o citotossica e dovrebbero essere posticipate fino a quando il dosaggio di prednisone sia < 20 mg/die e/o i farmaci immunosoppressivi siano stati sospesi da almeno 1-3 mesi. Va ricordato che l'esposizione alla varicella può mettere a rischio la vita specie nei bambini; pertanto, si dovrebbe iniziare un trattamento con immunoglobuline antizoster al momento dell'esposizione e la terapia antivirale con aciclovir o valaciclovir al primo segno di lesioni cutanee.



Capitolo 5° - Considerazioni relative ai trattamenti delle malattie glomerulari

Uso di corticosteroidi e terapia immunosoppressiva

I paragrafi successivi vogliono focalizzarsi sull'efficacia della terapia basata sulle evidenze attuali nei più comuni tipi di glomerulonefriti. Le decisioni terapeutiche del medico sono condizionate dalla continua necessità di bilanciare i rischi e i benefici del trattamento. Nessuna affermazione contenuta nelle linee guida può rimpiazzare le valutazioni del medico al riguardo. Infatti, il medico deve cercare uno schema di trattamento che riduca il più possibile il tempo di esposizione a trattamenti potenzialmente tossici, che minimizzi la morbilità immediata e che prevenga la progressione della malattia.

Il trattamento nei pazienti con un quadro cronico di GN non va omesso, ma va impostato precisandone l'obiettivo, che è quello di ridurre l'attività della glomerulonefrite (valutabile nella riduzione della proteinuria), per rallentare la progressione verso l'ESRD.

Effetti avversi

I potenziali effetti avversi della terapia immunosoppressiva devono sempre essere prima discussi con il paziente e i suoi familiari. I rischi connessi all'impiego di farmaci sono significativi e possono avere un periodo di latenza importante. Si deve, quindi, valutare il bilancio tra i rischi potenziali della terapia immunosoppressiva e la gravità delle condizioni del paziente o la severità della prognosi della nefropatia. Talora può essere difficile conciliare i rischi immediati dell'immunosoppressione in un paziente in buone condizioni, se non si tiene presente anche il rischio reale della progressione verso l'ESRD. Comunque, poiché l'IRC avanzata si associa a una significativa riduzione dell'aspettativa di vita, dove l'evidenza per il trattamento appare debole e il rischio di danno forte, è ancor più importante presentare al paziente il quadro completo dei vantaggi e degli svantaggi. L'esperienza insegna che quello che può sembrare un accettabile compromesso per il medico, può essere visto diversamente dal paziente.

Quando si effettua un regime immunosoppressivo intenso, si dovrebbe attuare una profilassi per minimizzare i possibili effetti avversi. Comuni esempi sono una profilassi adeguata per minimizzare le infezioni opportunistiche, l'utilizzo di antagonisti dei recettori H2 o inibitori della pompa protonica per prevenire l'ulcera peptica, l'impiego di vitamina D e, talora, di difosfonati per minimizzare la perdita di densità ossea e la conservazione di sperma o ovociti prima del trattamento con agenti gonadotossici (ciclofosfamide e clorambucil).

Monitoraggio dei farmaci

Gli agenti immunosoppressori con un più stretto indice terapeutico includono gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus). Non ci sono trial clinici randomizzati che confrontino la risposta al trattamento nelle GN con i livelli ematici di questi farmaci. Le dosi e i livelli plasmatici ottimali derivano dalla pratica clinica nel trapianto di rene. L'obiettivo principale del monitoraggio dei livelli ematici è quello di evitare la tossicità, mantenendo la dose minima efficace. Il parametro di efficacia è dato abitualmente dalla riduzione della proteinuria, che a volte può essere ottenuta con livelli ematici sub-terapeutici (nei trapianti di organi solidi). Non vi sono evidenze circa la validità del monitoraggio dei livelli di acido micofenolico come guida nel trattamento delle GN.

Gravidanza in donne con GN

Nelle donne con potenzialità riproduttiva i rischi di una gravidanza debbono essere presidati considerazione. Normalmente non vi sono ragioni per sconsigliare una gravidanza in presenza di funzione renale normale (creatininemia < 1.3 mg/dl), assenza di ipertensione arteriosa e proteinaria

Pagina 20 di 46

< 1 gr/24 ore. Anche in questi casi, pero, la sorveglianza deve essere rigorosa lungo tutta la gravidanza e il puerperio, in quanto non si può escludere una possibile recidiva della glomerulonefrite. Qualora vi fosse la necessità di un trattamento, va tenuto presente che i farmaci utilizzabili sono il prednisone e l'azatioprina, mentre vanno esclusi i farmaci bloccanti il RAS (ACEi e sartani), la ciclofosfamide e il micofenolato; la ciclosporina va utilizzata con cautela nei casi in cui vi fosse un'indicazione assoluta.</p>

Recidiva di GN post-trapianto

Virtualmente tutte le varianti istologiche delle glomerulonefriti possono recidivare dopo trapianto. La recidiva di nefropatia è considerata la terza causa di fallimento del trapianto di rene. Attualmente non ci sono strategie chiare per prevenire la recidiva della glomerulonefrite nei pazienti trapiantati. Nonostante l'elevata frequenza di recidiva, la sopravvivenza dell'organo a lungo termine è molto buona e il trapianto rimane il miglior trattamento per pazienti con malattia renale cronica terminale secondaria a glomerulonefrite.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012; 2:139-274.
- 2) CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GLOMERULONEPHRITIS 2/2007- http://www.moh.gov.sg
- 3) Nephrology Training in the 21st Century: Toward Outcomes-Based Education Am J Kidney Dis 2010;56:132-142.
- 4) Podocyte Disorders: Core Curriculum 2011 Am J Kidney Dis. 2011;58:666-677.
- 5) An Outline of Essential Topics in Glomerular Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment for Nephrology Trainees Am J Kidney Dis 2003;42:395-418
- 6) Recurrent Glomerulonephritis after Renal Transplantation: An Unsolved Problem Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:800-807.
- 7) Cagnoli L, Italian Society of Nephrology. Guidelines for the therapy of glomerular nephropaties. G Ital Nefrol 2003;20 (Suppl 24):S3-S47.
- 8) Feehally J, Floege J, Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology 4rd edition Mosby Elsevier 2010.



Asintomatica

Proteinuria da 150mg fino a 3 gr. /die Ematuria > 2 GR per campo ad alto ingrandimento su urine spot o >10 x 10⁵ celiuie/litro (G.R. solitamente dismorfici)

Ematuria macroscopica

Urine color marrone (coca cola) senza dolore (nessun coaguio): coincidenza tipica con Infezioni intercorrenti Ematuria asintomatica + proteinuria tra gli attacchi acuti

Sindrome nefrosica

Proteinuria : adulti > 3,5 gr/die Bambini > 40mg/h per m² Ipoaibuminemia < 3,5 g/di Edema Ipercolesterolemia Lipiduria

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

insufficienza renale in glorni/settimane
Proteinuria: < 3 g/die
Ematuria: cilindri eritrocitari
Pressione arteriosa spesso nella norma
Possono avere altre caratteristiche o Vasculiti

Sindrome Nefritica

Oliguria
Ematuria: cilindri ematici
Proteinuria < 3 g/die (solitamente)
Edema
ipertensione
inizio acuto, spesso autolimitante

Glomerulonefrite Cronica

ipertensione insufficienza renaie Proteinuria: >3 g/die Reni spesso grinzi a contorni iisci.

NEFROPATIA A LESIONI MINIME (Minimal change disease, MCD)

Definizione della patologia

Nefropatia caratterizzata da normale aspetto del tessuto renale all'analisi in microscopia ottica e assenza d'immunodepositi all'immunofluorescenza diretta; alla microscopia elettronica è caratteristica, sebbene non specifica, la scomparsa (fusione) dei processi pedicellari dei podociti.

Cenni epidemiologici

Più frequente in età pediatrica: 90% dei casi di SN al di sotto dei 10 anni d'età, 50% dei casi di SN tra i 10 e i 18 anni; l'incidenza è 2-7 casi pediatrici/100000/anno, la prevalenza è 15 casi pediatrici/100000. In età adulta, può presentarsi a qualsiasi età e rappresenta la causa del 10-15% dei casi di SN [1].

Note di eziopatogenesi

Alterazione dell'immunità cellulo-mediata e produzione di citochine (es. IL-13) e altri fattori circolanti che causano danno podocitario, oppure primitiva disfunzione podocitaria: causano perdita delle cariche anioniche sulla superficie dei podociti e conseguente venir meno della repulsione elettrostatica tra superficie podocitaria e proteine plasmatiche anioniche, in particolare albumina, con perdita massiccia della stessa nelle urine.

Nell'ambito della MCD, oltre alle forme cosiddette "idiopatiche" (la maggioranza), sono identificabili forme secondarie a:

- 1) farmaci: (in particolare anti-infiammatori non steroidei; antibiotici, quali ampicillina, rifampicina, cefalosporine; penicillamina e tiopronina; sulfasalazine; vaccini);
- 2) neoplasie (in particolare linfoma di Hodgkin).

Quadro clinico

Sindrome nefrosica (SN) ad esordio improvviso, spesso severa, marcata ipoalbuminemia, severo stato di ritenzione idrosalina fino all'anasarca, non infrequente la resistenza alla terapia diuretica [2].

In età pediatrica la proteinuria è tipicamente selettiva. E' generalmente assente la microematuria. La pressione arteriosa è tipicamente normale.

În età adulta la proteinuria è sovente non selettiva, può essere presente microematuria e non rara è l'ipertensione arteriosa – talora pre-esistente [3].

I test autoimmuni sono negativi. La funzione renale all'esordio è normale. In caso di severa SN, il quadro clinico può complicarsi con insufficienza renale acuta, generalmente reversibile [4].

La prognosi renale è eccellente, essendo rarissima l'evoluzione in insufficienza renale progressiva [5]; tuttavia i pazienti (Paz) sono esposti alle complicanze della SN, e alle complicanze iatrogene della terapia immunosoppressiva.

Il decorso clinico nel breve termine della MCD è caratterizzato, in genere, da remissione completa (scomparsa della proteinuria), raramente spontanea, frequentemente indotta dalla terapia. Una remissione parziale deve fare sospettare una diagnosi di diversa nefropatia, ad esempio una glomerulosclerosi focale segmentale misconosciuta all'esame istologico. La remissione della sindrome è definitiva nel 20-30% dei pazienti, ma il decorso a medio - lungo termine è caratterizzato da recidive della SN nel 70-80% dei casi. [2]. Si riconoscono:

- pazienti con frequenti recidive (10-25%): almeno 2 recidive nell'arco dei 6 mesi successivi la sospensione della terapia o almeno 4 recidive nel corso di 12 mesi;
- pazienti steroido-dipendenti (20-30%): almeno 2 recidive in corso di scalo della posologia cortisonica o entro 2 settimane dalla sospensione.

Terapia

LO STANDARD TERAPEUTICO DELLA MCD E' RAPPRESENTATO DALLA TERAPIA STEROIDEA [6-11], attuando le misure generali di trattamento della SN.

Pagina 23 di 46

Trattamento del primo episodio di SN.

In età pediatrica, in presenza di SN con caratteristiche cliniche compatibili con MCD, NON è indicata l'esecuzione della biopsia renale: si conviene per l'inizio ex-iuvantibus della terapia steroidea, riservando l'accertamento istologico alle forme di SN atipiche o steroido-resistenti.

Schema di terapia steroidea attualmente consigliato:

Nel bambino: Prednisone 60 mg/m²/die per 4 settimane, poi (se vi è risposta terapeutica) 40 mg/m²/die alterni per 4 settimane, poi ridurre la posologia di 5-10 mg/m²/die alterni ogni 2 settimane sino alla sospensione (totale terapia: 4-6 mesi) [9-10].

Nell'adulto il trattamento iniziale consigliato della MCD è il seguente:

Prednisone 1 mg/Kg/die per 4-8 settimane, poi (se vi è risposta terapeutica) 1 mg/Kg/die alterni per 4-8 settimane, poi scalare di 0.2-0.4 mg/Kg/die alterni ogni due settimane sino alla sospensione [9-10].

Trattamento delle recidive infrequenti di SN

Il cortisone resta l'agente di prima scelta, impiegando cicli terapeutici più brevi rispetto alla terapia del primo episodio di SN allo scopo di evitare gli effetti collaterali del cortisone.

