

MeB – Pagine Elettroniche

Volume I

Novembre 1998

numero 9

IL PUNTO SU

Glomerulonefrite acuta

Giorgio Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria - Università di Firenze

S'intende col nome di glomerulonefrite (GN) una malattia caratterizzata da infiammazione e da proliferazione cellulare all'interno del glomerulo, associata a ematuria (in generale macroematuria). Questa definizione esclude molte importanti glomerulopatie non proliferative o sclerosanti, come la glomerulopatia membranosa, la malattia legata alla membrana basale sottile, la glomerulosclerosi focale segmentale, la nefrosi a lesioni minime, la nefropatia in corso d'infezione da HIV e la nefropatia diabetica. L'ematuria dei pazienti con GN è caratterizzata dalla presenza di emazie dismorfiche e/o di cilindri granulosi nelle urine, reperti che aiutano a differenziare l'ematuria di origine glomerulare dai sanguinamenti extraglomerulari.

I pazienti con GN hanno uno dei seguenti quadri clinici:

- ematuria asintomatica, cioè senza altri sintomi o segni
- glomerulonefrite acuta
- glomerulonefrite rapidamente progressiva
- alcuni tipi di sindrome nefrosica
- glomerulonefrite cronica

MECCANISMI DELL'INFIAMMAZIONE GLOMERULARE

Sia l'immunità umorale che l'immunità cellulare sono responsabili dell'infiammazione del glomerulo renali.

Le lesioni glomerulari, dipendenti dall'immunità umorale (anticorpi) si verificano secondo due meccanismi:

- a) gli anticorpi si legano a un componente strutturale del glomerulo (sindrome di Goodpasture e lupus eritematoso sistemico) o a materiale che non è intrinseco al glomerulo, ma si ritrova in esso per caratteristiche le sue fisico-chimiche
- b) forme circolanti di complessi antigene-anticorpo, che siano sfuggite per le loro dimensioni all'allontanamento da parte delle cellule del reticolo-endotelio si depositano nel glomerulo: sono stati individuati numerosi antigeni esogeni ed endogeni implicati nella formazione di questi complessi antigene-anticorpo.

Le lesioni glomerulari possono dipendere anche dall'attivazione delle cellule dell'immunità, attraverso vari meccanismi:

- a) studi sperimentali nel topo hanno dimostrato che il trasferimento di linfociti sensibilizzati ad animali trattati con dosi

subnephritogene di anticorpi determinano ipercellularità glomerulare, dovuta a proliferazione di cellule del glomerulo e di leucociti giunti in situ.

b) anche nell'uomo le cellule T sono state ritrovate sia nelle glomerulopatie proliferative che nelle non proliferative. Il trattamento con ciclosporina, un inibitore specifico delle funzioni delle cellule T, è efficace in alcune malattie glomerulari, suggerendo che i reperti degli studi sperimentali si possono applicare alle lesioni glomerulari dell'uomo.

Dopo l'inizio della lesione glomerulare, vengono attivate le numerose vie dei mediatori pro infiammatori, prodotti sia dalle cellule che giungono al glomerulo e lo infiltrano, sia dalle cellule che risiedono di norma nel glomerulo renale (IL-6, IL-8, TGF- β (transforming growth factor- β), TNF (tumor necrosis factor)). L'attivazione del complemento, le influenze sui leucociti circolanti, la sintesi delle citochine, la liberazione di enzimi proteolitici, l'attivazione della cascata della coagulazione e la produzione di mediatori lipidici pro infiammatori, sono tutti fattori presenti sia nella GN sperimentale che nelle GN dell'uomo. Quando le cellule che di norma fanno parte del glomerulo vengono attivate, in seguito all'insulto iniziale, esse partecipano sia ai processi distruttivi che ai processi riparativi. In particolare la matrice mesangiale si rimodella in risposta alla lesione iniziale e genera segnali che sono diversi da quelli trasmessi dalla normale matrice glomerulare e possono rendere più facile l'attivazione e la proliferazione sia delle cellule glomerulari, facenti parte del glomerulo, che di quelle che in esso siano accorse.

Ma vi sono altri processi che controllano l'amplificazione, la progressione e la risoluzione della GN. In primo luogo le alterazioni emodinamiche adattive a carico dei glomeruli, rimasti in funzione: queste alterazioni causano iperfiltrazione compensatoria, ipertensione intraglomerulare e anormale stress intravascolare. Le stesse forze fisiche possono aumentare le lesioni glomerulari. Sia le cellule interessate alla flogosi che l'apoptosi, o morte cellulare programmata, sembrano avere un ruolo cruciale nella risoluzione della GN o al contrario nell'evoluzione verso la cicatrice glomerulare.

