

UNA NEFROSI A ESORDIO INUSUALE

MAURO MASSIMETTI, ERNESTO BANI

Istituto di Clinica Pediatrica, Università di Pisa

**CASE REPORT: NEPHROTIC SYNDROME
WITH HYPOVOLEMIC SHOCK**
(*M&B* 6, 365-368, 1997)

Key words

Nephrotic syndrome, Hypovolemic shock

Summary

A case of steroid-responsive nephrotic syndrome in a six-year-old boy is described. Loss of consciousness due to hypovolemic shock was the presenting clinical picture. The epidemiological features and the main diagnostic and therapeutic problems of nephrotic syndrome are discussed.

L'esordio

Manuel è un ragazzo di 16 anni. Rincasando da una serata passata con gli amici al cinema, mentre era seduto a guardare la televisione con i genitori, presenta improvvisamente perdita di coscienza con caduta a terra, preceduta da annebbiamento della vista e anomala percezione dei colori.

I genitori riferiscono rigidità ai quattro arti, perdita di urine e, alla ripresa del sensorio, vomito alimentare. Non clonie. La durata dell'episodio è difficile da quantizzare: «qualcosa più di un minuto». Il ragazzo viene fatto sdraiare sul divano, è pallido e sudato e viene chiamata un'ambulanza per raggiungere il pronto soccorso. Le scale del palazzo sono strette, il ragazzo sembra stare meglio e preferisce camminare piuttosto che sdraiarsi. Ma durante la discesa delle scale nuovo episodio di caduta a terra, questa volta con ipotonia generalizzata. Durante il trasporto viene praticata una fiala di clonazepam (1 mg) per via endovenosa.

Al pronto soccorso viene segnalata «cianosi periferica, PA 95-60 mmHg in paziente iporeattivo e soporoso da probabile fase post-critica». L'ECG è nella norma.

Viene effettuato un prelievo venoso: c'è una leucocitosi (17.840), una policitemia (5,7 milioni); azotemia (29 mg/dl), creatininemia (0,87 mg/dl), glicemia (112 mg/dl) normali; normali i livelli degli enzimi epatici e muscolari. Trasferimento in Clinica pediatrica.

L'esame obiettivo è eloquente. Paziente sonnolento iporeattivo. Cute pallida, estremità fredde e cianotiche, punta del naso fredda. Polsi periferici (radiali,

femorali e tibiali posteriori) iposfigmici. Frequenza cardiaca 120 battiti/min, pressione arteriosa 90-60 mmHg. Edemi al volto e al cuoio capelluto. Imbibizione diffusa con fovea improntabile alla cresta tibiale. Peso corporeo 61,300 kg (+5 kg circa dall'ultimo peso misurato circa tre settimane prima), altezza 173 cm. In sostanza una condizione di shock (ipovolemico) in un paziente con edemi importanti. Lo "stix" per le urine rivela una proteinuria fuori scala.

L'anamnesi mirata mette in evidenza che, da circa dieci giorni, il ragazzo presenta pallore cutaneo, modica astenia, addome globoso e sensazione di dolenzia addominale alla stazione eretta. Nell'ultima settimana la madre riferisce "occhi più gonfi al mattino" in assenza di lacrimazione o iperemia congiuntivale.

L'ecografia addominale mostra due reni aumentati di volume (diametro longitudinale 11 cm, diametro trasverso 5 cm) con netta accentuazione dell'ecogenicità corticale (grado II secondo Hriciak). Versamento ascitico valutabile in circa 300 cc. Liquido apprezzabile nel lume delle anse di tenue.

Gli esami di seconda battuta dimostrano, assieme ad altri dati non contributivi:

- la policitemia (6,8 milioni, Hb18,9);
- un aumento relativo dell'azotemia (36 mg/dl) con creatininemia invariata (0,85 mg/dl);
- una ipoprotidemia (4,7 g/dl) con ipoalbuminemia (1,93 g/dl) e bassi valori di IgG (249 mg/dl);
- una proteinuria costituita prevalentemente da albumina (83%); una microematuria con cilindruria, una natruria bassa (4 mg/kg/24 h) con bassa frazione di escrezione per il sodio (0,09).

