

Insufficienza renale in età pediatrica

Chiara Messina

Insufficienza renale

Riduzione della capacità dei reni di espletare le specifiche funzioni (escretoria ed endocrina)

ACUTA

- Ore
- Giorni
- Può essere reversibile

CRONICA

- Mesi
- Anni
- Irreversibile

Acute Kidney Injury: definition

“Acute decline in kidney function secondary to an **injury** that causes *functional* or *structural* changes in the kidneys”

Diagnostic criteria:

An abrupt (within 48 hours) reduction in kidney function currently defined as:

- an absolute increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dL (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$);
- a percentage increase in serum creatinine of more than or equal to 50% (1.5-fold from baseline);
- a reduction in urine output (< 0.5 ml/kg/h for more than six hours).

Acute Kidney Injury: classification

(Acute Kidney Injury Network staging)

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase to ≥ 150 -200% from baseline	< 0.5 ml/kg/h for more than 6 hours
2	Increase to > 200 -300% from baseline	< 0.5 ml/kg/h for more than 12 hours
3	Increase to > 300 % from baseline	< 0.3 ml/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours

Chronic kidney disease: criteri di definizione NKF/KDOQI

Un paziente ha CKD se risponde a uno dei seguenti criteri:

- 1 Danno renale ≥ 3 mesi, definito come anomalia strutturale o funzionale del rene, con o senza riduzione del GFR, caratterizzato da 1 o più delle seguenti anomalie;
 - anomalie ematologiche o urinarie
 - anomalie nelle immagini
 - anomalie alla biopsia
 - 2 GFR < 60 ml/min/1.73 m² per ≥ 3 mesi, con o senza altri segni di danno renale riportati sopra
-

Chronic kidney disease: criteri di definizione NKF/KDOQI

stadio	GFR (ml/min/1.73)	Descrizione
1	≥ 90	danno renale con GFR normale o aumentato
2	60-89	danno renale con riduzione media del GFR
3	30-59	Moderata riduzione del GFR
4	15-29	Severa riduzione del GFR
5	< 15 (dialisi)	Insufficienza renale

Valori normali di creatininemia in età pediatrica

	Pcreat (umol/L)	Pcreat (mg/dL)
1 – 2 giorni (a termine)	63 – 69	0.7 – 0.8
7 – 30 giorni	22 – 38	0.2 – 0.4
< 2 anni	35 – 40	0.4 – 0.5
2 – 8 anni	40 – 60	0.5 – 0.7
9 – 18 anni	50 - 80	0.6 – 0.9

Valori normali di GFR misurato attraverso la Cl della creatinina

	GFR mL/min/1.73 mq
Neonato	26 ± 2
1 - 2 settimane	54 ± 8
6 - 12 mesi	77 ± 14
1 – 3 anni	96 ± 22
Adulto	118 ± 18