GLOMERULONEFRITE ACUTA POST-STREPTOCOCCICA

Delle 5 sindromi cliniche, sopra ricordate, quella che interessa maggiormente la pediatria è la seconda, cioè la glomerulonefrite acuta (GNA).

La glomerulonefrite acuta è una sindrome caratterizzata dall'inizio improvviso di:

- ematuria, quasi sempre macroscopica (la GNA è la causa più frequente di macroematuria nel bambino)
- oliguria, fino all'anuria, dovuta alla

- insufficienza renale acuta di vario grado, con caduta della filtrazione glomerulare
- proteinuria, di grado variabile, sempre in quantità inferiore a quella che di norma s'incontra nella sindrome nefrosica
- ritenzione di liquidi con edema; l'edema risulta più dalla ritenzione renale di sodio, in seguito all'improvvisa diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, piuttosto che come conseguenza dell'ipoalbuminemia
- ipertensione arteriosa, tanto più elevata quanto più avanzata è l'età del paziente: oltre i 10-12 anni l'ipertensione, sia pure di lieve grado, è la regola.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Si conoscono molti agenti infettivi, sia batterici, che virali e protozoi, che possono portare a una GNA; ma l'agente infettivo più comune, quello che classicamente è ritenuto responsabile della GNA, è lo streptococco b-emolitico gruppo A (SBEGA): in questi casi non si parla tanto di GNA post-infettiva, quanto di GNA post-streptococcica.

Fra i diversi tipi di streptococco, suddivisi in base alla proteina M, solo alcuni danno GNA: le forme a partenza faringea (faringite acuta streptococcica) sono nella maggior parte dei casi dovute a uno SBEGA tipo 12, a diffusione invernoprivale; invece le forme con localizzazione dello streptococco alla cute sono dovute per lo più al tipo 49 e compaiono nei mesi estivi. Perché alcuni ceppi siano nefritogeni non è stato ancora sufficientemente chiarito. Complessivamente la GNA è più spesso associata a faringite che a piodermite ed è più spesso sporadica che epidemica. Come risulta da quanto abbiamo detto è evidente che ceppi di SBEGA nefritogeni sono diversi da quelli reumatogeni (tipi 3, 5, 6, 14, 18, 19 e 24), per cui rappresenta un evento eccezionale che in uno stesso soggetto, con una faringite streptococcica, si possano verificare insieme una GNA e una malattia reumatica.

Il meccanismo della lesione renale nella GNA post-streptococcica non è stato ancora compreso completamente. Di norma si riscontrano depositi di IgG e di C3 all'interno del glomerulo, suggerendo che sono in gioco complessi immuni. Tuttavia rimane ancora da chiarire se le lesioni infiammatorie che si riscontrano a livello glomerulare siano dovute a complessi immuni circolanti o a complessi formati in situ. Correntemente si pensa che uno o più antigeni streptococcici con affinità per le strutture glomerulari si vada a localizzare nel glomerulo durante la fase precoce dell'infezione streptococcica, seguiti, dopo 10-14 giorni, da una risposta immune dell'ospite, in seguito alla quale l'anticorpo si attacca all'antigene. L'antigene in causa è probabilmente l'endostreptosina,

una proteina che si ritrova nei ceppi nefritogeni, dotata di attività streptochinasi, e una proteina legante la plasmina (un precursore dell'esotossina B pirogenica). Sebbene la concentrazione dei complessi immuni circolanti non sia correlata con la gravità della malattia, essi possono contribuire alla formazione dei numerosi depositi immuni intraglomerulari, dopo che all'inizio in situ si sono formati complessi immuni, che hanno alterato la permeabilità della membrana basale glomerulare. Di recente è stata dimostrata l'importanza di alcune citochine nella genesi della reazione infiammatoria (IL-6, IL-8, TGF- β (transforming growth factor- β), TNF (tumor necrosis factor)).

Alla microscopia ottica la GNA post-streptococcica appare come un diffuso processo proliferativo con un aumentato numero di cellule mesangiali e di cellule endoteliali, spesso accompagnate da infiltrazione dei lumi dei capillari e del mesangio da parte di cellule polimorfonucleate, di monociti e di eosinofili. Nei casi più gravi le cellule epiteliali e i macrofagi di accumulano nello spazio di Bowman per formare semilune, che sono il segno evidente della GN rapidamente progressiva.