<u>Nei bambini</u> lo schema consigliato è: prednisone 60 mg/m²/die sino a 3 giorni dal raggiungimento della remissione, a seguire 40 mg/m²/die alterni per 4 settimane, quindi scalare di 5-10 mg/m²/die alterni ogni 7-14 gg sino a sospensione [9-10].

Nell'adulto si consiglia: prednisone 1 mg/Kg/die fino a 7 giorni dal raggiungimento della remissione, a seguire 1 mg/Kg/die alterni per 4-8 settimane, quindi a scalare di 0.2-0.4 mg/Kg/die alterni ogni 1-2 settimane sino alla sospensione [9-10].

Trattamento delle recidive frequenti e della steroido-dipendenza

Il trattamento steroideo è di prima scelta in assenza di tossicità iatrogena: cercare di individuare la dose minima cortisonica che mantenga il paziente in remissione [9-10].

Alternative a cortisone:

- ciclofosfamide al dosaggio di 2 mg/Kg/die per 12 settimane, preferibilmente dopo induzione della remissione della SN con il cortisone e mantenendo la ciclofosfamide associata a basse dosi di cortisone (prednisone 0.15-0.2 mg/Kg/die) [12]. Consigliabile non più di un ciclo causa tossicità del farmaco;
- ciclosporina A (CSA), nell'adulto al dosaggio iniziale di 4 mg/Kg/die in 2 dosi giornaliere, nel bambino al dosaggio iniziale di 150 mg/m²/die, mantenendo i valori di ciclosporinemia a 12 ore dall'ultima somministrazione tra 100 e 200 ng/ml, usualmente in associazione a basse dosi di prednisone (0.15-0.2 mg/Kg/die) [13]. Frequente è la recidiva della SN dopo la sospensione di CSA: per tale motivo è necessario un trattamento prolungato con CSA, prevedendo 12 mesi di terapia a dosaggio pieno, poi scalare gradualmente fino alla sospensione in non meno di 6 mesi. E' possibile che i pazienti divengano CSA-dipendenti, ossia necessitino a tempo indefinito di basse dosi di CSA per mantenere la remissione della SN, esponendosi alla potenziale nefrotossicità della CSA.

Si sconsiglia l'uso della CSA nei Paziente con insufficienza renale cronica dallo stadio 3 (GFR < 60 ml/min/1.73 mq) e ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia (condizioni infrequenti nella MCD).

Terapie emergenti

Micofenolato: è ub farmaco alternativo alla CSA [14], utilizzabile in caso di CSA-dipendenza o sviluppo di effetti collaterali della CSA. Schema posologico: micofenolato mofetile 500-1000 mg ogni 12 ore nell'adulto, 500-800 mg/m² ogni 12 ore nel bambino per almeno 12 mesi, preferibilmente in associazione a prednisone a basse dosi (0.15-0.2 mg/Kg/die). Rischio di recidive della SN alla sospensione.

Rituximab: nei casi "difficili" di SN da MCD si è mostrato in grado di mantenere la remissione, indotta da cortisone, nell'80% a 12 mesi (posologia: 375 mg/m²/settimana

somministrazioni complessive) [15].

Efficace nel breve termine (12 settimane) nel consentire la riduzione della terapia con cortisone e CSA in pazienti steroido- e CSA-dipendenti (schema infusionale: 375 mg/m² in singola somministrazione in pazienti senza segni di tossicità da steroidi o da CSA, in duplice somministrazione a distanza di 2 settimane in pazienti con segni di tossicità da steroide o da CSA) [16]. Mancano dati sull'efficacia nel lungo termine.

Trattamento della steroido-resistenza

In tali casi è la regola l'evoluzione della MCD in glomerulosclerosi focale segmentale (o la presenza di glomerulo sclerosi focale segmentale sin dall'inizio, misconosciuta): medesimo trattamento della glomerulosclerosi focale segmentale steroido-resistente.

SCHEMA AGENTI TER	RAPEUTICI NELLA MCD			
Primo episodio di SN	Prednisone			
Recidive infrequenti	Prednisone			
Recidive frequenti	Basso dosaggio di prednisone per periodo prolungato (6-12 mesi)			
1	Ciclofosfamide			
	Ciclosporina A			
	Emergente: Micofenolato (tossicità da CSA)			
Steroido-dipendenza	Basso dosaggio di prednisone per periodo prolungato (6-12 mesi)			
	Ciclosporina A (ciclofosfamide)			
	Emergenti: Micofenolato (tossicità da CSA)			
	Rituximab			
Steroido-resistenza	Vedasi Glomerulosclerosi Focale Segmentale			

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. Am J Kidney Dis. 1987;10:157-171.
- 2) Meyrier, A, Niaudet P. Minimal changes and focal-segmental glomerulosclerosis. In: Davison, AM, Cameron, JS, Grünfeld, E, et al. (eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology, vol. 1, 3rd edition, Oxford University Press, Oxford 2005.
- 3) Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:445-453
- 4) Koomans Hein A. Pathophysiology of acute renal failure in idiopatic nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2001;16:221-224.
- 5) Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997; 8:824-832
- 6.) Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002;39:503-515
- 7) Lupo A, Pozzi C, Passerini P, Cagnoli L, Stratta P, Manno C. [Corticosteroid treatment for a first episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children: guideline from the Italian Society of Nephrology]. G Ital Nefro 2007 Jan-Feb;24 Suppl 37:3-12.
- 8) The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1981;98:561-564.
- 9) Cagnoli L; Italian Society of Nephrology. [Instructions and implementations for percutaneous renal biopsy. Guidelines for the therapy of glomerular nephropaties]. G Ital Nefrol. 2003;20 (Suppl 24):S3-S47.
- 10.) Claudio Ponticelli, Richard J. Glassock. TREATMENT OF PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS. Oxford University Press, 2009, 2° edition
- 11) Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndroms. Pediatrics 2009; 124:747-757
- 12) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in child Cochrane Database Syst Rev. 2008;1:CD002290.

- 13) Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations Kidney Int. 2007;72:1429-1447
- 14) Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int. 2002;61(3):1098-1114
- 15) Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2207-2212.
- 16) Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1308-1315.
- 17) Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2011;26:1823-1828.



GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTALE IDIOPATICA

Definizione della patologia

Insieme di nefropatie glomerulari caratterizzate istologicamente dalla presenza di aree segmentali di "solidificazione" glomerulare causata da progressiva obliterazione del lume dei capillari glomerulari da parte di materiale acellulare simil – matrice [1]. La lesione, inizialmente segmentale (ossia limitata a parte del glomerulo) e focale (ossia limitata a meno del 50% dei glomeruli), evolve verso sclerosi glomerulare progressiva e danno tubulo-interstiziale. Per la natura focale e segmentale, è possibile che le lesioni della GSFS siano misconosciute alla biopsia renale, soprattutto se i glomeruli campionati alla biopsia sono pochi: in questi casi il quadro istologico può essere indistinguibile da quello della MCD [1].

Cenni epidemiologici

Colpisce sia l'età pediatrica sia l'adulta, più frequente nella razza nera.

Note di eziopatogenesi

La GSFS vede come momento patogenetico fondamentale il danno del podocita [2]. Esso può essere legato alla presenza in circolo di uno o più fattori "permeabilizzanti", prodotti per sregolazione del sistema immunitario, o comunque generarsi per un primitivo danno podocitario da noxae non determinate: si parla in questi casi di GSFS primitiva o idiopatica.

Sono altresì riconoscibili danni podocitari che esitano in GSFS, secondari a:

- iperfiltrazione glomerulare, quale si verifica nell'obesità e nella ridotta massa nefronica (basso peso alla nascita, displasia renale, nefropatia da reflusso);
- infezioni virali, caratteristicamente quella da HIV;
- farmaci e tossine: eroina, pamidronato, steroidi anabolizzanti, litio, interferoni.

Si riconoscono, infine, forme familiari di GSFS legate a mutazioni a carico di diversi geni codificanti per proteine la cui funzione è essenziale per la fisiologia dei podociti. Le forme geneticamente determinate di GSFS sono tipicamente resistenti alla terapia immunosoppressiva (utilità dell'analisi genetica in SN pediatriche).

Quadro clinico

Sindrome Nefrosica (70-90% dei casi), sovente caratterizzata da proteinuria massiva, soprattutto nei bambini, e non selettiva. E' frequente l'associazione con microematuria (50%), ipertensione arteriosa (60%) e insufficienza renale all'esordio (25-50%).

Negli adulti una parte dei casi si presenta con proteinuria isolata, con o senza microematuria ed ipertensione arteriosa. Generalmente, le forme secondarie di GSFS si presentano con proteinuria non nefrosica o comunque inferiore rispetto alle forme idiopatiche. I test autoimmuni sono caratteristicamente nella norma.

Rarissima la remissione spontanea della SN, il 50-80% dei Pazienti con GSFS e SN, non trattati, evolvono in insufficienza renale terminale nell'arco di 5-10 anni [3]. Tra i fattori prognostici negativi circa il rischio di evoluzione della GSFS a insufficienza renale terminale, si segnalano: presenza di sindrome nefrosica, insufficienza renale all'esordio e MANCATA RISPOSTA ALLA TERAPIA [4].

Terapia

La terapia immunosoppressiva è indicata solo nei casi di GSFS idiopatica con SN. L'approccio iniziale della terapia immunosoppressiva della GSFS idiopatica con SN è TESTARE LA RISPOSTA ALLO STEROIDE. La terapia steroidea deve essere protratta per periodi più prolungati rispetto a quelli previsti per la MCD. La percentuale di risposta aumenta proporzionalmente alla durata della terapia steroidea, assestandosi attorno al fino al 50-60%.

Terapia iniziale della GSFS idiopatica con SN: prednisone 1 mg/Kg/die per 12 settimane, quindi riduzione graduale di 5 mg/settimana per mantenere una dose di 10 mg al dì fino ad 1 anno (modulare in base a tolleranza del Pz) [5].

Le recidive della SN nei Pz. steroido-sensibili vengono trattate di prima scelta con un ulteriore ciclo cortisonico, analogamente alla MCD. Lo sviluppo di effetti collaterali da cortisone rappresenta l'indicazione per il trattamento con agenti di seconda linea.

Steroido-resistenza: persistenza di SN dopo 8 sett. nei bambini e 16 sett. nell'adulto con il regime steroideo standard; in questi casi indicato scalo del cortisone e aggiunta di agente di seconda linea.

Agenti di seconda linea:

- ciclofosfamide (2 mg/Kg/die per 3 mesi): efficaci nei Pz steroido-sensibili (75% dei casi), assai meno nei Pz steroido-resistenti (10%) [6];

- ciclosporina A (4 mg/kg/die negli adulti o 100 mg/m² nei bambini), generalmente associata a basse dosi di prednisone (0.15-0.2 mg/Kg/die). E' di prima scelta nei Pz cortico-resistenti (remissione nel 60% dei casi).

Per prevenire il significativo rischio di recidive alla sospensione, il trattamento con CSA a dosaggio pieno deve essere prolungato per almeno 6-12 mesi, e la CSA deve essere sospesa previa riduzione molto graduale della dose nell'arco di non meno di 6 mesi. E' possibile mantenere la remissione con piccole dosi di CSA (1-2 mg/Kg/die) [5].

Terapie emergenti

Micofenolato mofetile: profilo di efficacia sovrapponibile alla CSA, rischio di recidiva della SN alla sospensione, necessità di trattamento prolungato [9-10].

Rituximab: nei pazienti steroido-resistenti, la terapia con rituximab ha consentito il raggiungimento della remissione della SN, completa o parziale, nel 30% dei casi [11].

SCHEMA AGENTI TERAPEUTICI NELLA GSFS

Primo episodio di SN

Prednisone

Recidive frequenti/steroido-dipendenza Vedasi MCD

Steroido-resistenza

CSA + prednisone a basse dosi

Emergenti:

Micofenolato (tossicità da CSA) +

prednisone a basse dosi

Rituximab

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1) Meyrier, A, Niaudet P. Minimal changes and focal-segmental glomerulosclerosis. In: Davison, AM, Cameron, JS, Grünfeld, E, et al. (eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology, vol. 1, 3rd edition, Oxford University Press, Oxford 2005.

2) Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, Shankland SJ Podocyte disorders: Core Curriculum 2011. Am J Kidney Dis 2011;58:666-677.

Korbet SM . Primary focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1998;9:1333-1340.

4) Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course and response to treatment. Am J Kidney Dis 1995;25:534-542.

5) Claudio Ponticelli, Richard J. Glassock .Oxford University Press, 2009, 2° edition

6) Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis Nephrol Dial Transplant 1999:14 (Suppl 3):74-78.

Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephratic adults: presentation, prognosis and response to therapy of the histological variants. J Am Society 2004;15:2169-2177.

- 8) Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999;56:2220-2226.
- 9) Deegens JK, Wetzels JF. Immunosuppressive treatment of focal segmental glomerulosclerosis: lessons from a randomized controlled trial. Kidney Int 2011;80:798-801
- 10) Xu S, Xu G, Zeng L. Immunosuppressive treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. J Nephrol 2012;25:625-635.
- 11) Gulati A, Sinha A, Jordan SC et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2207-2212.



GLOMERULONEFRITE A DEPOSITI DI IgA (IgAN)

La glomerulonefrite a depositi di IgA (nota anche come malattia di Berger, dall'autore che per primo la descrisse nel 1968,) è verosimilmente la più comune forma di glomerulonefrite, con uno spettro di presentazione molto vario e di diversa gravità, tanto che le forme più lievi restano probabilmente non diagnosticate. E' caratterizzata tipicamente dalla deposizione di immunocomplessi di IgA nel mesangio con conseguente attivazione della cascata del complemento.

Epidemiologia

La distribuzione della nefropatia a depositi di IgA varia nelle diverse aree geografiche nel mondo. In Asia è stata osservata fino al 40% delle biopsie effettuate per malattie glomerulari, mentre in Europa la percentuale scende al 20% e nel Nord America è riscontrata solo nel 10% delle biopsie.

E' rara sotto i 10 anni di età e l'80% dei casi è diagnosticato in persone con età compresa tra i 16 e i 35 anni.

E' più comune nei maschi che nelle femmine, con un rapporto che va da un minimo di 2:1 fino a 6:1 in alcuni report.

Presentazione clinica

L'esordio della IgAN può avvenire secondo 3 distinte modalità cliniche:

- 1. Macroematuria ricorrente, per lo più in concomitanza con un processo flogistico delle alte vie aeree. Questo esordio è osservabile nel 35-45% dei pazienti. Talvolta la macroematuria determina un quadro di insufficienza renale acuta, dovuta all'ostruzione tubulare da parte di cilindri eritrocitari o al danno delle cellule del tubulo prossimale provocato dal contenuto degli eritrociti sfaldati.
- 2. Anomalie urinarie isolate (microematuria e proteinuria) asintomatiche. E' l'esordio più frequente (45-55% dei soggetti) ed anche il più insidioso, perché può passare inosservato per molti anni. Questo esordio rende ragione della maggioranza dei casi di nefropatia IgA con insufficienza renale cronica diagnosticati tardivamente.
- 3. Sindrome nefrosica. Questa modalità di esordio si verifica in non più del 5% dei pazienti ed è dovuta solitamente ad un quadro di glomerulonefrite a lesioni minime con depositi mesangiali di IgA.

Note di eziopatogenesi

L'esordio della IgAN avviene frequentemente nel corso di un episodio infettivo delle vie respiratorie. Il danno renale che ne consegue va inquadrato come un processo sistemico, in cui il rene è coinvolto come spettatore innocente. Le IgA depositate nei glomeruli di questi pazienti appartengono esclusivamente alla sottoclasse IgA1, con aberrante glicosilazione. I processi che portano al danno renale comportano:

- 1) Presenza di IgA1 con un deficit di galattosio, prodotte sia dal midollo osseo, che dalle mucose respiratorie e digestive;
- 2) Sintesi di anticorpi diretti contro le IgA1;
- 3) Legame tra IgA1 e anticorpi, con formazione di grossi immunocomplessi circolanti che arrivano nel circolo renale;
- 4) Deposizione a livello del mesangio di questi immunocomplessi, con successiva proliferazione mesangiale e produzione di citochine proinfiammatorie e fattori di crescita.

Diagnosi

La diagnosi di glomerulonefrite a depositi di IgA viene fatta esclusivamente con la biopsia renale. Ciò che identifica questa nefropatia è la presenza all'immunofluorescenza di depositi mesangiali di IgA. La microscopia ottica serve, invece, a evidenziare il tipo, l'estensione esta

Pagina an all an

severità delle lesioni istologiche a carico di glomeruli, tubuli, interstizio e vasi, per poter ottenere preziose informazioni prognostiche.

Patologie associate

La maggior parte dei casi di nefropatia da IgA sono idiopatici, ma l'esordio o le esacerbazioni della malattia sono spesso precedute da una infezione delle vie respiratorie. Vi sono, inoltre, altre malattie che sono state associate con una nefropatia a depositi di IgA quali:

- 1. <u>Cirrosi e altre epatopatie</u>: 1/3 dei pazienti con cirrosi presenta depositi di IgA glomerulari come conseguenza di una incapacità delle cellule del Kupffer a rimuovere IC contenenti IgA.
- 2. <u>Malattia celiaca</u>: depositi glomerulari di IgA sono presenti in 1/3 dei pazienti con enteropatia da glutine. La maggior parte dei pazienti non presenta manifestazioni cliniche della malattia.
- 3. <u>HIV</u>: una nefropatia IgA è stata riportata in pazienti con infezione da HIV, sia bianchi che neri, nonostante una nefropatia tipica sia rara nella popolazione nera. I pazienti presentano un quadro clinico con ematuria, proteinuria e spesso insufficienza renale.
- 4. <u>Nefropatia IgA familiare</u>: mentre la nefropatia IgA è solitamente sporadica, vi sono dati che suggeriscono che fattori genetici sono importanti nel condizionare la suscettibilità a sviluppare una glomerulonefrite mesangiale. Parecchi casi di malattia familiare sono stati descritti in Italia e negli USA.

Terapia

La decisione di iniziare un trattamento della nefropatia da IgA deve essere intrapresa confrontando il rischio del paziente di progressione verso la insufficienza renale con quello legato alla terapia, secondo lo schema seguente.

1. Pazienti con ematuria macroscopica ricorrente o con semplice microematuria.

Si tratta di pazienti che potrebbero andare in remissione completa o rimanere stabili per tutta la vita. L'eventuale possibile progressione è caratterizzata dalla comparsa di proteinuria ingravescente, che merita di essere monitorata .

Provvedimenti: solo controlli annuali delle urine.

2. Pazienti con proteinuria < 1 gr/die.

Si tratta di pazienti con un rischio molto basso di progressione verso l'ESRD (meno del 5% dopo 10 anni di follow-up). E' indicato attuare provvedimenti terapeutici non aggressivi, a scopo anti-proteinurico e reno-protettivo.

Provvedimenti: farmaci bloccanti il RAS (titolazione), iniziando con un ACE-inibitore (ACEi) a dose bassa ed aumentando progressivamente la dose (se proteinuria persistentemente >0,5 gr/die), fino a raggiungere la dose massima tollerata. In caso di intolleranza all'ACEi va utilizzato un sartano, con la stessa modalità. Può essere indicata anche l'associazione delle due classi di farmaci.

3. Pazienti con proteinuria > 1 gr/die e funzione renale normale.

Si tratta di pazienti con un rischio elevato di giungere all'ESRD (30-60% dopo 10 anni di follow up). I valori di proteinuria media costituiscono un importante fattore indicativo dell'attività della nefropatia, per cui i provvedimenti terapeutici sono rivolti a spegnere questa attività, cercando di portare la proteinuria al di sotto di 1 gr/die.

Provvedimenti:

- Farmaci Bloccanti il RAS, con titolazione del dosaggio, come indicato al punto 2.
- Corticosteroidi, secondo uno dei due schemi seguenti della durata di 6 mesi:
 - 1. Un bolo e.v. di metilprednisolone da 1 gr per 3 giorni consecutivi all'inizio del 1°, 3° e 5° mese, seguiti da prednisone 0,5 mg/kg a giorni alterni per os.
 - 2. Prednisone per os 0,8-1 mg/kg/die per 2 mesi, con successiva riduzione di 0,2/mg/kg/die nei 4 mesi successivi.

4. Pazienti con proteinuria > 1 gr/die e riduzione della funzione renale.

Si tratta di pazienti con un'inesorabile progressione verso l'ESRD, che, superata una creatininemia di 3 mg/dl, sono candidati ad iniziare la terapia sostitutiva nello spazio medio di 12 mesi. I provvedimenti terapeutici sono importanti per rallentare la progressione dell'IRC, ritardando anche di diversi anni l'inizio della terapia sostitutiva.

Provvedimenti:

- Farmaci Bloccanti il RAS, con titolazione del dosaggio, come indicato al punto 2.
- Corticosteroidi secondo il seguente schema: un bolo e.v. di metilprednisolone da 1 gr per 3 giorni consecutivi all'inizio del 1°, 3° e 5° mese, seguiti da prednisone 0.5 mg/kg a giorni alterni; dopo 6 mesi ridurre il prednisone a 0,2 mg/kg a giorni alterni per altri 6 mesi.

5. Pazienti con una I.R. rapidamente progressiva e lesioni vasculitiche alla biopsia renale.

Si tratta di una condizione rara, che, se non trattata adeguatamente, porta all'ESRD molto rapidamente. Il comportamento è simile, anche se con progressione meno rapida, di quanto si osserva nelle glomerulonefriti extracapillari in corso di vasculite.

Provvedimenti:

- Farmaci Bloccanti il RAS, con titolazione del dosaggio, come indicato al punto 2.
- Terapia immunosoppressiva, secondo il seguente ipotetico schema:
 - 1. Prednisone 0,8-1 mg/kg/die per 2 mesi, con progressiva riduzione fino a 10 mg/die al 6° mese, da mantenere invariato almeno per altri 6 mesi
 - 2. Ciclofosfamide 1,5 mg/kg/die per 3 mesi, con successivo passaggio ad azatioprina 1,5 mg/kg/die almeno per altri 9 mesi.

Follow-up

Dopo la diagnosi occorre mantenere una sorveglianza costante nel tempo soprattutto riguardo ai valori di proteinuria, di funzione renale e di pressione arteriosa.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,510 renal biopsies. Kidney Int 2004;66:920-923
- 2) Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. Kidney Int. 2004;66:905-908
- 3) Coppo R, Feehally J, Glassock RJ. IqA nephropathy at two score and one. Kidney Int 2010;77:181-186.
- 4) Gharavi AG, Moldoveanu Z, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2008;19:1008-1014.
- 5) Suzuki H, Fun R, et al. Aberrantly glycocylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognised by IgG antibodies with restricted heterogeneity. J Clin Invest 2009;119:1668-1677.
- 6) Glassock RJ. The pathogenesis of IgA Nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011;20:153-160.
- 7) Barratt J, Feehally J. Primary IgA nephropathy: new insights into pathogenesis. Semin Nephrol 2011; 31: 349-360.
- 8) Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Low-dose combination therapy with Temocapril and Losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin A nephropathy. Hypertens Res 2004; 27:963-970.
- 9) Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, et al IgACE: A placebo-controlled, randomized trial of Angiotensyn-Convertyng Enzyme Inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. J Am Soc Nephrol 2007;18:1880-1888.
- 10) Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomized controlled trial. Lancet 1999;353:883-887.
- 11) Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controller triale of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuria IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3694-3701.

Pagina 37 di 46

- 12) Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, Wang H. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: A randomized controlled trial. Am J Kidney Diseases 2009;53:26-32.
- 13) Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010;21:1783-1790.
- 14) Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: A randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. J Nephrol. Epub 2012 Mar 30; DOI:10.5301/jn. 5000110.
- 15) Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2002;13:142-148.



GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

Definizione

La glomerulopatia membranosa (MN) è una patologia glomerulare caratterizzata da alterazioni istologiche prevalentemente, se non esclusivamente, a carico della membrana basale glomerulare a cui fa seguito un'alterata permeabilità del filtro glomerulare con conseguente proteinuria, spesso nel range nefrosico.

