

### Edema and increased body weight in a patient with diabetes

A 58-year-old Hispanic woman presents to your office complaining of persistent **swelling of her feet and ankles**, so much so that she cannot put on her shoes. She first noted mild ankle swelling approximately 2 to 3 months ago. She borrowed a few diuretic pills from a friend; the pills seemed to help, but now she has run out. She also reports that she has **gained about 10 kg** over the last few months, despite regular exercise and trying to adhere to a healthy diet. Her medical history is significant for **type 2 diabetes**, for which she takes a sulfonylurea agent. She neither sees a doctor regularly nor monitors her blood glucose at home. She denies dysuria, urinary frequency, or urgency, but she does report that **her urine has appeared foamy**. She had no fevers, joint pain, skin rashes, or gastrointestinal (GI) symptoms.

Her physical examination is significant for mild **periorbital edema**, multiple **hard exudates, and dot hemorrhages on fundoscopic examination**, and pitting edema of her hands, feet, and legs. Her chest is clear, her heart rhythm is regular without murmurs, and her abdominal examination is benign. She has **diminished sensation to light touch in her feet and legs to mid-calf**. A urine dipstick performed in the office shows 2+ glucose, 3+ protein, and negative leukocyte esterase, nitrates, and blood.

- What is the most likely diagnosis?
- What is the best intervention to slow disease progression?

CFIM n° 20

PRESENTAZIONE. Donna di 58 anni che si presenta per aver notato l'edema agli arti inferiori, piede e caviglia, negli ultimi 2-3 mesi.

ANAMNESI. la paziente riporta di essere aumentata di 10 kg nelle ultime settimane, malgrado lei si sia sforzata di fare una dieta adeguata e di curare il suo **diabete di tipo 2**, per il quale prende delle sulfaniluree. Non ha avuto febbre, dolore articolare, rash cutaneo o sintomi gastrointestinali.

ESAME OBIETTIVO.

Ha un **edema periorbitale**, caratteristico della sindrome nefrosica, Retinopatia diabetica con essudati duri ed emorragie all'esame del fundus oculi.

Edema improntabile alle mani, ai piedi e alle gambe.

**riduzione della sensibilità agli arti inferiori**, tipica della polineuropatia diabetica, quindi presenta molte complicanze del diabete.

Le sue **urine** appaiono **schiumose**, caratteristica molto poco specifica e sensibile, da *eccesso di proteine*.

COSA SI FA.

Al primo impatto le viene somministrato un diuretico che però non ha alcun effetto

Uno **stick urine**, fatto nel laboratorio, mostra 2+ di glucosio e 3+ di

proteine, non c'è positività per sangue, nitrati e leucociti

### RAGIONAMENTO

Con lo stick urine la diagnosi è praticamente fatta: la presenza di proteine nello stick urine non in elevata quantità può essere compatibile con stato di infiammazione/infezione delle vie urinarie, ma in questo caso sarebbero stati presenti anche leucociti ed emazie

La diagnosi probabile è la **sindrome nefrosica** confermata dalla ipoalbuminemia etc.

### APPROCCIO

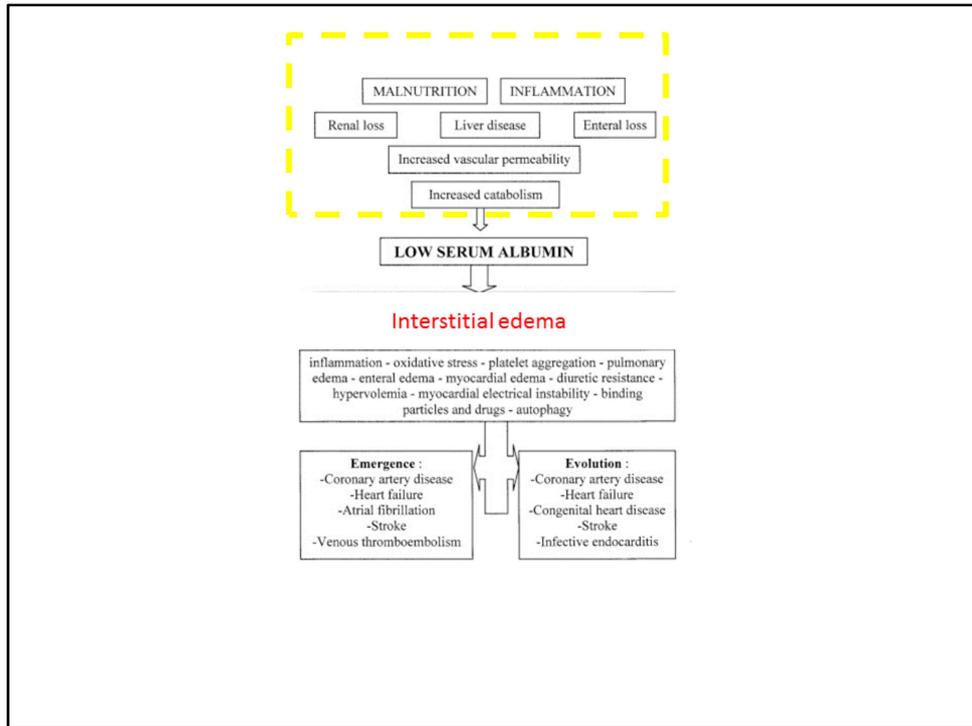
L'obiettivo è assicurare la sopravvivenza del malato. Il paziente con sindrome nefrosica ha un'aspettativa di vita, se non curato, abbastanza breve. Dobbiamo quindi agire sulle cause di morte (eventi CV, infezioni ed embolia polmonare) analizzati più avanti, tra le complicanze

Si inizia una terapia anticoagulante

si riduce l'edema

si cercano e si risolvono le cause sottostanti

**si riduce la proteinuria**



## LO STATO ANASARCATICO CLINICA.

Edema generalizzato che include anche versamenti nelle sierose: si parla di **anasarca** o **stato anasarcatico**. Le membrane sierose sono la pleura, il peritoneo, il pericardio; in questo caso si hanno soprattutto versamenti pleurici e peritoneali, oltre agli edemi agli arti inferiori.

