

Un caso difficile di sindrome nefrosica

Caso clinico pubblicato dalla Prof.ssa R. Coppo su NDT Educational e adattato per il GIN dalla Dr.ssa G. Caridi

CNR-IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche Istituto di Bio-Medicina Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa di Reggio Calabria

A severe case of nephrotic syndrome

A 14-year-old girl presented at the RENAL UNIT with clinical and laboratory pictures of a severe nephrotic syndrome. It was done a kidney biopsy which detected a picture of "minimal change". As the patient had no benefit from the prednisone therapy, she underwent to another biopsy which detected, this time, a Focal Glomerulosclerosis. Despite the immunosuppressive therapy, the renal function deteriorated and, therefore, the patient began dialysis. After a while, the girl received a cadaveric kidney transplantation but the nephrotic syndrome recurred again and the patient went back to chronic dialysis. (G Ital Nefrol 2004; 21: 185-7)

KEY WORDS: Nephrotic syndrome, Kidney biopsy, Treatment

PAROLE CHIAVE: Sindrome nefrosica, Biopsia renale, terapia

Caso Clinico

Una ragazza di 14 anni (peso corporeo 45 kg; altezza 160 cm), di razza caucasica, giungeva alla nostra osservazione nel 1986 con un quadro clinico di sindrome nefrosica. La paziente aveva una proteinuria severa intorno a 10 g/24h ed ipoalbuminemia marcata (25 g/L). La clearance della creatinina era 120 mL/min e il sedimento urinario era normale. L'anamnesi patologica remota era negativa. Gli esami effettuati permettevano ragionevolmente di escludere una causa secondaria di sindrome nefrosica. In particolare gli esami immunologici erano negativi (SLE, ANCA e crioglobulinemia), come negativi erano i marker dell'epatite B e C, HIV ed assenti le catene leggere nell'urina. La paziente non aveva mai assunto farmaci.

Test di verifica

1) Quale delle seguenti affermazioni è corretta?

- Esegui la biopsia renale perché la ragazza potrebbe avere una glomerulonefrite diversa dalla "minimal change".
- Esegui la biopsia renale a tutti, prima di iniziare la terapia, indipendentemente dall'età del paziente.
- Non esegui la biopsia renale perché la paziente è in

età pediatrica, quindi inizi un breve ciclo (4 settimane) di prednisone 1 mg/kg e aspetti i risultati.

d. Inizi un breve ciclo (6 settimane) di prednisone 2 mg/kg ed aspetti i risultati cercando di evitare la biopsia renale.

e. Esegui 3 boli di 1g x 3 metilprednisone ed aspetti i risultati cercando di evitare la biopsia renale.

La biopsia renale evidenziava un quadro di "minimal change disease" con lieve proliferazione mesangiale. (Fig. 1).

2) Inizialmente qual è la dose da prescrivere alla paziente?

- 1 mg/kg/die
- 2 mg/kg per qualsiasi peso
- per peso corporeo >40 kg, non più di 80 mg/die
- 3 boli di 1 g metilprednisolone seguiti da 25 mg/die
- 3 boli di 20 mg/kg di metilprednisolone, seguiti da prednisone 0.5 mg/kg/die

3) Quanto tempo bisogna mantenere il prednisone a pieno dosaggio, prima di ridurlo?

- Per 7 giorni dopo la remissione
- Per 4 settimane indipendentemente dalla risposta
- Per 4 settimane solamente in caso di non risposta
- Per 8 settimane indipendentemente dalla risposta
- Per 3 mesi.

4) Per quanto tempo il prednisone deve essere somministrato a dosaggi ridotti in caso di risposta positiva in questa ragazza?

- a. 1 mese
- b. 2 mesi
- c. 3 mesi
- d. 4 mesi

Veniva iniziata terapia con prednisone con risultati parziali: la proteinuria diminuiva ma di poco rimanendo nel range nefrosico (da 10 g a 3.5 g/24h).

5) Quando una sindrome nefrosica può essere definita come steroido-resistente nei bambini?

- a. Dopo 1 mese
- b. Dopo 2 mesi
- c. Dopo 3 mesi
- d. Dopo 6 settimane \pm 3 boli di metilprednisolone 20 mg/kg.

6) Quando una sindrome nefrosica può essere definita come steroido-resistente negli adulti?

- a. Dopo 1 mese
- b. Dopo 2 mesi
- c. Dopo 3 mesi
- d. Dopo 6 settimane \pm 3 boli di metilprednisolone 20 mg/kg.

Poiché la paziente era cortisone-resistente si poneva la necessità di iniziare un nuovo trattamento.

7) Quale trattamento prescriveresti?

- a. Ciclofosfamide 2 mg/kg/die per 12 settimane
- b. Ciclofosfamide 3 mg/kg/die per 12 settimane
- b. Ciclosporina 10 mg/kg
- d. ACE-inibitori
- e. Indometacina
- f. Regime a lungo termine di cicli di prednisolone.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

La terapia con prednisone alla dose di 2 mg/kg/die per 6 settimane più 3 boli di metilprednisolone (10 mg/kg) e ciclofosfamide per 4 settimane risultava inefficace. La proteinuria rimaneva sempre nel range nefrosico e i valori di creatininemia aumentavano anche se di poco da 100 a 146 mmol/L.

Veniva quindi ripetuta la biopsia renale che evidenziava una sclerosi glomerulare, proliferazione mesangiale segmentale in qualche glomerulo e aree di infiltrato interstiziale (Fig. 2).

Lo studio genetico per mutazione a carico dei geni podocitari era negativo.