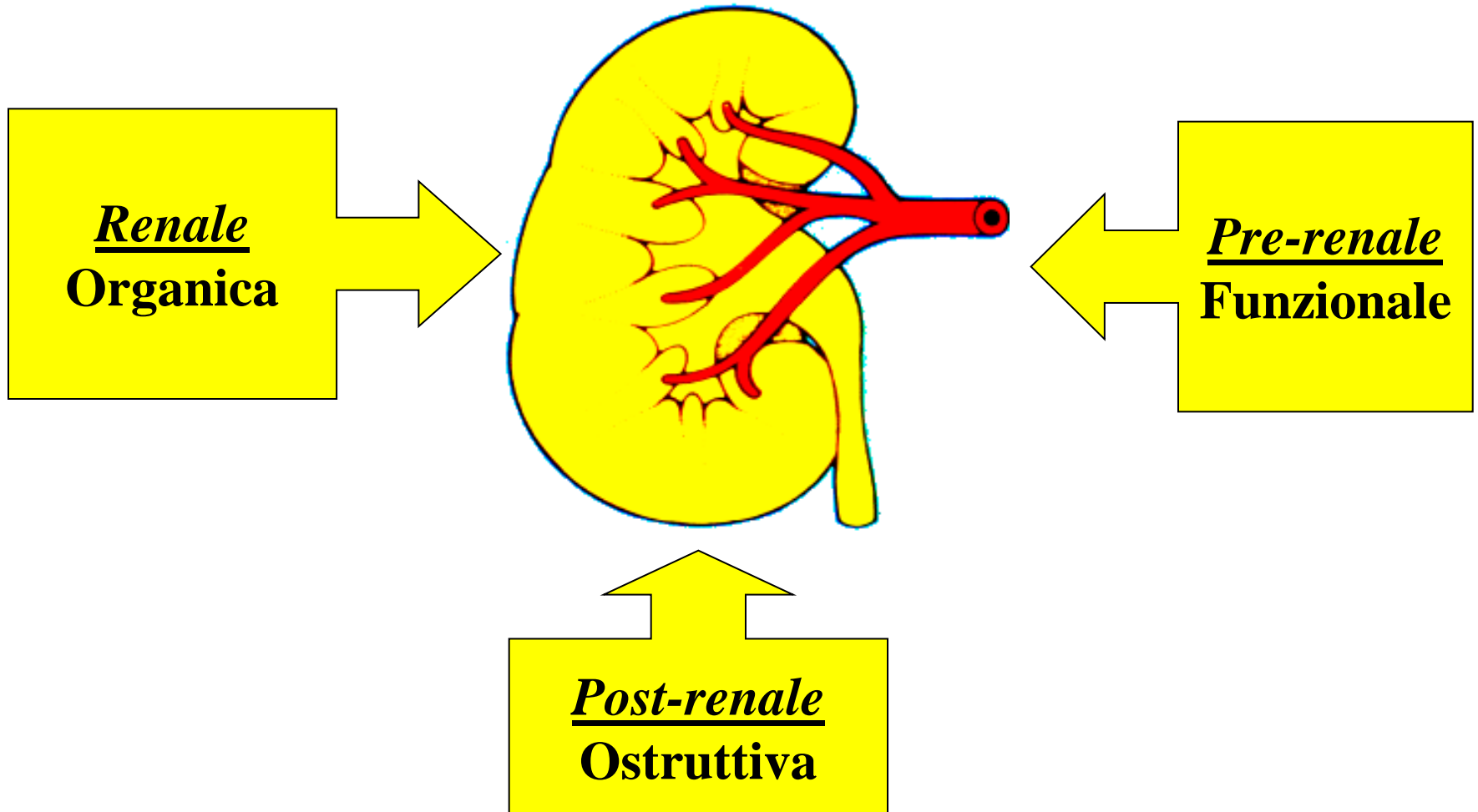
Calcolo della clearance della creatinina:

FORMULA DI SCHWARTZ

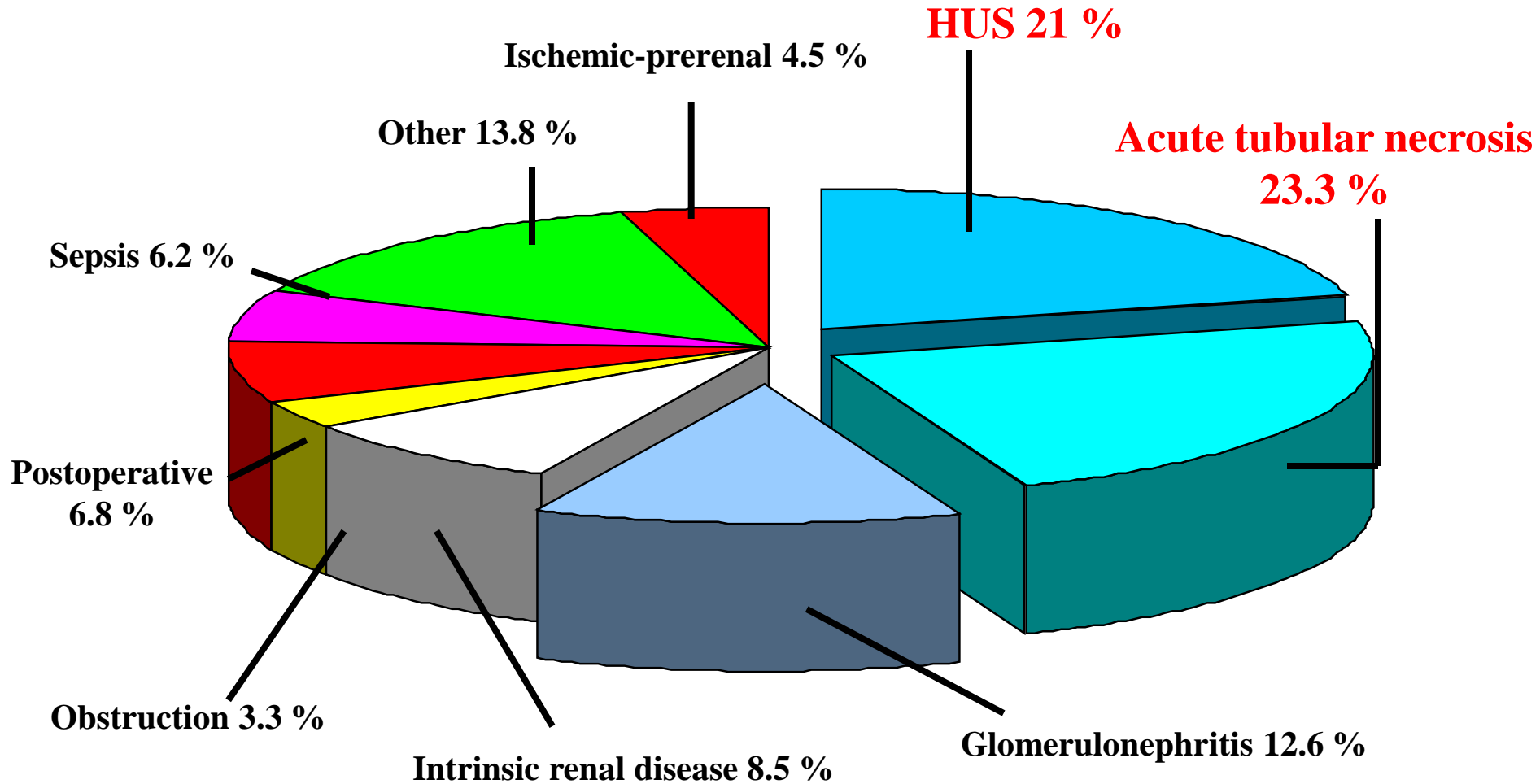
$$\text{Cl. Creat. (mL/min/1.73 mq)} = (\text{K} \times \text{cm}) / \text{Pcreat}$$

Età	K (se creat in umol/L)	K (se creat in mg/dL)
LBW o <2.5 kg	29	0.33
0 – 18 mesi	40	0.45
F 2 – 16 anni	49	0.55
M 2 – 13 anni	49	0.55
M 13 – 16 anni	62	0.70

Insufficienza renale acuta



AKI: eziologia



NEONATO

<i>Iperperfusion renale</i>	58 %
<i>Trombosi venosa renale</i>	19 %
<i>Uropatie</i>	16 %
<i>Sindrome emolitico-uremica</i>	5 %
<i>Altre</i>	2 %

1 MESE - 1 ANNO

<i>Iperperfusion renale</i>	57 %
<i>Sindrome emolitico-uremica</i>	35 %
<i>Tubulopatie tossiche</i>	4 %
<i>Trombosi venosa renale</i>	2 %
<i>Ostruzione delle vie urinarie</i>	1 %
<i>Altre</i>	1 %

1 ANNO - 4 ANNI

<i>Sindrome emolitico-uremica</i>	39 %
<i>Iperperfusion renale</i>	31 %
<i>Tubulopatie tossiche</i>	10 %
<i>GNA</i>	8 %
<i>Ostruzione vie urinarie</i>	8 %
<i>Altro</i>	4 %

