



VITTORIA
25/2/2017

Il bambino con urine rosse

**GIOVANNI CONTI
AOU G MARTINO- MESSINA
UO NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA
PEDIATRICA CON DIALISI**

Il colore delle urine

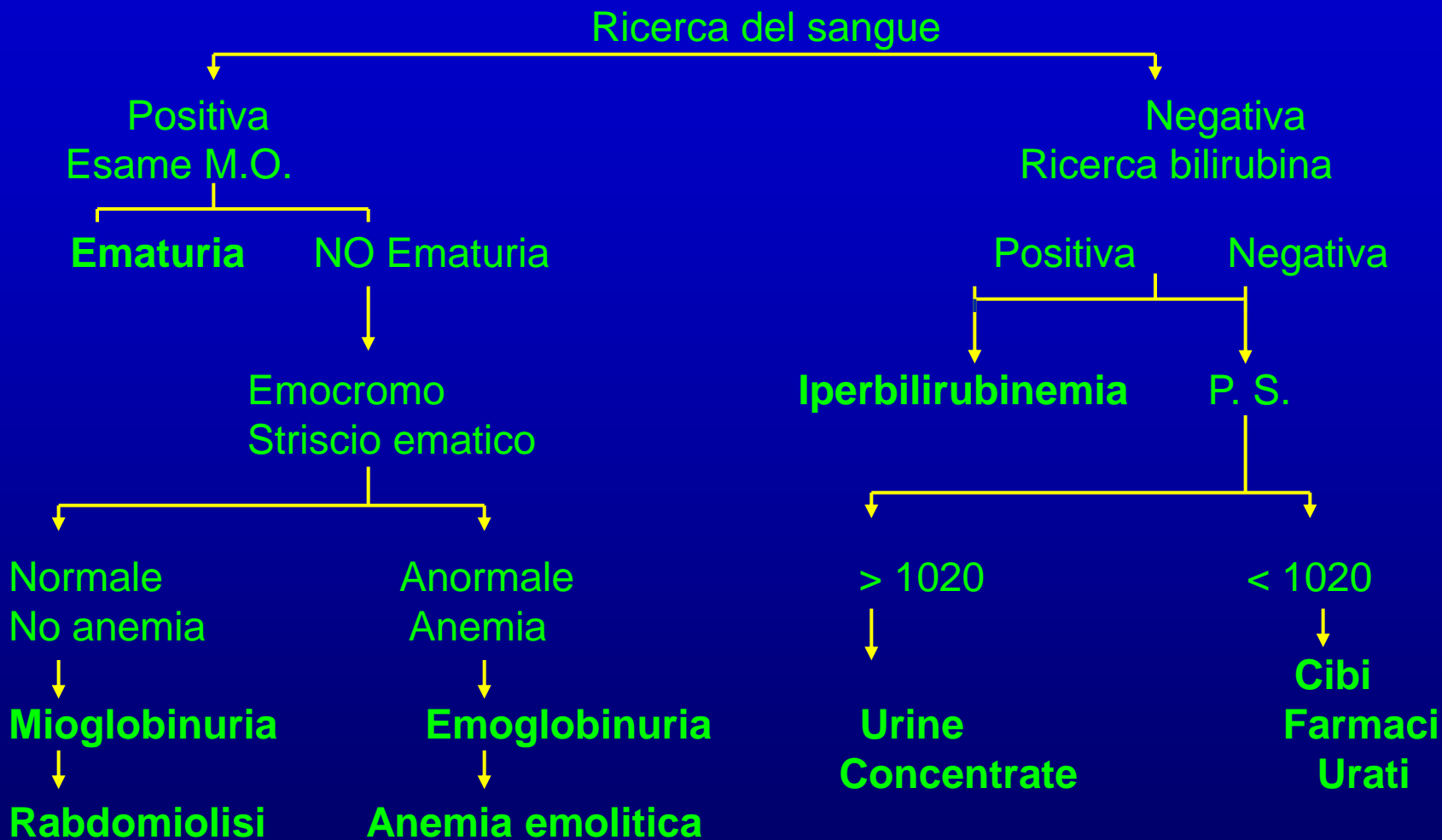
- **Colore rosso:**
 - Febbre elevata
 - Ematuria
 - Mioglobinuria
 - Emoglobinuria
 - Porfirinuria
 - Emosiderinuria
 - Presenza di coloranti (alimentari, farmaci)
- **Colore brunoscuro, tendente al nero:**
 - Emoglobina
 - Porfirina
 - Alcaptone
 - Melanina
 - Levodopa
- **Colore giallo intenso o arancione:**
 - Urobilina
 - Bilirubina
 - Farmaci
 - Presenza di coloranti
- **Colore verde:**
 - Bilirubina
 - Sulfamidici
 - Indometacina
 - Amitriptilina
- **Colore blu:**
 - Coloranti (blu di metilene)

Pannolino rosso → IVU da Serratia

Pannolino roseo → Scarica di urati

Pannolino Blu → Ipercalcemia familiare

URINE IPERCROMICHE



Ematuria: quando è necessario un approfondimento

- Rilievo di oltre 3-5 emazie/HPF, in 2 su 3 campioni di urina raccolti in maniera corretta
- Osservazione anche di un singolo episodio di ematuria macroscopica
- Osservazione di un episodio di notevole microematuria (piu' di 100 eritrociti / HPF)

Micro e macroematuria



Gross hematuria means blood can be seen in the urine.