All'immunofluorescenza viene messo in evidenza l'aspetto grossolanamente granulare, costituito da depositi di IgG e di C3 nel mesangio e nelle anse capillari. I depositi immuni subendoteliali sono probabilmente responsabili dell'afflusso in situ delle cellule infiammatorie: essi sono rapidamente allontanati e possono non essere visti alle biopsie renali, ottenute tardivamente nel corso della malattia. Alla microscopia elettronica sono facilmente visibili grandi depositi immuni, descritti come "gobbe" (humps), durante le prime due settimane di malattia: esse tendono a diminuire fra la 4^a e l'8^a settimana.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La GNA è rara nei bambini al di sotto dei 2 anni di età: essa colpisce preferenzialmente soggetti fra i 3 e i 10 anni di età, con una leggera prevalenza di maschi. Solo il 5% di tutti i casi ha meno di 2 anni e poco meno del 10% ha più di 10 anni.

Classicamente il bambino che è ammalato di GNA ha sofferto 1-2 settimane prima di un'infezione delle vie aeree superiori, dovuta allo SBEGA. Egli presenta con grande frequenza macroematuria ed edema, soprattutto al volto in zona periorale e periorbitaria, spesso in modo improvviso, al mattino al risveglio. La variabilità della sintomatologia può essere forte. La sofferenza renale può andare da una lieve contrazione della diuresi, fino a una completa anuria nei rari casi più gravi (vedi *Tabella n. 1*).

Frequenza	Manifestazione
Molto frequenti	Ematuria, spesso macroscopica
Edema (in genere periorbitale e periorale)	
Ipertensione arteriosa (soprattutto in età adolescenziale)	
Oliguria, eccezionalmente anuria	
Frequenti	Sovraccarico cardiocircolatorio, fino all'insufficienza cardiaca
Pallore	
Poco frequenti	Encefalopatia ipertensiva: confusione mentale, cefalea, ambliopia transitoria, sonnolenza, convulsioni
Scarsa febbre	
Nausea	
Dolori addominali	
Rari	Insufficienza renale acuta, anuria

La fase acuta della malattia si risolve rapidamente: l'ematuria macroscopica, gli edemi, l'oliguria e l'ipertensione si attenuano e scompaiono entro 7-10 giorni; la creatinina, quando aumentata, ritorna ai valori normali entro 4 settimane. La velocità di scomparsa delle alterazioni a carico delle urine è più variabile: l'ematuria, di tipo microscopico, non è più presente in generale dopo 6 mesi, ma una lieve proteinuria persiste in un certo numero di pazienti per 3 o più anni. Per qualche mese l'ematuria può riapparire, come microscopica, in coincidenza d'infezioni delle vie aeree superiori, anche a eziologia virale.

DIAGNOSI

Il quadro clinico, pur polimorfo, è nella maggior parte dei casi sufficientemente caratterizzato per indirizzare verso un giustificato sospetto diagnostico.

Per averne conferma, gli esami di laboratorio più utili sono:

- 1) l'esame delle urine per la ricerca della proteinuria, dell'ematuria e, elemento molto importante, dei cilindri eritrocitari, che vanno ricercati nelle urine emesse da non più di mezz'ora
- 2) attività complementare C3, che risulta diminuita nel 90% dei casi. I valori tornano al normale entro 6-8 settimane
- 3) la determinazione della creatininemia, ed eventualmente dell'azoto ureico
- 4) la ricerca e l'identificazione dello SBEGA nel faringe o eventualmente nelle lesioni dermatologiche

In casi particolari può essere utile anche:

- a) la determinazione della natremia, spesso abbassata per l'emodiluizione, e della potassiemia, aumentata in qualche caso
- c) la ricerca degli anticorpi diretti verso i prodotti dello SBEGA: titolo antistreptolisino O (da ricontrollare dopo 10-14 giorni), antistreptochinasi, antiialuronidasi, anti-desossiribonucleasi B e altri. Il reperto di un aumento di uno o più titoli può essere utile come conferma, ma non è diagnostico nemmeno nella GNA post-streptococcica (circa un terzo degli streptococchi tipo 12 non producono streptolisina O e quindi non si accompagnano ad aumento del titolo antistreptolisino).

La determinazione seriata dei componenti del complemento si è dimostrata utile nella diagnosi precisa di questa malattia. L'attività emolitica complementare totale e la concentrazione di C3 sono diminuite precocemente nel decorso della GNA e nella maggior parte dei casi tornano al normale in 6-8 settimane. Il reperto di una concentrazione persistentemente bassa di C3, oltre le 8 settimane dall'inizio, deve far sorgere al pediatra il sospetto di una nefrite in corso di un lupus eritematoso o di una GN membrano-proliferativa, due condizioni che si accompagnano a un abbassamento prolungato dell'attività del C3 (vedi *Tabella n.2*). In questi casi la biopsia renale trova spesso una precisa indicazione.

In fase acuta i reni risultano ingranditi all'indagine ECO.