Note epidemiologiche

Nelle differenti casistiche la MN rappresenta una delle forme più frequenti di nefropatia glomerulare, con un'incidenza stimata di un caso ogni 100.000 persone per anno. La MN è responsabile di circa 1/4-1/3 delle sindrome nefrosiche dell'adulto. Nell'adulto prevale la forma primitiva, mentre nel paziente in età pediatrica è la forma secondaria di MN a prevalere.

Patogenesi ed eziologia

Si differenzia in una forma **idiopatica** di MN e una forma **secondaria** ad altre patologie. L'ipotesi patogenetica da sempre più accreditata è quella di una nefropatia legata alla deposizione e/o formazione in situ di immunocomplessi, con successiva attivazione del sistema del complemento a cui andrebbero in gran parte ascritte le alterazioni funzionali e strutturali della membrana basale glomerulare.

E' stato segnalato come in una gran parte delle **forme idiopatiche** di MN siano presenti anticorpi del tipo IgG4 diretti contro il recettore-1 di tipo-M per la fosfolipasi A2 (anti-LPA-R1) e, in un minor numero di casi, anticorpi diretti contro altri antigeni (aldoso-reduttasi; superossido-dismutasi-2 mitocondriale) facendo ipotizzare che questa forma di MN abbia molte delle caratteristiche tipiche delle patologie autoimmuni.

Ancora scarsamente definita è invece la natura degli antigeni coinvolti nelle forme secondarie di MN. Antigeni di provenienza endogena (neoplasie) o esogena (patologie infettive, farmaci/tossici) potrebbero indurre la formazioni di complessi immuni circolanti o in situ, oppure le condizioni generali associate alle patologie primitive potrebbero indurre uno stato di alterata risposta immunologica e facilitare l'instaurarsi di una risposta auto-anticorpale.

Presentazione clinica

La MN è caratterizzata pressoché obbligatoriamente alla presenza di proteinuria non selettiva associata talvolta a microematuria. Nella gran parte dei casi (circa 80%) i sintomi di presentazione sono quelli della sindrome nefrosica (SN). E' possibile una iniziale riduzione della funzione renale, un aumento dei valori di pressione arteriosa (di più frequente riscontro nell'anziano) oltre a complicanze trombotiche e trombo-emboliche. Nelle forme di MN secondaria sono presenti i sintomi e/o le alterazioni bioumorali caratteristiche della malattia primitiva associata. Un numero non trascurabile di pazienti con MN può avere una presentazione asintomatica o comunque paucisintomatica.

Diagnosi

Sebbene la presenza di una sindrome nefrosica in un paziente adulto sia spesso associata ad una MN, la diagnosi di questa, può essere posta solo sulla base della biopsia renale. Le caratteristiche istologiche della GNM in presenza di una funzione ancora conservata sono:

in microscopia ottica; presenza di depositi immuni microgranulari a livello sottoepiteliale (spikes); con la progressione della malattia gli stessi vengono inglobati nella membrana basale, che si presenta grossolanamente ispessita e irregolare (aspetto tarlato).

in immunofluorescenza: deposizione di IgG (IgG-4 prevalente nelle forme idiopatiche, recipiente nelle forme secondarie) e complemento (prevalente C3) a livello della parete capillare, con aspetto granulare diffuso.

Pagina 32 di 10

Non si evidenziano generalmente variazioni significative della cellularità glomerulare. Le alterazioni interstiziali e vascolari sono assenti o modeste nelle forme primitive, più prominenti nelle forme secondarie, in particolare autoimmuni.

Evoluzione

Un terzo circa dei pazienti va incontro ad una remissione spontanea, in genere nell'arco dei primi 2 anni dall'esordio (in media circa 14,7 mesi). Questo fattore suggerisce l'opportunità nella fase di esordio di malattia di applicare un periodo di osservazione con eventuale terapia sintomatica, prima di intraprendere terapie più aggressive.

La remissione può essere completa (proteinuria <0,3 g/die) o parziale (proteinuria < 3,5 g/die e/o riduzione di oltre il 50% rispetto ai valori di picco). Il 15-30% di questi pazienti vanno incontro però ad almeno una recidiva. La **remissione completa** è associata ad un'ottima prognosi a distanza, sia per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente che della funzione renale. Anche una **remissione parziale** è associata comunque ad un miglioramento delle aspettative prognostiche. Il 50% dei pazienti con proteinuria stabilmente > 3-4 g/die è destinato ad evolvere verso l'insufficienza renale terminale in un tempo molto variabile (da pochi anni sino a un decennio o più). Il sesso maschile, l'entità della proteinuria, una ridotta funzione renale all'esordio e un'età più avanzata fanno predire una prognosi meno favorevole.

Opzioni terapeutiche

L'approccio terapeutico alla MN deve essere preceduto da una dettagliata diagnosi istologica e dall'accertamento di eventuali patologie extrarenali primitive. Nel caso di una forma di MN secondaria la terapia dovrà in prima istanza prendere in considerazione il trattamento e la risoluzione, ove possibile, della patologia extrarenale. In caso di ulteriore persistenza della patologia renale potranno essere presi in considerazione gli schemi terapeutici indicati per la forma idiopatica.

I pazienti con MN idiopatica per i quali è indicato un trattamento dovrebbero presentare almeno una delle seguenti condizioni:

- a) proteinuria che persiste elevata (> 4 g/die) o che si riduce meno del 50% dopo almeno 6 mesi di terapia anti-ipertensiva e antiproteinurica aspecifica.
- b) presenza di sintomi secondari alla sindrome nefrosica gravi, disabilitanti o che possono mettere in pericolo di vita immediato.
- c) incremento della creatininemia maggiore del 30 % nei 6-12 mesi precedenti, in presenza di un VFG ancora maggiore di 25-30 ml/min

I pazienti da escludere dal trattamento sono quelli che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- a) creatininemia persistentemente > 3,5 mg/dl
- b) dimensioni del parenchima renale evidentemente ridotte all'esame ecografico.

In tutti i pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione precedentemente elencati o che debbano essere esclusi per i motivi esposti, è opportuno instaurare una terapia antiproteinurica e conservativa sintomatica per la quale si rimanda alla sezione introduttiva generale.

Nel caso in cui vi sia indicazione, la terapia più consolidata si basa sull'uso dello steroide in associazione ad agenti alchilanti (ciclofosfamide o clorambucil) secondo lo schema Ponticelli:

- 1°, 3°, 5° mese: metilprednisolone (MP) 1 g/die e.v. per 3 giorni consecutivi seguito da prednisone 0,5 mg/kg/die per os per 27 giorni
- 2°, 4°, 6° mese: ciclofosfamide 2 mg/kg/die o clorambucil 0,15-0,20 mg/kg/die per os per 30 giorni.

L'uso della ciclofosfamide viene oggi preferito a quello del clorambucil, per un miglior profite di sicurezza e per una maggior capacità di indurre remissioni più frequentemente e di maggior durata. Per la prevenzione di possibili effetti tossici (tossicità gonadica, neoplasie vesticale)

Pagina SS di 46

ipoplasia midollare, effetti leucemizzanti, infezioni opportunistiche, effetti diabetogeni ed osteopenizzanti dello steroide), più frequenti in soggetti di età avanzata, sono consigliabili i provvedimenti esposti nella parte generale. Una **remissione completa o parziale** può seguire al ciclo di terapia immunosoppressiva anche dopo 12-18 mesi. Pertanto **un secondo ciclo di terapia** può essere attuato dopo una congrua attesa.

Terapie alternative

In caso di insuccesso del "ciclo Ponticelli", sono state suggerite le seguenti proposte terapeutiche alternative, che si basano però su studi di piccole dimensioni.

Ciclosporina 3,5-5,0 mg/kg/die divisa in due dosi + prednisone 0,15 mg/kg/die per 6 mesi, da poter continuare per ulteriori 6-12 mesi in caso di risposta positiva, ma da sospendere in caso di mancata risposta terapeutica.

Tacrolimus 0,05-0,075 mg/kg/die diviso in due dosi, senza steroide, per 6-12 mesi

Micofenolato; l'uso del MMF (2 g/die) in associazione a steroide è stato riportato avere risultati contrastanti. Sembrerebbe comunque che, i risultati di efficacia e sicurezza non siano sostanzialmente dissimili da quelli ottenuti con lo schema classico, ma con una maggiore incidenza di recidive.

Rituximab (375 mg/m²): questo anticorpo monoclonale, diretto contro un determinante della popolazione B-linfocitaria (CD20), è stato recentemente utilizzato come una terapia di secondo livello nei casi non responsivi in dosi variabili (da 1 singola dose sino a 4 dosi in 4 settimane consecutive). Si è evidenziato un profilo di efficacia e sicurezza molto promettente. È possibile che il suo uso, anche come terapia di primo livello, possa essere proposto in un prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009;361:11-21.
- 2) Berg AL, Arnadottir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1305-1307.
- 3) Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. Kidney Int 1999;56:1534-1543.
- 4) Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int 2006;70:1510-1517.
- 5) Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nephrol 2005;16:1188-1194.
- 6) Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2007 2:932-937.
- 7) Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 2008;73:117-125.
- 8) Fervenza FG, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2 year study. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2188-2198.
- 9) Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. Semin Nephrol 2003;23:324-332.
- 10) Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C and Glassock R (eds). Treatment of Primary Glomerular Disease. Oxford Medical Publishers, Oxford. 2009:261-312.
- 11) Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2004; 44: 385-401.
- 12) Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010;21:697-704.
- 13) Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1984;310:946-950.
- 14) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989;320: 8-13.

36 di**46**

- 15) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared to methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. N Engl J Med 1992;327:599-603.
- 16) Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998;9:444-450.
- 17) Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2006;47:233-240.
- 18) Remuzzi G, Chiurchiu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet 2002;360:923-924.
- 19) Ruggenenti P, Chiurchiu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. J Am Soc Nephrol 2003;14:1851-1857.
- 20) Ruggenenti P, Chiurchiu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:738-748.
- 21) Heptinstall's Pathology of the Kidney. Vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2007
- 22) Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2011;364:616-626.



GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Definizione

Il termine glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) designa un quadro di danno glomerulare, di natura prevalentemente proliferativa riscontrabile in un gruppo eterogeneo di malattie renali, che hanno diversa eziologia, evoluzione e suscettibilità alla terapia. Una caratteristica comune ma non uniforme nella GNMP è l'ipocomplementemia (C3 e/o C4).

Epidemiologia

Il quadro istopatologico definito con il termine di GNMP è riportato nel 7-10% delle casistiche di biopsie renali. La prevalenza delle singole entità cliniche che pur avendo in comune molte caratteristiche istopatologiche si differenziano sul piano eziopatogenetico, è molto variabile. Per esempio, la forma tradizionalmente classificata come GNMP tipo II, o Malattia a Depositi Densi ha una prevalenza stimata di 1 o 2 casi su un milione. Le forme idiopatiche di GNMP sono più comuni nei bambini e nei giovani adulti (età 6-30 anni). Le forme secondarie di GNMP predominano tra gli adulti.

Eziopatogenesi e classificazione

Si riconoscono forme di GNMP primitive o idiopatiche, più rare, e forme secondarie, più frequenti. La GNMP può essere definita idiopatica solo dopo esclusione di tutte le cause primitive identificate di GNMP.

L'aspetto istologico della GNMP è determinato dalla deposizione di immunoglobuline, fattori del complemento o di entrambi nel mesangio e lungo i capillari. L'esame istologico alla microscopia elettronica ha consentito la classificazione tradizionale della GNMP in tipo I, II, e III.

- GNMP di tipo I depositi immuni nel mesangio e nello spazio subendoteliale che si pensa rappresentino la deposizione di immunocomplessi circolanti. Questa forma è caratterizzata dall'attivazione della via classica del complemento, che determina consumo di C4 e CH50, mentre il C3 è basso o normale.
- GNMP di tipo II detta anche Malattia a Depositi Densi (DDD), caratterizzata da continui depositi densi nastriformi lungo le membrane basali dei glomeruli, tubuli e capsula di Bowman. Questo tipo è caratterizzato da un'attivazione della via alterna del complemento, che determina bassi livelli di C3 e CH50, mentre il C4 è normale
- GNMP tipo III è simile a GNMP tipo I, ma si rilevano anche depositi sottoepiteliali oltre ai depositi subendoteliali. In questo tipo di GNMP si manifesta un'attivazione tanto della via alternativa quanto di quella terminale, per cui risultano ridotti C3, C5-C9, mentre il C4 è normale.

