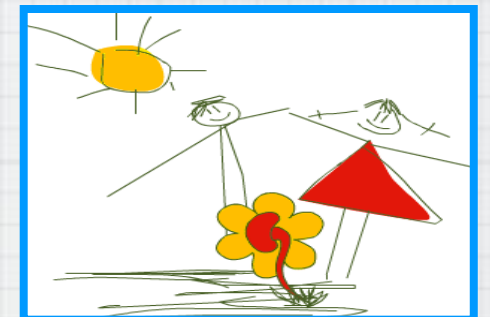


E' Sempre la "Solita" GlomeruloNefrite Acuta Post Infettiva ?



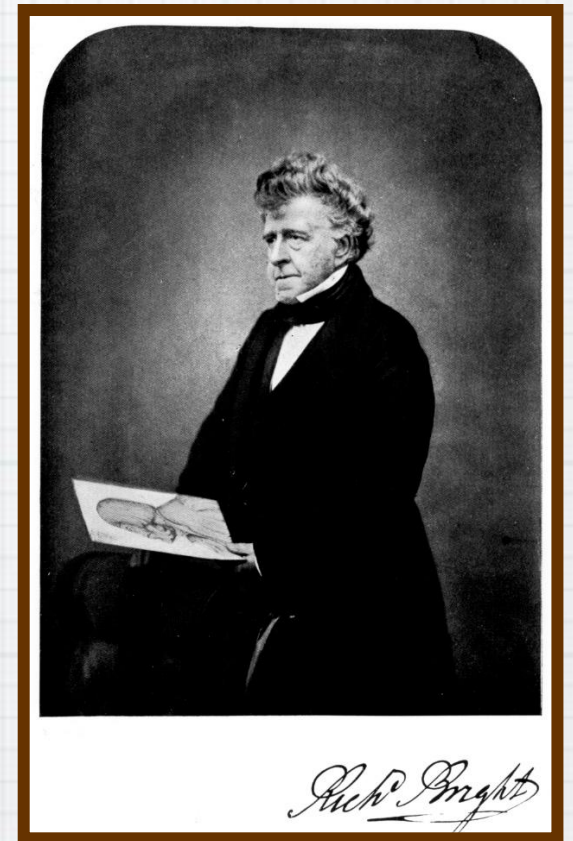
Carmine Pecoraro
S.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Santobono, Napoli



La GlomeruloNefrite Acuta

(Bright, Guys Hosp Rep, 1836)

- * Macroematuria
- * Edema
- * Ipertensione arteriosa
- * Oliguria/contrazione della diuresi
- * Insufficienza Renale



Questo insieme definisce la.....

....La Sindrome Nefritica Acuta

- * Condizione Acuta, autolimitantesi, reversibile, quando Post-Infettiva: **GNA Sporadica/Epidemica**
- * Manifestazione di esordio di GN diversa: **IgAN, GNMP, C3 Glomerulopathy, GSFS, S. Alport**
- * GN secondarie: **LES, PSH**
- * **SEU**

La macroemulsione



* a "lavatura di carne"

* Coca Cola

* Tè carico

* No coaguli

PREVALENCE and ETIOLOGY OF GROSS HEMATURIA IN AN ITALIAN GENERAL PEDIATRIC SETTING

C. PECORARO, F. NUZZI, G. PASSARO, R. RODOLICO°, F. VETRANO°,
L. AMODIO°, A. VITALE°, .

DIVISION OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS
°DEPARTMENT OF EMERGENCY
CHILDREN'S HOSPITAL " SANTOBONO"
NAPLES-ITALY
e-mail NEFROLOGIASANTOBONO@INWIND.IT



INTRODUCTION



SANTOBONO PAUSILIPON

- **Gross hematuria:** uncommon finding in unselected children; its prevalence: 0.13% based on a retrospective review* of children seen and diagnosed in the emergency walk-in-clinic at the Children's Boston Hospital (USA).
- To determine the prevalence and the etiology of GH in an Italian general pediatric setting we undertook a prospective study of all patients with **Gross Hematuria** in pediatric emergency walk-in-clinic for consecutive 17 months.

*J.R. Ingelfinger et al. PEDIATRICS (1977) vol 59 n. 4 557-561

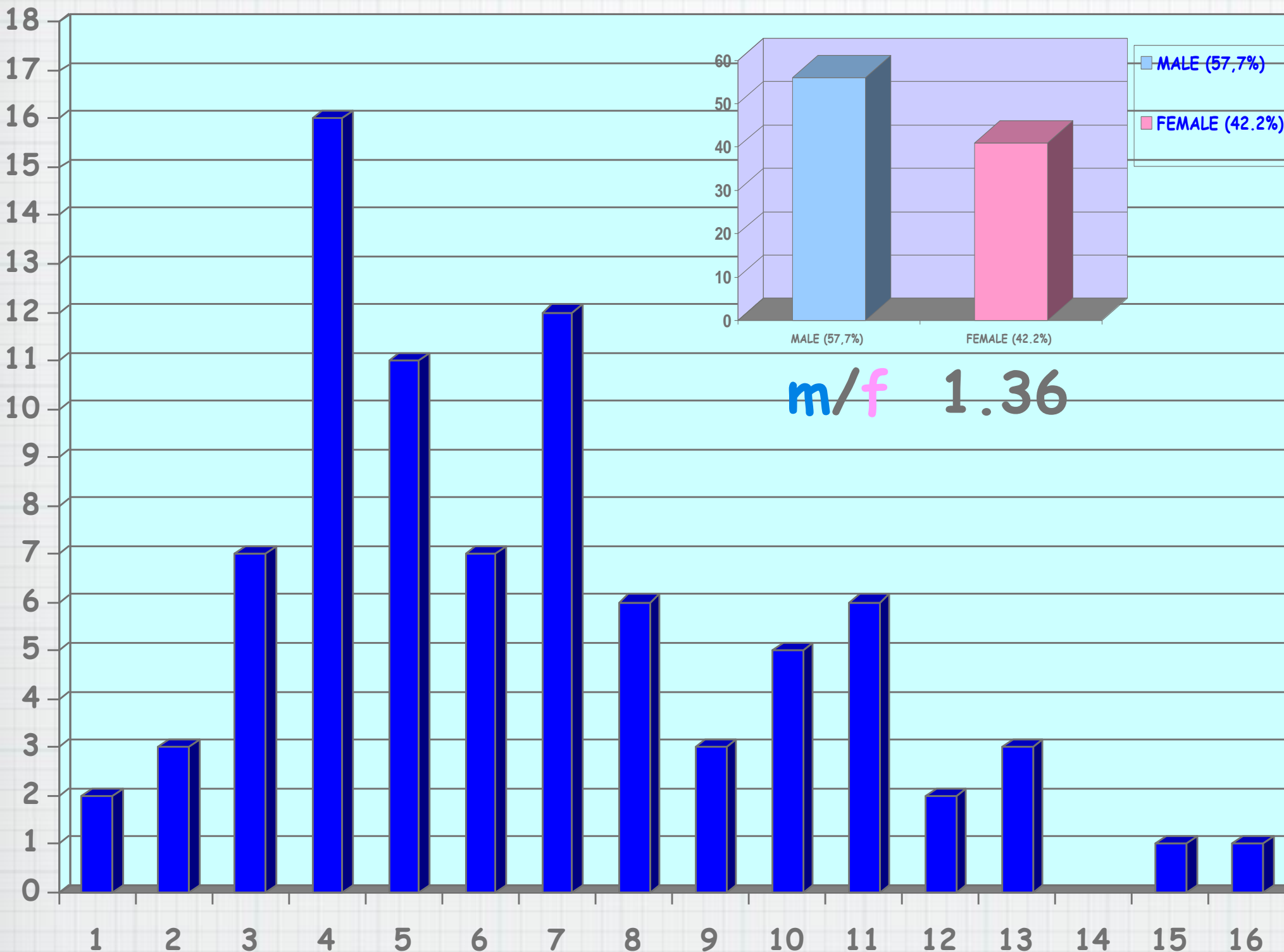
RESULTS 1



SANTOBONO PAUSILIPON

- ❑ Between January 2001 and May 2002, **155.833** children visited the Emergency Clinic at our Children's Hospital.
- ❑ Traumatic and surgical causes excluded, so **111.073** exhibited a "medical" emergency.
- ❑ Over the 17-months period **97** patients made visit because of (**0.9/1000** visits) "red urine"

AGE DISTRIBUTION AMONG PATIENTS WITH GROSS HEMATURIA



Mean age:
7.06 +/- 4.6
(range 0.5-
16.1 y.).

Age
distribution:
peak among
4 to 5 years
(21.1%).

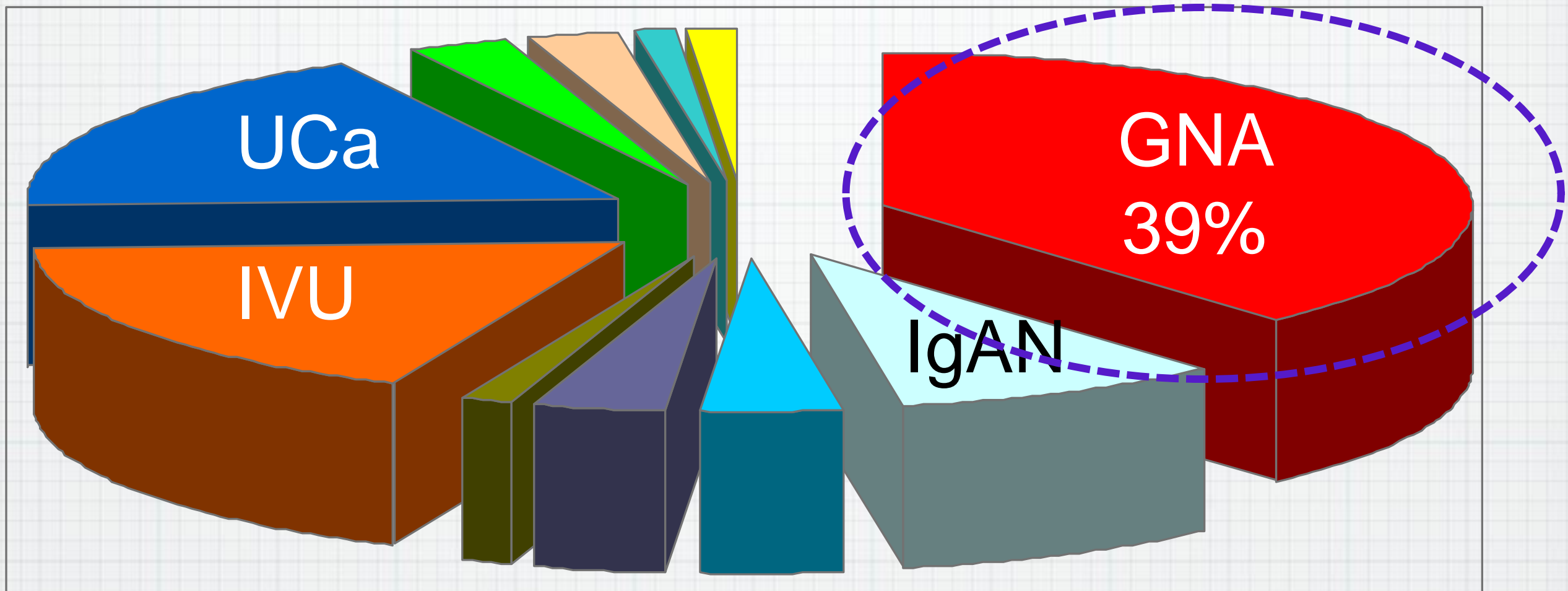


RESULTS 3



SANTOBONO PAUSILIPON

DIAGNOSIS ASSIGNED



- AGN (38)(39.1%)
- SHN-IgAN (4)(4.1%)
- SLE (1)(1.03%)
- IDIOP. HYPERCALCIURIA (18)(18.5%)
- MYOGLOBINURIA (2)(2.0%)
- UNKNOWN (1)(1.03%)
- IGA-NEPH (8)(8.2%)
- ALPORT (3)(3.0%)
- UTI (17)(17.5%)
- HYPERURICOSURIA (3)(3.1%)
- HUS (2) (2.0%)