Lo stato anasarcatico insorge in tempi abbastanza rapidi: nell'arco di giorni!

**Possibile dispnea** per il versamento pleurico e perciò si rivolge al medico e al pronto soccorso.

### CAUSE DI STATO ANASARCATICO, DA PORRE IN DD:

Le cause sono numerose, la più frequente è lo **scompenso cardiaco**. Cogliere i segni di scompenso:

turgore giugulare

rantoli crepitanti bibasali

Edemi declivi (in questo caso anasarca)

**Ipoalbuminemia:** numerose le situazioni associate a questa

condizione.

## **IPOALBUMINEMIA**

Concentriamoci adesso sull'ipoalbuminemia:

### **IN GENERALE**

L'albumina è una proteina sintetizzata dal fegato, fondamentale per mantenere la pressione oncotica, quindi il volume effettivo circolante.

Una deplezione di albumina porta come conseguenza inevitabile il passaggio di liquidi nel compartimento interstiziale (incluse le sierose), e quindi alla formazione di **edemi**.

### **DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOALBUMINEMIA**

La prima cosa da fare è immergere uno stick nell'urina, è inutile per fare diagnosi di microalbuminuria.

Quando l'albuminuria è nel range nefrosico (>3,5g/24h) l'esame urine con lo stick è una metodica molto utile e permette in tempi rapidi di fare diagnosi differenziale.

### **FISIOPATOLOGIA DELL' IPOALBUMINEMIA**

Può esserci *un'augmentata perdita o una ridotta sintesi*

#### **Ipoalbuminemia da aumentata perdita renale sindrome nefrosica**

esame delle urine con livelli di albumina (normalmente sopra i 3,5g/dL; in verità già sotto i 2g/dL la situazione è gravissima) una caratteristica all'esame obiettivo che caratterizza la sindrome nefrosica e lo stato anasarcatico è l'**edema al volto**, a livello **periorbitale**, che generalmente non si osserva nelle altre situazioni.

L'ipoalbuminemia "renale" è frequentissima sia nella patologia cronica che acuta.

Qui l'ipoalbuminemia ha caratteristiche supplementari rispetto all'ipoalbuminemia di altro tipo: oltre all'albumina vengono **perdute anche altre proteine** come quelle del sistema anticoagulante (Antitrombina) e fibrinolitico avranno anche ALTRE problematiche.

#### **Ipoalbuminemia per aumentata perdita da Enteropatia protido-disperdente:**

perdita di albumina a livello intestinale. È rara

#### **Ipoalbuminemia da ridotta sintesi per epatopatia cirrosi epatica**

È dovuta a una ridotta sintesi [per insufficienza epatica].

Cercare segni e sintomi di cirrosi

#### **Ipoalbuminemia in caso di flogosi**

L'infiammazione è un meccanismo importante, caratterizzata da **mediatori della flogosi circolanti** in modo diffuso, che porta ad aumentata permeabilità vascolare e fa fuoriuscire l'albumina dal circolo.

L'associazione tra flogosi cronica e ipoalbuminemia è una delle più frequenti in clinica.

I pazienti che hanno una malattia acuta diventano ipoalbuminemici rapidamente (in giorni):

Si sviluppano **edemi discrasici**: il paziente è talmente edematoso che non si riescono a reperire accessi venosi.

Si tratta di **un'ipoalbuminemia da aumentata distruzione** in quanto la flogosi promuove la produzione di mediatori che aumentano la permeabilità vasale endoteliale.

in corso di malattia acuta, anche grave, non viene corretta da una supplementazione per via endovenosa.

### **Ipoalbuminemia da ridotta sintesi per malnutrizione (flogosi cronica)**

NON ha delle basi di evidenza scientifica molto solide. Sicuramente una malnutrizione è frequentemente associata ad ipoalbuminemia, però la carenza di substrati sembra un meccanismo trascurabile: in un paziente con **anoressia nervosa** (con indici di massa corporea bassissimi) i **livelli di albumina sono sostanzialmente conservati**.

I livelli di albumina ridotti in un paziente cachettico generalmente non sono dovuti al ridotto introito di nutrimenti, ma alla **flogosi cronica**.

È giusto dire che l'albumina è un indice di malnutrizione, però questa relazione è largamente dovuta all'associazione che le **persone malnutrite ipoalbuminemiche sono molto spesso caratterizzate da flogosi** (es. il neoplastico avanzato ha flogosi, il paziente cardiopatico terminale ha flogosi, il paziente con infezione cronica idem).

### **QUANDO SOMMINISTRARE ALBUMINA COME TERAPIA SOSTUTIVA**

Nella cirrosi epatica **dopo paracentesi** per evitare che ci sia un'eccessiva deplezione di volume; nella cirrosi, però, la permeabilità vascolare non è così aumentata, per cui l'albumina per alcune ore viene trattenuta in circolo.

Dare una supplementazione di albumina in un paziente che ha 1,5g/dL di albumina a causa di una infiammazione è inutile, perché in una decina di minuti verrebbe eliminata.

***Objectives***

1. Recognize the clinical features and complications of nephrotic syndrome.
2. Know the most common causes of nephrotic syndrome.
3. Understand the natural history of diabetic renal disease and how to diagnose and manage it.
4. Learn the principles of treatment of nephrotic syndrome.

Obiettivi della lezione

### The nephrotic syndrome

► If there is oedema, dipstick MSU for protein to avoid missing renal disease.

**Definition** The nephrotic syndrome is a triad of:

- Proteinuria >3.5g/24h (ACR >250mg/mmol)
- Hypoalbuminaemia (<25g/L, usually much lower)
- Oedema

Severe hyperlipidaemia (total cholesterol >10mmol/L) is often present.<sup>37</sup>

**Causes** Nephrotic syndrome is not a diagnosis, therefore the underlying cause should always be sought. It can be due to primary renal disease or secondary to a number of systemic disorders.