> 4 ANNI

<i>GNA</i>	36 %
<i>Sindrome emolitico-uremica</i>	18 %
<i>Iperperfusion</i>	18 %
<i>Tubulopatie</i>	15 %

Sindrome uremico emolitica: classificazione

Due forme:

☒ **tipica** o classica o *diarrhoeal-associated* (D+ HUS)

☒ **atipica** o *non-diarrhoeal* (aHUS; D- HUS)

Sindrome uremico emolitica tipica

- ◆ Rappresenta il 90% delle forme in età pediatrica.
- ◆ Secondaria a infezione batterica:
 - ◆ Ceppi enteroemorragici di *E. Coli* (O157:H7, O111:H8, O103:H2, O123, O26)
 - ◆ *Shigella dysenteriae*
 - ◆ *Streptococcus pneumoniae* (neuroaminidasi produttore)
- ◆ Secondaria ad infezioni virali (HIV).
- ◆ Prognosi generalmente favorevole (55-70% IRA all'esordio; 70-95% completo recupero della funzione renale).

Sindrome uremico emolitica tipica: fisiopatologia

- ◆ **Food items:** alfa-alfa sprouts, unpasteurized apple juice/cider or goats' milk, undercooked deer meat/ground beef or sausages, leaf lettuce, cold cooked sliced meat, radish sprouts.
- ◆ **Environmental sources:** fecal-contaminated lakes, nonchlorinated municipal water supply, petting farm animals, unhygienic person-to-person contact.

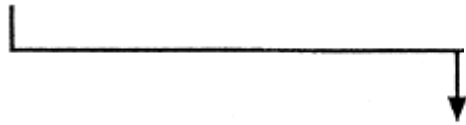
Sindrome uremico emolitica tipica: fisiopatologia

- ◆ E. Coli O157:H7 → patogenicità legata alla presenza di **batteriofagi** che codificano per 2 tossine (Stx): Stx1 (SLT1 o **VT1**) e Stx2 (SLT2, **VT2**) assorbite a livello enterico si legano alle cellule bersaglio grazie ad uno specifico recettore di superficie (**Gb3** – Globotriaosilceramide), la cui presenza/assenza giustifica la differente suscettibilità all'infezione da parte dei diversi organi/tessuti (Gb3 si localizza su endotelio microvasale, endotelio glomerulare/mesangiale, cellule epiteliali tubulari renali).
- ◆ Dopo l'endocitosi mediata da Gb3, le tossine inattivano l'RNA ribosomiale 28, bloccando la sintesi proteica ed inducendo le cellule alla necrosi.
- ◆ Inoltre inducono l'espressione di geni pro-infiammatori + molecole di adesione e possono attivare direttamente le PLTs.

Sindrome uremico emolitica tipica: fisiopatologia

TRIGGERS OF VASCULAR INJURY

Viruses (HIV)
Bacterial Shiga toxins/endotoxins
Antibodies and immune complexes
Drugs

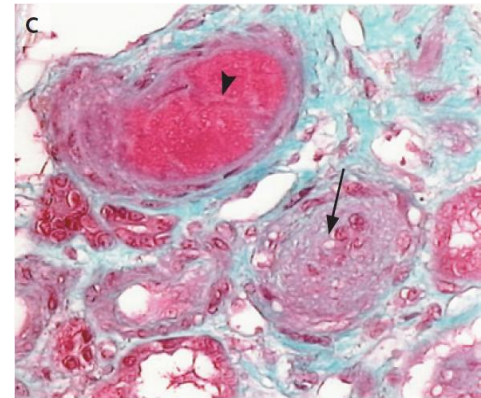
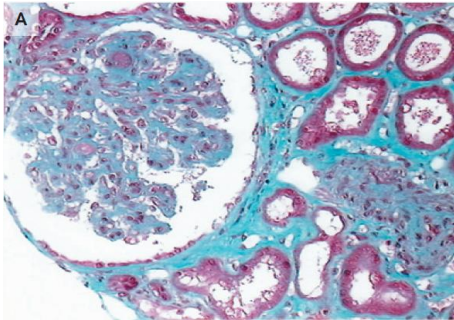