Glomerulonefrite Acuta Post Infettiva

GNAPI

- Comune causa di nefrosi sintomatica

- ICC de

-

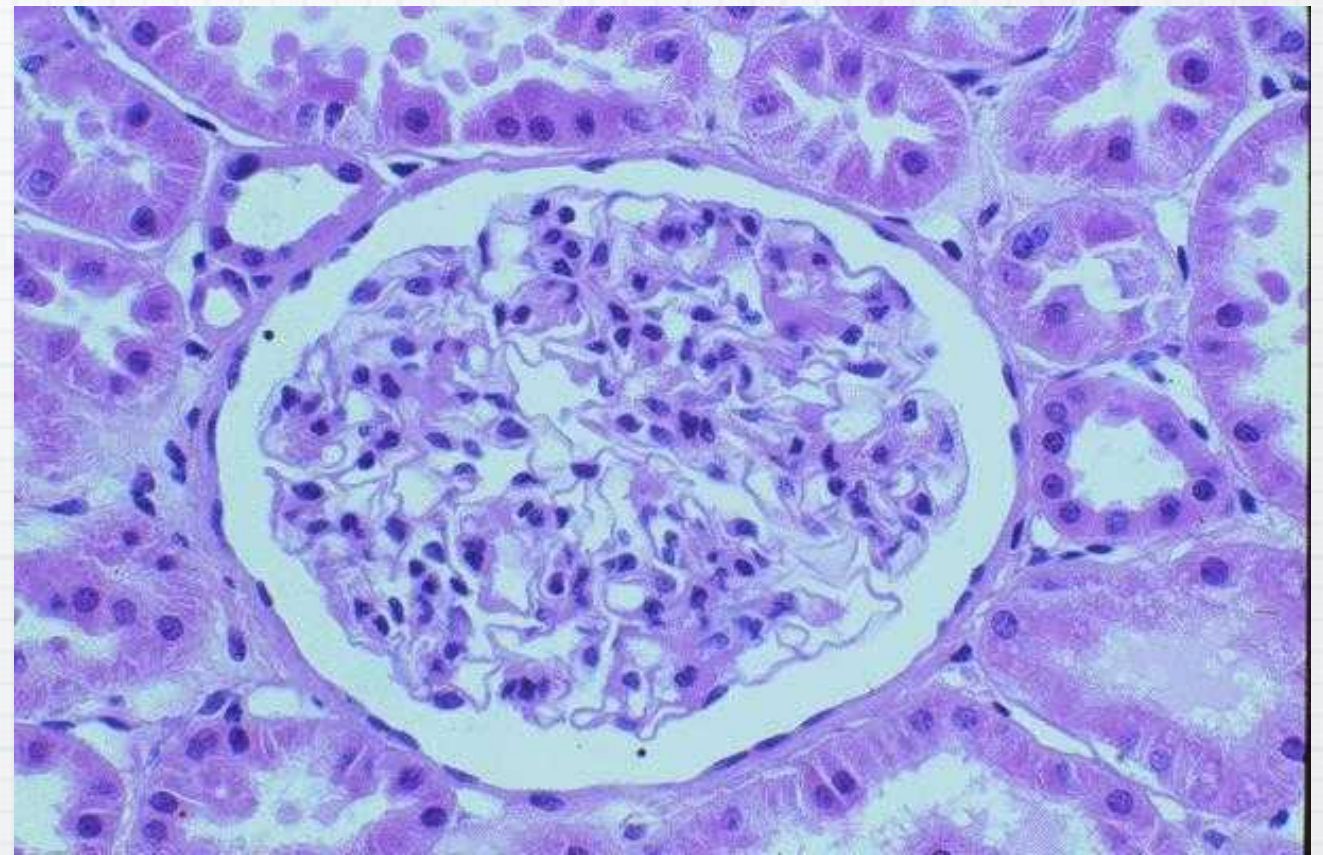
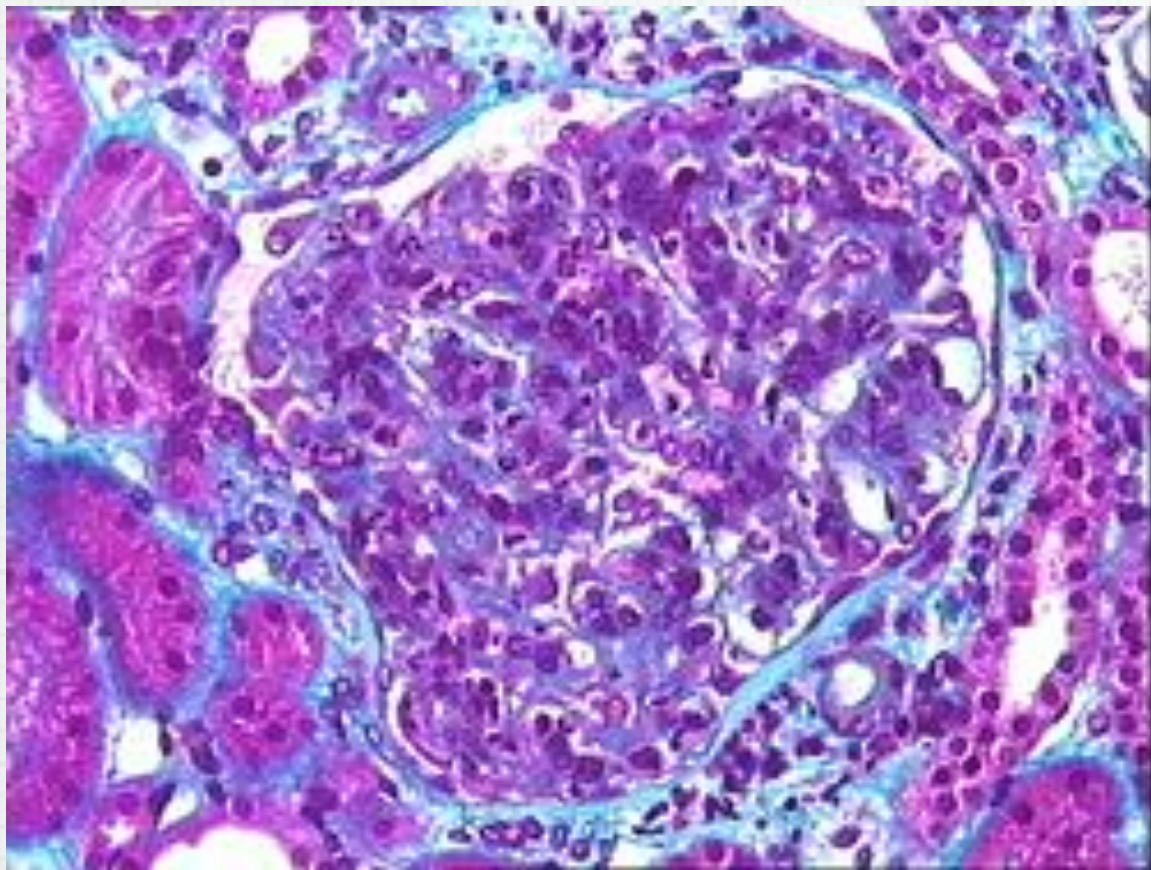
-

-

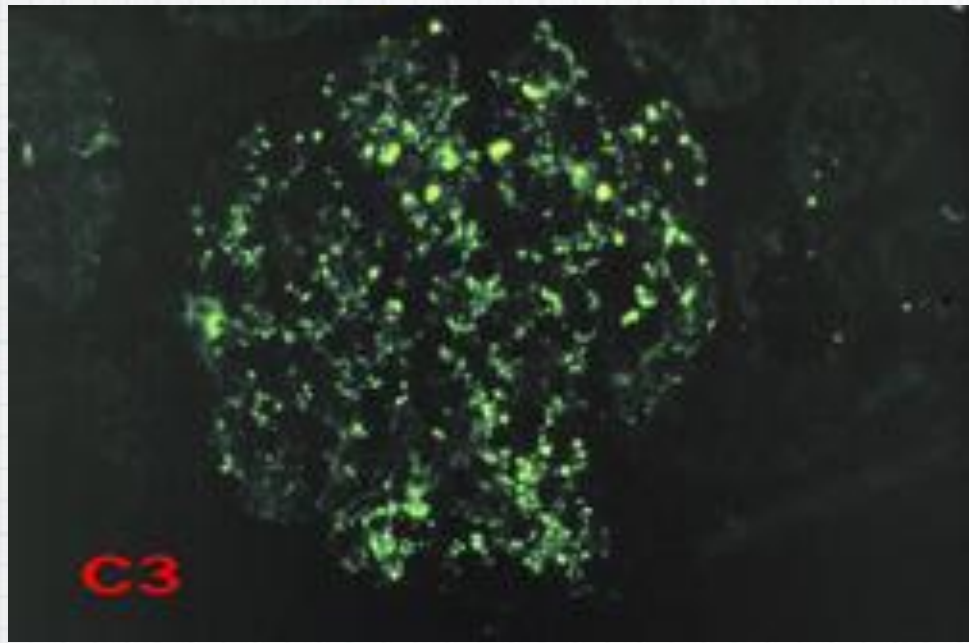
- Macroematuria, ematuria, proteinuria, ipertensione, C3↓
- Indotta da precedente infezione (SBEGA)

**NO
BIOPSIA**

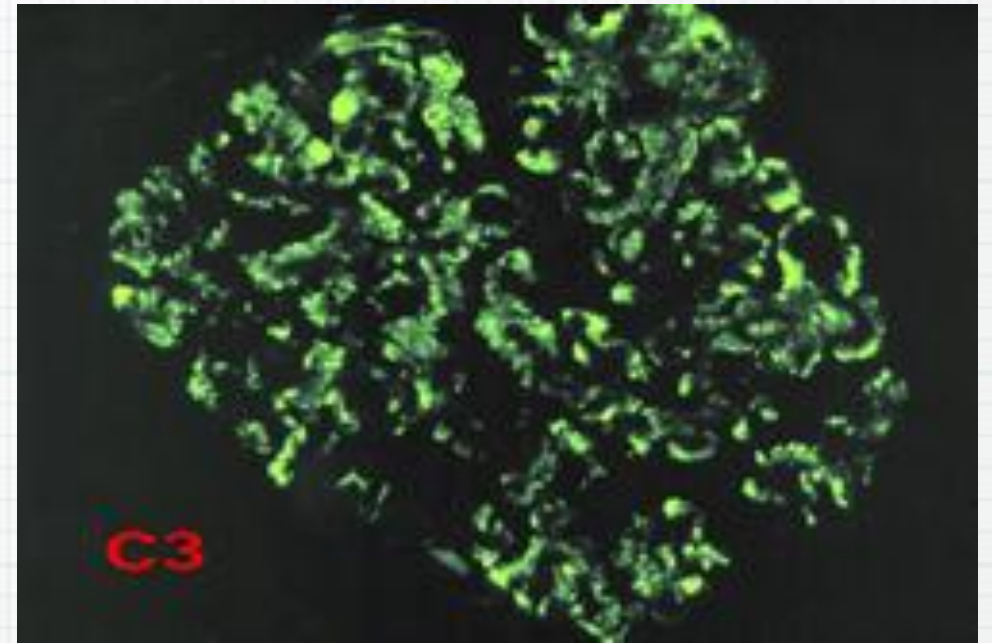
Morfologia: M.O.



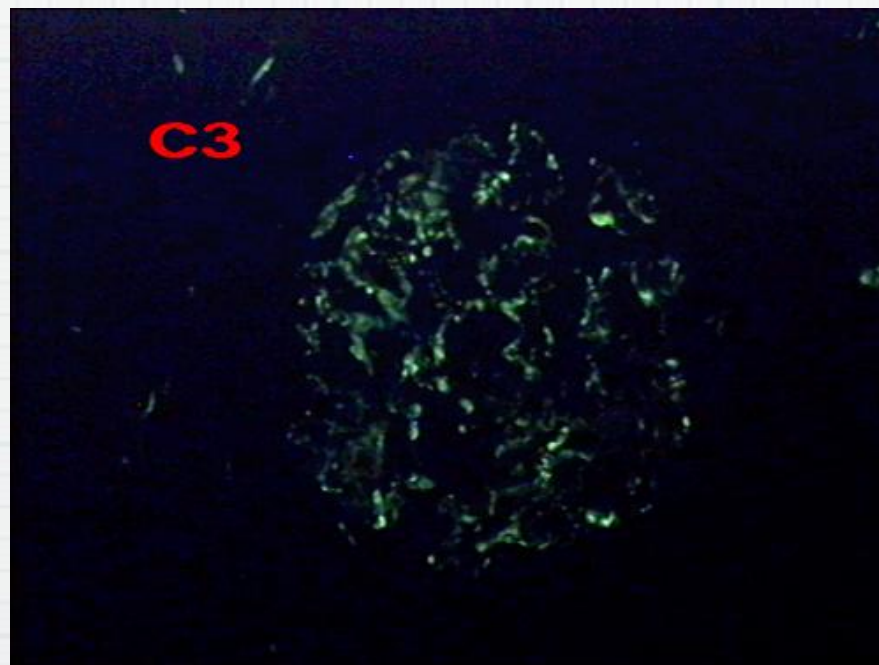
Morfologia: I.F.



starry sky



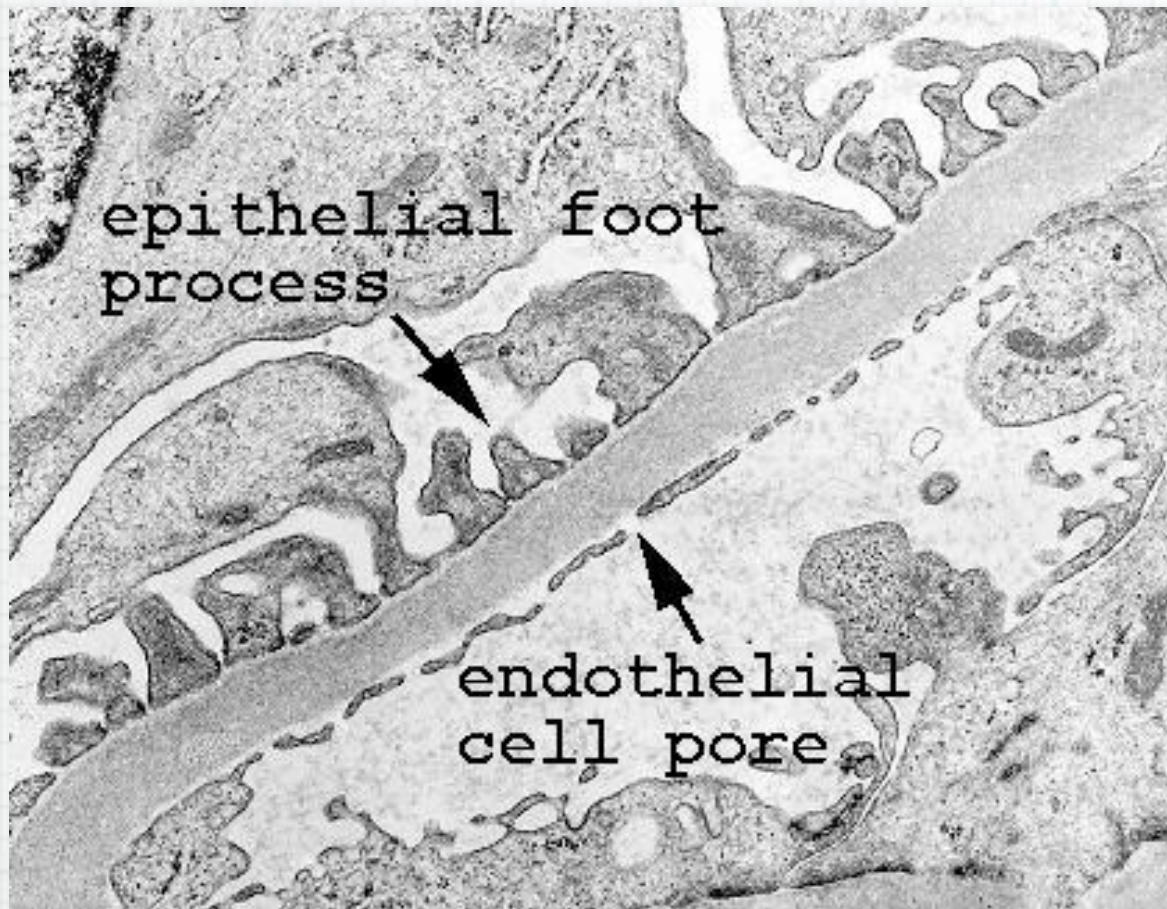
garland



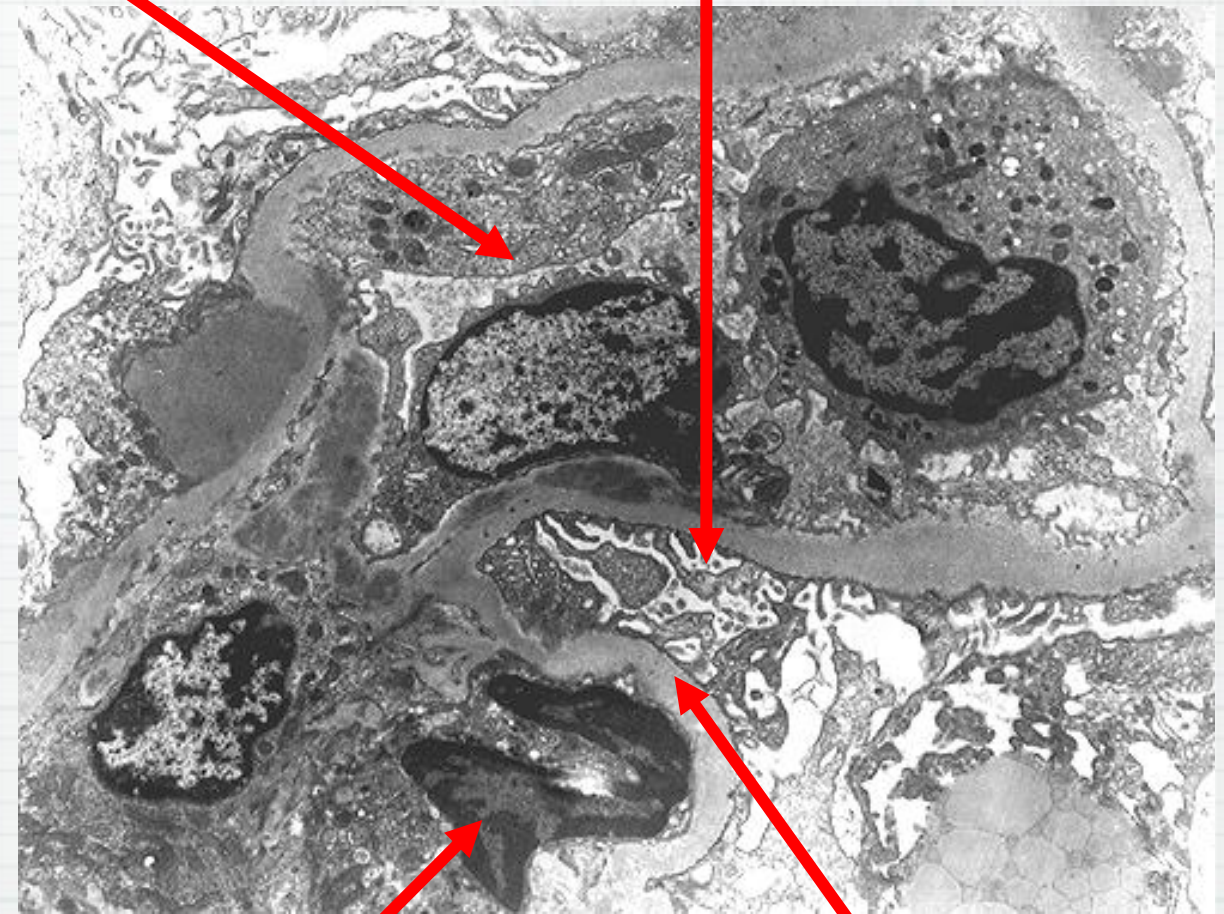
mesangiale

Morfologia: M.E.