- **Primary causes:** Minimal change disease, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), mesangiocapillary GN (MCGN).
- **Secondary causes:** Hepatitis B/C (usually membranous, hep C can cause MCGN), SLE (class V lupus nephritis causes a membranous pattern), diabetic nephropathy, amyloidosis, paraneoplastic (usually membranous pattern) or drug related (again usually membranous—NSAIDs, penicillamine, anti-TNF, gold).

## SINDROME NEFROSICA

### INTRODUZIONE

Si chiama *sindrome* perché è una serie di alterazioni che si trovano contemporaneamente:

**Proteinuria >3,5g/24h**

**Ipoalbuminemia** (sotto i 2,5g/dL è grave, bisogna stare sopra i 3,5g/dL)

**Edemi**

**Iperlipidemia severa:** soprattutto aumento del colesterolo LDL ma anche dei trigliceridi;

È rara, più frequente nei bambini che negli adulti: non è una patologia comunissima, in clinica medica si ricovera 1 caso ogni 2-3 mesi, mentre in nefrologia è più frequente.

Dire *sindrome nefrosica* non vuol dire insufficienza renale cronica o acuta.

### EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

CAUSE DELLA SINDROME NEFROSICA. Può essere *primaria* o *secondaria*.

# Cause

di sindrome nefrosica **primaria**:

**Minimal change disease:**

è causa più frequente di sindrome nefrosica nel bambino  
spesso benigna e trattata con *glucocorticoidi*

**Glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS)**

**Glomerulopatia membranosa**

**Glomerulopatia mesangio-capillare (MCGN)**

Cause di sindrome nefrosica **secondaria**:

**Diabete**

**Lupus (SLE):** la classe quinta V di nefrite lupica causa un pattern membranoso

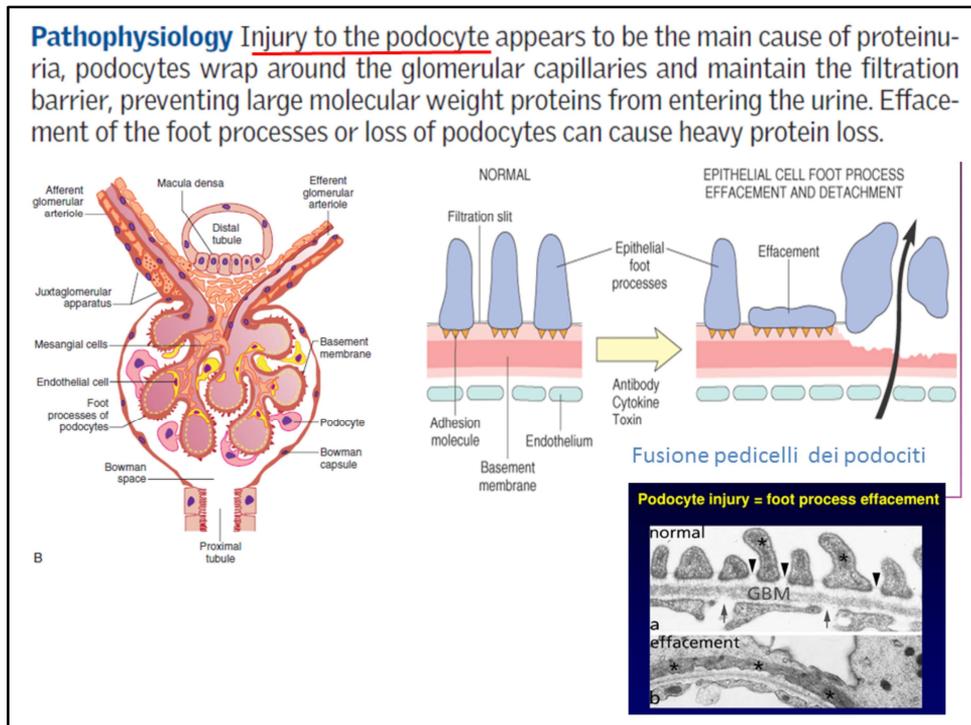
**Amiloidosi**

**Mieloma**

**Sindrome paraneoplastica** (solitamente pattern membranoso)

**Epatite B/C** (patterns membranoso, Hep C può dare MCGN)

**Associato a farmaci:** FANS, penicillamine, anti-TNF, oro (pattern di solito membranoso)



### FISIOPATOLOGIA:

#### **PROTEINURIA.**

i podociti si appoggiano sulla membrana basale e attraverso dei processi, chiamati *pedicelli*, concorrono alla capacità di filtrazione del complesso endotelio-membrana basale del glomerulo. Qui troviamo un danno dei podociti che avvolgono la matassa glomerulare spiega la proteinuria. Si parla di “effacement” dei processi pedicellari dei podociti o perdita dei podociti: è la lesione patognomica.

**IPOALBUMINEMIA:** è la conseguenza della proteinuria

**EDEMA:** è la conseguenza dell’ipoalbuminemia, vedi focus

**IPERLIPIDEMIA.** La causa di ciò è un meccanismo che **NON** è ancora stato ben identificato, probabilmente è dovuto alla riduzione della pressione oncotica che stimola nel fegato la sintesi di apoB (proteina necessaria per produrre LDL e VLDL). Anche il diminuito catabolismo può avere un ruolo. Il metabolismo compromesso, piuttosto che l’aumentata sintesi, è il principale responsabile dell’ipertrigliceridemia nefrosica. La risoluzione spontanea o indotta da farmaci della sindrome nefrosica corregge l’iperlipidemia. L’iperlipidemia può anche aumentare il tasso di danno glomerulare progressivo.