La diagnosi

Sindrome nefrosica all'esordio con ipovolemia marcata e ipotensione (shock ipovolemico). Effettua rapida infusione di soluzione salina 0,9% (20 ml/kg/20 min) e albumina umana 1 mg/kg in soluzione al 20%. La risposta emodinamica è soddisfacente: frequenza cardiaca 85 battiti/min, PA 115-70 mmHg, estremità calde, ripresa del sensorio.

Dopo il completamento degli esami ematochimici, il giorno successivo al ricovero inizia terapia steroidea con prednisone alla dose di 60 mg/mq, suddivisa in 3 somministrazioni. Presenta crisi poliurica in ottava giornata (3300 ml), scomparsa della proteinuria in undicesima giornata con peso corporeo alla dimissione di 53 kg (-8,3 kg rispetto all'ingresso).

Diagnosi di dimissione: sindrome nefrosica corticosenibile con stato ipovolemico all'esordio.

L'età dell'esordio e il problema della diagnosi istologica

L'esordio della sindrome nefrosica a 16 anni, come nel nostro caso, comporta particolari problemi di diagnosi differenziale. Pur escludendo le numerose forme secondarie¹, si rende comunque necessario un orientamento clinico tra le possibili cause di sindrome nefrosica idiopatica dovuta a patologia glomerulare primitiva. Il 95% dei bambini con sindrome nefrosica di età compresa tra 1 e 4 anni hanno la probabilità di presentare una forma a lesioni minime. La probabilità decresce al 75% tra i 4 e gli 8 anni². Lo studio epidemiologico dell'International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC)³ dà la seguente distribuzione per età: 12,3% dei bambini sotto i due anni, 60% dei bambini tra 2 e 6 anni, 19,9% tra 6 e 10 anni, 7,8% tra 10 e 15 anni e in nessuno dei soggetti tra 15 e 16 anni (nel nostro caso siamo dunque a un'età limite).

Dal punto di vista clinico il sesso maschile, la mancanza di ipertensione, la normalità dei livelli sierici di creatinina, di C3 e dei reperti urinari e la selettività della proteinuria rappresentavano criteri sufficienti ad escludere l'indicazione all'esecuzione della biopsia renale prima dell'inizio della terapia, secondo quanto emerso dal recente Consensus della British Association for Pediatric Nephrology⁴ (Tabella I) sulla base delle definizioni per la standardizzazione della terminologia, raccomandate dalla stessa

BAPN⁴ e dalla Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie⁵ (Tabella II). È, in aggiunta, da sottolineare l'importanza che riveste, come principale criterio clinico-prognostico, la risposta alla terapia steroidea condotta secondo schemi posologici standardizzati⁶.

L'ipovolemia: rara ma pericolosa

L'ipovolemia marcata, alla base della spiccata accentuazione dell'ipotensione posturale presentata dal nostro paziente, rappresenta una complicanza piuttosto rara della sindrome nefrosica, anche se ben conosciuta - e temuta - dai nefrologi pediatri per la sua potenziale gravità sia come concausa di ulteriori complicanze (Tabella III) che anche come potenziale causa di morte.

Nella sindrome nefrosica il volume plasmatico circolante può essere aumentato, normale o ridotto^{7,8}. Di queste tre condizioni l'ultima è la meno frequente, essendo prevenuta, di norma, dai meccanismi di compenso (vedi oltre) che si esprimono tutti con la ritenzione idrico-salina. Ancora più raro è che l'ipovolemia diventi sintomatica in assenza di fattori favorenti⁹. Tra questi dobbiamo annoverare principalmente le cause iatrogene, e in particolare l'inappropriata somministrazione di diuretici, e l'aspirazione di versamento ascitico, ovvero una utilizzazione (anche questa inappropriata) di ACE inibitori. Fattori scatenanti d'altro genere possono essere dati da perdite di liquidi per diarrea intercorrente o da condizioni di stress (sepsi, interventi chirurgici).

Molto più rara è l'evenienza che la

condizione di ipovolemia si renda sintomatica in condizioni di base⁹, come nel nostro caso. Questo può essere dovuto a un esordio particolarmente brusco e quantitativamente massivo della proteinuria, insufficientemente compensata, ai fini della volemia, dalla messa in atto dei meccanismi fisiopatologici di adattamento (aumento della renina e dell'aldosterone con ritenzione di sodio e acqua)¹⁰. Si deduce da quanto sopra che non ci sarà, di regola, una corrispondenza tra l'entità degli edemi (che sono un segno indiretto di buon compenso idroritentivo), il grado dell'ipovolemia^{11,10} e il grado dell'ipotensione.

