



Allegato 1

Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: **GLOMERULOPATIE PRIMITIVE (PEDIATRICHE) - RJG020**

Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi: www.malattierare.toscana.it

1. Definizione

Le glomerulopatie primitive pediatriche rappresentano un gruppo di malattie rare caratterizzate da disfunzione congenita o acquisita del glomerulo renale il cui esordio si colloca in età pediatrica. Nel primo caso, il difetto funzionale è causato da mutazioni a carico di geni codificanti per proteine espresse a livello della barriera di filtrazione glomerulare (costituita da endotelio glomerulare, membrana basale glomerulare, podociti), la cui perdita di integrità comporta lo sviluppo di quadri clinici di gravità variabile ma generalmente dominati dalla presenza di proteinuria. Attualmente, oltre 40 geni sono stati descritti come causa di glomerulopatie. La diversa espressione tissutale delle proteine espresse da questi geni può comportare lo sviluppo di manifestazioni extra-renali che, in alcuni casi, possono delineare veri e propri quadri sindromici (es. sindrome di Alport, sindrome Nail-patella). Sono malattie prevalentemente monogeniche, con pattern di trasmissione variabile di tipo autosomico dominante, autosomico recessivo o x-linked. Le manifestazioni cliniche generalmente compaiono in età pediatrica, talvolta in epoca neonatale, anche se sono descritti casi ad insorgenza più tardiva, specialmente per le forme a trasmissione autosomico dominante. La prognosi a lungo termine è variabile per quanto riguarda la conservazione della funzione renale, con quadri noti per il carattere progressivo e l'evoluzione verso la malattia renale cronica e terminale già in età pediatrica e forme più lentamente evolutive. Caratteristica comune è la mancata risposta alla terapia steroidea e immunosoppressiva.

Le glomerulopatie pediatriche acquisite rappresentano un gruppo di disordini nei quali il meccanismo patogenetico del danno glomerulare è di tipo non ereditario, prevalentemente immuno-mediato. L'età di esordio è estremamente variabile, così come la presentazione clinica, che risulta comunque caratterizzata dalla presenza di elementi riconducibili al danno in sede glomerulare, quali proteinuria ed ematuria glomerulare. Possono essere presenti manifestazioni cliniche extra-renali (es. cutanee, articolari, addominali), che possono orientare il sospetto diagnostico verso quadri clinici specifici. Anche in questo caso la prognosi a lungo termine è variabile per quanto riguarda la conservazione della funzione renale, con quadri noti per il carattere progressivo e l'evoluzione verso la malattia renale cronica e terminale e forme considerate benigne in tal senso.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Il sospetto clinico di glomerulopatia insorge generalmente a seguito della comparsa di segni e sintomi clinici riferibili all'interessamento glomerulare, quali ematuria macroscopica, edemi periorbitali e declivi improntabili, contrazione della diuresi, incremento ponderale, ipertensione arteriosa. Come precedentemente accennato, l'età di esordio del quadro clinico è estremamente variabile, in relazione anche all'etiologia specifica e alla gravità del danno in sede glomerulare. Nei casi ad esordio prenatale, che sono generalmente di tipo ereditario, l'ecografia fetale può evidenziare ritardo di crescita intra-uterina, aumento delle dimensioni della placenta, risultanti non raramente in parto prematuro e basso peso alla nascita per l'età gestazionale. I livelli di alfa-fetoproteina nel liquido amniotico sono spesso elevati.



In alcuni casi, il percorso diagnostico può essere avviato a seguito del riscontro di anomalie laboratoristiche evidenziate tramite esami ematici e, soprattutto, urinari condotti per altri motivi. In particolare, il sospetto di glomerulopatia emerge dal riscontro di:

- Edemi periorbitali e/o declivi, generalmente improntabili (segno della fovea positivo), fino a stati anasarcati eventualmente complicati (edema polmonare, insufficienza respiratoria);
- Contrazione della diuresi, fino a oligo-anuria;
- Incremento ponderale senza altra causa apparente;
- Macroematuria;
- Ritardo di crescita intra-uterina;
- Ipertensione arteriosa;
- Proteinuria di grado variabile (nefrosica, sub-nefrosica), prevalentemente di tipo glomerulare, fino a quadri di sindrome nefrosica conclamata;
- Microematuria glomerulare persistente;
- Presenza di cilindri nel sedimento urinario (ialini, eritrocitari);
- Alterazione degli indici di funzionalità renale.