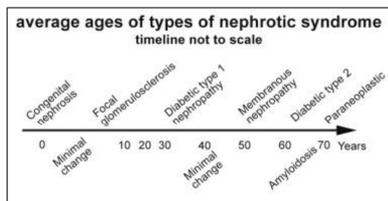
### **FOCUS TROMBOEMBOLISMO.**

Quando si parla di tromboembolismo bisogna distinguere quello **venoso** da quello **arterioso**, la maggior parte delle cause di trombofilia causano tromboembolismo venoso; qualche volta c'è anche quello arterioso come nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi che dà embolie venose e arteriose. Di solito quando parliamo di trombofilia, come nel cancro o nella sindrome nefrosica o nelle trombofilie congenite, si parla di quello venoso.

**Assessment** Patients present with pitting oedema, which can be severe and rapid onset, occurring in dependent areas and areas of low tissue resistance, eg periorbitally. **History:** Ask about acute or chronic infections, drugs, allergies, systemic symptoms suggestive of autoimmunity or malignancy. **Signs:** Urine dip shows +++++ protein, albumin is low, BP is usually normal or mildly increased, renal function is usually normal or mildly impaired. **Differential diagnosis:** CCF (↑JVP, pulmonary oedema, mild proteinuria) or liver disease (↓albumin).

▶ Refer to a nephrologist for further assessment and renal biopsy.

- In children minimal change GN is the commonest cause of nephrotic syndrome and a trial of steroids causes resolution in 90%. Biopsy is avoided in children unless no response to steroids or if clinical features suggest another cause, eg age <1yr, family history, extrarenal disease (eg arthritis, rash, anaemia), renal failure, haematuria.
- All adults should undergo a biopsy as well as full assessment (see under tests for GN, p300). Renal biopsy is more difficult in patients with nephrotic syndrome because of gross oedema and a hypercoagulable state.



## CLINICA

Quello che noteremo subito saranno gli **edemi**: se un paziente si presenta con edema a livello degli arti inferiori bisogna vedere se è *monolaterale* o *bilaterale*.

Se è bilaterale si inquadra in una sindrome edemigena sistemica (scompenso cardiaco o sindrome nefrosica),

Se è monolaterale il sospetto di TVP è molto elevato e bisogna fare un ECO-cus per escluderla/confermarla.

La **mortalità** associata alla sindrome nefrosica è molto elevata: si muore di **cardiopatia ischemica** e questo per lo **stato ipercoagulativo** + la **dislipidemia**:

## DIAGNOSI

Parte tutto dall'edema: è improntabile e risulta essere di rapida e improvvisa insorgenza, in diversi tessuti.

**ANAMNESI.** Chiedere di *infezioni croniche o acute, farmaci, allergie, sintomi sistemici suggestivi di autoimmunità o malattia neoplastica.*

**SEGNI:** *aumento del volume urinario, proteinuria, albuminuria, la funzione renale è normale o lievemente*

*compromessa*

*DD: scompenso cardiaco e malattia epatica*

*A questo punto rivolgersi al nefrologo*

I **pazienti con diabete avanzato** che hanno una forte proteinuria e una malattia microvascolare, come la retinopatia, ma nessun componente cellulare attivo nel sedimento urinario, sono generalmente ritenuti affetti da nefropatia diabetica. Questi pazienti in genere **NON hanno bisogno della biopsia** renale perché la proteinuria nefrotica rappresenta un danno glomerulare irreversibile.

La **biopsia** nei **bambini** -in cui si sospetta MCD- va evitata se c'è risposta agli steroidi o se ci sono altre situazioni che spiegano la causa della sindrome nefrosica

Nelle **sindromi nefrosiche primarie** per fare diagnosi è fondamentale fare una **biopsia**:

se in una persona adulta si sviluppa sindrome nefrosica in assenza di diabete o altre patologie, c'è indicazione per la biopsia.

risulterà difficile per l'edema e per lo stato ipercoagulabile

CORRELAZIONE EZIOLOGIA-ETÀ. La probabilità di avere una determinata eziologia varia in base all'età:

Nell'anziano le cause sono fondamentalmente il DM2, l'amiloidosi e la paraneoplastica.

Nel bambino, invece, la causa più frequente è la glomerulopatia a lesioni minime e poi ci sono tutte le altre cause in cui si deve fare diagnosi con la biopsia.

## **DIABETIC NEPHROPATHY**

**If treatment is inadequate, then the disease progresses with proteinuria of varying severity occasionally leading to nephrotic syndrome with hypoalbuminemia, edema, and an increase in circulating LDL cholesterol, as well as progressive azotemia.**

**In contrast to all other kidney disorders, the proteinuria associated with diabetic nephropathy does not diminish with progressive end-stage chronic kidney disease (patients continue to excrete 10–11 g daily as creatinine clearance diminishes).**

### **NEFROPATIA DIABETICA**

Se il trattamento del diabete è inadeguato, la malattia progredisce con proteinuria di diversa gravità che occasionalmente porta a sindrome nefrosica con ipoalbuminemia, edema e un aumento del colesterolo LDL circolante, nonché azotemia (insufficienza renale) progressiva.

Contrariamente a tutti gli altri disturbi renali, la proteinuria associata alla nefropatia diabetica non diminuisce con la malattia renale cronica progressiva allo stadio terminale (i pazienti continuano a espellere 10-11 g al giorno man mano che diminuisce la clearance della creatinina).

### Complications

- **Susceptibility to infection** (eg cellulitis, *Streptococcus* infections and spontaneous bacterial peritonitis) happens in up to 20% of adult patients because of ↓serum IgG, ↓complement activity, and ↓T cell function (due in part to loss of immunoglobulin in urine and also to immunosuppressive treatments).
- **Thromboembolism**: (Up to 40%): eg DVT/PE, renal vein thrombosis. This hypercoagulable state is partly due to ↑clotting factors and platelet abnormalities.
- **Hyperlipidaemia**: ↑Cholesterol and triglycerides, thought to be due to hepatic lipoprotein synthesis in response to low oncotic pressure.