Segni e sintomi di ipovolemia in corso di sindrome nefrosica

Il nostro caso è per molti versi paradigmatico, e quindi istruttivo in senso scolastico. Tra i sintomi innanzi tutto vanno menzionati quelli classici dello shock ipovolemico: vertigini, annebbiamento visivo, caduta a terra e perdita di coscienza. Da sottolineare, per la loro peculiarità, i dolori addominali. Il preciso meccanismo fisiopatologico che ne sta alla base è poco conosciuto e si crede che essi possano esprimere una condizione di ischemia relativa del circolo splancnico¹⁰.

Tra i segni ricordiamo la tachicardia e le estremità fredde con elevata differenziale tra temperatura centrale e cutanea periferica. Le urine presentano bassa o assente concentrazione di sodio (basta valutare la frazione di escrezione del sodio su urine fresche) e un aumento dell'urea. In condizioni di oligoanuria tali variazioni escludono inequivocabilmente una condizione di insufficienza renale acuta da causa parenchimale, in

INDICAZIONI ALLA BIOPSIA RENALE SECONDO LA BRITISH ASSOCIATION FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY

Prima di iniziare il trattamento steroideo

A) raccomandata

- Esordio prima dei sei mesi (sindrome nefrosica congenita)
- Macroematuria (in assenza di infezioni del tratto urinario) a ogni età
- Microematuria persistente se associata a ipertensione arteriosa e/o ipocomplementemia (C3) specie se in età adolescenziale e/o sesso femminile

B) da prendere in considerazione

- Esordio tra 6 e 12 mesi
- Ipertensione arteriosa persistente, ematuria microscopica o ipocomplementemia
- Insufficienza renale persistente e non attribuibile a ipovolemia

Dopo il trattamento steroideo

- Corticoresistenza
- Forma a frequenti ricadute (prima di un eventuale ricorso alla ciclosporina)

Tabella I

DEFINIZIONI

British Association for Pediatric Nephrology⁴

Sindrome nefrosica

Edema; albuminemia < 2,5 g/dl, proteinuria > 40 mg/ora/mq o rapporto proteinuria/creatininuria > 200 mg/mmol

Remissione

Proteinuria < 4 mg/ora/mq o stick urine (Albustix) negativo/tracce per tre giorni consecutivi

Ricaduta

Proteinuria > 40 mg/ora/mq o Albustix ++ o più per tre giorni consecutivi, in paziente precedentemente in remissione

Frequenti ricadute

Due o più ricadute entro 6 mesi dalla risposta iniziale o quattro o più ricadute in un periodo qualsiasi della durata di 12 mesi consecutivi

Corticoresistenza

Mancata risposta alla terapia steroidea condotta con prednisolone 60 mg/mq/die per 4 settimane

Corticodipendenza

Due consecutive ricadute durante un trattamento steroideo o entro 14 giorni dalla sua sospensione

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie⁵

Sindrome nefrosica

Stessi criteri

Remissione urinaria

Proteinuria < 4 mg/ora/mq corrispondenti a circa 100 mg/mq/die per almeno tre giorni consecutivi durante trattamento con prednisone

Remissione completa

Normalizzazione dell'albuminemia > 3,5 g/dl (in genere segue di due settimane la remissione urinaria in trattamento steroideo)

Corticoresistenza

Mancata risposta alla terapia steroidea condotta con un regime standard: prednisone 60 mg/mq (non più di 80 mg/die) per 4 settimane, seguito da 4 settimane di trattamento a giorni alterni di prednisone alla dose di 40 mg/mq/48 ore

Frequenti ricadute

Soggetto che risponde all'iniziale trattamento steroideo ma presenta due ricadute entro 6 mesi dalla risposta iniziale o quattro ricadute in un periodo qualsiasi della durata di 12 mesi consecutivi senza rientrare nei criteri della corticoresistenza