Lume Capillare con
Neutrofili



Pedicelli



Hump

MBG

Indicazioni alla Biopsia

- Esordio con Oligoanuria-IR
- SNA + SN
- Ritardo risoluzione con persistente:
 - Ipertensione (> 4 sett.)
 - Macroematuria (> 4 sett.)
 - Ipocomplementemia (>8 sett.)
- Storia familiare Nefropatie
- Apparente recidiva

Questi criteri definiscono la cosiddetta...

GNA PI Atipica

Sethi S et al: *Atypical PIGN is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement*. *Kidney Int* 83, 2013

- Decorso atipico, consumo continuo di C3, proteinuria persistente e insufficienza renale
- Biopsia renale: depositi di C3 senza Ig – attivazione Via Alternativa del Complemento (VAC)
- Anomalie genetiche dei fattori che regolano l'attivazione del C3

La Sindrome Nefritica Acuta

- * Condizione Acuta, autolimitantesi, reversibile, Post-Infettiva: **GNA**
Sporadica/Epidemica

- * Manifestazione di esordio di GN diversa:
IgAN, GNMP C3 Glomerulopathy GSFS,
S. Alport

- * GN secondarie: **LES, PSH**

- * **SEU**

GNA PI Atipica

Pickering MC et al: **C3 Glomerulopathy: Consensus Report**.
Kidney Int 84, 2013

- Come la GNAPI, anche C3G può presentare infezione precedente e Humps alla biopsia
- GNA PI e C3G come gli estremi opposti di uno spettro di gravità di malattia
- In apparente GNA PI: atipie cliniche o istologiche (C3 solo, C3↓, persistenza anomalità urinarie) → sospetto di C3 G

C3 Glomerulopathy (C3G)

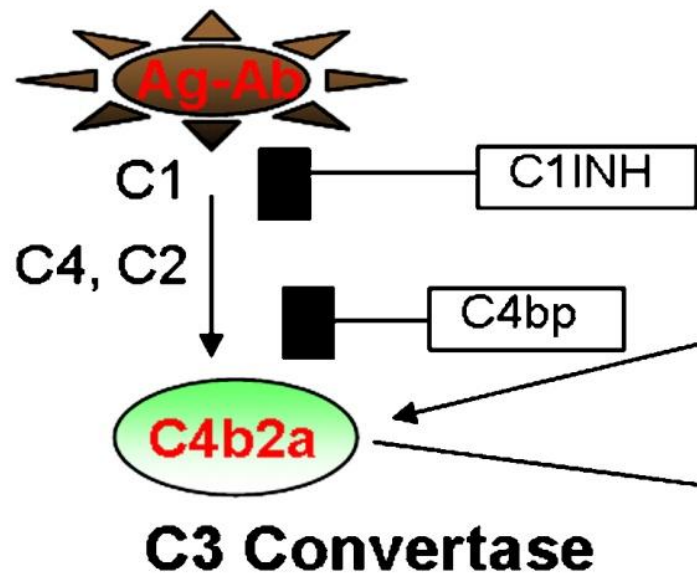
- C3G : spettro di glomerulopatie con depositi predominanti di C3 (Ig scarse)
- C3G include 2 entità: C3 glomerulonefrite (C3GN) e Dense Deposit Diseases (DDD)
- C3GN : caratteristica distribuzione di C3 alla IF
- DDD: depositi ED nella MBG

Patogenesi C3G

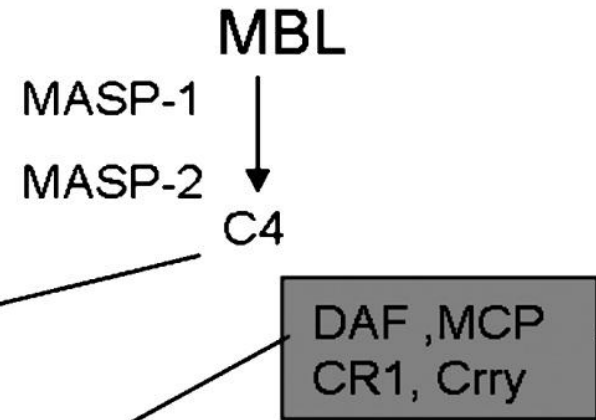
- Ruolo pivot di “attivazione” incontrollata della Via Alternativa del C (VAC)
- Autoanticorpi o **mutazioni genetiche** che alterano la “normale attivazione” del C
- Necessità studio approfondito del C
- Potenziale per terapie Complemento mirate : Eculizumab

Regulation of the Alternative Pathway

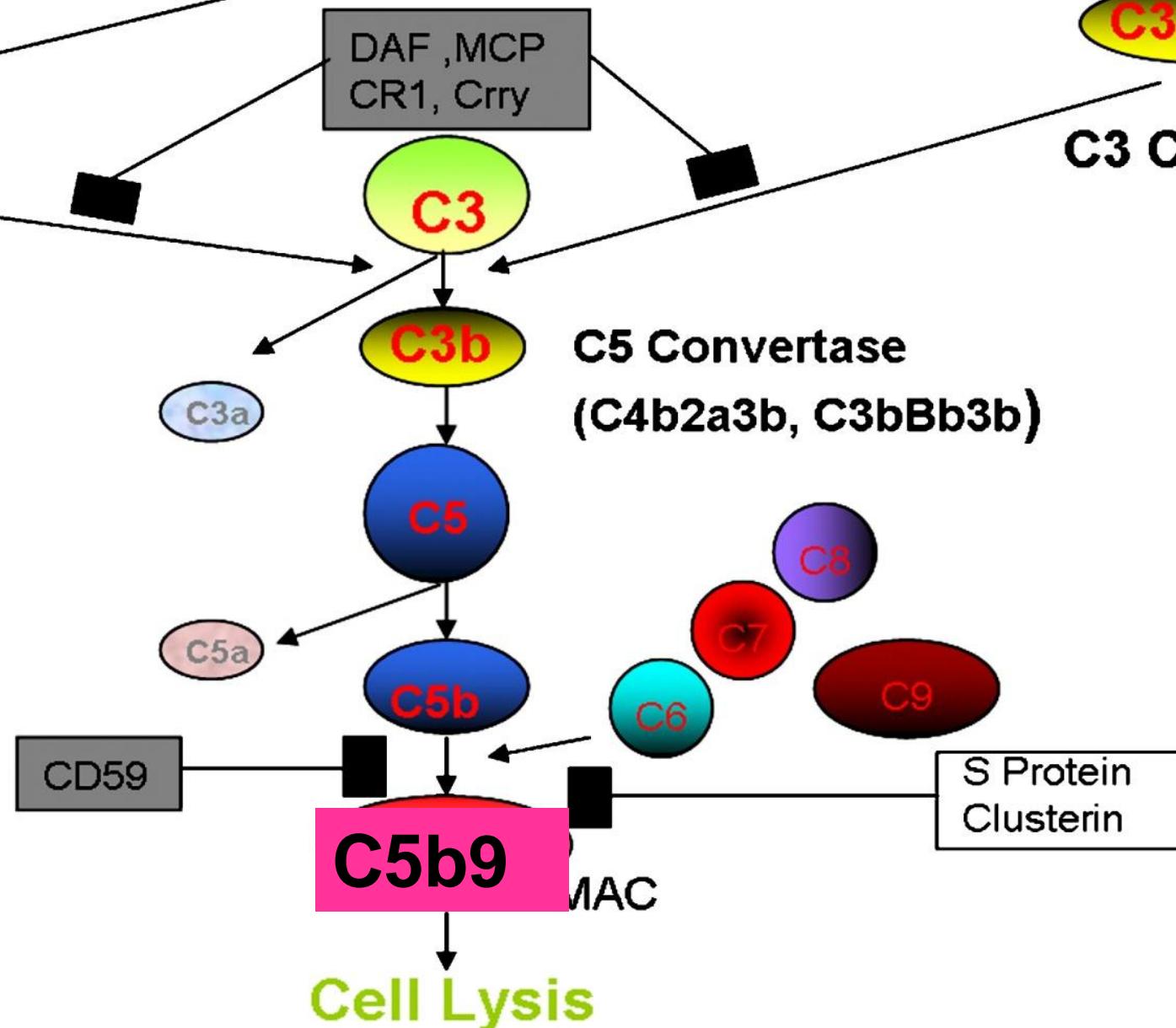
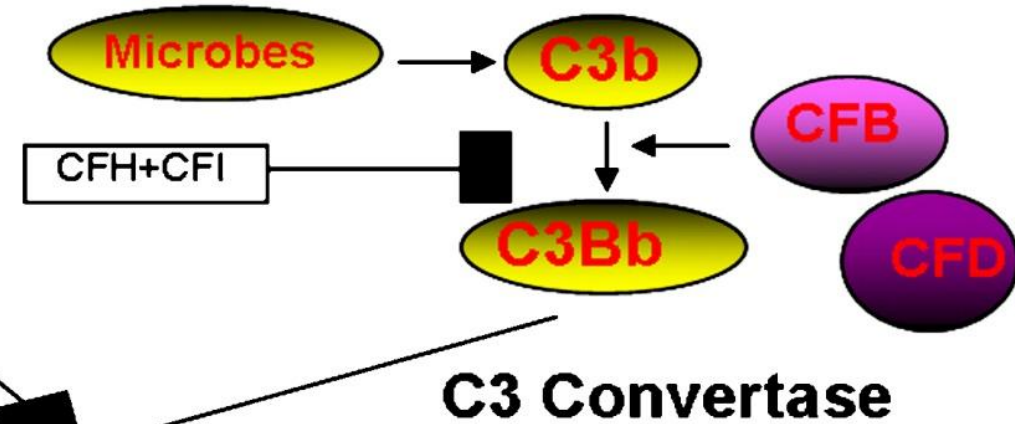
Classical pathway



Lectin Pathway

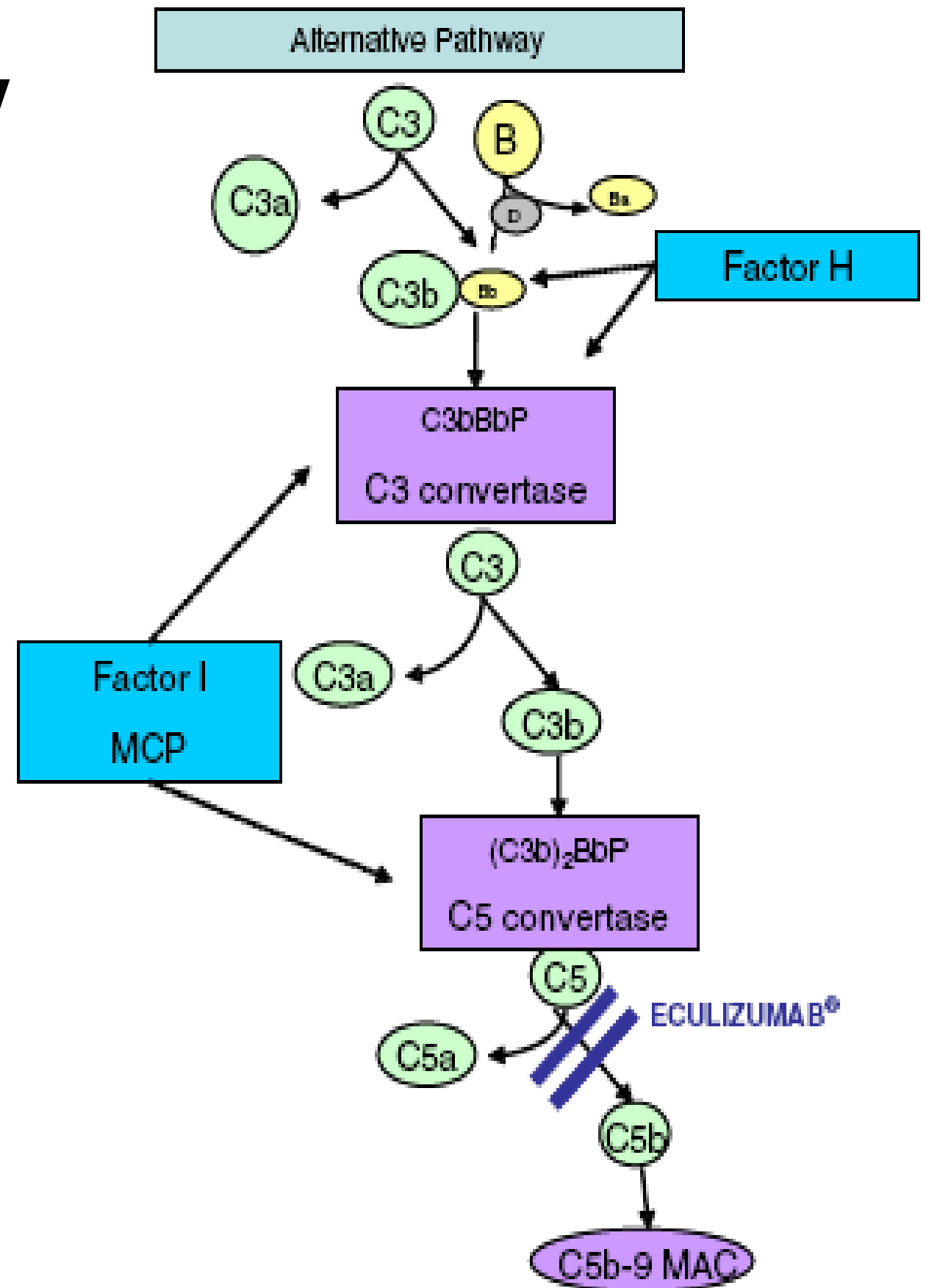


Alternative Pathway



About ECULIZUMAB ...

- Farmaco Orfano–usoEV
- AB monoclonale umanizzato previene il clivaggio del C 5 nei suoi componenti pro-infiammatori



Al Ghaiti B. : C3 Glomerulopathy and Post Infectious Glomerulonephritis define a disease spectrum

Pediatr Nephrol, nov 2016

Postulato

- In passato, prima che ci fosse consenso / **consapevolezza** su C3G, bambini con C3G hanno avuto diagnosi di GNA PI
- La coorte a rischio: bambini con GNA PI che sono stati biopsiati.... per un quadro clinico **inusuale e/o grave**

Al Ghaiti B. : C3 Glomerulopathy and Post Infectious Glomerulonephritis define a disease spectrum

Pediatr Nephrol, nov 2016

- 33 bb atypical PIGN renal biopsy
- 8 reclassified as C3G *
- 16/25 (72%) true PIGN vs 2/8 (25%)
C3G complete recovery

* no IgG deposits, no humps, dense deposits

Una glomerulonefrite molto, molto, molto acuta!