Loss of endothelial thromboresistance
Leukocyte adhesion to damaged endothelium
Complement consumption
Enhanced vascular shear stress
Abnormal vWF fragmentation



THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

Sindrome uremico emolitica: lesioni istologiche



Sindrome uremico emolitica: diagnosi differenziale

Nausea, vomito, dolore addominale, febbre, incremento
indici di flogosi...

Gastroenterite acuta

Colite

Addome acuto

Invaginazione

Malattia infiammatoria cronica intestinale

Sindrome uremico emolitica: diagnosi differenziale

Anemia, piastrinopenia...

LES

Trombosi venosa bilaterale

Anemia emolitica immunomediata e non

Anemia, piastrinopenia, insufficienza renale...

CID

Porpora trombocitopenica trombotica (TTP) →
condivide con la HUS molti aspetti (fisiopatologia, rilievi
clinici e laboratoristici)...

Porpora trombotica trombocitopenica

Descritta per la prima volta nel 1925

Disordine della regolazione del Fattore di von Willebrand (vWF), sintetizzato dalle cellule endoteliali e secreto sotto forma di multimeri a basso PM o immagazzinato in granuli (corpi di Weibel-Palade)

In caso di danno alcuni multimeri ad alto PM (UL-vWF) vengono secreti, altri rimangono adesi all'endotelio favorendo il legame di piastrine e altri componenti ematici

Mancato clivaggio UL-vWF da parte delle metalloproteasi **ADAMTS13**, che risultano carenti (per genetica o autoimmunità)

Porpora trombotica trombocitopenica

Depositi di trombi piastrinici a livello microvasale (spt cervello, cuore, reni).

Esordio improvviso con **febbre, trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica ± danno renale e /o neurologico** (estrema variabilità clinica).

Proteinuria ed ematuria: comuni; IPA e IRA con necessità di dialisi: rare. **Coinvolgimento neurologico più frequente e grave rispetto alla HUS.**

Elevata mortalità (>90%) se non trattata.

Sindrome uremico emolitica atipica

- ◆ Rappresenta il 10% delle forme in età pediatrica.
- ◆ Anemia, trombocitopenia e insufficienza renale non associati a infezione da *E.Coli*, non preceduti da diarrea.
- ◆ Alterata regolazione della **via alternativa del complemento**
 - ◆ Difetto quantitativo di CFH, CFI e MCP.
 - ◆ Difetto qualitativo: perdita di funzione dei fattori che *down*-regolano la cascata del complemento (CFH, CFI, MCP); mutazioni che aumentano l'attività di fattori che *up*-regolano la cascata del complemento (C3, CFB).

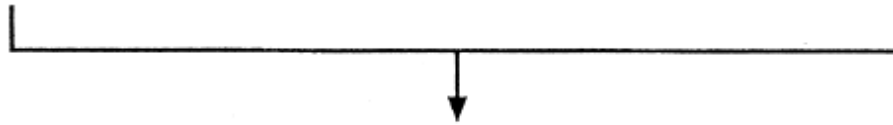
Sindrome uremico emolitica atipica: fisiopatologia

TRIGGERS OF VASCULAR INJURY

Viruses (HIV)
Bacterial Shiga toxins/endotoxins
Antibodies and immune complexes
Drugs

CONGENITAL PREDISPOSING CONDITIONS

Decreased C3 levels
Decreased factor H bioavailability/activity
Abnormal vWF cleaving protease activity
vWF gene mutations (?)