Le forme secondarie sono associate alle seguenti condizioni:

Infezioni croniche: Virali (epatite C, epatite B, crioglobulinemia tipo II), Batterich

(endocarditi, infezioni di shunt ventricolo-atriale, ascessi viscerali),

Protozoarie

Malattie autoimmuni: Lupus eritematoso sistemico, S. di Sjogren, artrite reumatoide, sclerodermia,

celiachia

Paraproteinemie: Crioglobulinemia tipo I, macroglobulinemia di Waldestrom, malattia da

deposito di catene leggere

Epatopatie croniche non virali

Neoplasie maligne

Microangiopatia trombotica: fase evolutiva di una sindrome emolitico - uremica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, nefropatia associata a trapianto di midollo osseo

Recentemente è stato proposto un modo diverso di raggruppare le diverse forme di GNMPNE base ai dati della microscopia in immunofluorescenza. Secondo questa classificazione si distinguono forme di GNMP mediate da immunocomplessi e GNMP mediate dal complemento REGIONE

na 38 di 4

Le forme di **GNMP da immunocomplessi** che si depositano nei glomeruli e che attivano la via classica del complemento, sono tipicamente associate a infezioni, malattie autoimmuni, paraproteinemie. Alcuni casi di GNMP da immunocomplessi sono classificati come idiopatiche, ma probabilmente un'attenta ricerca può portare alla scoperta di una causa nella maggior parte di essi.

Le forme di GNMP mediate dal complemento sono più rare e dipendono da un'alterata regolazione e persistente attivazione della via alterna del complemento. In queste forme l'immunofluorescenza mostra un'intensa fissazione di C3, ma non d'immunoglobuline. L'esame ultrastrutturale consente di suddividere queste forme in Malattia a depositi densi (Dense Deposit Disease – DDD) e glomerulonefrite da deposito di C3 (C3GN). Oltre alla componente autoimmune nella patogenesi della GNMP è emersa anche una componente genetica dovuta a mutazioni del gene CFH che codifica per il fattore H.

Quadro clinico

Queste sono le modalità di presentazione, piuttosto variabili, della GNMP:

Sindrome nefrosica	(40-70%)
Sindrome nefritica acuta	(20-30%)
Proteinuria ed ematuria asintomatiche	(30%)
• Episodi ricorrenti di ematuria macroscopica	(10-20%)

Un terzo dei pazienti è iperteso all'esordio.

La prognosi delle diverse forme di GNMP idiopatica è piuttosto variabile. I dati disponibili si rifanno ancora alla classificazione tradizionale. Secondo questi dati la GNMP tipo I progredisce verso l'insufficienza renale in più nel 50% dei casi in 10 anni dopo l'esordio, e del 90% in 20 anni. La presenza di proteinuria in range nefrosico, ipertensione e incremento della creatinina all'esordio sono fattori prognostici sfavorevoli.

Nella GNMP tipo II, il decorso è in genere più rapido, e la media di sopravvivenza renale è 5-12 anni.

I dati sulla prognosi della GNMP tipo III sono molti scarsi, data la rarità di questa condizione.

Terapia

La terapia delle diverse forme di GNMP si basa in primo luogo sul riconoscimento della natura primitiva o secondaria della malattia.

Nelle forme secondarie il trattamento deve essere indirizzato alla malattia di base: trattamento dell'infezione, o della malattia autoimmune, o della paraproteinemia ecc. Inoltre, come nelle altre malattie glomerulari proteinuriche, il trattamento deve essere diretto alla correzione di fattori responsabili di progressione, come descritto nella parte generale.

Il trattamento specifico delle forme di GNMP di cui si sia stabilita la natura primitiva non è ancora definito in modo certo. Una varietà di trattamenti immunosoppressivi sono stati tentati in questa malattia: corticosteroidi ad alte dosi, da soli o in combinazione con agenti citotossici inibitori della calcineurina.

Complessivamente è difficile fornire raccomandazioni terapeutiche in questa popolazione di pazienti per la mancanza di studi randomizzati e controllati. La qualità degli studi clinici pubblicati è di basso livello per la bassa significatività dei risultati o il basso potere degli studi stessi. Inoltre alcuni di questi sono stati condotti senza distinguere tra forme primitive e secondarie, e molti sono stati condotti prima dell'impiego di ACE inibitori o di antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Alcuni piccoli studi non controllati hanno suggerito in pazienti con un decorso rapidamente progressivo e con il riscontro di semilune epiteliali un beneficio con alte dosi di steroidi, sia da soli sia in associazione ad azatioprina, ciclofosfamide, o micofenolato mofetil. La migliore comprensione delle cause e della patogenesi della GNMP mediata dal complemento ha posto le basi per l'uso di nuovi farmaci, inclusi i farmaci inibitori del complemento. Per esempio, i pazienti con GNMP in cui sono presenti autoanticorpi contro proteine che regolano il complemento possoro trarre beneficio dalla terapia immunosoppressiva (per esempio, glucocorticoidi e rituxi pabilimentre

Pagina 39 di 46

quelli con GNMP a causa di una mutazione genetica in proteine che regolano il complemento possono trarre beneficio dal trattamento con farmaci che inibiscono la formazione del complesso di attacco alla membrana (ad esempio, eculizumab).

Eculizumab, anticorpo monoclonale che inibisce l'attivazione e il clivaggio di C5, è stato utilizzato con successo in pazienti con sindrome emolitico – uremica atipica causata da anomalie della via alterna del complemento. Il ruolo di questo farmaco nella GNMP tipo II o DDD non è delineato ma offre interessanti possibilità per il futuro.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J Med 2012;36):1119-1131.
- 2) Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2010;25:1409-1418.
- 3) Licht C, Fremeaux-Bacchi V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membrano proliferative glomerulonephritis. Thromb Haemost 2009;101:271-278.
- 4) Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. N Engl J Med 2012;366:1165-1166.
- 5) Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. N Engl J Med 2012;366:1163-1165.
- 6) Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. N Engl J Med 2012;366:1161-1163.



GLOMERULONEFRITI CORRELATE ALLE INFEZIONI

Introduzione

Le glomerulonefriti possono insorgere in associazione con infezioni batteriche, virali, fungine, protozoarie ed elmintiche. Negli ultimi decenni sono comparse nuove forme infettive virali, e altre prima poco riscontrate nel nostro Paese, a seguito del notevole incremento del fenomeno immigratorio e della globalizzazione economica e sociale in atto. In questa sintesi riportiamo le forme di più frequente osservazione clinica e dotate di maggiori evidenze, che possono presentarsi come:

1. Glomerulonefriti associate a infezioni batteriche

- 1.1. Infezione post-streptococcica
- 1.2 Glomerulonefriti da stafilococchi e altri batteri gram negativi
- 2. Glomerulonefriti correlate a infezione HCV.

Le patologie legate all'HIV saranno trattate in un'altra sezione.

1. GN ASSOCIATE A INFEZIONI BATTERICHE

1.1. INFEZIONE POST-STREPTOCOCCICA

Definizione

La GN post-streptococcica colpisce prevalentemente bambini dopo un'infezione faringea o cutanea causata da uno streptococco beta emolitico nefritogeno. La diagnosi prevede la dimostrazione di un'infezione a carico della faringe o della cute da streptococchi 1-3 settimane prima della comparsa della GN (tampone faringeo o aumento del titolo antistreptolisinico).

Cenni epidemiologici

L'incidenza della GN post-streptococcica è andata progressivamente riducendosi nei paesi occidentali mentre rimane alta nei paesi in via di sviluppo, dove, secondo il WHO, l'incidenza è di 24,3 per 100000 abitanti e sono colpiti prevalentemente i bambini.

In Italia è stata registrata la più bassa incidenza di GN post-streptococcica: 0,04 per 100000 abitanti e appare prevalentemente una forma sporadica. Negli anni '70 solo il 4-6% degli affetti da forme post-streptococciche era anziano (età >65 anni), Nel 2000 la percentuale di anziani tra gli affetti di glomerulonefrite post-streptococcica è aumentata al 34 % (3,4,5). Nel registro italiano delle biopsie renali l'incidenza di GN post-infettiva negli anziani (>60 anni) è di 9 pazienti per 100000 abitanti contro i 4 pazienti per 100000 abitanti tra gli adulti (6).

Eziopatogenesi

Esistono 3 ipotesi:

- A) La glomerulonefrite post-infettiva è considerata una malattia da immunocomplessi. Non vi è un accordo fra gli studiosi sulla natura dell'antigene, sulle caratteristiche della risposta anticorpale e sulla sede della reazione immunitaria Una teoria presuppone che antigeni streptococcici liberati vadano a depositarsi nei glomeruli. Successivamente a tali antigeni si legherebbero anticorpi antistreptococcici circolanti con formazione d'immunocomplessi e attivazione del complemento e della cascata infiammatoria.
- B) La seconda teoria prevede la modifica delle immunoglobuline IgG da parte dello streptococco beta emolitico. Queste IgG alterate avrebbero capacità antigeniche, si depositerebbero a livello glomerulare e successivamente a esse si unirebbero anticorpi anti-IgG. Questi immunocomplessi attiverebbero la cascata infiammatoria. A sostegno di questa teoria sarebbero stati individuati recettori Fc sulla superficie degli streptococchi.
- C) La terza teoria ipotizza che gli anticorpi antistreptococcici sono in grado di cross reagire con proteine presenti sulle membrane basali glomerulari e sulla superficie delle cellule glomerulari. La cascata infiammatoria attivata da questi immunocomplessi avverabbe nella maggior parte dei casi con l'attivazione del complemento tramite la via alterna, dimontrato

Pagina 41 di R

dalla riduzione della frazione C3 del complemento serico e dalla dimostrazione all'immunofluorescenza di depositi immuni glomerulari di C3. In un 10 % dei bambini affetti dalla glomerulonefrite post-streptococcica la complementemia è normale. È segnalata una maggiore associazione delle forme crescentiche di glomerulonefrite post-streptococcica con i pazienti con complementemia normale.

Quadro clinico

Nel quadro tipico i sintomi clinici compaiono 1-2 settimane dopo un'infezione streptococcica a carico delle alte vie respiratorie o 3-6 settimane dopo un'infezione cutanea. Durante queste settimane di latenza all'esame urine può essere presente una microematuria.

Trascorso il periodo di latenza la glomerulonefrite si può manifestare sia in forma subclinica sia in forma acuta.

La forma subclinica è caratterizzata da microematuria associata o meno a una modesta proteinuria. Gli studi epidemiologici riportano un'incidenza delle forme subcliniche di 4-5 volte superiori rispetto a quelle conclamate.

La forma acuta è caratterizzata da una sindrome nefritica. La proteinuria si osserva nell'80 % dei bambini, ma una sindrome nefrosica si ha solo nel 4 %. In una metà dei casi è presente compromissione della funzione renale. Nell'arco di 1-2 settimane si ha generalmente la risoluzione della sindrome nefritica. Può persistere una microematuria per diversi mesi. Nelle forme dell'adulto, dell'anziano o del paziente immunocompromesso, le manifestazioni sono le medesime del bambino, ma la frequenza dei sintomi, i batteri interessati e la prognosi sono diversi. Lo streptococco è la causa di glomerulonefrite solo nel 17 % dei pazienti anziani. Nei rimanenti casi sono in causa altri batteri.

Diagnosi

La diagnosi si basa sull'anamnesi, sulle manifestazioni cliniche, sul quadro bioumorale e in casi particolari sulla biopsia renale.

Il titolo antistreptolisinico è aumentato nel 70% dei casi con infezioni delle alte vie respiratorie e nel 35% dei casi con infezione cutanea, ma non è sufficiente a porre la diagnosi di glomerulonefrite post-streptococcica.

I livelli serici di C3 e CH50 sono bassi nel 90% dei pazienti durante le prime 2 settimane della malattia. Nella maggior parte dei pazienti la complementemia torna normale entro 4 settimane. La persistenza di un'ipocomplementemia persistente deve far sospettare una patologia diversa.

Nel 90% dei casi vi è una ipergammaglobulinemia e nel 75% dei casi vi sono crioglobuline policionali circolanti costituite da IgG e IgM.