Microscopic hematuria means blood can be seen only with a microscope.

Ematuria

Presentazione clinica

- Macroematuria
- Ematuria microscopica con sintomi clinici
- Ematuria microscopica asintomatica isolata
- Ematuria microscopica asintomatica con proteinuria

Ematuria

Incidenza

- 4 - 5% alla 1° osservazione
- 0.5 - 1% follow-up a 6 mesi

Ematuria

Caratteristiche temporali

- **Transitoria** → Di durata < 6 mesi,
negativa in 3 es. urine
consecutivi
- **Intermittente** → Di durata > 6 mesi,
documentata in meno
del 50% degli es.urinari
- **Persistente** → Di durata > 6 mesi,
documentata in più del
50% degli es.urinari

CAUSE DI EMATURIA IN ETÀ PEDIATRICA

CAUSE NEFROLOGICHE

- GN acuta
- GN cronica
- sindrome di Schonlein- Henoch
- collagenopatie
- sindrome di Alport
- nefriti familiari
- malattia membrane sottili

CAUSE UROLOGICHE

- tumori renali
- tumori vescicali
- litiasi renale
- uropatie malformative
- malattia policistica
- traumi

ALTRE CAUSE

- trombosi vene renali
- difetti della coagulazione
- nefriti interstiziali immunoallergiche
- malformazioni vascolari
- sindrome dolore lombare-ematuria

LOCALIZZAZIONE DELL'EMATURIA

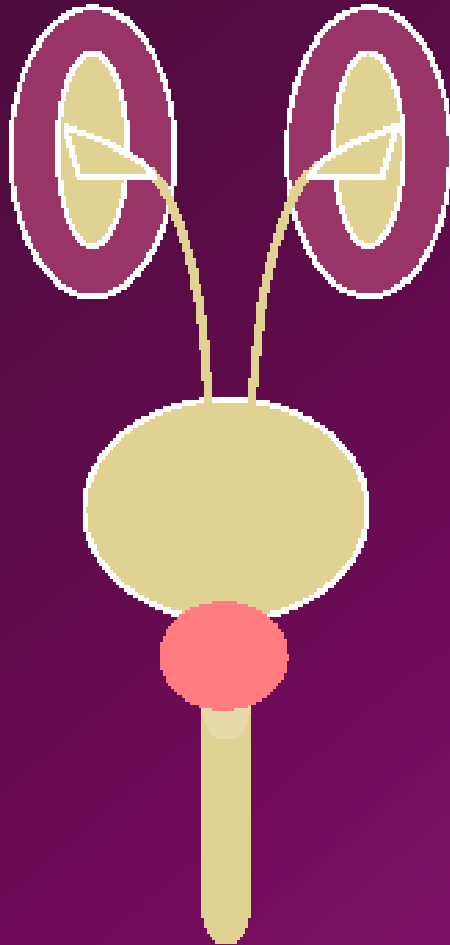
BASSE VIE URINARIE

- ematuria terminale
- presenza di coaguli ematici
- eritrociti normali
- assenza di proteinuria o proteinuria in tracce

RENALE

- urine scure
- presenza di proteinuria
- cilindri eritrocitari
- eritrociti deformati