### Treatment

- 1 **Reduce oedema**: Loop diuretics, eg furosemide are used, often high doses are needed. Gut oedema may prevent oral absorption so IV route is useful. Check daily weight (aim for 0.5-1kg loss/day) and daily u&es. Fluid restrict to 1L/day and salt restrict while giving diuretics.
- 2 **Reduce proteinuria**: ACE-i or ARB should be started in all patients.
- 3 **Reduce risk of complications**: Anticoagulate if nephrotic range proteinuria, start a statin to reduce cholesterol (although often resolves spontaneously when cause treated), treat infections promptly and vaccinate (pneumovax II®, p160; flu).
- 4 **Treat underlying cause**: Find and treat underlying infections, malignancy or systemic disease. Stop causative drugs. Some primary causes do respond to specific therapies.

**COMPLICANZE.** Queste sono le complicanze:

**Suscettibilità alle infezioni** (*cellulite, Strepto e peritoniti spontanee*):

per perdita di proteine che intervengono nel sistema immunitario (ma anche per uso del cortisone): diminuzione di immunoglobulineG, diminuzione del complemento e diminuzione della funzionalità delle cellule T.

*Avvengono nel 20% dei pazienti*

**Tromboembolismo** di tipo **venoso** (fino al 40%). Le manifestazioni cliniche del **tromboembolismo venoso** sono:

**TVP (trombosi venosa profonda)**, compresa la vena renale), di cui la sua complicanza temibile è **l'embolia polmonare**.

La sindrome nefrosica è uno **stato trombofilico acquisito**. Gli altri stati trombofilici acquisiti sono:

le **neoplasie** (le più comuni), più raro il **lupus anticoagulante** cioè la **sindrome da anticorpi antifosfolipidi**

**Eventi cardiovascolari** (coronaropatia, c'è un'aterosclerosi molto accelerata, è forse la situazione con maggior rischio cardiovascolare) connessione con iperlipidemia  
**morte cardiovascolare.**

## **TERAPIA**

Le varie forme di glomerulopatie hanno terapie diverse e soprattutto prognosi diverse.

*Qual è il target del mio intervento terapeutico per aumentare la speranza di vita di questa persona?*

Il primo target terapeutico è **ridurre gli edemi** e lo faccio **RIDUCENDO LA**

### **PROTEINURIA**

**ACE inibitori**, al dosaggio massimo possibile,

Aggiungeremo dei diuretici tipo la **furosemide**, in modo da avere un bilancio idrico negativo.

Quando c'è una sindrome nefrosica non controllata è necessario iniziare **una TERAPIA ANTICOAGULANTE: USARE GLI ANTICOAGULANTI A CAUSA DELLO STATO PROCOAGULANTE**

**STATINE AD ELEVATA INTENSITÀ** per la dislipidemia, secondaria alla sindrome nefrosica, perché c'è un rischio cardiovascolare aumentato.

**TRATTARE LE CAUSE SOTTOSTANTI:** infezioni sottostanti, malattie sistemiche, farmaci, ecc...

Nei bambini con MCD gli steroidi risolvono il quadro nel 90% dei casi.

## Lipid abnormalities in nephrotic syndrome

Abnormal lipid metabolism is common in patients with renal disease, especially among those with nephrotic syndrome, in whom marked elevations in the plasma levels of **cholesterol** and, less predictably, **triglycerides** and **lipoprotein(a)** often occur.

The hyperlipidemic response is triggered at least in part by the **reduction in plasma oncotic pressure** which **stimulates hepatic apoprotein B gene transcription**. Diminished catabolism may also play a role. Impaired metabolism, rather than enhanced synthesis, is primarily responsible for nephrotic hypertriglyceridemia. **Spontaneous or drug-induced resolution of the nephrotic syndrome reverses the hyperlipidemia.**

Patients with persistent nephrotic syndrome and hyperlipidemia are at **increased risk for atherosclerotic disease**, particularly if other cardiovascular risk factors are present. Hyperlipidemia may also enhance the rate of progressive glomerular injury.

The lipid abnormalities induced by the nephrotic syndrome reverse with resolution of the disease. In addition to treating the underlying glomerular disease, therapeutic options include dietary modification, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) to reduce proteinuria, statins, and possibly other hypolipidemic drugs.

### ANOMALIE LIPIDICHE NELLA SINDROME NEFROSICA

Il metabolismo lipidico anormale è comune nei pazienti con malattia renale, in particolare tra quelli con sindrome nefrosica, nei quali si verificano spesso aumenti dei livelli plasmatici di colesterolo e, meno prevedibilmente, trigliceridi e lipoproteine (a).

La risposta iperlipidemica è innescata almeno in parte dalla riduzione della pressione oncotica plasmatica che stimola la trascrizione epatica del gene dell'apoproteina B. Anche il catabolismo ridotto può svolgere un ruolo. Il metabolismo alterato, anziché la sintesi potenziata, è principalmente responsabile dell'ipertrigliceridemia nefrosica. La risoluzione spontanea o indotta da farmaci della sindrome nefrosica corregge l'iperlipidemia.

I pazienti con sindrome nefrosica persistente e iperlipidemia sono ad aumentato rischio di malattia aterosclerotica, in particolare se sono presenti altri fattori di rischio cardiovascolare. L'iperlipidemia può anche aumentare il tasso di lesioni glomerulari progressive.

Le anomalie lipidiche indotte dalla sindrome nefrosica si invertono con la

risoluzione della malattia. Oltre al trattamento della patologia glomerulare sottostante, le opzioni terapeutiche comprendono la modifica della dieta, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) per ridurre la proteinuria, le statine e possibilmente altri farmaci ipolipidemizzanti.

## DIET

1. **strict salt restriction**

1. **dietary protein restriction** usually is recommended. It is thought that high-protein intake only causes heavier proteinuria, which can have an adverse effect on renal function.