La biopsia renale non è indicata per la diagnosi ma è consigliata nei casi di diagnosi dubbia per presentazione clinica anomala della forma. Alla microscopia ottica il quadro è quello di una glomerulonefrite proliferativa diffusa endocapillare. E' presente una diffusa ipercellularità delle cellule endoteliali e mesangiali con infiltrazione di cellule infiammatorie nei lumi capillari e nel mesangio. Nelle forme più severe possono essere presenti necrosi segmentarie dei capillari glomerulari frequentemente associate a formazioni di crescent segmentarie. In una piccola percentuale di casi si sviluppa una proliferazione diffusa extracapillare con quadro clinico di glomerulonefrite rapidamente progressiva. All'immunofluorescenza sono presenti depositi granulari diffusi di IgG, C3 lungo la parete dei capillari glomerulari, in sede sub epiteliale e nel mesangio.

Prognosi

La prognosi a lungo termine è dibattuta. E' buona nei bambini, peggiore negli adulti e negli anziani (7,8). La prognosi della GN post-streptococcica rimane ancora favorevole nei giovani con remissione nel 44% dei casi contro il 22 % negli anziani (7). Nell'evoluzione della malattia renale può giocare un ruolo la coesistenza di altre patologie che alterano la risposta immunitaria.

La prognosi a lungo termine è peggiore nei pazienti in cui persiste una proteinuria dopo sei mesi, in particolare adulti.

Terapia

Il trattamento dell'infezione streptococcica prevede la terapia antibiotica con penicillina o eritromicina nei casi di allergia alla penicillina, sia per curare l'infezione sia per prevenire o ridurre la gravità della GN (8,9). I pazienti con GN acuta, in particolare gli adulti e gli anziani, vanno ricoverati se presentano un'ipertensione severa o un quadro di scompenso cardiaco. Nei pazienti in cui persistano anomalie urinarie, in particolare una proteinuria >1 gr dopo 6 mesi, dovrebbe ricevere ACE-inibitori o sartani. In caso di presenza di un quadro di una glomerulonefrite rapidamente progressiva con quadro istologico di diffuse ed estese semilune va considerato l'impiego di metilprednisolone ev. a boli (9).

1.2. GN DA STAFILOCOCCHI E ALTRI BATTERI GRAM NEGATIVI **EPIDEMIOLOGIA**

Eziopatogenesi

Mentre l'incidenza della GN da streptococchi è andata diminuendo, recenti pubblicazioni hanno mostrato un aumento di frequenza di GN associate a infezioni da stafilococchi (aureo ed epidermidis) e da altri batteri gram negativi (7), soprattutto negli adulti e negli anziani, nei quali spesso sono presenti condizioni predisponenti quali diabete, neoplasie, stati di immuno-depressione. Per gli stafilococchi e gli altri batteri gram negativi le fonti sono rappresentate da infezioni cutanee, polmoniti, infezioni delle vie urinarie, endocarditi batteriche, infezioni da shunt e protesi vascolari, ulcere cutanee infette, osteomieliti, artriti settiche, disciti, ascessi rettali e ascessi in altre sedi, peritoniti, pancreatiti (5,7,10). Nell'83 % dei pazienti s'identifica la sede dell'infezione che porta alla GN. Nel 28 % dei pazienti è un'infezione cutanea, nel 16 % è un'infezione polmonare e nel 13% è un'infezione delle vie urinarie. Nel 66% dei pazienti s'identifica il batterio. Lo stafilococco aureo è presente nel 50% dei casi, seguito da Escherichia coli e altri batteri gram negativi.

Ouadro clinico

In circa la metà dei pazienti la nefropatia è presente al momento in cui è effettuata la diagnosi d'infezione, a indicare che l'infezione decorre per diverso tempo asintomatica (7).

L'esordio clinico spesso coincide con un episodio d'insufficienza renale acuta (che può richiedere terapia dialitica), ipertensione, proteinuria (che nel 2/3 dei casi è >3 gr/24 h), ematuria, meno frequente la macroematuria. Frequente l'evoluzione in insufficienza renale cronica (7).

I quadri istologici riscontrati sono: GN proliferativa endocapillare diffusa ed essudativa, GN proliferativa focale endocapillare ed essudativa e proliferativa mesangiale con depositi di IgA (7-10).

Prognosi

La prognosi renale è collegata alla terapia eziologica delle infezioni con antibiotici appropriati.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic Review: Estimation of global burden of non suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. TropMed Int Healt 2011;16:2-11.
- Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, et al. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of Italian National Registry of renal biopsy in children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and group of Renal Immunopathology of Italian Society of Nephrology. Neph Dial Transpl 1988;13: 293-297.
- Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, Gallo. The long-term course of poststreptococcal acute glomerulonephritis. Ann Intern Med 1974;80:342-358.
- Lien JWK, Mathew TH, Meadows R. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in adults: a long term study. Q J Med 1979;48:99-111.
- Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute post-infectious glomerulonephritis in the modern era: Experiences with 86 adults and review of the literature. Medicine 2008;87:21-32.

Pagina 43 d 46

Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G. Renal immunopathology Study Group of the Italian Society of Nephrology: Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from Italian Registry of Italian biopsy. J Nephrol 2001;14:340-352.

Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. J

Am Soc Nephrol 2011;22:187-195.

8) Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2008; 19:1855-1864.

- Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012; 2:139-274.
- 10) Brodsky SV, Nadasdy T. Infection-related glomerulonephritis. Contrib Nephrol 2011;169:153-160.
- 11) Eison TM, Ault BH, Jones DB, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. Pediatr Nephrol 2011;26:165-180.

2. GLOMERULONEFRITI CORRELATE A INFEZIONE DA HCV

L'infezione da HCV colpisce circa 130-210 milioni di persone nel mondo (1-2) corrispondenti al 3 % della popolazione mondiale.

I quadri clinici causati dall'infezione da HCV sono epatici (epatiti croniche, cirrosi epatica, carcinoma epatocellulare) e manifestazioni extraepatiche che includono la crioglobulinemia mista, patologie linfoproliferative, sindrome di Sjogren e nefropatie croniche. I pazienti con infezione da HCV, inclusi i trapiantati di rene e fegato, hanno un maggior rischio di nefropatia anche in assenza di un'epatopatia clinicamente manifesta.

In tutti i casi di GN HCV associata il HCV RNA serico è positivo (3). Le manifestazioni cliniche principali del danno renale in pazienti HCV positivi sono: proteinuria, ematuria microscopica con o senza insufficienza renale (IRC nel 34% dei casi), ipertensione arteriosa (70-80% dei casi) (4).

A livello glomerulare l'infezione da HCV produce alterazioni istologicamente multiformi, che si manifestano con:

- 1. Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 in corso di crioglobulinemia mista.
- 2. Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 senza crioglobuline nel siero
- 3. Glomerulonefrite membranosa
- 4. Più raramente: Glomerulonefrite acuta proliferativa, GSFS, GN rapidamente progressiva, IgA nephropathy, microangiopatia trombotica, GN fibrillare e immunotattoide

La glomerulonefrite membranoproliferativa associata alla crioglobulinemia mista è la forma più frequente di nefropatia associata all'infezione da HCV (3). La crioglobulinemia mista è una vasculite caratterizzata da: artralgie, artriti, fenomeno di Raynaud, porpora, neuropatia periferica, nefropatia. La causa principale di crioglobulinemia mista è l'infezione da HCV. La diagnosi si basa sulla sintomatologia e sulla presenza di crioglobulinemie nel siero. Il fattore reumatoide può essere aumentato e può esserci ipocomplementemia. La lesione renale più frequente è la glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo 1. Può essere presente una vasculite delle piccole e medie arterie renali. All'immunofluorescenza sono presenti depositi di IgM, IgG e C3 nel mesangio e nella parete dei capillari glomerulari. Alla Microscopia elettronica sono presenti immunocomplessi sub endoteliali con pattern fibrillare o immunotattoide suggestivo per depositi di crioglobuline.

Raccomandazioni

• Nei pazienti con infezione da HCV vanno controllati annualmente creatininemia, azotemia, eGFR, esame urine per accertare l'eventuale comparsa di una nefropatia HCV associata.

• Nei casi d'infezione HCV con segni clinici di nefropatia va effettuata la biopsia renale.

• Nei pazienti con crioglobulinemia mista con crioglobuline policionali IgG e monocionali IgM va ricercato HCV-RNA anche in assenza di epatopatia.

Terapia

La presenza di una nefropatia in corso d'infezione da HCV richiede il trattamento specifico anche in assenza di un'importante epatopatia. E' indicata la sola terapia antivirale in caso di moderato interessamento renale, mentre nelle forme di nefropatia severa con sindrome nefrosica, insufficienza renale progressiva o nei casi in cui il quadro clinico è refrattario alla sola terapia antivirale è possibile associare la terapia con immunosoppressori (3).

Lo scopo della terapia antivirale nei pazienti HCV con nefropatia è di portare alla riduzione della carica virale nel siero con effetto positivo sul danno renale. Sia la ribavirina sia l'interferon alfa peghilato hanno una clearance renale per cui il dosaggio dei farmaci va adattato al grado d'insufficienza renale.

In pazienti con funzione renale normale e monoinfezione da HCV va impiegato *l'interferon alfa* peghilato 2a/2b in associazione con la ribavirina che da una risposta nel 45-50% dei casi di genotipo 1 e 4, nel 70-80 % dei casi di genotipo 2-3 (5). Sfortunatamente mancano trial clinici su larga scala nei pazienti con infezione da HCV associata a nefropatia. Non sono necessarie modificazioni della dose terapeutica nei pazienti con eGFR >60 ml/min (stadio insufficienza renale 1-2).

Sono scarse le esperienze sul trattamento dei pazienti affetti da HCV in caso d'insufficienza renale cronica stadio 3-5 ma non ancora in dialisi. La maggioranza degli esperti consiglia di ridurre la dose d'interferone alfa peghilato in base al livello d'insufficienza renale (5-6). La dose suggerita (basata sull'opinione degli esperti) d'interferone alfa 2b peghilato è 1 mcg/kg sottocute una volta a settimana o interferone alfa 2a peghilato, 135 mcg sottocute una volta settimana insieme alla ribavirina 200-800 mg/die suddivisa in 2 dosi, iniziando con basse dosi e aumentando gradualmente fino a che gli effetti collaterali si mantengono minimi. Gli effetti collaterali della terapia con Interferon alfa sono, mialgie, sintomi similinfluenzali, malessere, astenia, perdita di peso, patologie cardiovascolari, alterazioni ematologiche, disordini neurologici.

L'anemia emolitica secondaria alla ribavirina è un effetto collaterale molto comune nei pazienti con insufficienza renale. I risultati dell'impiego dell'interferon alfa in monoterapia nella glomerulonefrite crioglobulinemica sono contradditori: sono riportati risultati con clearance completa del HCV-RNA e un miglioramento della funzione renale, ma riprese della viremia e riacutizzazioni della nefropatia dopo la sospensione del farmaco. Altri hanno segnalato esacerbazioni della vasculite crioglobulinemica con l'interferon alfa. Si associa alla terapia con interferon alfa la terapia immunosoppressiva per controllare la vasculite.

eGFR (ml/min)	Trattamento raccomandato		
>60	A		
30-59	В		
15-29	C		
<15	C		
Dialisi	C		

- A) Terapia antivirale combinata standard in accordo con il genotipo HCV.
- B) Interferone peghilato alfa-2b, 1 mcg/kg sottocute una volta a settimana, oppure interferone peghilato alfa-2-alfa, 135 mcg/kg/settimana + Ribavirina 200-800 mg/die in 2 dosi giornaliere iniziali, iniziando con una bassa dose e aumentando gradualmente.
- C) Controverso: Interferone standard (2a o 2 b) 3 mU/tre volte a settimana o interferone peghilato alfa-2b, 1 mcg/kg/settimana o interferone peghilato alfa-2a, 135 mcg/kg/settimana con o senza Ribavirina a dose ridotta.

Altre terapie

La **plasmaferesi** usata per rimuovere le crioglobuline dal plasma in associazione con steroide a boli ev. o per os e alla *ciclofosfamide* non ha fornito risultati univoci.