Alida Casale, F. Nuzzi, G. Malgieri, M. D'Armiento, C. Pecoraro

Nefrologia Pediatrica - AORN Santobono Pausilipon - Napoli

Casi anatomo-clinici interattivi

**29° Congresso Nazionale
Società Italiana di Nefrologia Pediatrica
Matera, 17-19 Ottobre 2013**



Un po' di storia...



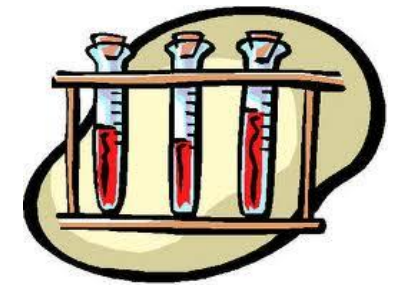
Chiara, 9 anni e 4/12, benessere clinico fino a

Marzo 2013 quando per comparsa di **vomito persistente** effettuava ricovero presso Ospedale periferico ove emergeva:

- *Oligoanuria*
- *Grave Insufficienza Renale*

Veniva, dunque, trasferita c/o la nostra struttura...

Esami di laboratorio all'ingresso:



- **Creat. 4.54 mg/dl; azot. 340 mg/dl; uricemia 10.5 mg/dl;**
- **Esame urine: prot. 2448 mg/24 h (vn <150 mg/24h)**
- **Complementemia: C3 0.17 g/l (vn 0.90-2.55)
C4 0.43 g/l (vn 0.1-0.4)**
- **Tampone faringeo negativo**
- **TAS 2170 IU/ml – ADNasi 1500**

Primi dati e prime decisioni...



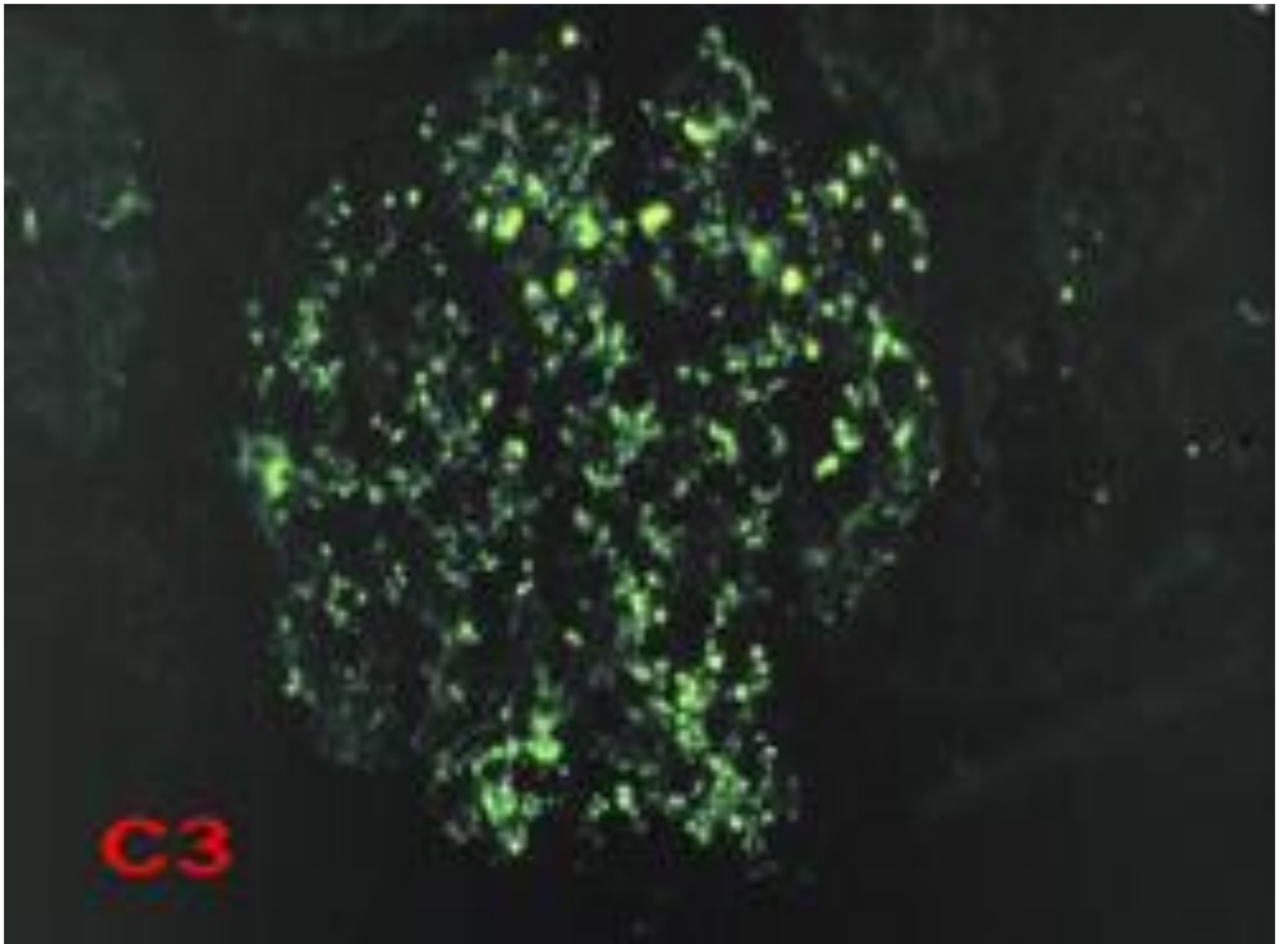
- Confermata l'ingravescente riduzione degli indici di funzionalità renale:
 - Impianto percutaneo ecoguidato in giugulare interna destra di **CVC** Gam-cath 8 Fr-Bilume.
 - **22/03**: Inizio **DIALISI EXTRACORPOREA**

Per l'andamento clinico atipico...

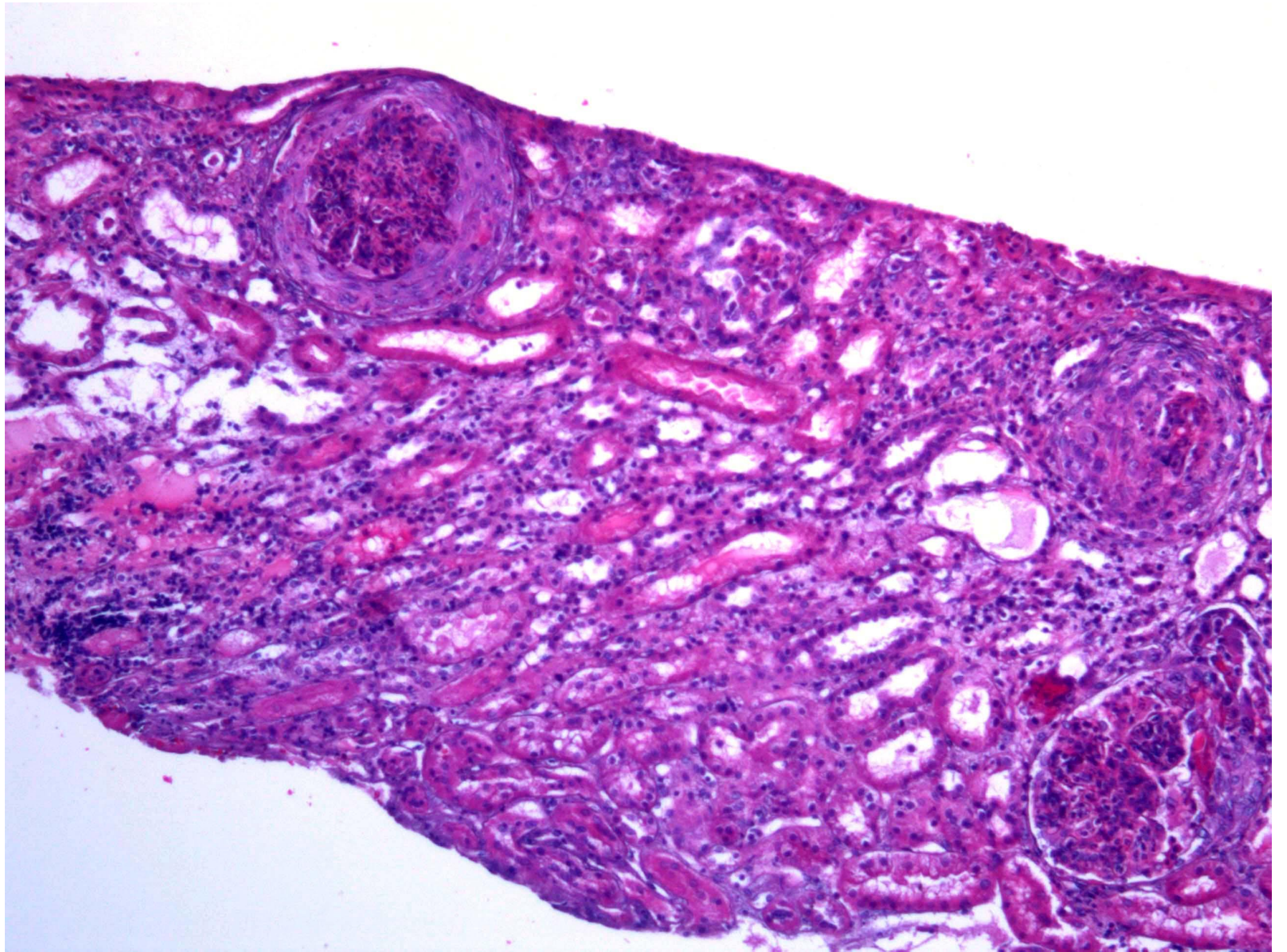


25/03: I Biopsia renale

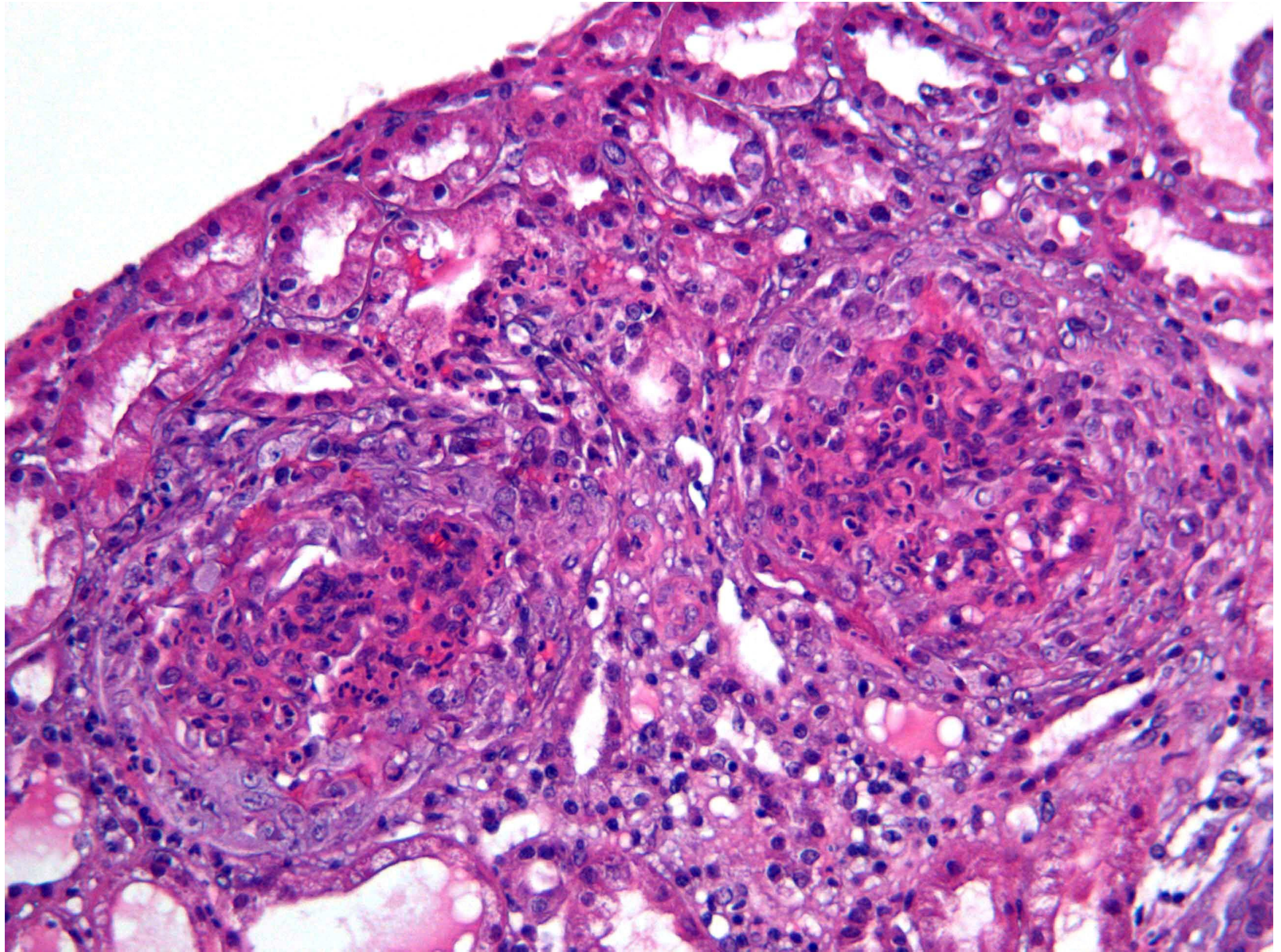
- **IF:** 10 glomeruli con depositi granulari fini diffusi parietali discontinui di **C3++ (a cielo stellato)**; IG +/-; catene kappa e lambda (+/-). Negativi tutti gli altri antisieri.
- **MO:** Parenchima renale in cui si osservano da 7 a 10 glomeruli, di cui 5-7 (70%) glomeruli mostrano **proliferazione epiteliale extracapillare anche circonferenziale**; tutti con ispessimento delle membrane basali dei capillari glomerulari; tutti mostrano collasso del flocculo ed in molti è presente **glomerulite acuta**; interstizio sede di **infiltrati infiammatori cronici anche periglomerulari, aree di fibrosi e di atrofia tubulare.**