Il contestuale riscontro di elementi clinici riferibili al coinvolgimento extra-renale, in particolare, ipoacusia clinicamente evidente senza altra causa apparente, anomalie oculari, anomalie scheletriche (es. assenza della rotula o ipoplasia di altri segmenti scheletrici), manifestazioni cutanee, manifestazioni articolari. Possono inoltre essere presenti ritardo di crescita, ritardo psico-motorio e disabilità intellettiva. La presenza di familiarità per malattie glomerulari o per segni e sintomi extra-renali possono supportare il sospetto clinico di glomerulopatia ereditaria.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

Al fine di confermare il sospetto diagnostico di glomerulopatia e di caratterizzarla, è generalmente necessario eseguire i seguenti accertamenti, da adattare in base al sospetto diagnostico specifico:

Esami di laboratorio:

- Esami ematochimici: potassio, sodio, cloro, magnesio, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, 25OH-vitamina D, paratormone, creatinina, azotemia, emogasanalisi venosa, uricemia, coagulazione (PT, aPTT, INR, fibrinogeno), emocromo con formula, proteine totali, protidogramma, albuminemia, IgG, IgA e IgM, C3, C4, ANA, ENA, anti-dsDNA, ANCA, TAS, anti-DNAse B, sierologia e PCR per HBV, HCV, HIV, parvovirus B19, EBV, CMV.
- Esami urine: esame urine standard, elettroforesi proteine urinarie, rapporto proteinuria/creatininuria, proteinuria 24 ore.
- Altri esami: alfa-fetoproteina nel liquido amniotico.

Esami strumentali e consulenze specialistiche:

- Ecografia addome completo
- Test audiometrico e consulenza audiologica
- Consulenza oculistica
- Rx scheletro
- Rx per età ossea
- ECG
- Consulenza cardiologica
- Eventuali altre consulenze specialistiche disponibili all'interno dell'ospedale, secondo le esigenze specifiche del singolo paziente

L'esecuzione di tali accertamenti, eventualmente confermati a distanza di tempo (in base al sospetto diagnostico le tempistiche possono variare da pochi giorni fino ad un massimo di 6-12 mesi), consente di stabilire la diagnosi clinica di glomerulopatia e di formulare il sospetto di una patologia specifica. In casi selezionati sulla base del sospetto clinico



complessivo, la diagnosi definitiva richiede l'esecuzione di agobiopsia renale ecoguidata. L'esame prevede il prelievo di campioni da indirizzare a microscopia ottica, immunofluorescenza e microscopia elettronica. L'interpretazione dei risultati richiede personale esperto nella lettura dell'esame, al fine della quale è di fondamentale importanza l'integrazione con i dati clinico-laboratoristici.

Nel sospetto di glomerulopatia ereditaria, la conferma e la definizione etiologica necessitano dell'esecuzione di indagini molecolari finalizzate a identificare il gene o i geni coinvolti. A tale scopo, è ormai dimostrato il vantaggio delle metodiche di next-generation sequencing (target resequencing, whole-exome sequencing) che, analizzando contemporaneamente un elevato numero di geni nella stessa corsa di sequenziamento, consentono un'ottimizzazione dei tempi e dei costi, mantenendo un'elevata informatività diagnostica. Tale tipologia di esame consente infatti l'identificazione di mutazioni nei geni malattia noti e in altri geni potenzialmente associati al fenotipo clinico. Le indagini molecolari possono essere completate con l'esecuzione di analisi Array-CGH (o analoghi) per l'individuazione di riarrangiamenti cromosomici complessi coinvolgenti i geni malattia. In ogni caso, l'analisi della segregazione delle varianti nei genitori è di fondamentale importanza per la definizione della patogenicità dei risultati ottenuti. La complessità della metodica e, in particolare, dell'interpretazione dei suoi risultati richiedono il coinvolgimento di un centro esperto.

ELEMENTI CLINICI

Come già riportato, gli elementi clinici che determinano l'insorgenza del sospetto di glomerulopatia ereditaria sono rappresentati da edemi periorbitali e/o declivi, generalmente improntabili, fino a stati anasarcatichi, contrazione della diuresi, incremento ponderale senza altra causa apparente, macroematuria, ipertensione arteriosa. Nei casi ad esordio fetale, può essere presente ritardo di crescita intra-uterina. Il contestuale riscontro di elementi clinici riferibili al coinvolgimento extra-renale, in particolare, ipoacusia clinicamente evidente senza altra causa apparente, anomalie oculari, anomalie scheletriche (es. assenza della rotula o ipoplasia di altri segmenti scheletrici), manifestazioni cutanee, manifestazioni articolari può confermare il sospetto diagnostico e indirizzarlo verso quadri specifici. Possono inoltre essere presenti ritardo di crescita, ritardo psico-motorio e disabilità intellettiva. La presenza di familiarità per malattie glomerulari o per segni e sintomi extra-renali possono supportare il sospetto clinico di glomerulopatia ereditaria. Tuttavia, tali dati risultano aspecifici e devono essere considerati come elementi di sospetto che, in caso di persistenza o di mancata individuazione di altre potenziali cause, devono indurre a eseguire approfondimenti laboratoristici e strumentali.