Loss of endothelial thromboresistance
Leukocyte adhesion to damaged endothelium
Complement consumption
Enhanced vascular shear stress
Abnormal vWF fragmentation



THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

	<i>SUE tipica</i>	<i>SUE atipica</i>
Sintomi gastrointestinali	sì	no
E.Coli	si	no
Alterazioni genetiche	?	sì
Biopsia renale	Danno glomerulare	Danno arteriole
Insufficienza renale progressiva	+/-	+++
Ricorrenza	+/-	++
Prognosi	migliore	peggiore
Complicanze neurologiche	+	+++

Sindrome uremico emolitica: fattori prognostici negativi

- ✓ Età all'esordio (< età = prognosi peggiore)
- ✓ Grado e durata leucocitosi (GB >20.000/mmc, neutrofilia)
- ✓ Piastrinopenia resistente o ricorrente
- ✓ Severità sintomi gastrointestinali (prolasso rettale!)
- ✓ Coinvolgimento SNC
- ✓ SUE atipica (25% mortalità in fase acuta, 50% danni neurologici irreversibili o IRT)...

Sindrome uremico emolitica: fattori prognostici negativi

- ✓ Anuria > 8 gg o oliguria > 15 gg
- ✓ Iperensione arteriosa
- ✓ Necessità di dialisi
- ✓ Durata prodromi e intervallo sintomi – inizio dialisi
- ✓ Biopsia renale → significativo danno arteriolare + necrosi corticale

Chronic Kidney Disease

	% ITALIA *	% USA**
<i>Nefro-uropatie malformative</i>	47.1	35.1
<i>Ipodisplasia renale senza malformazioni urinarie</i>	13.9	23.4
<i>Glomerulonefriti croniche</i>	4.0	6.4
<i>Necrosi corticale</i>	4.1	2.6
<i>Sindrome emolitico uremica</i>	3.6	2.3
<i>Rene policistico</i>	3.5	4.2
<i>Nefronoftisi</i>	3.4	1.0
<i>Nefrite interstiziale idiopatica</i>	2.0	1.6
<i>Cistinosi</i>	1.8	1.5
<i>Glomerulosclerosi focale</i>	1.7	6.0
<i>Sindrome di Alport</i>	1.5	1.0
<i>Sindrome nefrosica congenita</i>	1.1	0.6
<i>Tumore di Wilms</i>	0.3	0.3
<i>Altre cause</i>	1.9	11.9
<i>Cause non note</i>	4.9	1.6

Chronic Kidney Disease

Molti danni renali insorti nell'infanzia evolvono verso l'uremia terminale solo in età adulta:

- Nefropatie glomerulari apparentemente benigne a breve termine, ma uremizzanti dopo 20-30 anni (*IgA nephropathy*).
- Nefropatie interstiziali conseguenti a RVU guariti spontaneamente o chirurgicamente, ma con cicatrici parenchimali ed iperfiltrazione dei glomeruli residui.

CKD: terapia sostitutiva

- Correggere l'iperidratazione
- Correggere le alterazioni elettrolitiche
- Correggere l'acidosi
- Attuare adeguata nutrizione (per prevenire eccessivi rialzi dell'urea).

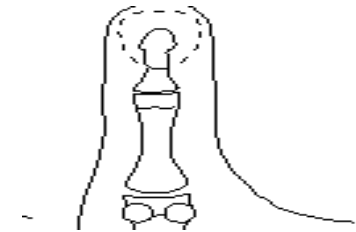
CKD: complicanze

- Ritardo della crescita
- Osteodistrofia uremica
- Anemia
- Cardiopatia/vasculopatia

Alterazione della crescita nell'IRC



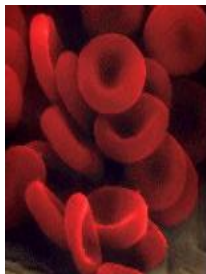
Malnutrizione



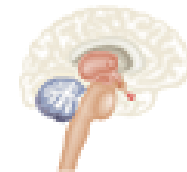
**Osteodistrofia
renale**



Scarsa crescita



Anemia



**Alterato asse
GH-IGF1**

**Acidosi
Perdita di sodio**