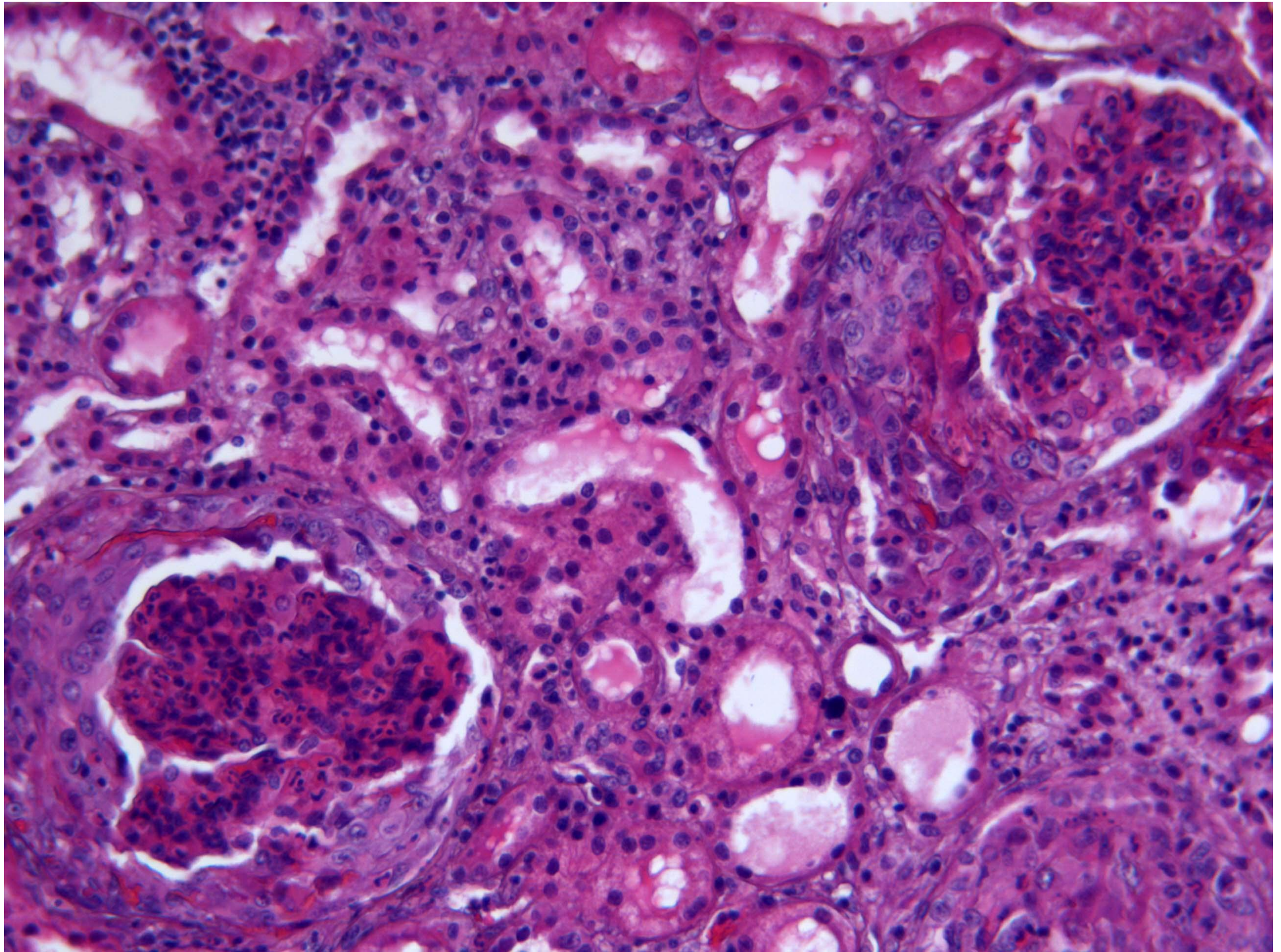
Cielo Stellato



Crescents circonferenziali



Crescents circonferenziali

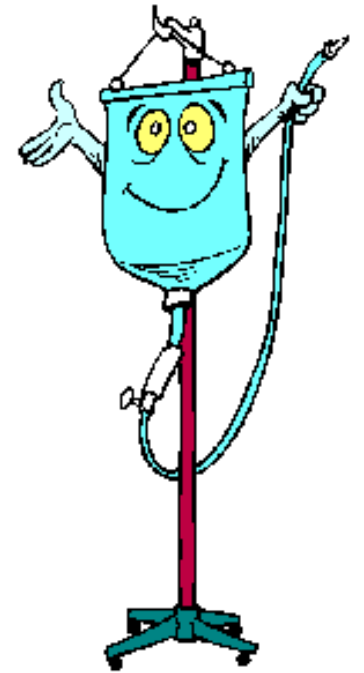


Diagnosi: GNA-Rapidamete Progressiva

- **27/03: boloterapia steroidea**

20 mg/kg/die

Per 3 giorni consecutivi



- Successivamente **terapia steroidea orale**



- *Non responsività clinica*
- **10/04: Inizia plasmferesi**
- *Contestualmente inizia terapia con*
ciclofosfamide (dosaggio adattato all'IRA)
- **Terapia diuretica ad alte dosi (Furosemide 5-6 mg/kg)**

Nei giorni successivi...

- *Ripresa della diuresi fino a valori di 1.5 ml/kg/h (solo dopo stimolazione diuretica ad alte dosi)*
- 22/04: test di attivazione del complemento:

sC5b9 417 ng/mL

- *Andamento indici di funzionalità renale:*

	11/04	18/04	22/04	24/04
Azotemia mg/dl	161	215	210	212
Creatinina mg/dl	3.9	5.44	4.48	4.62
Ac. urico mg/dl	5.2	-	8.9	8.1
Potassio mEq/l	3.9	4.4	5.2	4.9
GB /mcL	26620	17160	7440	8020
PLT/mcL	170000	179000	103000	80000
GR /mcL	2460000	2470000	3140000	2810000
Hb g/dl	6.9	7.2	9.5	8.7



Nei giorni successivi...



- **25/04: dopo 7 cicli di plasmateresi, per piastrinopenia e leucopenia ingravescenti:**

GB /mcL	26620	17160	7440	8020
PLT/mcL	170000	179000	103000	80000

SOSPENDE PLASMAFERESI

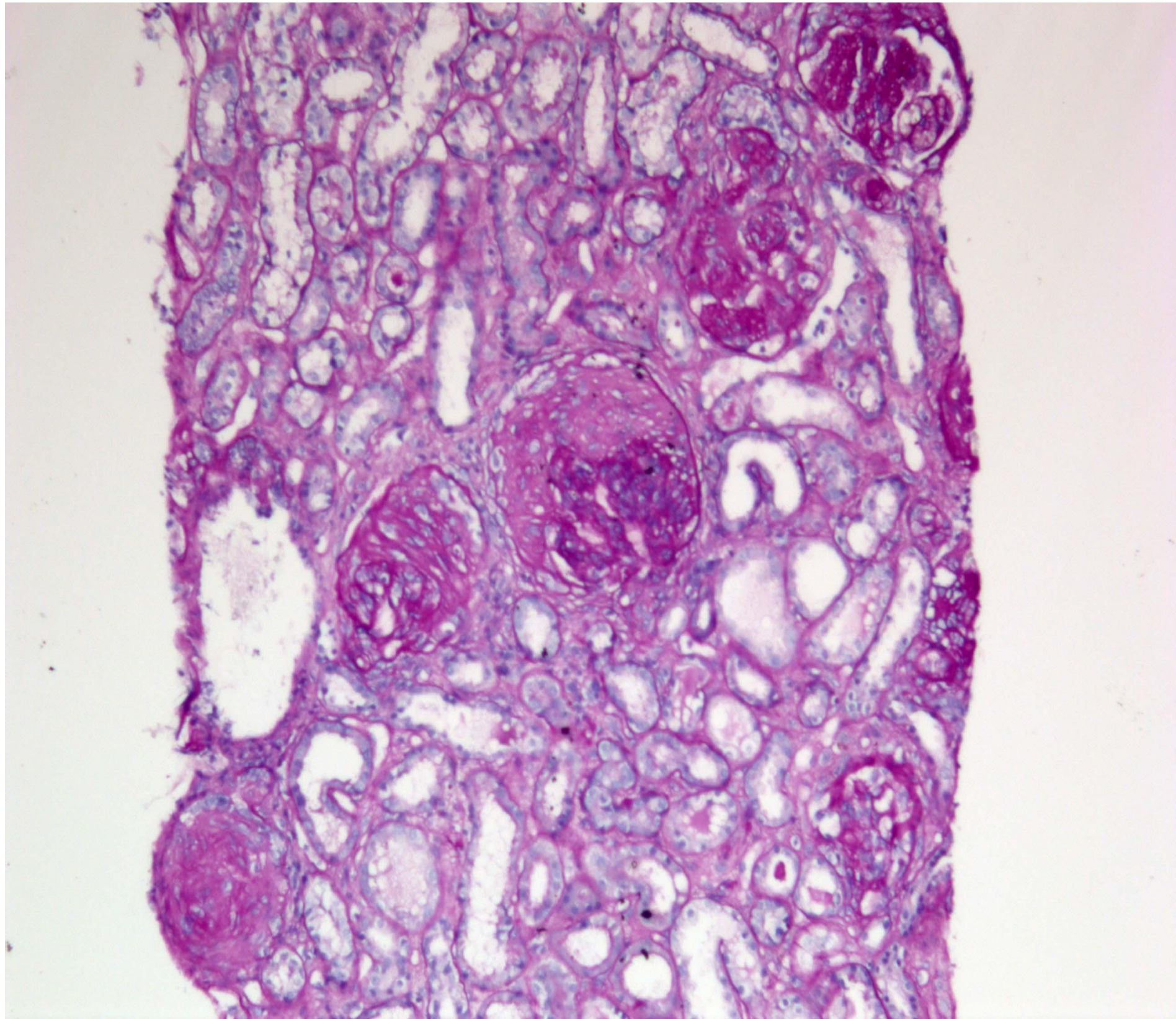


alt!studios

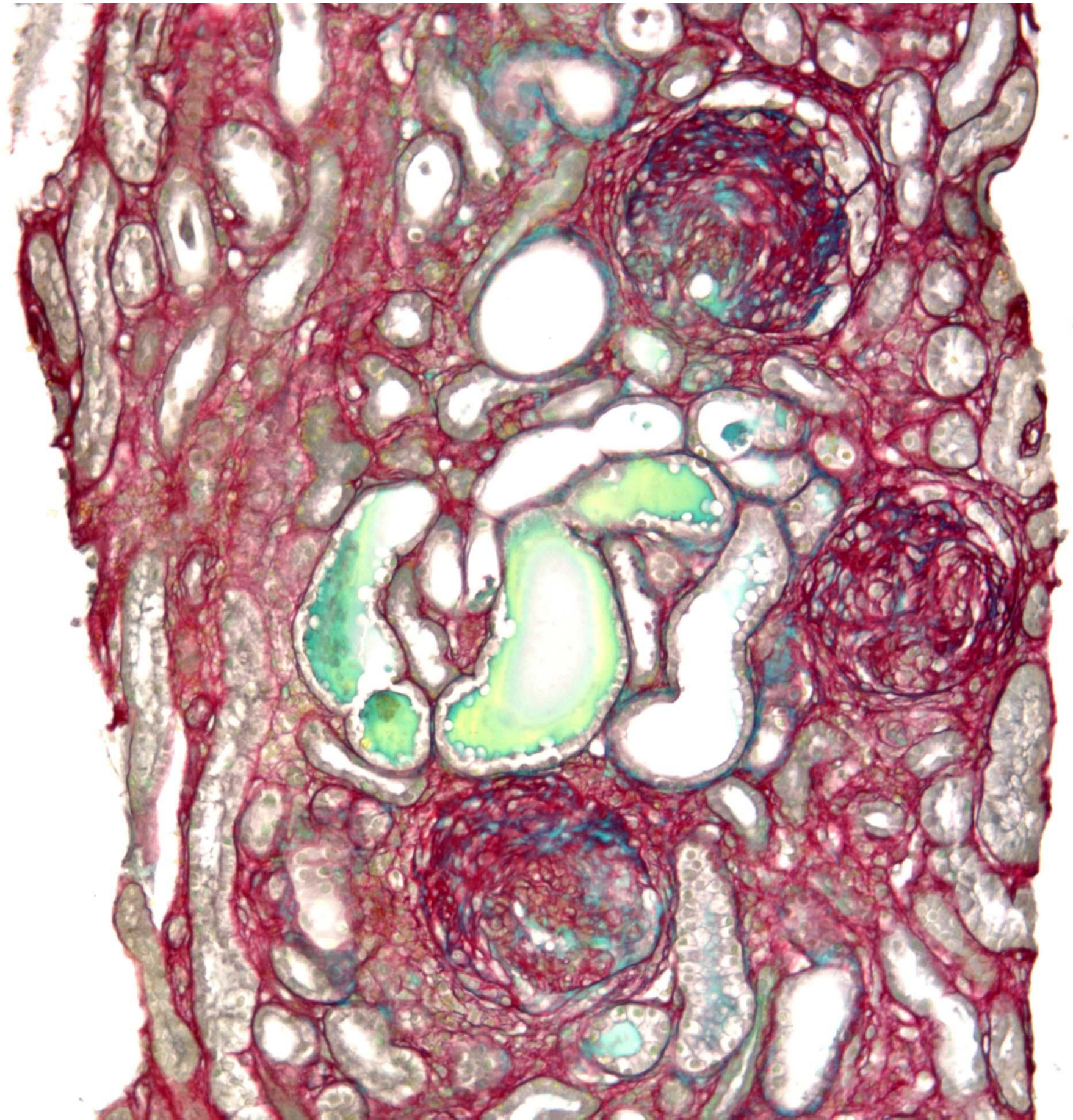
02/05: Il Biopsia renale:

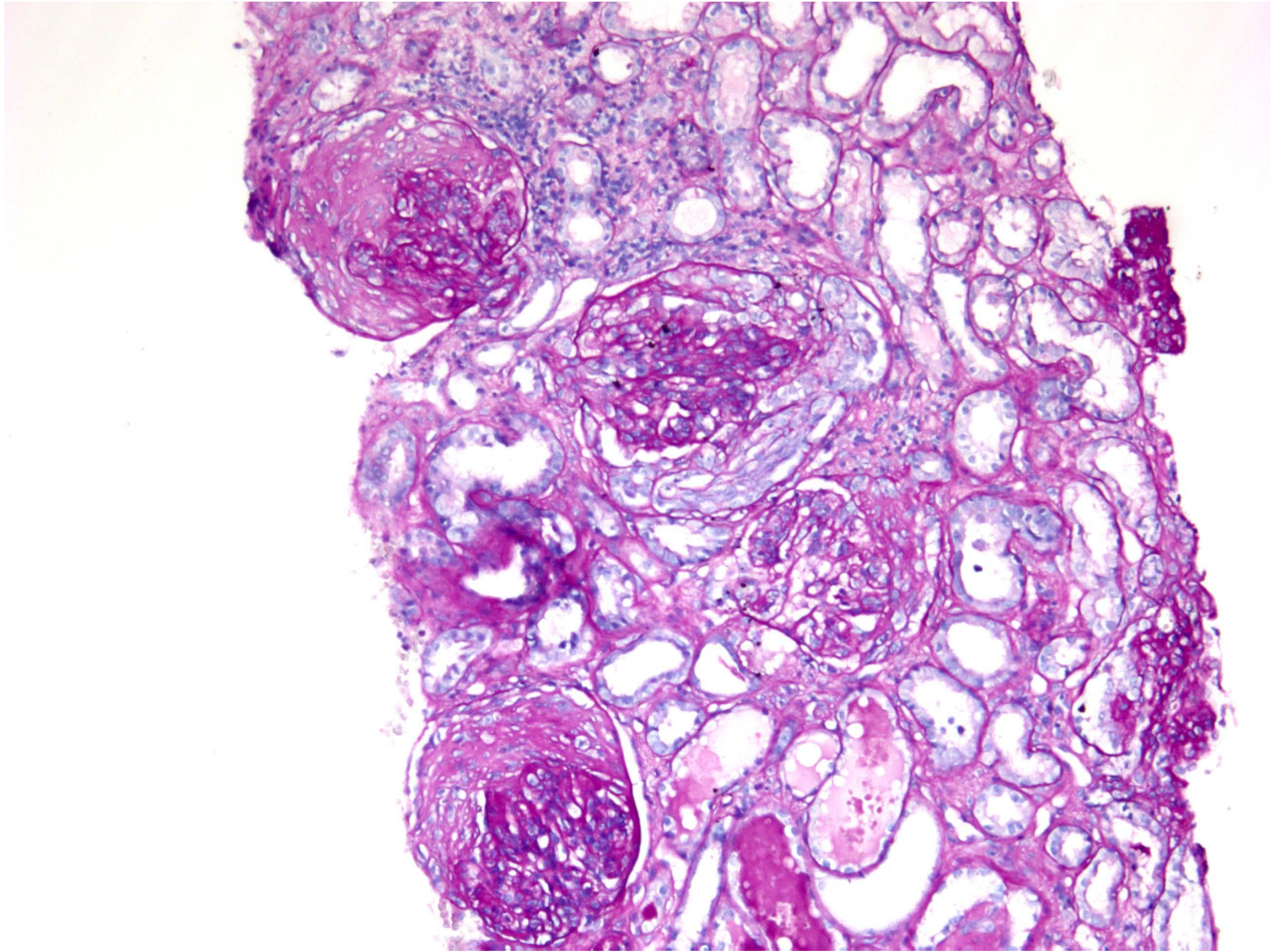


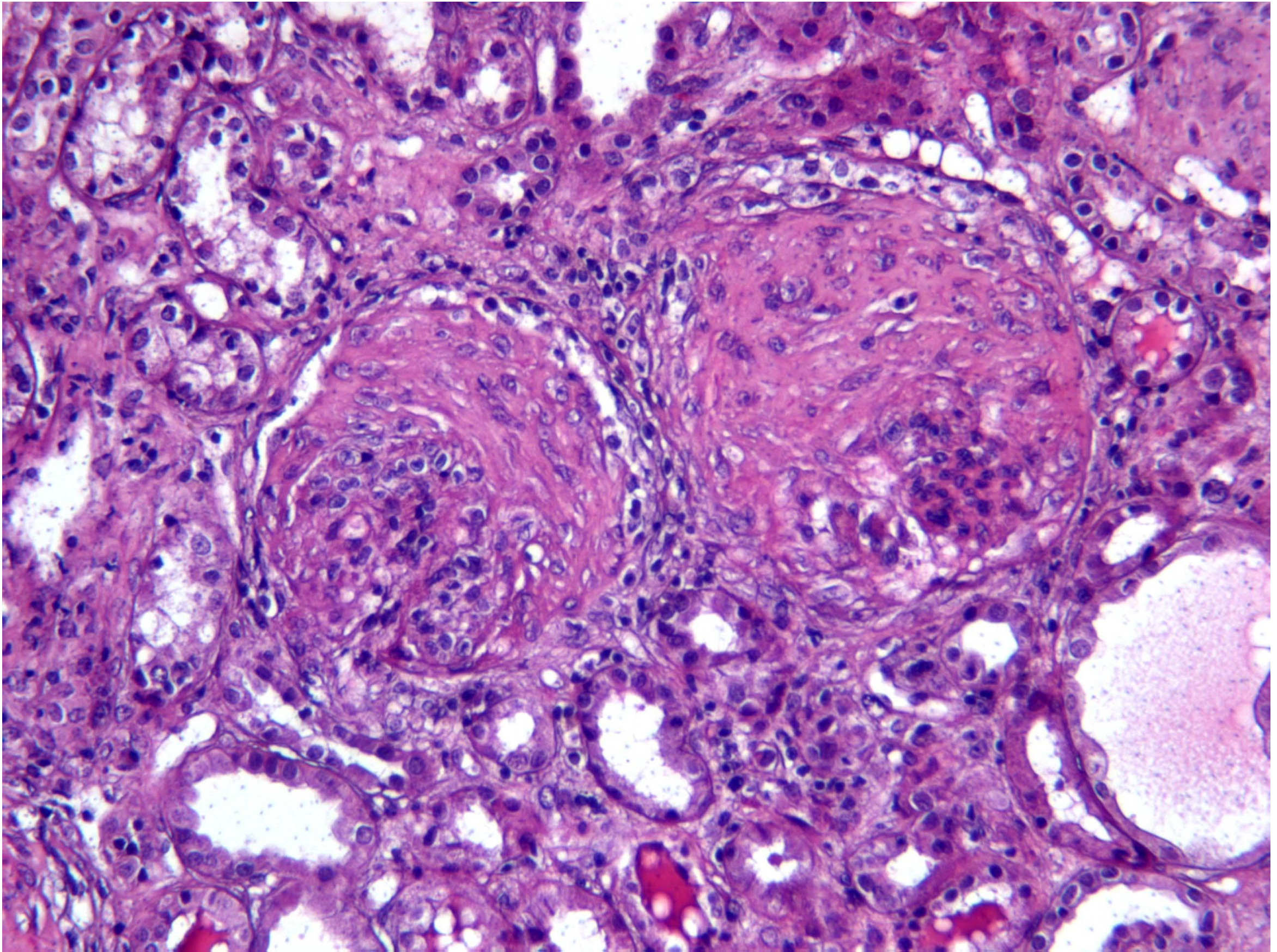
- **IF:** *Non viene ripetuta*
- **MO:** *Parenchima renale in cui si osservano da 17 a 21 glomeruli di cui 9 in varie fasi di **evoluzione scleroialina**, 2 con **proliferazione epiteliale extracapillare**, 2 con glomerulite. Interstizio sede di lieve **flogosi** e **focale atrofia tubulare**.*



Sclerosi glomerulare-Atrofia tubulare







Riassumendo...

- *Ematuria e proteinuria*
- *Oligoanuria*
- *Ipocomplementemia (C3 basso)*
- *Ipertensione arteriosa*
- *Edema*
- *TAS 377 IU/ml – ADNasi 378*

persistenti



Biopsia renale: MO: si osservano glomeruli in diverse fasi di **evoluzione scleroialina**, taluni con **proliferazione epiteliale extracapillare**, 2 con glomerulite. Interstizio sede di lieve **flogosi e focale atrofia tubulare**.

..GNA è cronicizzata

Insufficienza Renale Acuta → Cronica!

Casistica Glomerulonefrite Acuta Ospedale Santobono, Napoli



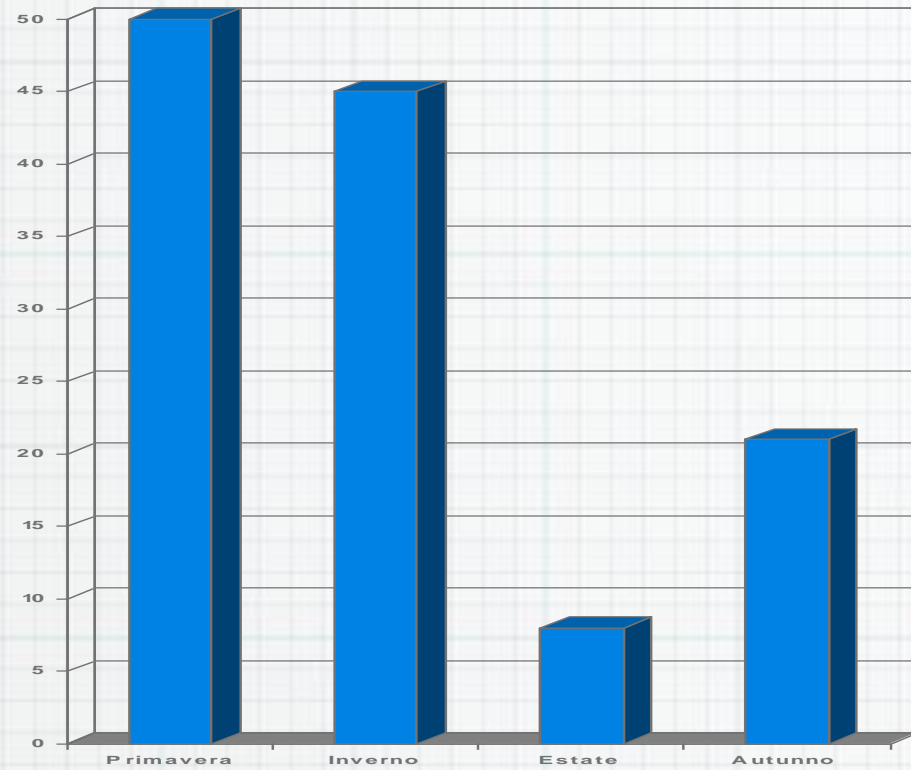
SANTOBONO PAUSILIPON

- * Periodo di osservazione: **Gen.'01- Dic.'16**
- * Totale pazienti: **194** (120 M, 74 F; M/F: 1.7)
- * Età media alla diagnosi: **5.6 anni** (range 1.6 – 13.9)

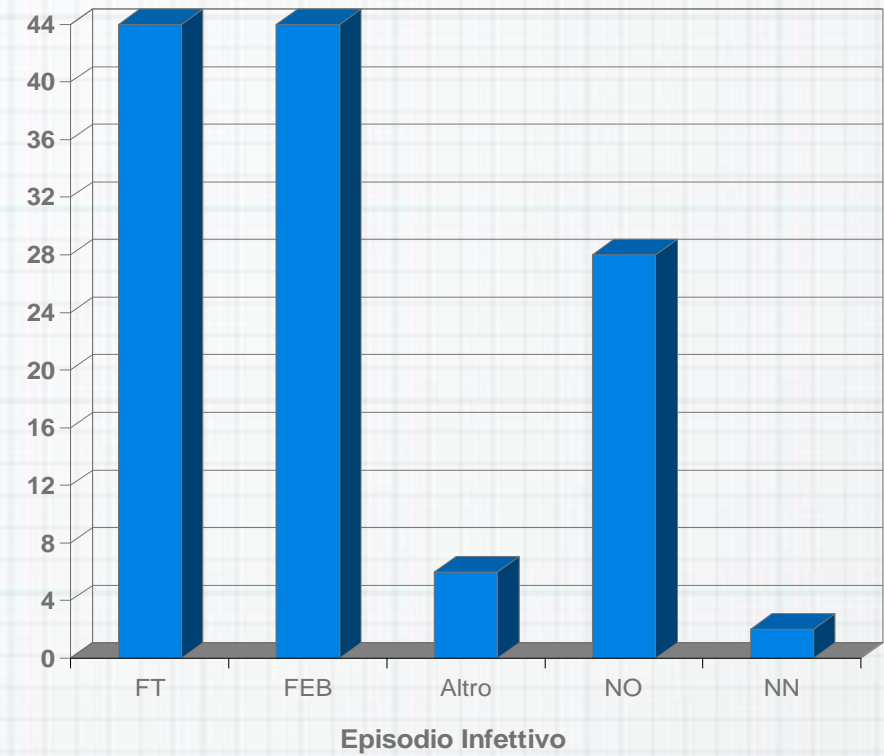
Coorte studiata per:

- * Stagione di presentazione
- * Pregresso episodio infettivo (faringotonsillite, scarlattina o piodermite)
- * Clinica all'esordio
- * Laboratorio all'esordio
- * Evoluzione: ematuria, proteinuria, C3, Funzione renale
- * Tempi di risoluzione
- * Diagnosi Glomerulonefrite acuta poststreptococcica (GNAPS)
- * Sviluppo di cardite