Poi ci sarà un **PROBLEMA DIETETICO/DI NUTRIZIONE** che riguarda le proteine. La proteinuria è di per sé causa di danno reale, per cui è prioritario controllare la proteinuria, e quindi la **dieta** sarà **restrittiva**:

**0.8 g pro kg di proteine.** In passato si pensava che le proteine perse dovessero essere rimpiazzate con la dieta iperproteica, ma si è visto che questo peggiorava la proteinuria.

**Restrizione di fluidi**

*va attuata anche una restrizione del sale, per ridurre l'introito di liquidi e ridurre l'edema*

## RENAL BIOPSY

**Adults with nephrotic syndrome usually undergo renal biopsy, especially if the underlying diagnosis is unclear, or if there is a possibility of a treatable or reversible condition.**

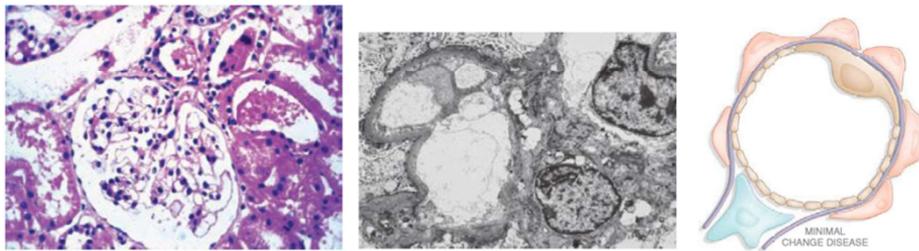
Patients with advanced diabetes who have heavy proteinuria and microvascular disease, such as retinopathy, but no active cellular components on a urinary sediment are generally presumed to have diabetic nephropathy. These patients typically do not undergo renal biopsy because the nephrotic proteinuria represents irreversible glomerular damage.

### BIOPSIA RENALE

Gli adulti con sindrome nefrosica di solito sono sottoposti a biopsia renale, soprattutto se la diagnosi di base non è chiara o se esiste la possibilità di una condizione curabile o reversibile.

I pazienti con diabete avanzato che hanno una forte proteinuria e una malattia microvascolare, come la retinopatia, ma non si presume generalmente che la nefropatia diabetica non presenti componenti cellulari attivi nel sedimento urinario. Questi pazienti in genere non sono sottoposti a biopsia renale perché la proteinuria nefrosica rappresenta un danno glomerulare irreversibile.

**Minimal change** Commonest cause of nephrotic syndrome in children (76%, and 20% of nephrotic adults). In adults it can be idiopathic or in association with drugs (NSAIDs) or paraneoplastic (usually Hodgkin's lymphoma). **Biopsy:** Normal under light microscopy (hence the name). Electron microscopy shows effacement of the podocyte foot processes. **R:** 90% of children and 70% of adults undergo remission with steroids, but the majority relapse. Spontaneous remission can occur, and suggests the benefit of steroids is to hold disease until the poorly understood underlying process abates.<sup>38</sup> Frequently relapsing or steroid-dependent disease is treated with cyclophosphamide or ciclosporin/tacrolimus. **Prognosis:** ~1% → ESRF.

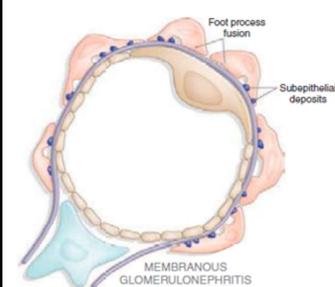
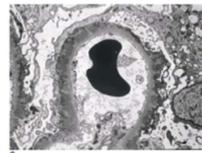
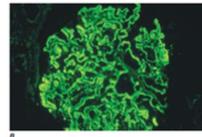
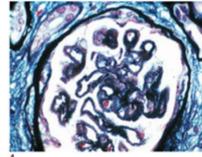


**FIGURE 62e-1 Minimal-change disease.** In minimal-change disease, light microscopy is unremarkable (A), whereas electron microscopy (B) reveals podocyte injury evidenced by complete foot process effacement. (ABF/Vanderbilt Collection.)

### A lesioni minime

È la forma più frequente nei bambini. Negli adulti può essere idiopatica o indotta da farmaci, La microscopia ottica è normale ma quella elettronica evidenzia effacement (cancellazione) dei pedicelli. La terapia con steroidi porta a remissione la maggior parte dei soggetti, ma la malattia recidiva. Si possono considerare ciclofosfamide o ciclosporina/tacrolimus nei casi con recidive frequenti. Solo l'1% evolve verso la insufficienza renale.

**Membranous nephropathy** Accounts for 20-30% of nephrotic syndrome in adults; 2-5% in children. Mostly idiopathic, but can be associated with malignancy, hepatitis B, drugs (gold, penicillamine, NSAIDs) and autoimmunity (thyroid, SLE). **Biopsy:** Diffusely thickened GBM with IgG and C3 subepithelial deposits on immunofluorescence (IF). **Treatment:** Secondary involves treating the underlying cause, proteinuria often remits with, eg control of hepatitis B viraemia. In idiopathic membranous, treatment involves general measures such as ACE/ARB and diuretics. Spontaneous complete remission occurs in up to 30% and partial remission in 24-40% by 5 years. However, with the discovery that antibodies directed against the phospholipase A2 receptor are found in up to 80% of patients with idiopathic membranous nephropathy, interest is growing in **immunosuppressive therapy**. Trials are ongoing into the use of the modified Ponticelli regimen (alternating iv steroids with chlorambucil/cyclophosphamide), historically results have been variable. In patients who are anti-PLA2 antibody positive, rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is also being trialled.



**FIGURE 62e-7 Membranous glomerulopathy.** Membranous glomerulopathy is due to subepithelial deposits, with resulting basement membrane reaction, resulting in the appearance of spike-like projections on silver stain (A). The deposits are directly visualized by fluorescent anti-IgG, revealing diffuse granular capillary loop staining (B). By electron microscopy, the subepithelial location of the deposits and early surrounding basement membrane reaction is evident, with overlying foot process effacement (C). (ABF/Vanderbilt Collection.)