Malattie sistemiche	Malattie renali
Systemic Lupus Erythematosus	GNA post-streptococcica
Endocardite batterica subacuta	GN membrano-proliferativa
Nefrite da shunt	
Crioglobulinemia	

La **diagnosi differenziale** iniziale va posta con:

- GNA, dovuta ad agenti infettivi diversi dallo SBEGA
- riacutizzazione di una GN cronica
- la porpora di Schoenlein-Henoch

- la malattia di Berger (nefropatia da IgA)
- l'ipercalcemia
- la GN familiare
- l'infezione delle vie urinarie basse con macroematuria

- la sindrome emolitico-uremica
- la somministrazione di aspirina in un soggetto con difetto piastrinico
- il tumore di Wilms
- un trauma renale diretto o indiretto

PROGNOSI

L'attacco iniziale giunge a risoluzione clinica completa entro 6-12 mesi.

La prognosi a distanza, in soggetti con età inferiore ai 15 anni, è quindi costantemente favorevole. L'evoluzione in cronicità, così frequente nell'adulto, è nel bambino eccezionale. Le recidive sono eccezionali.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Nella GNA è indicato il ricovero ospedaliero, per i primi giorni di malattia, soprattutto nel soggetto di oltre 10 anni, che più portato a presentare crisi ipertensive, che possono essere responsabili di encefalopatia (ambliopia improvvisa e transitoria, crisi convulsiva generalizzata) o di insufficienza cardiaca di tipo congestizio, spesso combinate fra loro. Il ricovero è consigliabile nei primi giorni di malattia anche per un inquadramento preciso della macroematuria e per un controllo continuo della diuresi e della pressione arteriosa. Nei primi giorni è utile anche un bilancio idrico, per evitare sovraccarichi. Per almeno 5-7 giorni il riposo è reso necessario dalla possibilità d'insorgenza di un brusco rialzo pressorio, con le sue conseguenze sul sistema nervoso centrale. Il tipo di alimentazione verrà rapportato alla presenza e all'intensità dell'insufficienza renale.

Al contrario di quanto avviene per la malattia reumatica, un trattamento precoce dell'infezione streptococcica del faringe con penicillina G non è sufficiente per impedire lo sviluppo della GNA.

Nei primi giorni di malattia è tuttavia utile un trattamento con penicillina G ritardo (benzatina 1.200.000 U) in un'unica somministrazione per allontanare gli streptococchi dall'organismo. Non esiste alcuna indicazione per il proseguimento del trattamento con penicillina al di là della fase acuta, per anni, come viene fatto nella malattia reumatica.

Sono utili, in casi particolari, trattamenti sintomatici rivolti verso l'ipertensione (inibizione dell'enzima convertente, di cui il capostipite è il **Captopril = Capoten, compresse 25 e 50 mg**) o la oligo-anuria (diuretici dell'ansa, come la **Furosemide, Lasix, compresse 25 mg e fiale 20, 250 e 500 mg**).

Bibliografia

- Bartolozzi G - Glomerulonefrite post-streptococcica - Riv Ital Pediatr 10, 478-89, 1984
- Bartolozzi G - Glomerulonefrite acuta, in G Bartolozzi, M Guglielmi, Pediatria, Masson, Milano, 1998, pag 789-90
- Cleper R, Davidovitz M, Halevi R, Eisenstein B - Renal function reserve after acute streptococcal glomerulonephritis - Pediatr Nephrol 11, 473-6, 1997
- Gusmano R, Nefropatie glomerulari, in Malattie renali del bambino - Wichting Ed, Milano, 1991, pag 97-156
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR - Glomerulonephritis - N Engl J Med 339, 888-99, 1998
- Mezzano S, Burgos ME, Olevarría F, Caorsi I - Immunohistochemical localization of IL-8 and TGF- β in streptococcal glomerulonephritis - J Am Soc Nephrol 8, 234-41, 1997
- Nordby JA - Neurological presentation of streptococcal glomerulonephritis - Clin Pediatr Phila 36, 105-8, 1997
- Pan CG - Glomerulonephritis in children - Curr Opin Pediatr 9, 154-9, 1997
- Simckness AM, Spitzer A - Poststreptococcal acute glomerulonephritis - Pediatr Rev 16, 278-9, 1995
- Soto HM, Parra G, Rodriguez-Iturbe B - Circulating levels of cytokines in poststreptococcal glomerulonephritis - Clin Nephrol 47, 6-12, 1997
- Tejani A, Ingulli E - Poststreptococcal glomerulonephritis: current clinical and pathologic concepts - Nephron 55, 1-5, 1990
- Zoric D, Kelmendi M, Shehu B et al - Acute poststreptococcal glomerulonephritis in children - Adv Exp Med Biol 418, 125-7, 1997