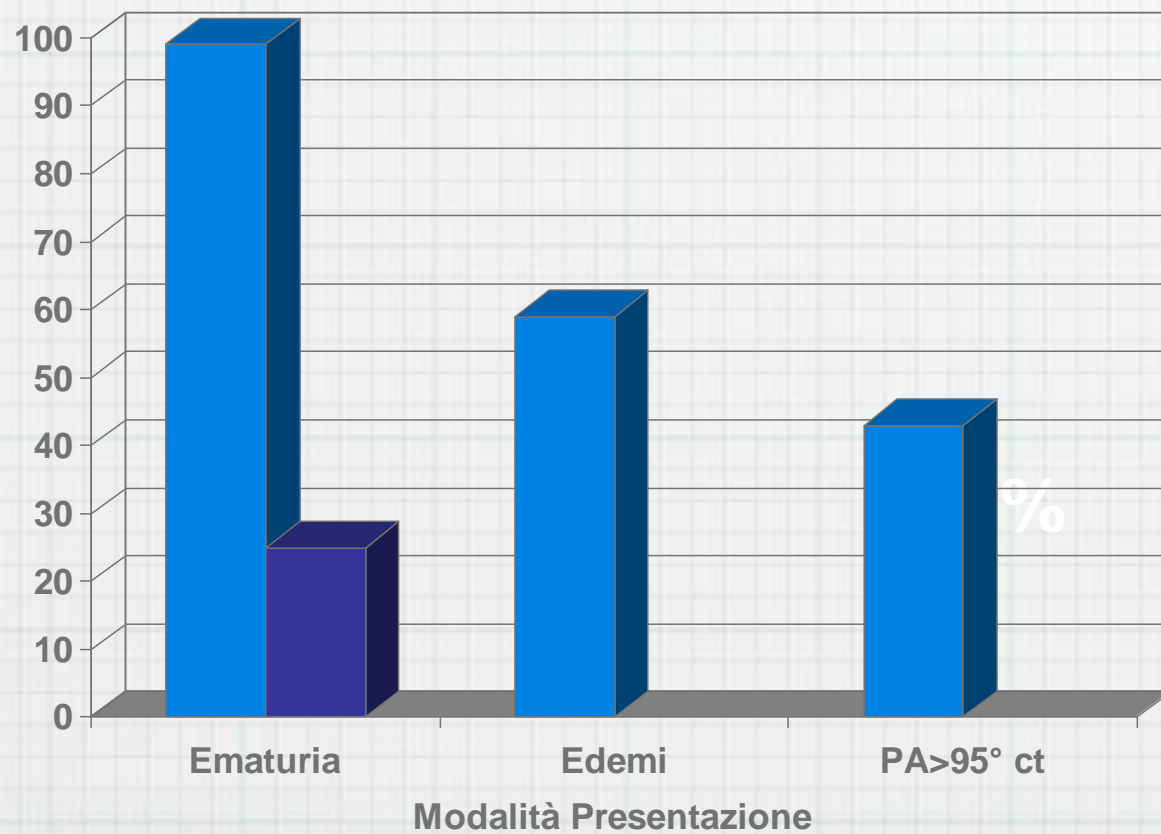
Stagione di presentazione



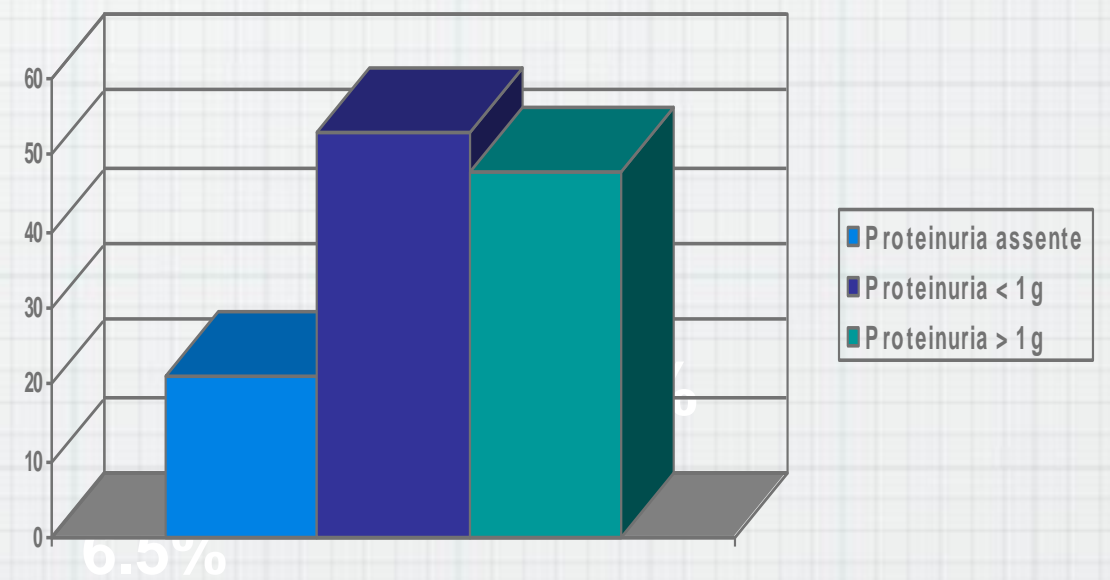
Pregresso episodio infettivo



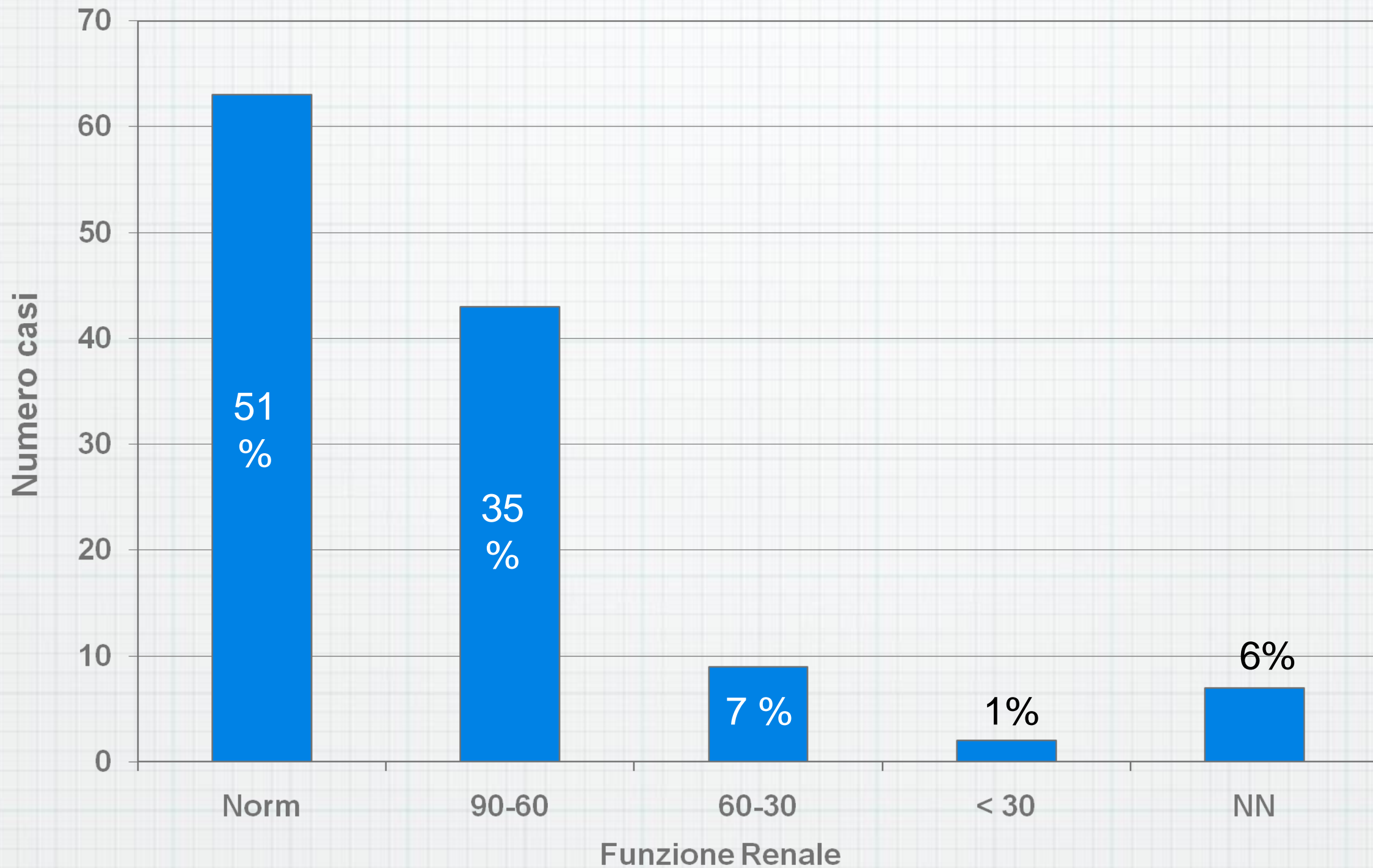
Modalità di presentazione



Proteinuria

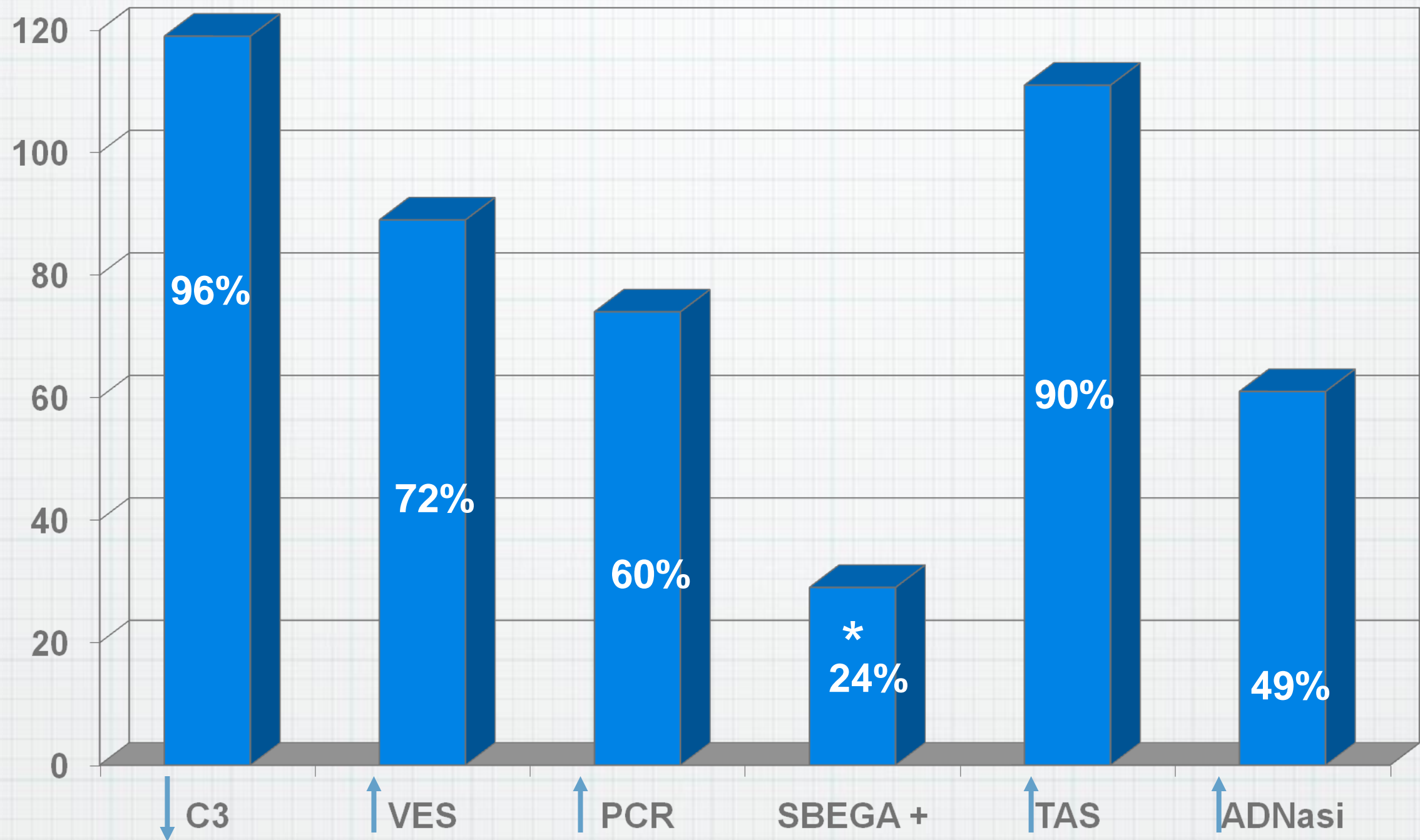


Modalità di presentazione



pCreat. media: 0.82 mg/dl (0.2 - 4.3)

Laboratorio



* Nel periodo 2008-2010 SBEGA + : 31 %

Follow up:

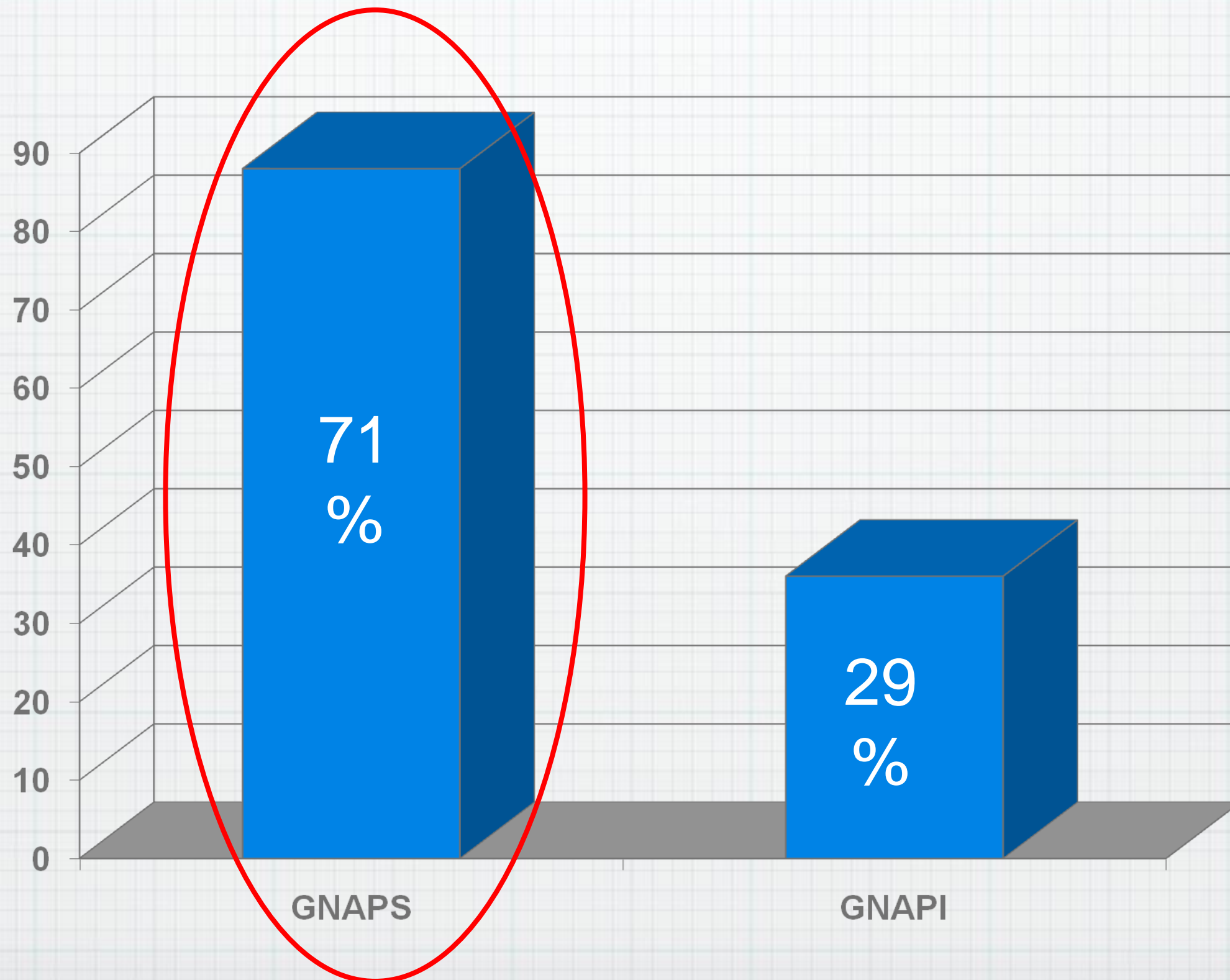
Ematuria e Proteinuria

- Scomparsa MicroEmaturia: 52/116 (45%) in 8.3 mesi (1 – 23)
- Persistenza MicroEmaturia: 64/116 (55%) dopo 5.7 mesi (0.5 – 22)
- Scomparsa proteinuria: 104/110 (94.5%) in 6.5 settimane (0 – 32)
- Persistenza proteinuria: 6/110 (5.5%) dopo 7.3 mesi (1 – 20)
- Durata Macroematuria: variabile

Follow up: 'C3

- * GNA normocomplementemiche
5/124 (4 %): Diagnosi Biopsia
- * Normalizzazione C3: 95/114 (83%)
in 11.2 settimane (1 – 69)
- * **Persistenza ↓ C3: 14/114 (12%) dopo
4.2 mesi (0.5 – 20).**

Diagnosi Eziologica



Criteri per la diagnosi di glomerulonefrite post-streptococcica

- * Criterio clinico: pregressa faringotonsillite febbrile o scarlattina nel mese precedente
- * Criterio colturale: tampone positivo per SBEGA
- * Criterio sierologico: TAS >200 UI/ml, ADNasi >200 UI/ml

Almeno 2 criteri

GN post-streptococcica & ARF: quale relazione?

Ceppi faringei: M 1,12,28,3,4,2,6

Ceppi cutanei: M 49, 55,57,60

I tipi M associati a faringite raramente causano infezioni cutanee e viceversa.

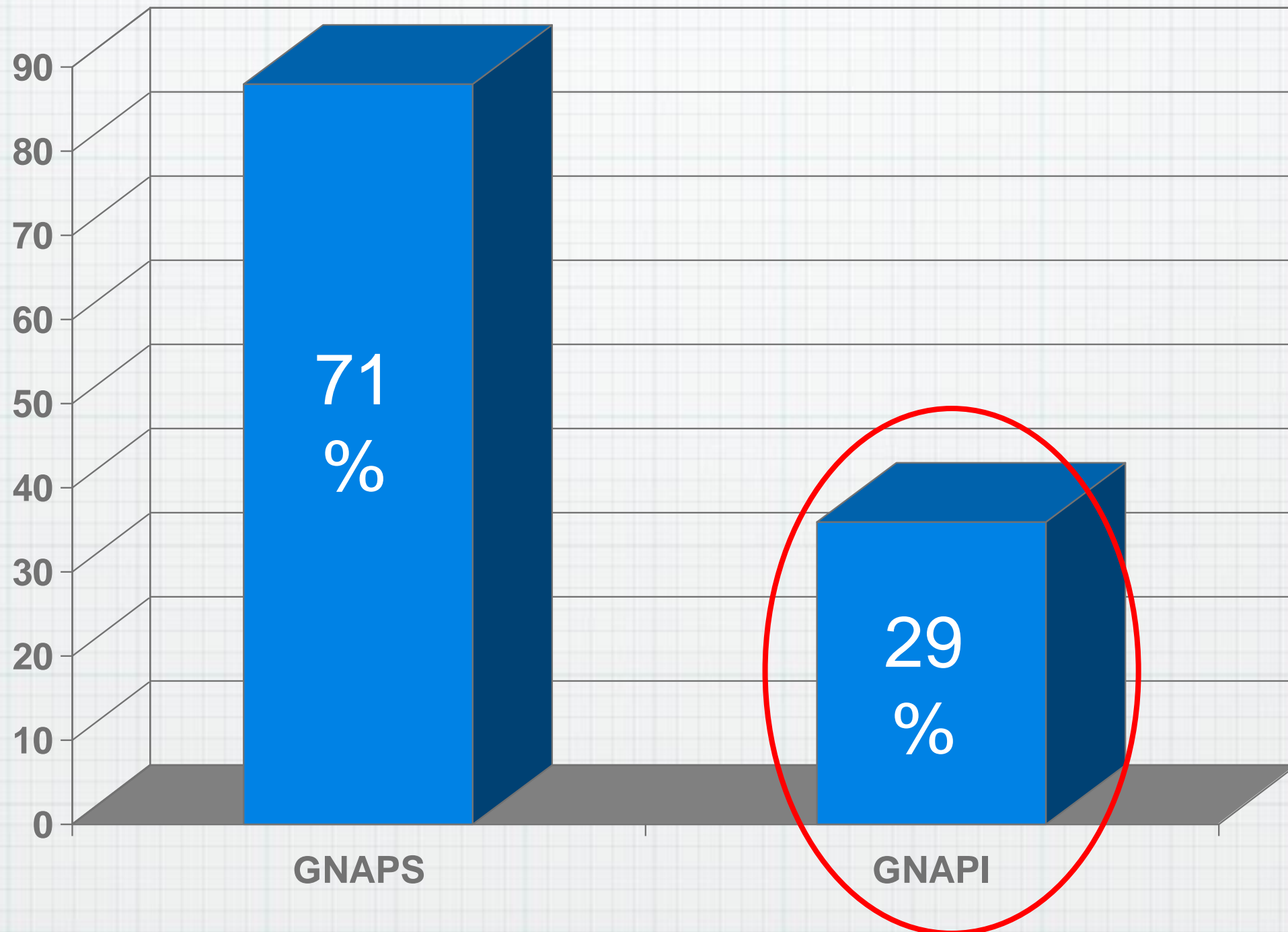
Pochi ceppi faringei (M12) si associano a GN, molti ceppi cutanei sono considerati nefritogeni (M 49, 55,57,60)

Pochi sierotipi faringei, ma nessun sierotipo cutaneo sono associati a ARF.

