

Recidiva di Sindrome Nefrosica da lesioni minime in gravidanza

Articoli originali

Fulvia Zanchelli, Elisabetta Isola, Lara Ciccirella, Romina Graziani, Mattia Monti, Davide Martelli, Elena Tampieri, Andrea Buscaroli

AUSL della Romagna - U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna, Italia



Fulvia Zanchelli

Corrispondenza a:

Fulvia Zanchelli
AUSL della Romagna - U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Santa Maria delle Croci,
48123 Ravenna, Italia
Tel 0544285694 – 3474832884
Fax 0544285162
E-mail fulvia.zanchelli@auslromagna.it

ABSTRACT

La comparsa di sindrome nefrosica durante la gravidanza è considerata un evento eccezionale, la cui incidenza si pone intorno a valori di 0.012 -0.025% di tutte le gravidanze, è ancora più rara quando la causa è rappresentata dalla glomerulonefrite a lesioni minime. In questo articolo descriveremo il caso di una paziente con diagnosi istologica di glomerulonefrite a lesioni minime, con una storia di frequenti recidive. In remissione completa dal 2013 dopo trattamento con ciclosporina sospesa nel maggio 2017, inizia gravidanza mantenutasi regolare fino alla 23esima settimana, con comparsa di recidiva di sindrome nefrosica. Trattata con steroidi in bolo prima e per os successivamente, la sindrome nefrosica è andata rapidamente in remissione e la paziente ha partorito un feto vivo e vitale con parto indotto alla 37 settimana.

I pochi dati presenti in letteratura confermano che la recidiva di glomerulonefrite a lesioni minime in gravidanza va trattata rapidamente con steroidi, i quali producono una rapida remissione e possono salvaguardare sia la gravida che il feto da danni anche gravi.

PAROLE CHIAVE: Glomerulonefrite a lesioni minime, gravidanza, sindrome nefrosica, steroide.

MINIMAL CHANGE RELAPSE DURING PREGNANCY

ABSTRACT

The appearance of nephrotic syndrome during pregnancy is considered an exceptional event, whose incidence is around 0.012-0.025% of all pregnancies, and it is even more rare when the cause is represented by minimal lesions glomerulonephritis. In this article we will describe the case of a patient with a histological diagnosis of glomerulonephritis with minimal lesions, tending to frequent relapses. She was in complete remission since 2013 after treatment with cyclosporine. suspended in May 2017. After few weeks she become pregnant, and the pregnancy was regular until the 23rd week. when a recurrence of nephrotic syndrome appears. She was treated with steroids bolus followed by oral steroid, and afterwards gave birth to a live fetus with spontaneous delivery at 37 weeks

The few data in the literature confirm that recurrence of glomerulonephritis due to minimal lesions in pregnancy should be treated rapidly with steroids, that can induce rapid remission and protect both the pregnant than the fetus from even serious damage.

Keywords: Minimal change nephropathy, pregnancy, nephrotic syndrome, steroid.

INTRODUZIONE

La glomerulonefrite a lesioni minime è definita dalla normalità dei glomeruli all'esame in microscopia ottica, e dalla presenza all'esame ultrastrutturale glomerulare della fusione dei pedicelli dei podociti. La glomerulonefrite a lesioni minime si caratterizza per la presenza di proteinuria e per la sensibilità all'uso di steroidi. Per quanto concerne la patogenesi, sono in corso molti studi: essa pare dipendere, nell'animale da esperimento, dalla proliferazione di CD80, proliferazione che è stata riscontrata anche in alcuni pazienti, così come in alcuni di essi sono stati isolati anticorpi anti CD80.

L'eziopatogenesi della glomerulonefrite a lesioni minime, negli ultimi studi presenti in letteratura, parrebbe quindi essere dovuta ad un danno dei pedicelli mediato dall'espressione di CD 80 per azione di virus o batteri (1), mentre molto meno chiaro appare in questa glomerulonefrite il ruolo delle T cells, forse da porre in relazione all'interleukina 13 (2).