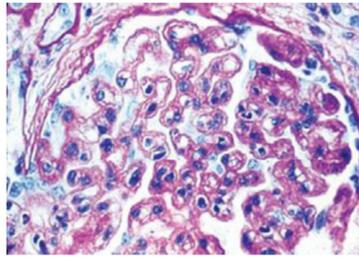
### Nefropatia membranosa.

Costituisce il 20-30% delle sindromi nefrosiche dell'adulto e il 2-5 % di quelle pediatriche. Per la maggior parte sono idiopatiche ma ci sono forme paraneoplastiche, da epatiti, famacoindotte e autoimmuni.

La biopsia mostra effacement dei podociti, un ispessimento diffuso della membrana basale e, in immunofluorescenza, depositi subepiteliali di IgG (visibili con colorazione argentica) e complemento.

Trattamento: la rimozione della causa nelle forme secondarie (quando possibile) vale a risolvere il quadro, etiologico. Nelle forme idiopatiche il trattamento richiede ACE inibitori e diuretici. La scoperta che nell'80% dei casi idiopatici si ritrovino anticorpi contro il recettore della fosfolipasi A2 ha indirizzato verso un utilizzo della terapia immunosoppressiva (steroidi EV, Chlorambucil/ciclofosfamide, rituximab e altri anticorpi monoclonali).

**Mesangiocapillary GN** Previously divided into type I, II and III, now a more aetiology-based approach divides into immune complex (IC) mediated and complement mediated. *IC mediated* is driven by circulating immune complexes, which deposit in the kidney and activate complement via the classical pathway. An underlying cause can be found in most cases, eg hepatitis C, SLE and monoclonal gammopathies. *Complement mediated* is less common and involves persistent activation of the alternative complement pathway, eg C3 nephritic factor. Patients can have extra-renal manifestations, eg Drusen in the retina. *Biopsy*: mesangial and endocapillary proliferation, a thickened capillary basement membrane, double contouring (tramline) of the capillary walls. IF can show Ig staining, complement staining or light chains depending on cause. Electron microscopy shows electron dense deposits. *Treatment*: underlying cause as priority, ACE/ARB for all. Immunosuppression if rapid progression of disease with steroids ± cyclophosphamide if rapid deterioration in renal function. Given the role of complement, it is possible that new complement-targeted therapies such as eculizumab may be trialled. *Prognosis*: poor where no underlying cause can be found. In patients who reach ESRF (usually idiopathic disease) it can recur in transplants and lead to graft loss.



mesangiocapillary glomerulonephritis is also known as membranoproliferative glomerulonephritis

**FIGURE 62e-9 Membranoproliferative glomerulonephritis.** There is mesangial expansion and endocapillary proliferation with cellular interposition in response to subendothelial deposits, resulting in the "tram-track" of duplication of glomerular basement membrane. (EGN/UPenn Collection.)

### Glomerulonefrite mesangiocapillare (o membranoproliferativa).

Si dividono in mediate da

Immunocomplessi

Per la maggior parte sono di natura infettiva, autoimmune o paraneoplastica (gammopatie monoclonali) con formazione di (auto)anticorpi che si depositano nel glomerulo e attivano il complemento per la via classica

Complemento

È una persistente attivazione della via alternativa del complemento (C3).

Spesso ci sono manifestazioni extrarenali (Drusen della retina)

Biopsia: proliferazione mesangiale ed endocapillare, ispessimento della membrana basale capillare, doppio contorno delle pareti capillari.

Immunofluorescenza: positivo per IgG, complemento o catene leggere a seconda della eziologia.

Microscopia elettronica: depositi elettrondensi.

Terapia:

trattamento della causa scatenante

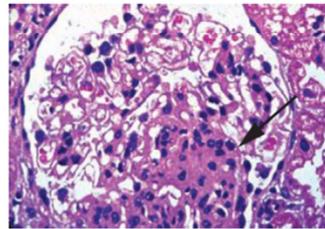
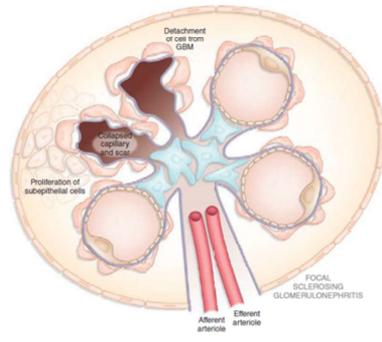
ACE/ARB

Steroidi e ciclofosfamide se vi è un deterioramento della funzione renale.

Prognosi: nelle forme primarie è sfavorevole, anche perché tende a recidivare anche nel

rene eventualmente trapiantato.

**Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)** may be primary (idiopathic) or secondary (vesicoureteric reflux, IgA nephropathy, Alport's syndrome (OHS p638), vasculitis (p558), sickle-cell disease, heroin use). HIV is associated with the collapsing subtype (poor prognosis). **Presentation:** Usually nephrotic syndrome or proteinuria. ~50% have impaired renal function. **Biopsy:** Some glomeruli have scarring of certain segments (ie focal sclerosis). IF: IgM and C3 deposits in affected areas. **R:** Responds to corticosteroids in ~30%. Cyclophosphamide or ciclosporin are considered if steroid-resistant. **Prognosis:** Untreated most progress to ESRF. Spontaneous remission probably <10%. Longer courses of treatment lead to response in up to 70%; however, those presenting with abnormal renal function have much poorer prognosis, 30-50% → ESRF. It recurs in approx. 20% of transplanted kidneys, and may respond to plasma exchange.



**FIGURE 62e-2 Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS).** There is a well-defined segmental increase in matrix and obliteration of capillary loops (arrow), the sine qua non of segmental sclerosis not otherwise specified (NOS) type. (EGN/UPenn Collection.)