Recentemente il *rituximab*, un anticorpo monoclonale anti CD20, è stato efficace nel trattare la glomerulonefrite crioglobulinemica associata all'infezione da HCV al dosaggio di 375 mg/mq ogni 4 settimane, ma è associata a un'alta incidenza di infezioni che possono essere legate alla diminuzione dei linfociti. Sono necessari studi controllati e randomizzati per definire le indicazioni del *rituximab*. Nelle forme acute e severe di nefropatia anche in assenza di tali studi gli esperti consigliano di preferire la terapia con *rituximab* rispetto alla *ciclofosfamide* in associazione alla terapia antivirale.

Vanno comunque effettuati terapia con ACE-inibitore da solo o in associazione con sartano oltre alla terapia antivirale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:207-220.
- 2) Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the study of liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. Liver Int 2012;32 S1: 2-8
- 3) Morales JM, Kamar N, Rostaing L: Hepatitis C and renal disease: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. Contrib Nephrol 2012;176:10-23.
- 4) Fornasieri A, Roccatello D. Terapia della glomerulonefrite crioglobulinemica. In: Manuale di terapia delle nefropatie glomerulari. Wichtig ed, Milan 2003.
- 5) Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012; 2:139-274
- 6) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, managment and treatment of Hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335-1374.



Gruppo di Approfondimento Tecnico (G.A.T.) "Network prevenzione, diagnosi e cura delle patologie nefrologiche"

Membri del GAT

- Prof. Giovanni Cancarini U.O. Nefrologia AO Spedali Civili Brescia
- Dr. Ferruccio Conte U.O. Nefrologia e Dialisi AO Melegnano
- Dr. Carlo Guastoni U.O. Nefrologia e Dialisi AO Legnano
- Dr. Aurelio Limido U.O. Nefrologia e Dialisi AO Fatebenefratelli e Oftalmico Milano
- Dr. Francesco Locatelli U.O. Nefrologia e Dialisi AO Lecco
- Dr. Ugo Teatini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Garbagnate
- Dr. Fabio Malberti U.O. Nefrologia e Dialisi AO Cremona
- Dr. Arrigo Schieppati U.O. Nefrologia e Dialisi AO Riuniti di Bergamo
- Dr. Salvatore Badalamenti Istituto Clinico Humanitas, Rozzano
- Dr. Renzo Tarchini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Mantova
- Dr. Piergiorgio Messa Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
- Prof. Antonio Dal Canton U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione IRCCS San Matteo Pavia
- Dr. Luciano Pedrini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Seriate

Coordinamento Regionale

Dr. Maurizio Bersani

Coordinamento Scientifico

Prof. Giovanni Cancarini

Segreteria Tecnica

Dr.ssa Laura Vacchini

ACCESSI PER DIALISI

Partecipanti al sottogruppo tematico:

- Salvatore Badalamenti, Nefrologia, Istituto Clinico Humanitas Rozzano (Coordinatore)
- Giuseppe P.M. Bacchini, Nefrologia, Ospedale di Lecco
- Giuseppe Bonforte, Nefrologia, Ospedale S. Anna Como
- Maurizio Gallieni, Nefrologia, Ospedale S. Carlo Milano
- Partecipante aggiunto: Antonio Tori, Chirurgia Vascolare, Ospedale Busto Arsizio

A) ACCESSI VASCOLARI PER EMODIALISI

Introduzione

I dati del registro lombardo di dialisi e trapianto confermano, di anno in anno, un costante incremento del pool degli uremici (+3.8% su base annua) con oltre 7.000 pazienti in trattamento dialitico nel 2011. Il trattamento sostitutivo più impiegato (85% circa) è l'emodialisi extracorporea

e il confezionamento chirurgico di una Fistola Artero-Venosa con vasi nativi (FAVn) risulta essere, così come nel resto d'Italia, l'accesso più impiegato per il trattamento emodialitico cronico. I dati sugli accessi vascolari censiti dalla Sezione Lombarda della Società Italiana di Nefrologia (SINL) negli anni 2006-2007 e 2010 indicano che l'uso della FAVn si sta progressivamente riducendo, con un trend preoccupante (tabella I).

Tabella I. Tipo di accesso venoso presente all'inizio dell'emodialisi.

Tabella I. I.pe iii ii	Pazienti incidenti		Pazienti prevalenti	
Anno	2007	2010	2007	2010
FAV nativa	47 %	38 %	77 %	70 %
FAV protesica	2 %	3 %	6 %	6 %
CVC	51 %	58 %	17 %	25 %

E' necessaria una profonda riflessione e l'assunzione di azioni concrete per bloccare la tendenza al sempre maggiore utilizzo di Cateteri Venosi Centrali (CVC), gravati da maggiore morbilità e mortalità.

Si può stimare, approssimativamente, che in Lombardia vengano effettuati annualmente almeno 1.500 interventi di confezionamento di FAV a pazienti naif ai quali sono da aggiungere le revisioni chirurgiche e i ri-confezionamenti di FAVn o FAVp non funzionanti. Il confezionamento delle FAVn è, in più del 50% dei casi, effettuato da nefrologi, mentre per il confezionamento di FAVp o il posizionamento di CVC temporanei e a permanenza intervengono anche altre figure professionali (chirurghi vascolari, anestesisti, radiologi).

Il confezionamento di accessi vascolari su vasi nativi o di accessi protesici, richiede abilità e competenze specifiche che vanno non solo mantenute ma anche uniformate e condivise tra i diversi centri dialisi, al fine di garantire tempestività e appropriatezza di cura al paziente affetto da insufficienza renale acuta o cronica in fase terminale che necessita di terapia dialitica

Sulla scorta di quanto premesso, si rende necessario:

- 1. Individuare specialisti nefrologi con predisposizione alla attività chirurgica
- 2. Progettare, in collaborazione con le Università, corsi di perfezionamento e master specifici atti a completare la formazione degli specialisti che si fanno carico delle problematiche dell'accesso nei pazienti nefropatici

Team per gli accessi vascolari

Si propone che, in ogni struttura ospedaliera sede di UO di nefrologia e/o dialisi, sia formalmente istituito un team per gli accessi vascolari, formato da diversi operatori sanitari dei quali uno svolga il ruolo di coordinatore.

Il team, individuato anche utilizzando e valorizzando le professionalità e competenze già esistenti, nonché tenendo conto delle singole realtà organizzative, dovrà prevedere un nefrologo, un chirurgo esperto in chirurgia vascolare, un radiologo interventista e un infermiere di dialisi.

La struttura ospedaliera che non ha il chirurgo esperto in chirurgia vascolare e/o il radiologo interventista può identificarlo nel team degli accessi vascolari di un'altra struttura ospedaliera sede di UO di nefrologia e/o dialisi.

Questo prefigura la realizzazione di una rete tra i diversi team per gli accessi vascolari delle diverse strutture sanitarie, in grado di consentire l'allestimento e/o la revisione di un accesso vascolare auspicabilmente entro 24/72 ore.

I singoli team operano in base alla propria organizzazione ospedaliera, seguendo i percorsi diagnostico terapeutici di riferimento (Società Italiana di Nefrologia, Sistema qualità, protocolli condivisi tra i team della rete, ecc.), registrando tutte le attività svolte e le relative complicanze, così come previsto dalla normativa vigente e secondo i protocolli di gestione della documentazione formalizzati e presenti nella struttura sanitaria/UO.

La rete dei team che si occupano del confezionamento di un accessi vascolari può essere articolata organizzativamente su tre livelli, aventi come finalità quella di fornire un accesso vascolare funzionante, preferibilmente definitivo nel caso di insufficienza renale cronica end-stage, per il trattamento dialitico (tabella II).

I professionisti che operano nei team hanno competenze documentate per affrontare l'urgenza del confezionamento di accessi per pazienti late-referral, con riscontro di insufficienza renale cronica terminale precedentemente ignota e si caratterizzano e qualificano per specifica esperienza e percorsi formativi tracciabili

Tabella II. Organizzazione della rete per gli accessi vascolari.

Livelli di attività	Ambiente intervento	Team dedicato H12	Chirurgo esperto in chirurgia vascolareH12/24	Radiologia interventistica H12/24	Follow-up
I livello	Sale piccoli interventi	Nefrologo + Infermiere dialisi + eventuale chirurgo	Non indispensabile	Non indispensabile	Nefrologo
II livello	Sala operatoria	Nefrologo + Infermiere dialisi + Anestesista + eventuale chirurgo	Reperibile per complicanze	Non indispensabile	Nefrologo
III livello	Sala operatoria	Nefrologo + Chirurgo + Anestesista e personale Sala operatoria	Presente in Sala Operatoria	Assistenza diurna e pronta disponibilità notturna	Nefrologo + chirurgo

Obiettivo della rete dei team degli accessi vascolari è l'erogazione delle seguenti procedure entro 24-72 ore.

Per il posizionamento dei CVC temporanei vige il criterio di emergenza.

A. Procedure standard riferite ai CVC

- 1. inserimento di catetere venoso non tunnellizzato in vena giugulare interna destra e sinistra
- 2. inserimento di catetere venoso non tunnellizzato in vena femorale destra e sinistra
- 3. sostituzione di catetere venoso non tunnellizzato su filo guida
- 4. inserimento di catetere venoso tunnellizzato in vena giugulare interna
- 5. rimozione di CVC (non tunnellizzato o tunnellizzato)

B. Procedure standard riferite a FAV native

- 1. FAV native distali
- 2. FAV native mid-arm
- 3. FAV native prossimali



- 4. Salvataggi chirurgici di FAV native con trombosi acuta (cateterismo di Fogarty)
- 5. Chiusura di FAV

C. Procedure speciali riferite a FAV native

- 1. Trasposizioni di vena basilica
- 2. Superficializzazioni
- 3. Salvataggi chirurgici di FAV aneurismatiche, con ricostruzione del vaso

D. Procedure standard riferite a FAV protesiche

1. FAV protesiche rette o curve, con diversi materiali protesici

E. Procedure speciali riferite a FAV protesiche

1. Salvataggi chirurgici di FAV protesiche con trombosi acuta, con diversi livelli di complessità, con eventuali ponteggi protesici o posizionamenti di nuove protesi.

F. Procedure interventistiche

- 1. angioplastiche arteriose per stenosi associate a flussi ematici inadeguati
- 2. angioplastiche venose per stenosi condizionanti edemi degli arti e/o elevate pressioni di rientro del sangue dal circuito extracorporeo
- 3. rivascolarizzazioni di accessi vascolari artero-venosi
- 4. rivascolarizzazioni di vene centrali per reinserimento di CVC
- 5. Inserimento di CVC tunnellizzati in vene meno accessibili (CVC trans epatici; vena cava inferiore) o con controindicazioni relative (vena femorale, vena succlavia)
- 6. inserimento di stent

G. Procedure diagnostiche

- 1. Studio eco-doppler dei vasi, in preparazione dell'intervento di allestimento FAV nativa o protesica
- 2. Studio eco-doppler dei vasi, nel follow-up degli accessi vascolari nativi e protesici.

Le procedure saranno svolte dai diversi specialisti individuati all'interno di ogni team e/o della rete dei team, sulla base delle specifiche competenze, abilità e capacità acquisite ed in base alle peculiarità dell'intervento chirurgico necessario. Tali abilità e competenze andranno periodicamente aggiornate e verificate, per garantirne il mantenimento.

La trombosi o il mancato funzionamento dell'accesso vascolare è un'emergenza sanitaria. Tutti i pazienti con tale evento devono essere trasportati presso le strutture dotate di team per radiologia interventistica o ri-confezionamento dell'accesso.

Monitoraggio delle attività

Per un puntuale monitoraggio delle attività svolte e la conseguente valutazione di efficienza/efficacia delle prestazioni svolte, si individuano alcuni indicatori di qualità, per i quali, all'interno di ciascun team e tra tutti i team della rete, dovranno essere definiti i parametri di riferimento.