DATI LABORATORISTICI

Gli esami di laboratorio precedentemente elencati, consentono di confermare il sospetto clinico di glomerulopatia. In particolare, rappresentano criteri diagnostici i seguenti reperti, se confermati in almeno due determinazioni a distanza di tempo e dopo correzione di eventuali fattori confondenti:

- Proteinuria di grado variabile (nefrosica, sub-nefrosica), prevalentemente di tipo glomerulare, fino a quadri di sindrome nefrosica conclamata;
- Microematuria glomerulare persistente;
- Presenza di cilindri nel sedimento urinario (ialini, eritrocitari);
- Alterazione degli indici di funzionalità renale (incremento di creatinina e urea, acidosi metabolica, iperkaliemia).

La presenza dei suddetti reperti consente, nella maggior parte dei casi, in combinazione con gli elementi clinici e strumentali, di formulare l'ipotesi di glomerulopatia e, in alcuni casi, di una forma specifica. Tuttavia, la conferma definitiva e, soprattutto, l'identificazione dell'etiologia specifica possono richiedere l'esecuzione di indagini genetiche e/o della biopsia renale.

ELEMENTI STRUMENTALI

I pazienti affetti da glomerulopatia presentano spesso quadri ecografici aspecifici, caratterizzati da iperecogenicità parenchimale renale diffusa, talvolta associata a lieve aumento delle dimensioni renali. L'esame ha la duplice finalità di escludere eventuali forme secondarie di nefropatia (es. malformazioni congenite del rene e delle vie urinarie) e di valutare morfologia, dimensioni e caratteristiche dei reni con la finalità di valutare il grado di cronicità del quadro e il margine per l'esecuzione della biopsia renale, soprattutto in caso di alterazione degli indici di funzionalità renale.



Il rilevamento di ipoacusia neurosensoriale bilaterale senza causa evidente può indurre a sospettare alcune forme di glomerulopatia ereditaria di tipo sindromica e deve a sua volta essere ricercata nei pazienti in cui la diagnosi viene formulata a seguito della valutazione clinico-laboratoristica. Il riscontro di valori elevati di pressione arteriosa può richiedere l'esecuzione del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nelle 24 ore.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La conferma del sospetto di glomerulopatia ereditaria e la sua definizione etiologica richiedono l'esecuzione di indagini genetiche dedicate. L'impiego di metodiche di sequenziamento next-generation sequencing (sequenziamento massivo parallelo), analizzando più geni nella stessa corsa di sequenziamento, consente di individuare la presenza di mutazioni patogenetiche in geni noti associati alle specifiche patologie in esame. In particolare, l'analisi esomica (whole-exome sequencing) consente l'identificazione di varianti nucleotidiche in altri geni potenzialmente associati al fenotipo o influenti su particolari manifestazioni cliniche. Le indagini molecolari possono essere completate con l'esecuzione di analisi CGH-array (o similari) per l'individuazione di riarrangiamenti cromosomici complessi coinvolgenti i geni malattia. In ogni caso, l'analisi della segregazione delle varianti nei genitori è di fondamentale importanza per la definizione della patogenicità dei risultati ottenuti. La complessità della metodica e, in particolare, dell'interpretazione dei suoi risultati richiedono il coinvolgimento di un centro esperto nell'esecuzione e nella lettura dell'esame.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Alcune glomerulopatie progrediscono verso la malattia renale cronica, con compromissione di grado variabile della funzione renale, fino all'eventuale insufficienza renale terminale. La malattia renale cronica è soggetta a certificazione dedicata, esclusa dal programma per le malattie rare.

Analogamente, i pazienti affetti da glomerulopatia possono sviluppare ipertensione arteriosa, ipoacusia neurosensoriale, coinvolgimento oculare.

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

La terapia delle glomerulopatie è variabile in relazione al quadro clinico specifico e finalizzata a controllare le alterazioni laboratoristiche e le manifestazioni cliniche (in particolare, edemi, proteinuria) e a prevenire o rallentare la progressione della malattia renale cronica. La terapia medica deve essere accompagnata dal rispetto di norme comportamentali (dieta, attività fisica...) utili al raggiungimento degli obiettivi terapeutici (controllo delle alterazioni biochimiche, miglioramento della sintomatologia, prevenzione delle complicanze).