L'anomalia primitiva è da ricondursi da una perdita della permeabilità della membrana basale glomerulare all'albumina e ad altre proteine comprese tra 4 e 4.5 nm per perdita della carica elettrica negativa della GMB e/o per perdita della selettività dello sligt diaphragm. Qualsiasi sia la patogenesi esatta, essa rientra nell'ambito delle podocitopatie.

Pur essendo la glomerulonefrite più comune nei bambini (90% dei casi di sindrome nefrosica) si presenta con un'incidenza di circa il 20% anche negli adulti, presentandosi per lo più con sindrome nefrosica franca. La storia naturale presenta un susseguirsi di fasi di remissioni cliniche e di ricadute, in genere con ottimale risposta alla terapia steroidea.

Una recidiva di sindrome nefrosica è un evento raro, come ancor più rara è l'esordio de novo di una glomerulonefrite a lesioni minime in gravidanza, che va posto in diagnosi differenziale con la preeclampsia, prima causa di sindrome nefrosica in gravidanza, per poter instaurare rapidamente un trattamento farmacologico adeguato.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Descriviamo il caso di una paziente affetta da glomerulonefrite a lesioni minime esordita nel 1996, all'età di due anni, e trattata con due cicli terapia steroidea fino al 1999. Alla terza recidiva, sempre nel 1999, è stata trattata con un solo breve ciclo di Ciclofosfamide per tre mesi in associazione a steroide. Il decorso clinico è stato caratterizzato da numerose recidive di sindrome nefrosica e nel 2005 la paziente, all'epoca undicenne, veniva sottoposta a biopsia renale ecoguidata con diagnosi istologica di glomerulonefrite a lesioni minime. La paziente è stata trattata dal 2006 al 2008 con ciclosporina ottenendo remissione clinica fino al 2013. Dal 2013 la ciclosporina è stata sospesa.

Nel 2015, per nuova e severa ricomparsa di sindrome nefrosica riprendeva, dopo tre boli di Metilprednisolone 750 mg, terapia con ciclosporina 100 + 100 mg die, con remissione completa nel mese successivo (proteinuria da 5.7 g/l a 0 g/l). La ciclosporina veniva continuata fino al maggio 2017, e interrotta per remissione completa della patologia e su richiesta della paziente di iniziare una gravidanza.

La paziente comunicava in agosto 2017 di essere in gravidanza alla 7 settimana + 6 giorni. La paziente si presentava in pieno benessere, in fase di remissione completa, al peso di 58 Kg, remissione che si manteneva fino alla 23esima settimana di gestazione. Veniva ricoverata presso la nostra UO per recidiva di sindrome nefrosica in gravidanza. L'esordio era stato caratterizzato da aumento ponderale rapido, complessivamente 10 Kg dall'inizio della gravidanza, edemi, proteinuria 3.37 g die, protidemia totale 3.7 g/l, esami per gestosi negativi e PA nel range della

norma in assenza di terapia antipertensiva.

La paziente è stata trattata con Solumedrol 500 mg ev per tre giorni, seguito da Solumedrol 80 mg per i successivi tre giorni e dimessa con Deltacortene 37.5 mg/die, dopo ottenimento di calo ponderale di circa 8 Kg e riduzione della proteinuria a 0.82 g/24 ore nel giro di una settimana.

I controlli successivi hanno confermato la remissione completa della sindrome nefrosica ed il dosaggio dello steroide è stato ridotto a prednisone 25 mg die fino al termine della gravidanza. Nei numerosi controlli ecografici gli esami per gestosi e la pressione arteriosa si sono sempre mantenuti nei limiti di norma così come la crescita fetale che si è mantenuta intorno al 16°/18° percentile fino al termine della gravidanza. La paziente è stata sottoposta alla 37esima settimana a induzione del parto con nascita di feto di sesso maschile, vivo e vitale.

I parametri del bambino alla nascita erano peso 2580 grammi, lunghezza 46 cm, circonferenza cranica 46 cm. L'indice di Apgar era pari a 10 sia a 1' che a 5'.