Indicatori:

- Tempistica dell'intervento di confezionamento dell'accesso (a partire dalla data di richiesta
- Funzionamento dell'accesso

- Percentuale di accessi definitivi impiantati a pazienti non late-referral

B) ACCESSI PER DIALISI PERITONEALE

Analogamente a quanto prospettato per il confezionamento di FAVn o FAVp, anche per il posizionamento di cateteri per dialisi peritoneale è raccomandata la presenza di un team comune nefrologi-chirurghi, identificabili anche tra strutture diverse. Il team valuta e attua:

- a. Posizionamento di catetere per dialisi peritoneale
 - Tecnica semichirurgica (Nefrologo)
 - Tecnica chirurgica (Nefrologo o Chirurgo)
 - In laparoscopia (Nefrologo o Chirurgo)
- b. Rimozione di catetere per dialisi peritoneale
- c. Rimozione della cuffia superficiale
- d. Revisione di catetere per dialisi peritoneale
 - Tecnica semichirurgica (Nefrologo)
 - Tecnica chirurgica (Nefrologo o Chirurgo)
 - In laparoscopia (Nefrologo o Chirurgo)

In base ai dati anamnestici, alla situazione addominale al momento ed all'esperienza chirurgica specifica del nefrologo, si possono prevedere tre diversi livelli di inserimento del catetere peritoneale (tabella III).

Tabella III. Organizzazione della rete per gli accessi per dialisi peritoneale

Livelli di attività	Ambiente intervento	Team dedicato H12	Chirurgo H12/24	Follow-up
I livello	Sala medicazione o piccoli interventi	Nefrologo (e/o Chirurgo) + Infermiere dialisi	Non indispensabile	Nefrologo
II livello	Sala operatoria	Nefrologo o Chirurgo + Infermiere dialisi + Anestesista	Operatore o Reperibile per complicanze	Nefrologo
III livello	Sala operatoria	Chirurgo + Anestesista e personale Sala operatoria	Operatore	Nefrologo + Chirurgo



ALLEGATO 4) AL DECRETO

Gruppo di Approfondimento Tecnico (G.A.T.) "Network prevenzione, diagnosi e cura delle patologie nefrologiche"

Membri del GAT

- Prof. Giovanni Cancarini U.O. Nefrologia AO Spedali Civili Brescia
- Dr. Ferruccio Conte U.O. Nefrologia e Dialisi AO Melegnano
- Dr. Carlo Guastoni U.O. Nefrologia e Dialisi AO Legnano
- Dr. Aurelio Limido U.O. Nefrologia e Dialisi AO Fatebenefratelli e Oftalmico Milano
- Dr. Francesco Locatelli U.O. Nefrologia e Dialisi AO Lecco
- Dr. Ugo Teatini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Garbagnate
- Dr. Fabio Malberti U.O. Nefrologia e Dialisi AO Cremona
- Dr. Arrigo Schieppati U.O. Nefrologia e Dialisi AO Riuniti di Bergamo
- Dr. Salvatore Badalamenti Istituto Clinico Humanitas, Rozzano
- Dr. Renzo Tarchini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Mantova
- Dr. Piergiorgio Messa Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
- Prof. Antonio Dal Canton U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione IRCCS San Matteo Pavia
- Dr. Luciano Pedrini U.O. Nefrologia e Dialisi AO Seriate

Coordinamento Regionale

Dr. Maurizio Bersani

Coordinamento Scientifico

Prof. Giovanni Cancarini

Segreteria Tecnica

Dr.ssa Laura Vacchini

IL TRAPIANTO RENALE

Partecipanti al sottogruppo tematico:

- Piergiorgio Messa, Nefrologia, IRCCS Policlinico Milano (Coordinatore)
- Giacomo Colussi, Nefrologia, Ospedale Niguarda Cà Granda Milano
- Antonio Dal Canton, Nefrologia, Ospedale S. Matteo Pavia
- Eliana Gotti, Nefrologia, Ospedali Riuniti Bergamo
- Aurelio Limido, Nefrologia, Ospedale Fatebenefratelli ed Oftalmico Milano
- Fabio Malberti, Nefrologia, Istituti Ospitalieri Cremona
- Giuseppe Remuzzi, Nefrologia, Ospedali Riuniti Bergamo
- Silvio Sandrini, Nefrologia, Spedali Civili Brescia
- Donatella Spotti, Nefrologia, Ospedale San Raffaele Milano
- Donato Donati, Nefrologia, Ospedale di Varese.



Background

Il trapianto renale (TxR) rappresenta la soluzione terapeutica migliore per il paziente affetto da insufficienza renale terminale sia in termini di aspettativa, sia di qualità di vita. Il TxR è, inoltre, la terapia sostitutiva di gran lunga più vantaggiosa sul piano della spesa sanitaria, quando confrontata con le tecniche dialitiche oggi disponibili.

Sebbene il programma di TxR cresca in Italia al disotto dell'attesa dei pazienti e degli operatori sanitari coinvolti, il numero dei pazienti portatori di un rene trapiantato è comunque in continua crescita, in gran parte come conseguenza degli ottimi risultati dei centri di trapianto (CT) che assicurano sempre di più una sopravvivenza dell'organo e del paziente trapiantato tra le più elevate al mondo.

Una considerevole parte di tali risultati si deve all'attività delle strutture di nefrologia dei centri di trapianto (N-CT), alle quali è affidato il controllo nel tempo di questi pazienti, per prevenire e curare tutte le complicanze internistico-nefrologiche associate sia alla patologie del rene trapiantato, sia alle numerose morbilità che caratterizzano queste coorti di pazienti.

Va però sottolineato che il progressivo aumento del numero dei pazienti trapiantati renali è associato quantomeno a due fenomeni di rilevante impatto sull'organizzazione del sistema sanitario:

1. un carico di lavoro per le N-CT che va crescendo progressivamente per il mantenimento di un follow-up clinico adeguato che potrebbe, di fatto, mettere a rischio la qualità delle prestazioni fino ad ora fornite ad elevati livelli, compromettendone i risultati.

Alcune nefrologie non sede di un centro di trapianto (N-noCT) hanno già spontaneamente creato ambulatori decentrati per il follow-up dei pazienti con trapianto di rene, in collaborazione con le N-CT. Questa esigenza è spesso messa in evidenza dallo stesso paziente che richiede di essere seguito presso il centro di N-noCT da cui proviene. Mancano spesso, però, procedure formalizzate e concordate.

2. l'incremento del pool dei pazienti portatori di trapianto renale sta determinando un progressivo incremento del numero di pazienti che rientrano in dialisi, quando l'organo trapiantato cessa di funzionare.

Tutti questi pazienti ritornano, di fatto, alle nefrologie di pertinenza territoriale, che sono, in grande prevalenza, non sede di un centro di trapianto (N-noCT). Accade spesso che le N-noCT vengano in contatto con questi pazienti per la ripresa del trattamento dialitico, dopo un lungo periodo di assenza di informazioni che rende tale transizione più problematica sia da un punto di vista clinico, sia gestionale-organizzativo.

Sulla base di tutte queste considerazioni, sta crescendo nella comunità nefrologica nazionale e in particolare lombarda, la consapevolezza di dover trovare soluzioni efficaci per far fronte a tali fenomeni, mantenendo l'eccellenza dei risultati, senza uno sproporzionato incremento delle risorse disponibili.

Uno degli scopi prioritari del presente documento è quello di proporre delle linee guida per un modello assistenziale coinvolgente le N-CT e le N-noCT che permetta di attuare un followane

Pagina 2 di 5

efficace del paziente portatore di TxR, definendo i livelli di intervento e le interconnessioni necessari a mantenere e migliorare efficacia ed efficienza del sistema.

Compiti delle N-noCT e delle N-CT

1.Compiti della N-noCT:

- gestione delle complicanze minori mediche e chirurgiche;
- gestione delle complicanze in urgenza (previo contatto con la N-CT);
- gestione della posologia dei farmaci immunosoppressori (IS) secondo i protocolli condivisi (le modifiche del tipo di farmaci IS devono essere comunque concordate con la N-CT);
- mantenimento di un flusso continuativo di informazione verso la N-CT. In
 particolare sarà richiesta a fine di ogni anno la trasmissione dei dati necessari
 per soddisfare il debito informativo che le N-CT hanno nei confronti del
 Centro Nazionale Trapianti (CNT) ai sensi della legge 91/99, oltre all'invio di
 un riepilogo degli eventi clinici rilevanti verificatisi nel corso dell'anno.

2. Compiti della N-CT:

- decisione e gestione del protocollo di immunosoppressione e di eventuali sue modifiche;
- accertamento bioptico in caso di disfunzione acuta o cronica del rene trapiantato;
- trattamento delle complicanze mediche e chirurgiche maggiori;
- disponibilità continuativa a consulenza telefonica o via e-mail nei confronti delle N-noCT.

Il follow-up del paziente trapiantato renale sarà affidato alle N-noCT tra il 3° e il 12° mese dopo il trapianto (in rapporto alle condizioni cliniche del paziente).

Verrà mantenuto un controllo periodico da parte delle N-CT, in linea generale, 1 volta ogni 6- 12 mesi, in considerazione tra l'altro della responsabilità oggettiva della N-CT dei risultati clinici del trapianto.

Referente per l'attività di trapianto

E' opportuno che ciascuna UOC o UOS di Nefrologia e/o Dialisi, non sede di Centro Trapianto, identifichi al suo interno almeno un referente per l'attività di trapianto.

Le N-CT danno la disponibilità ad ospitare i referenti per il trapianto delle N-noCT per periodi di frequenza nell'ambito delle attività dedicate al trapianto, collaborando tra loro nell'organizzare corsi di formazione per i referenti e per tutti i nefrologi delle N-noCT.

Questi corsi affronteranno prioritariamente i seguenti temi:

- A. Organizzazione del <u>processo di affidamento</u> dei pazienti trapiantati, dalle N-CT alle N-noCT.
- B. Diffusione della cultura e promozione del programma di Trapianto.

Particolare attenzione verrà posta all'incentivazione del trapianto da vivente e in particolar modo di quello da vivente pre-emptive. Saranno in particolare messe a fuoco le seguenti tematiche:

- o tempistica nell'inizializzazione del processo: quando porsi il problema nel paziente con malattia renale cronica (MRC) in fase pre-dialitica;
- o identificazione del paziente proponibile per un programma di trapianto pre-emptive: quali sono le caratteristiche di minima per iniziare il processo;
- o organizzazione dell'informazione di primo livello da fornire al paziente e al gruppo famigliare: referente di centro;
- o organizzazione di modalità omogenee e condivise con gli organi regolatori regionali del processo di studio e preparazione del donatore e del ricevente di trapianto da vivente;
- o definizione dei criteri minimi per poter proporre un paziente come potenziale candidato a ricevere un trapianto da donatore cadavere;
- o valutazione clinico-laboratoristica di primo livello del candidato all'immissione in lista di attesa.
- C. Addestramento e discussione del case-management nell'ambito delle problematiche cliniche oggetto di affidamento sia nel paziente in lista di trapianto sia nel paziente trapiantato in corso di follow-up. In particolare saranno oggetto dei corsi le problematiche relative a:
 - o quali parametri controllare nel paziente in lista;
 - o come gestire le problematiche cliniche del paziente in lista che potrebbero avere un impatto anche dopo il trapianto;
 - o gestione delle problematiche cliniche più frequenti nel paziente portatore di trapianto renale;
 - o la gestione dei farmaci immuno-soppressori nel paziente trapiantato e nel paziente tornato in dialisi dopo un trapianto;
 - o come assicurare il mantenimento del flusso completo di informazione in tutte le fasi del processo tra N-noCT e N-CT

Finalità

L'individuazione dei **referenti**, il **percorso formativo** proposto e la **condivisione di protocolli** relativi ai diversi livelli del processo di affidamento, permetteranno di strutturare presso le N-noCT, laddove già non esistente, un'idonea organizzazione che possa garantire un appropriato follow-up del paziente trapiantato, con le necessarie attività a supporto della piena presa in carico del paziente stesso.

Misuratori di efficacia del processo

- 1. Numero di referenti per il trapianto nominati per N-noCT.
- 2. Numero di corsi di formazione effettuati e numero di stage ospitati dalle N-CT.
- 3. Numero di referenti per il trapianto partecipanti a corsi di formazione e/o stage formativi presso le N-CT.
- 4. Numero di pazienti affidati dalle N-CT alle N-noCT e tempistica di affidamento.
- 5. Numero di pazienti segnalati per un programma di trapianto da vivente.
- 6. Numero di pazienti segnalati per un trapianto pre-emptive da vivente. In particolare potrà essere valutato il rapporto tra numero di pazienti in lista/numero di pazienti potenzialmente immettibili.
- 7. Numero di pazienti messi in lista di trapianto da cadavere.
- 8. Intervallo di tempo intercorso tra l'inizio della dialisi e l'inserimento in lista attiva di trapianto.