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Prednisone	Schema terapeutico in base al sospetto clinico (es. sindrome nefrosica idiopatica: 60 mg/m ² /die per os per 6 settimane, seguite da 6 settimane a 40 mg/m ² a giorni alterni)	Sindrome nefrosica idiopatica, presenza di lesioni biotiche passibili di trattamento steroide	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali e mancata risposta clinica
Metilprednisolone	500 mg/m ² ev per 3 giorni	Sindrome nefrosica idiopatica non responsiva alla terapia steroidea per os, mancata compliance alla terapia steroidea per os, presenza di lesioni	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali e mancata risposta clinica



		biottiche o manifestazioni extra-renali passibili di trattamento ev	
Albumina 20%	0.5-1 g/kg ev	Edema refrattario alla terapia medica in pazienti con sindrome nefrosica	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali
Furosemide	0.5-1 mg/kg/ dose ev o per os, in base alla clinica	Edemi periorbitali o declivi, incremento ponderale, contrazione della diuresi	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali
Altri diuretici (es. idroclorotiazide, metolazone...)	In base al principio attivo scelto	Edemi periorbitali o declivi, incremento ponderale, contrazione della diuresi	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali
Dieta iposodica		Edemi periorbitali o declivi, incremento ponderale, contrazione della diuresi	Miglioramento clinico
Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. ramipril, irbesartan)	In base al principio attivo scelto, a dosaggio incrementale fino al massimo tollerato	Proteinuria >500 mg/24 ore (o rapporto proteinuria/creatinuria >0.5)	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali
Antipertensivi (es. amlodipina, clonidina, doxazosina...)	In base al principio attivo scelto	Ipertensione arteriosa	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali
Immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, rituximab...)	In base al principio attivo scelto	Resistenza alla terapia steroidea, steroid-sparing	Da valutare in base al quadro clinico, incluso sviluppo di effetti collaterali

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE (eventuali, limitatamente alle terapie mediche)

Tutte le suddette terapie devono essere adattate al quadro clinico-laboratoristico-strumentale del paziente, in relazione anche alla diagnosi specifica di glomerulopatia. In considerazione della necessità di aderenza alla terapia medica, le scelte terapeutiche devono essere adattate alle preferenze del paziente.

INTERVENTI CHIRURGICI

Le glomerulopatie non richiedono nella maggior parte dei casi interventi chirurgici specifici.

L'indicazione a eventuali interventi chirurgici deve essere posta congiuntamente dallo specialista nefrologo che ha in cura il paziente e dal consulente specialista.

5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative



La transizione pediatrico/adulto rappresenta un momento particolarmente delicato dell'assistenza ai pazienti affetti da glomerulopatie. Le criticità riscontrabili sono molteplici e devono essere affrontate con il paziente nel momento in cui si rende necessario il passaggio, valutandone l'opportunità e le modalità. La rarità e la complessità clinica delle condizioni facenti parte del gruppo delle glomerulopatie impone in ogni caso la necessità di proseguire l'assistenza all'interno di un centro con comprovata esperienza nella gestione di queste condizioni. La creazione della rete europea per le malattie renali rare e complesse (European Reference Network ERKNet) ha, tra gli obiettivi, l'individuazione di centri rispondenti a standard comuni di qualità ed esperienza e la definizione di strategie condivise per la gestione clinica anche dei pazienti affetti da glomerulopatie. In tale contesto, possono essere sviluppati modelli assistenziali di transizione pediatrico/adulto condivise e di diversa tipologia, tra cui ad esempio la creazione di ambulatori dedicati congiunti, per l'organizzazione e la gestione dei quali è di fondamentale importanza la condivisione con la rete regionale per le malattie rare, in particolare nefrologiche. Il coordinamento regionale svolge inoltre un ruolo decisivo nella creazione di percorsi assistenziali dedicati a pazienti adulti con sospetto clinico di glomerulopatia ereditaria che afferiscono a strutture periferiche e/o senza un ruolo riconosciuto nella diagnostica, certificazione ed erogazione di prestazioni sanitarie e terapeutiche, incluse le indagini genetiche.

5.2 Ulteriori aspetti assistenziali: percorso genere specifico (medicina di genere), supporto psicologico, cure palliative, etc.