Corticodipendenza

Due consecutive ricadute durante la terapia standard delle ricadute o entro 14 giorni dalla sospensione dello steroide (ricadute rapide) o quando almeno due su quattro ricadute sono ricadute rapide in un periodo di 6 mesi

Tabella II

COMPLICANZE GRAVI DELLA SINDROME NEFROSICA

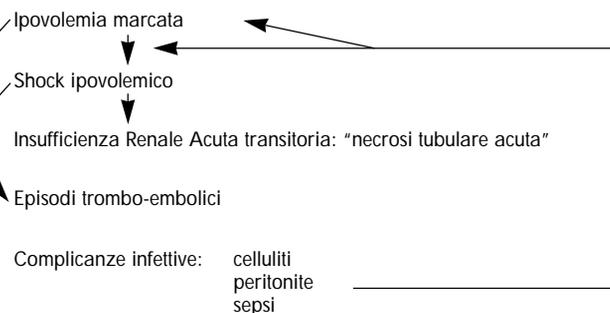


Tabella III

cui la composizione di urina risulta totalmente opposta¹¹. Tra i reperti ematologici da ricordare il progressivo incremento dei livelli di emoglobina ed ematocrito e il prevalente aumento dell'azotemia rispetto alla creatininemia, dovuto a elevato riassorbimento dell'urea filtrata a livello del tubulo prossimale sul gradiente di riassorbimento del sodio in risposta all'ipovolemia¹². I polsi periferici iposfigmici e la riduzione della pressione arteriosa sistemica vanno considerati con attenzione in relazione a quanto appena ricordato sui meccanismi di adattamento fisiopatologico. Costante è comunque la riduzione della pressione venosa centrale. Come già ricordato precedentemente, la gravità della compromissione circolatoria non può essere predetta dall'importanza dell'edema.

La terapia dell'ipovolemia nella sindrome nefrosica

La classica indicazione all'infusione di soluzioni saline in caso di ipovolemia¹³⁻¹⁵ trova la sua unica eccezione negli stati di marcata ipoalbuminemia¹⁶. La bassa pressione oncotica plasmatica impedisce in questi casi un'adeguata e rapida correzione della volemia se non associata a una concomitante somministrazione di albumina o analogo plasma expander (soluzioni colloidali)^{10,17}. Si può quindi ricorrere all'associazione tra soluzione salina 0,9% (20 ml/kg/20 min) e albumina umana (1 g/kg/die)¹⁷ o, in alternativa, alla somministrazione di Emagel (20 ml/kg/20 min).

Il ripristino della volemia deve essere attentamente monitorizzato con controllo dei polsi periferici, della pressione arteriosa, e della differenziale tra temperatura centrale e cutanea periferica. Solo in ambito di terapia intensiva è possibile valutare l'effetto della terapia sul principale parametro emodinamico: l'innalzamento della pressione venosa centrale. I rischi connessi a un eccessivo trattamento infusionale sono rappresentati da ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco ed edema polmonare acuto.

Bibliografia

1. Glassock RJ, Cohen AH, Adler S: Primary Glomerular Diseases. In: Brenner ED (ed), Brenner & Rector's, *The Kidney* (Fifth Edition). Saunders, Cap. 30, 1392, 1996.
2. Nash MA, Edelmann CM Jr, Burnstein J, Barnett HL: Minimal Change Nephrotic Syndrome, Diffuse Mesangial Hypercellularity, and Focal Glomerular Sclerosis. In: Edelmann CM Jr (ed), *Pediatric Kidney Disease*

TREDICESIME GIORNATE PERUGINE DI AGGIORNAMENTO IN PEDIATRIA DI BASE

PERUGIA, 19-20-21 settembre 1997
Centro Congressi Camera di Commercio, via Pellas, 83

VENERDÌ 19 ore 9.00

SESSIONE PEDIATRIA E SOCIETÀ: DAL DIRE AL FARE

- Le esperienze internazionali - *F. Panizon* (Trieste)
- Alla ricerca di valori terapeutici: l'associazione giovanile - *L. Greco* (Napoli)
- L'adozione sociale - *G. Tamburlini* (Trieste)
- Una scuola per tutti - *A. Labonia* (Perugia)
- La città dei bambini: camminare a Porta Pesa - *C. Sereni* (Perugia)