Solo 7 articoli, il più recente del 2003.

Ad oggi solo 13 casi descritti in letteratura (2 adulti).

Diagnosi Eziologica



Agenti diversi da SBEGA

- Streptococco pneumoniae
- Stafilococco
- Endocardite batterica
- Shunt ventricolo-atriale infetto
- Altri batteri
- Virus
- Varicella
- Parassiti

Mycoplasma pneumoniae (MP): causa di Glomerulonefrite Acuta (GNA)

Il MP è causa rara ma potenziale di nefropatia

**In letteratura : circa 50 casi di nefropatie
glomerulari (SNA, SN, IRA) e non (NIA)**

Said MH - Ped. Nephrol. 1999 | Pasternack - Scan. J. Infect. Dis. 1979

Campbell - Neph. Dial. Tra. 1991 | Shaibasak - Neph. 1991

Nel periodo : 01/01/01 – 30/04/01

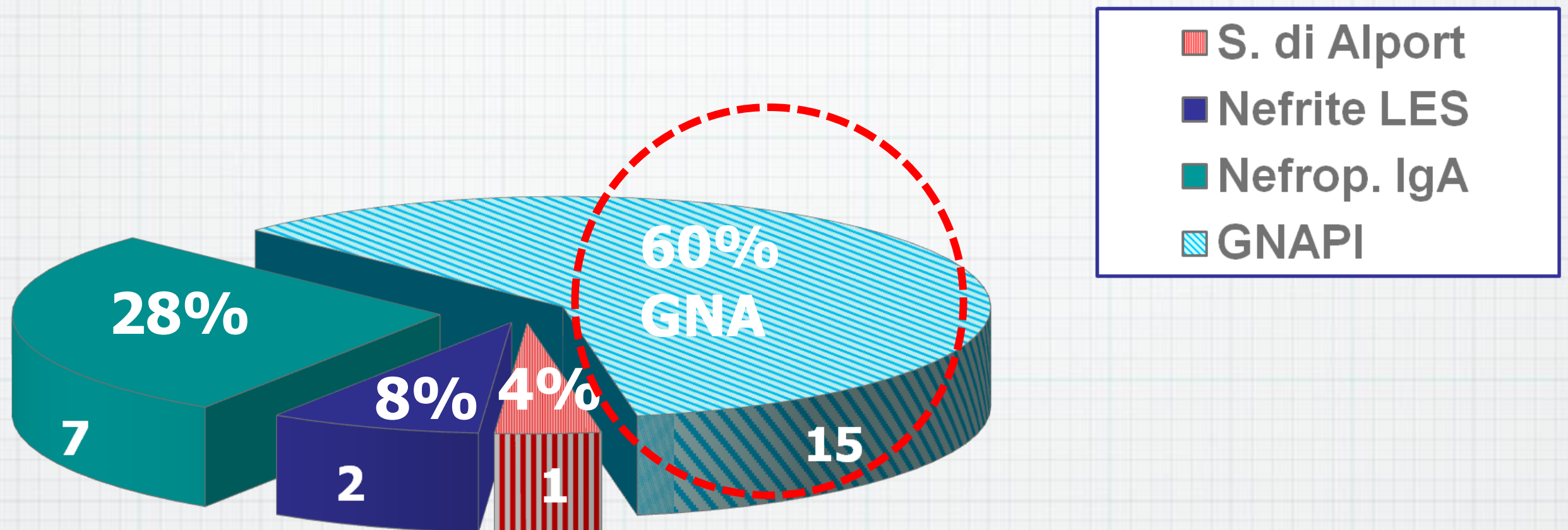
Sindrome Nefritica Acuta (SNA)

TOTALE CASI OSSERVATI

n°25

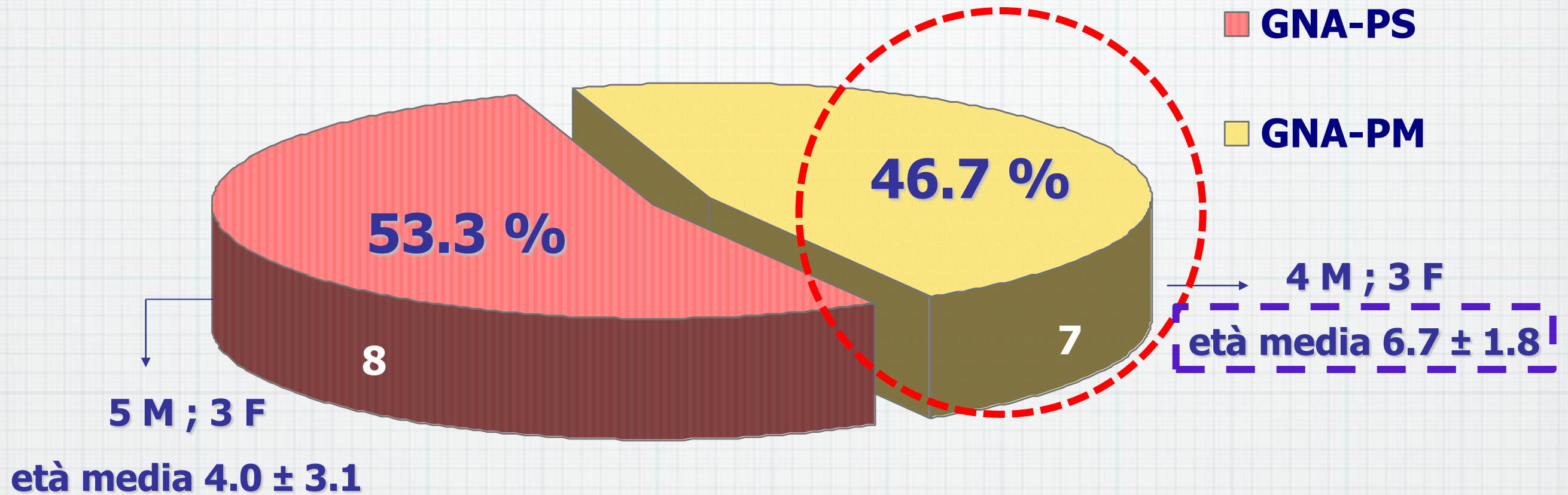
Sindrome Nefritica Acuta (SNA)

25 casi



GNA-PI

15 casi

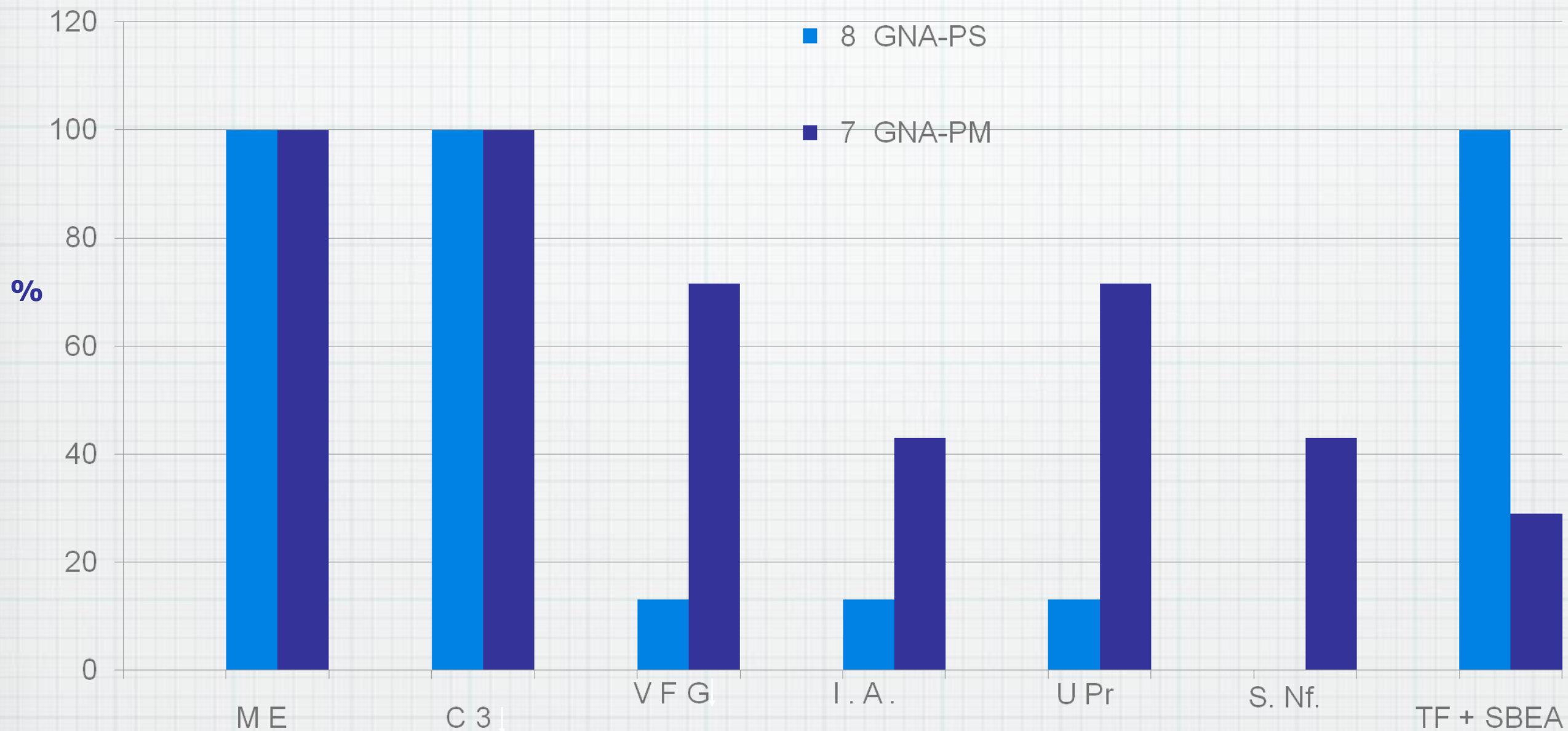


DIAGNOSI DI INFEZIONE DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE

1) Segni radiologici di PBP in atto

**2) Livelli significativi (>10 BU/ml) di IgM anti MP
(metodo ELISA)**

ESPRESSIONE DELLE VARIE COMPONENTI DELLA SNA nei 2 gruppi



EVOLUZIONE

- 1) in entrambi i gruppi recupero della funzione renale → non necessità della biopsia renale**
- 2) in entrambi i gruppi normalizzazione della complementemia in 30-60 gg.**
- 3) il titolo di Ab-anti Myc si è normalizzato in 6/7 casi**

CONCLUSIONI

- **L'infezione da MP può causare GNAPM (ceppi nefritogeni?)**
- **può essere frequente quanto la GNAPS in particolari periodi "epidemici" stagionali**
- **nella nostra esperienza la GNAPM si caratterizza per :**
 - 1) età di insorgenza**
 - 2) espressione globalmente più severa della GNAPS**
 - 3) prognosi a medio termine sovrapponibile a quella da GNAPS**

Indicazioni alla Biopsia

- Esordio con Oligoanuria-IR
- SNA + SN
- Ritardo risoluzione con persistente:
 - Ipertensione (> 4 sett.)
 - Macroematuria (> 4 sett.)
 - Ipocomplementemia (>8 sett.)
- Storia familiare Nefropatie
- Apparente recidiva

Casistica Glomerulonefrite Acuta Ospedale Santobono, Napoli

Biopsia Renale in Apparente GNA

- 35 /194 : 18 %
- 16 (8%): reperto compatibile con C3 GN
- 12 : studio Via Alterna del C'
- 5: mutazioni di C3 e Fattore H



Conclusioni

- * La grande maggioranza (>70%) di GNA si verifica in inverno-primavera
- * Un episodio infettivo, pregresso di 2 settimane, è presente in oltre il 70 % dei casi; nel 50% è una faringotonsillite ; il 50 % ha fatto terapia antibiotica
- * L'ematuria è modo di presentazione nel 100% dei casi, 80% come macroematuria. Edemi e Ipertensione sono presenti, rispettivamente, nella metà e in un terzo dei casi
- * Proteinuria significativa è molto frequente; rarissima la SN.

Conclusioni

- * La Funzione Renale è normale nella metà dei casi; un terzo presenta modesta riduzione di VFG; meno del 10% ha una severa riduzione del VFG. Molto rare le gravi compromissioni.
- * Il C3 è ridotto in $> 95\%$; esiste una minima percentuale (5%) di GNAPI normocomplementemiche
- * Il 70% delle GNAPI sono Post-Streptococciche. Il T.F. è positivo per SBEGA in 1/3 dei casi. Il TAS è elevato in circa il 90 %. L'ADNasi è elevato in oltre il 40%.
- * Il 30% delle GNAPI sono non Post-Streptoc. E' possibile identificare l'agente coinvolto come il Mycoplasma Pn.

Conclusioni

- * La durata della macroematuria è variabile. La microematuria può persistere anche due anni circa.
- * La proteinuria scompare nella quasi totalità dei casi in poche settimane. In pochi casi è persistita, in quantità non significativa per alcuni mesi.
- * Il C3 si normalizza nella grande maggioranza dei casi in max 2-3 mesi
- * Le complicanze Reumatiche (Cardite) sono evento eccezionale. No profilassi penicillinica.

Conclusioni

- * Eccezionale la vera recidiva, da guardare con sospetto
- * Più frequenti le riacutizzazioni in corso di guarigione
- * Le indicazioni alla Biopsia sono abbastanza precise.
- * La prognosi è eccellente nella totalità, **o quasi, dei casi.....**

Glomerulonefrite Acuta Atipica

- C3 Glomerulopathy
- Impone la Biopsia Renale
- Lo studio del Complemento
- Necessita di Terapia Aggressiva perché ad evoluzione severa
- Possibilità di terapie Innovative:
Eculizumab



RINGRAZIAMENTI

- I miei collaboratori
- Le specializzande



"I have a
DREAM..."

Grazie

La Pediatria delle 11 P

1. Personalizzata
2. Prospettica
3. Predittiva
4. Preventiva
5. Precisa
6. Partecipata
7. Paziente-centrica
8. Psico-cognitiva
9. Postgenomica
10. Pubblica
11.

Carminé Pecoraro