Si decideva di continuare il trattamento con ciclofosfamide 2 mg/kg/die per 12 settimane. Il trattamento risultava però senza alcun beneficio sulla proteinuria che rimaneva 3 g/24h. La paziente veniva poi sottoposta a terapia con

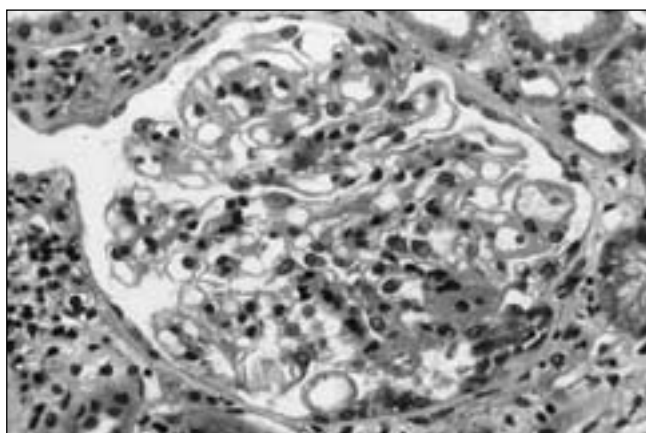


Fig. 1 -

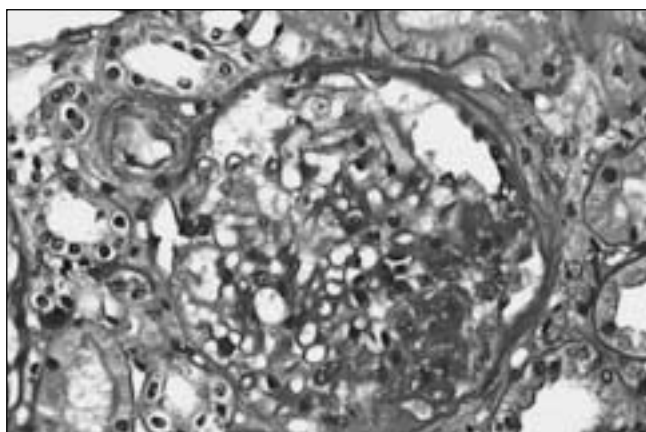


Fig. 2 -

ciclosporina e successivamente con ACE inibitore più indometacina 3 mg/kg/die. I risultati rimanevano poco confortanti: infatti la funzione renale peggiorava ulteriormente e a distanza di tre anni dall'inizio della sindrome nefrosica, la paziente iniziava il trattamento dialitico.

Dopo 18 mesi dall'inizio della dialisi la paziente veniva sottoposta a trapianto renale da cadavere e veniva somministrata triplice terapia: ciclosporina, azatioprina e prednisone. Appena dopo il trapianto era presente una proteinuria maggiore di 2 g/24h.

Nelle settimane successive la paziente presentava nuovamente sindrome nefrosica, con iperlipidemia (colesterolo 478 mg%, trigliceridi 370 mg%) ed ipogammaglobulinemia (IgG 107 mg%). La biopsia renale del rene trapiantato evidenziava una recidiva di glomerulonefrite focale e segmentale. I fattori di permeabilità erano positivi.

La paziente veniva quindi sottoposta ad un ciclo di plasmaferesi (10 trattamenti in 14 giorni), ottenendo una riduzione, durante il ciclo, della proteinuria da 6 a 0.5 g/24h. Il risultato era però di breve durata infatti dopo pochi giorni dalla sospensione della plasmaferesi si aveva

nuovamente una recidiva della sindrome nefrosica e un aumento consistente della proteinuria. Proprio per la risposta ottenuta con la plasmaferesi la ragazza veniva sottoposta ad una nuova "immunoabsorption therapy" (protein A colonna) (7, 8) ottenendo una regressione temporanea della malattia durante il ciclo di trattamento. Dopo 1-3 settimane dalla sospensione della terapia la paziente presentava un nuovo e consistente aumento della proteinuria per cui la paziente veniva sottoposta a ripetuti cicli di immunoassorbimento per una durata di 2 anni. La proteinuria nei periodi di sospensione del trattamento continuava ad essere 20 g/24h. La funzione renale declinava progressivamente e la ragazza rientrava quindi in un programma di dialisi cronica.

Riassunto

Il caso clinico descrive una grave sindrome nefrosica in una ragazza di 14 anni. La prima biopsia renale effettuata, evidenziava un quadro di "minimal change". Poiché il trattamento con corticosteroidi non risultava di alcun beneficio, la paziente veniva sottoposta ad una seconda biopsia

renale che evidenziava, questa volta, una Glomerulosclerosi Focale. Nonostante la terapia immunosoppressiva, la funzione renale peggiorava rapidamente e la paziente iniziava terapia dialitica. Successivamente la ragazza veniva sottoposta a trapianto renale da cadavere, ma la sindrome nefrosica recidivava e la paziente rientrava in dialisi cronica.

Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Rosanna Coppo

Divisione di Nefrologia e Dialisi

Ospedale Regionale Regina Margherita

Piazza Polonia, 94

10126 Torino

e-mail: nefrologia@oirmsantanna.piemonte.it

Bibliografia

1. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicenter cooperative studies. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 380-7.
2. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal change and focal and segmental glomerular sclerosis. In: Cameron JS, Davison MA, Grunfeld JP et al eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford Medical Publications 1992: 493-535
3. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 82: CD001533.
4. Niaudet P, Kenda R. Management of steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome. *ESPN Handbook of Pediatric Nephrology*, 2002. P.Cochat editor, page 255-8.
5. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 618-25.
6. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-Corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD002290.
7. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-83.
8. Dantal J, Bigot E, Boegers W, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 7-14.