La paziente ha iniziato tapering dello steroide circa un mese dopo il parto, per tardiva comunicazione dell'evento.

DISCUSSIONE

La presenza di sindrome nefrosica durante la gravidanza viene definita come evento eccezionale. Un unico lavoro in letteratura ne determina l'incidenza allo 0.012-0.025% di tutte le gravidanze. L'incidenza di recidiva di glomerulonefrite a lesioni minime e certamente ancora minore e difficilmente quantificabile, e la prima causa di microalbuminuria in gravidanza, che aumenta fisiologicamente da 150 mg/die a 300 mg/die, va ricercata nello sviluppo di gestosi, che rappresenta la prima causa di sindrome nefrosica in gravidanza (3).

La presenza di proteinuria isolata in gravidanza è correlata ad una buona prognosi materno fetale, ma complicanze possono insorgere se sono presenti ipertensione e/o insufficienza renale. La presenza di ipertensione preesistente la gravidanza e può aggiungere un rischio addizionale di complicazioni (4).

Una casistica del 1969 (5) comprendente 99 casi di sindrome nefrosica in gravidanza, con documentazione bioptica in 13/99 casi, ha identificato la presenza di minimal change in 4 casi (uno dubbio), a cui corrispondevano sei gravidanze, tutte con nascita di bambini vivi, tre nati con parto spontaneo e tre con parto indotto, tutti espletati tra la 37esima e la 40esima settimana di gravidanza. Di queste gravidanze, quelle a termine con parto spontaneo avevano ricevuto un ciclo completo di terapia steroidea prima della gravidanza, mentre le pazienti i cui parti erano stati indotti erano state trattate con terapia steroidea durante la gravidanza.

Pare che una lunga durata di remissione prima della gravidanza possa ridurre in il rischio di recidiva (6). Uno studio clinico recente in letteratura ha osservato l'evoluzione di recidive di sindrome nefrosica secondaria a glomerulonefrite a lesioni minime steroide-sensibile in 4 donne durante 5 gravidanze (7). Di queste quattro donne due erano in remissione da sindrome nefrosica rispettivamente da 5 e 6 anni, e non hanno presentato recidive in gravidanza.

Delle altre due donne, una era in remissione da otto mesi, ha presentato tre recidive durante la gravidanza ed è stata trattata con prednisone e ciclosporina, l'ultima delle quali alla trentesima settimana con sovrapposizione di preeclampsia, crescita fetale asimmetrica e basso peso alla nascita.

L'ultima delle quattro donne è stata osservata in occasione di due gravidanze.

La prima gravidanza, iniziata dopo remissione di nove mesi da sindrome nefrosica, è stata

caratterizzata dalla presenza di due recidive, mentre sono state osservate 3 recidive nella seconda gravidanza, iniziata dopo remissione di un anno dalla glomerulonefrite.

Tutte le pazienti sono state trattate, e tutti i bambini sono nati vivi e in buone condizioni cliniche.

L'uso del prednisolone e del prednisone è reso ragionevolmente sicuro dalla loro importante inattivazione placentare (8) che rende conto della molto bassa esposizione fetale ai farmaci. Gli steroidi inoltre non hanno effetti teratogeni nell'uomo, e a dosi terapeutiche non provocano intossicazione fetale. Queste due osservazioni rendono certamente vantaggioso, in caso di necessità, l'uso di prednisone e prednisolone, e anche se il loro impiego non è del tutto privo di rischi la somministrazione deve essere tempestiva.

Infatti, serie conseguenze sia materne che fetali potrebbero verificarsi in caso di ritardo nella somministrazione di steroidi se l'ipoalbuminemia e la proteinuria severa non vengono prontamente corrette in un breve lasso di tempo.