### Glomerulosclerosi focale segmentale

Può essere primaria o secondaria ad una ampia gamma di condizioni (dal reflusso vescicoureterale all'uso di eroina)

Presentazione clinica: sindrome nefrosica o proteinuria. La metà mostra insufficienza renale all'esordio.

Biopsia: aspetto cicatriziale di alcuni segmenti del glomerulo. Con depositi IgM e C3 (in immunofluorescenza) nelle zone colpite.

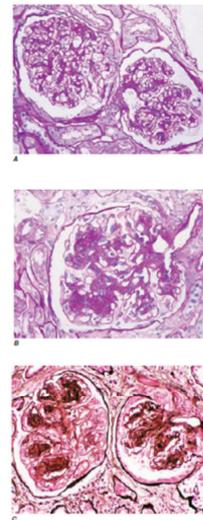
Terapia: i corticosteroidi funzionano nel 30% dei casi, con ciclosporina e ciclofosfamida da provare nei casi in cui il primo farmaco non è efficace.

Prognosi: solo il 10% regredisce, il resto dei pazienti, se non trattato, prosegue verso la IRC. I casi trattati rispondono nel 70% dei casi, ma quelli che esordiscono con insufficienza renale hanno una prognosi peggiore. Talora si ripresenta anche nel rene trapiantato. Può rispondere al plasma exchange.

**Diabetes** This is one of the commonest causes of ESRF in the UK, accounting for ~18%. There are a number of mechanisms contributing to progression of diabetic nephropathy, one of the microvascular complications of diabetes. Early on, glomerular and tubular hypertrophy occur, increasing GFR transiently, but ongoing damage from advanced glycosylation end-products (AGE—caused by non-enzymatic glycosylation of proteins from chronic hyperglycaemia) triggers more destructive disease. These AGE trigger an inflammatory response leading to deposition of type IV collagen and mesangial expansion, eventually leading to arterial hyalinization, thickening of the mesangium and glomerular basement membrane and nodular glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesions). Progression generally occurs in four stages:

- 1 **GFR elevated:** early in disease renal blood flow increases, increasing the GFR and leading to microalbuminuria. As sugars are controlled, this falls back to normal.
- 2 **Glomerular hyperfiltration:** in the next 5-10yrs mesangial expansion gradually occurs and hyperfiltration at the glomerulus is seen without microalbuminuria.
- 3 **Microalbuminuria:** as soon as this is detected it indicates progression of disease, GFR may be raised or normal. This lasts another 5-10yrs.
- 4 **Nephropathy:** GFR begins to decline and proteinuria increases.

Patients with type 2 DM may present at the later stages having had undetected hyperglycaemia for many years before diagnosis. See p309 for treatment.



**FIGURE 62e-23 Diabetic nephropathy.** In the earliest stage of diabetic nephropathy, only mild mesangial increase and prominent glomerular basement membranes (confirmed to be thickened by electron microscopy) are present (A). In slightly more advanced stages, more marked mesangial expansion with early nodule formation develops, with evident arteriolar hyaline (B). In established diabetic nephropathy, there is nodular mesangial expansion, so-called Kimmelstiel-Wilson nodules, with increased mesangial matrix and cellularity, microaneurysm formation in the glomerulus on the left, and prominent glomerular basement membranes without evidence of immune deposits and arteriolar hyalinosis of both afferent and efferent arterioles (C). (ABF/Vanderbilt Collection.)

## Diabete.

Molto comune.

Inizia con ipertrofia glomerulare e tubulare che porta ad una iperfiltrazione, ma poi gli AGE iniziano a danneggiare i nefroni mediante deposito di collagene di tipo IV, proliferazione mesangiale (noduli di Kimmelstiel-Wilson), ialinizzazione arteriolare, ispessimento mesangiale e della membrana basale e glomerulosclerosi.

La progressione della nefropatia diabetica comprende 4 fasi:

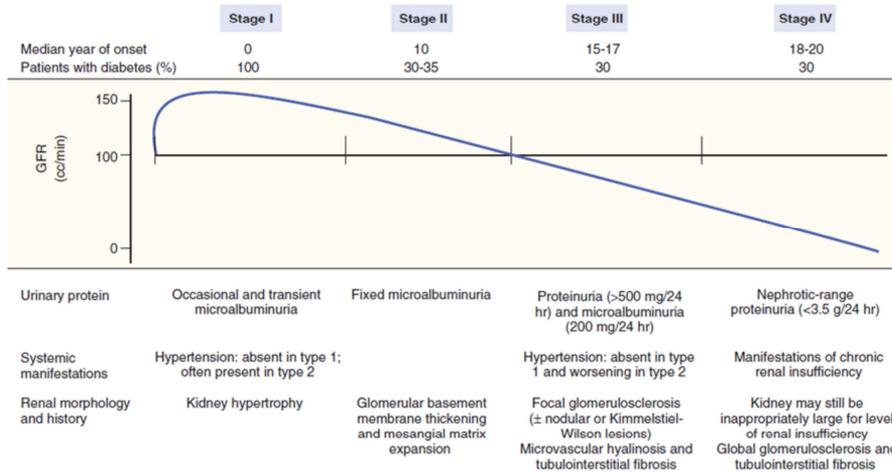
**Aumento del filtrato glomerulare.** Aumento precoce del filtrato (glicosuria) senza lesioni rilevabili, reversibile con il controllo della glicemia.

**Iperfiltrazione:** nei 5-10 anni seguenti l'iperfiltrazione si accompagna a proliferazione mesangiale ma senza proteinuria

**Microalbuminuria:** dopo altri 5-10 anni, inizia la microalbuminuria mentre la filtrazione può essere aumentata o normale. Ialinosi microvascolare e fibrosi tubulointerstiziale.

**Nefropatia diabetica:** si riduce la filtrazione e aumenta la proteinuria.

## Stages of diabetic nephropathy



Stadi della nefropatia diabetica.