- Editoriale: La qualità delle cure in pediatria ambulatoriale - *G.C. Biasini* (Cesena) - *A. Alberti* (Cesena)
- Reazioni avverse gravi e rare ai vaccini e il rifiuto vaccinale - *G. Bartolozzi* (Firenze)
- Il punto sull'otite media effusiva - *E. Zocconi* (Trieste)
- Novità in pediatria 1997, parte I - *F. Panizon* (Trieste)

SABATO 20 ore 9.00

- I test di sviluppo psicomotorio nell'ambulatorio del pediatra di famiglia - *C. Laicardi* (Roma)
- Intervento preordinato - *F. Ciotti* (Cesena)
- Valutazione neurologica del bambino in ambulatorio attraverso l'osservazione - *G. Cioni* (Pisa)
- I casi di Pasquale - *P. Alcaro* (Soverato - CZ)

- GRUPPI DI LAVORO - Valutazione neuromotoria e cognitiva del bambino - *G. Cioni*;
- Casi clinici - *P. Alcaro*; Insegnare l'allattamento al seno - *S. Quintero*, *R. Davanzo* (Trieste)

- Ospedale e pediatra di famiglia: la dimissione precoce e l'iniziazione all'allattamento al seno - *S. Quintero* (Trieste) - *D. Baronciani* (Lecco)
- Il punto sulla displasia dell'anca - *G. Atti* (Ferrara)

- GRUPPI DI LAVORO - Vaccini - *G. Bartolozzi*; La displasia dell'anca - *G. Atti*;
- Ortopedia - *G. Maranzana*; Otorinolaringoiatria - *E. Zocconi*

DOMENICA 21 ore 9.00

- Novità in pediatria 1997, parte II - *F. Panizon* (Trieste)
- Ecografia e fegato - *G. Maggiore* (Pisa)
- Pillola sulla scoliosi - *G. Maranzana* (Trieste)
- La clinica dell'immunità fragile - *A. Ventura* (Pisa)

SEGRETERIA SCIENTIFICA: F. Panizon, F. Passalacqua, F. Piermarini, A. Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: TRE EMME CONGRESSI- via Risorgimento, 4 - 56126 Pisa
Tel. 050/44154 - 20583; Fax 050/500275
E-MAIL: treemme@sirius.pisa.t

Problemi correnti

- (Second Edition). Little, Brown, Cap. 55, 1267, 1992.
- 3. International Study of Kidney Disease in Childhood: Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13, 159, 1978.
- 4. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians: Consensus Statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 70, 151, 1994.
- 5. Brodehl J: The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 150, 380, 1991.
- 6. International Study of Kidney Disease in Childhood: Nephrotic syndrome in children: Early identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 101, 514, 1982.
- 7. Humphreys MH: Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 45, 266, 1994.
- 8. Perico N, Remuzzi G: Renal handling of sodium in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 13, 413, 1993.
- 9. Neuhaus TJ, Barratt TM: Minimal Change Disease. In: Massry SG, Glassock RJ (eds), Massry & Glassock's, *Textbook of Nephrology* (Third Edition). Williams & Wilkins, Cap. 41 (4), 710, 1995.
- 10. Haycock GB: Complicanze gravi della sindrome nefrosica nell'infanzia. *Nefrologia pediatrica* 4, 221, 1987.
- 11. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL et al: Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Int Med* 89, 47, 1978.
- 12. Rose BD: Tubulo prossimale. In: Rose BD (ed), *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici* (quarta edizione). McGraw-Hill Libri Italia, Cap. 3, 57, 1995.
- 13. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE et al: Crystalloid vs. colloid resuscitation: Is one better? *Surgery* 85, 129, 1979.
- 14. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, Levine HD: Colloid or crystalloid in the resuscitation of haemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery* 89, 434, 1981.
- 15. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD: The use of albumin in clinical practice. *Arch Intern Med* 151, 901, 1991.
- 16. Rackow EC, Falk JL, Fein IA et al: Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patient with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11, 839, 1993.
- 17. Opas LM, Lieberman E: Fluid and Electrolyte Disorders in Infants and Children. In: Massry SG, Glassock RJ (eds), Massry & Glassock's, *Textbook of Nephrology* (Third Edition). Williams & Wilkins, Cap. 27, 530, 1995.