Le glomerulopatie sono patologie croniche e necessitano di controlli frequenti, dell'adesione alla terapia medica e del rispetto delle indicazioni comportamentali fornite. Questo comporta spesso un carico assistenziale notevole per il paziente e per la famiglia, nel contesto del quale il supporto psicologico e la valutazione sociologica da parte di operatori esperti può e deve essere fornita ai pazienti e ai familiari coinvolti. L'erogazione di questi servizi può essere supportata dalle strutture territoriali, in base alle esigenze del paziente e della famiglia.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

I pazienti affetti da glomerulopatie necessitano di controlli clinici, laboratoristici e strumentali regolari e frequenti.

Esame/procedura	Indicazioni
Esami di laboratorio (vedi sopra)	Controllo periodico (in base all'andamento clinico ma almeno due volte all'anno)
Ecografia addome inferiore	Controllo periodico (almeno una volta all'anno)
Test audiometrico	Controllo periodico o in caso di sviluppo di sordità clinicamente rilevabile
Rx età ossea	Ritardo di crescita evidenziato dalle curve di crescita
Biopsia renale ecoguidata	Rivalutazione del grado di cronicità delle lesioni istologiche, modificazioni del quadro clinico laboratoristico

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE (eventuali, limitatamente al follow up clinico)

La frequenza dei controlli viene stabilita in base all'andamento clinico.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

PREMESSA/INTRODUZIONE



In considerazione della complessità del quadro clinico, i pazienti affetti da glomerulopatie possono necessitare di valutazioni specialistiche finalizzate a prevenire, individuare precocemente e correggere eventuali complicanze extra-renali.

Visita specialistica	Indicazioni
Consulenza cardiologica	Controllo periodico (almeno una volta all'anno) o in caso di sviluppo di sintomatologia
Consulenza auxo-endocrinologica	Ritardo di crescita, valutazione effetti a lungo termine della terapia steroidea
Consulenza audiologica	Controllo periodico o in caso di sviluppo di sordità clinicamente rilevabile
Consulenza oculistica	Controllo periodico o in caso di sviluppo di disturbi visivi
Consulenza reumatologica	Sviluppo di manifestazioni articolari o riferibili a quadri sistemici di tipo auto-immune
Valutazione dietetica	Valutazione del profilo nutrizionale
Valutazione psicologica	Valutazione psicologica

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Età di esordio del quadro clinico, età gestazionale e peso alla nascita, familiarità (anche per manifestazioni extra-renali), manifestazioni cliniche, segni/sintomi extra-renali.
Dati legati al singolo controllo clinico
Età, parametri auxologici (peso, altezza e relativi percentili), manifestazioni cliniche, pressione arteriosa (percentili), terapia in atto, effetti collaterali, esami di laboratorio.

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

- Sviluppo di malattia renale cronica (eGFR<90 ml/min/m² di superficie corporea secondo Schwartz o proteinuria) e stadio
- Ritardo di crescita
- Rachitismo/osteomalacia
- Sviluppo di ipertensione arteriosa
- Complicanze extra-renali

7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

La SODC Nefrologia e Dialisi pediatrica dell'AOU Meyer è membro della European Reference Network (ERN) per le malattie renali rare o complesse ERKNet fin dalla sua istituzione nel 2016. Partecipa inoltre, in tale contesto, alle attività di coordinamento dei gruppi di studio (tra cui quello per le glomerulopatie) per la redazione di linee guida aggiornate, la revisione della classificazione delle malattie renali, la redazione dei registri di patologia e l'organizzazione della rete di assistenza specialistica multi-disciplinare europea. La struttura è responsabile del Centro di Coordinamento regionale delle Malattie rare renali e urogenitali nell'ambito della Rete delle Malattie rare della Regione Toscana (DGR 121/2021).



All'interno della AOU Meyer inoltre è presente una struttura (Servizio malattie rare pediatriche) dedicata al supporto delle attività erogate dall'Azienda nel contesto delle malattie rare e per il coordinamento con il sistema sanitario regionale e con le istituzioni europee.



8. Algoritmo

GLOMERULOPATIE PRIMITIVE PEDIATRICHE - RJG020

ALGORITMO DIAGNOSTICO



CERTIFICAZIONE E RILASCIO PIANO TERAPEUTICO



SOC Nefrologia e Dialisi
AOU Meyer



FOLLOW-UP E ASPETTI ASSISTENZIALI

RETE NEFRO-UROLOGICA PEDIATRICA



Continuità assistenziale e confronto fra pediatri di libera scelta, UO Pediatria e Centro di riferimento regionale (SOC Nefrologia e Dialisi AOU Meyer)