Nella bellissima e recente revisione di letteratura di (9) l'analisi multivariata ha identificato nella presenza di proteinuria pregravidica e prenatale e nell'ipertensione i fattori associati ad eventi avversi materni, Nella casistica esaminata l'analisi tramite regressione logistica ha dimostrato che la presenza di proteinuria prenatale ≥ 3.5 g/24 ore rappresenta un fattore di rischio indipendente, mentre la proteinuria non rappresenta statisticamente un fattore di rischio fetale. Tuttavia, con la riduzione delle proteine plasmatiche il sovraccarico idrico può accompagnarsi ad aumento dell'ipertensione e di uno stato protrombotico, causando trombosi, edema polmonare, e distacco di placenta. Un calo rapido delle proteine plasmatiche può ridurre il flusso utero placentare provocando ipoperfusione placentare e i bassi livelli di proteine plasmatiche materne possono provocare ritardo di crescita del feto (10).

Ancora più raro e con maggiori rischi maternofetali per il possibile ritardo diagnostico è l'esordio in gravidanza di una glomerulonefrite a lesioni minime nell'adulto, che va posta in diagnosi differenziale con preeclampsia e proteinuria gravidica (11).

Se la storia pregressa della nostra paziente, infatti, ha permesso una diagnosi ed un trattamento molto tempestivi, è certamente molto più difficile diagnosticare una *minimal change* insorta *de novo* in una donna gravida. Il carattere clinico più importante che la distingue dalla preeclampsia è l'assenza di ipertensione, che tuttavia può comparire successivamente alla proteinuria nel 20% dei casi di preeclampsia. In queste pazienti, in cui la biopsia renale non presenta una controindicazione assoluta ma presenta un rischio molto elevato di complicanze. la valutazione della selettività della proteinuria è un buon indice di risposta allo steroide (11).

CONCLUSIONI

Il caso descritto è da considerarsi raro. La recidiva di glomerulonefrite a lesioni minime in corso di gravidanza richiede un immediato riconoscimento e la diagnosi differenziale va posta con forme di preeclampsia e proteinuria gravidica. Un tempestivo trattamento è efficace per evitare possibili complicanze materne e fetali.

L'uso del metilprednisolone e del prednisone in gravidanza non presenta rischi fetali rilevanti, e la terapia steroidea può indurre la rapida remissione della sindrome. In caso vi siano dubbi sulla natura della proteinuria, la selettività, ovvero proteinuria essenzialmente costituita da albumina e transferrina rappresenta un elemento importante che orienta sulla risposta alla terapia steroidea.

BIBLIOGRAFIA

1. Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, et al. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol.* 2011 Jul;31(4):320-5.
2. Park SJ, Saleem MA, Nam JA, et al. Effects of interleukin-13 and montelukast on the expression of zonula occludens-1 in human podocytes. *Yonsei Med J.* 2015 Mar;56(2):426-32.
3. Pandya BK, Gibson SP, Robertson IG. Nephrotic syndrome in early pregnancy – is renal biopsy always necessary? *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Apr;17(4):672-4.
4. Côté AM, Sauvé N. The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. *Obstet Med.* 2011 Dec;4(4):133-9.
5. J. W. W. Studd and J. D. Blainey Pregnancy and the Nephrotic Syndrome *Br Med J.* 1969 Feb 1; 1(5639): 276–280.
6. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron.* 1984;36:101–105.
7. Motoyama O, Iitaka K. Pregnancy in 4 women with childhood-onset steroid-sensitive nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* 2014 May;3(1):63-67.
8. Guillonnet M, Jacqz-Aigrain E. Maternal corticotherapy. Pharmacology and effect on the fetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(2):160-7.
9. Yuehong Li, Wei Wang, Yujuan Wang and Qi Chen Fetal Risks and Maternal Renal Complications in Pregnancy with Preexisting Chronic Glomerulonephritis *Med Sci Monit.* 2018; 24: 1008–1016.
10. Picco GB, Conjin A, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: Need for a common language. *J Nephrol.* 2011;24:282–99.
11. Sato H, Asami Y, Shiro R, et al. Steroid Pulse Therapy for De Novo Minimal Change Disease During Pregnancy. *Am J Case Rep.* 2017 Apr 18;18:418-421.