Ematuria: prova dei tre bicchieri



- totale

rene
vescica



- terminale

vescica
prostata



- iniziale

uretra

MORFOLOGIA DELLE EMAZIE

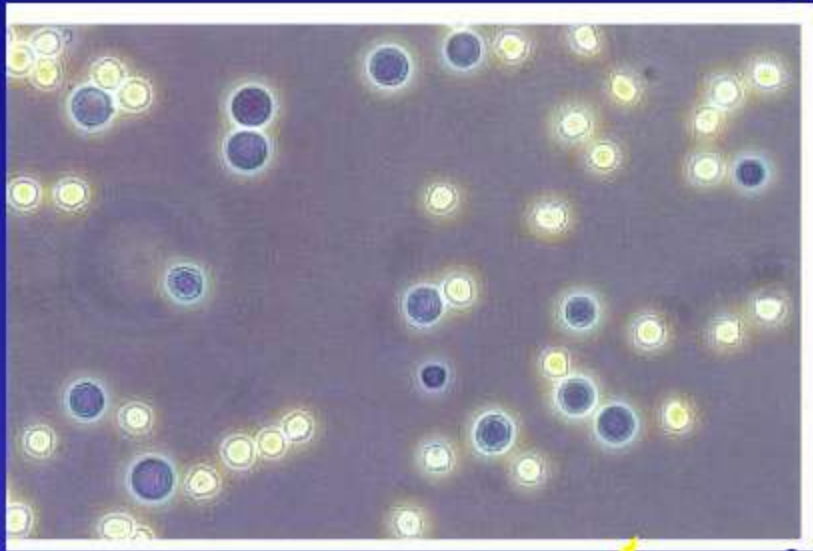


Microscopia ottica su:
10 ml di urine

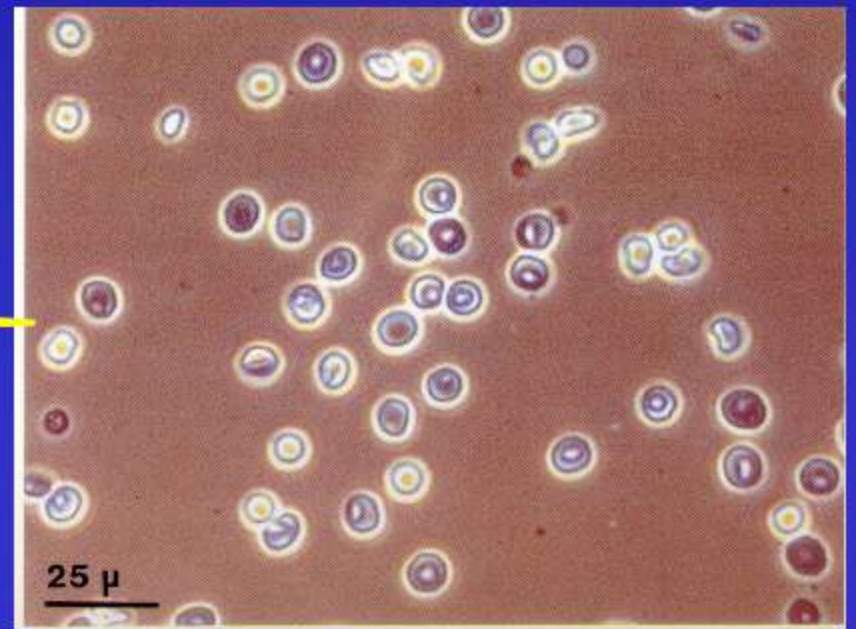
Ematuria glomerulare:
agglomerati di emazie
emazie dismorfiche, piccole etc.

Ematuria non-glomerulare:
assenza di agglomerati
emazie non danneggiate

EMATURIA NON GLOLERULARE



EMAZIE
EUMORFICHE



Ematuria non glomerulare

Urocoltura

- Ecografia
- CUM
- Urografia (?)
- Nefroscintigrafia
- Cistoscopia

Elettroliti urinari

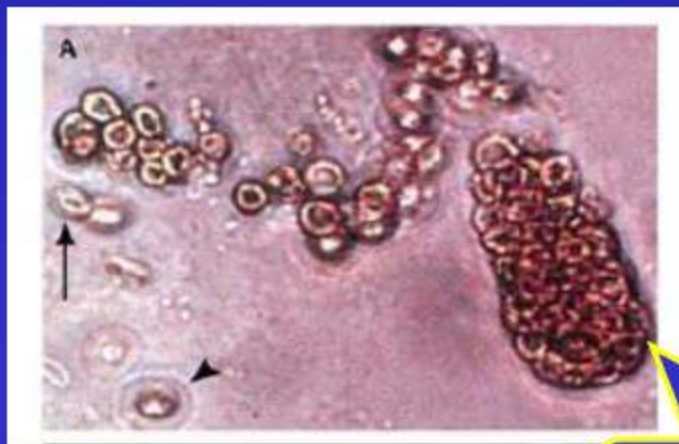
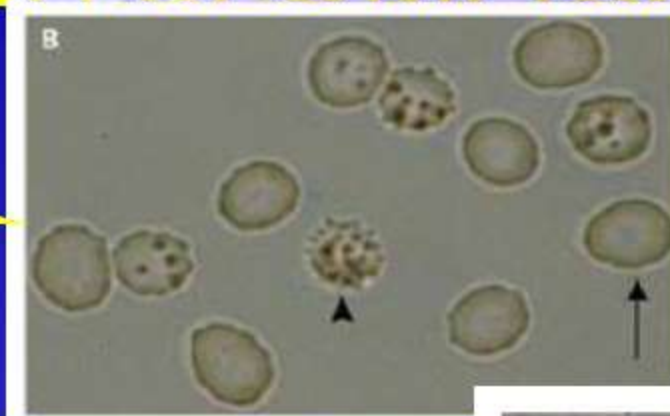
- Test di Pack
- Test di Brand
- Ecografia
- Urografia (?)

Cause Ematuria non glomerulare

- Infezioni delle vie urinarie
- Ipercalciuria idiopatica
- Nefrolitiasi
- Malattia cistica
- Neoplasie
- Traumi

EMATURIA GLOMERULARE

EMAZIE
DISMORFICHE

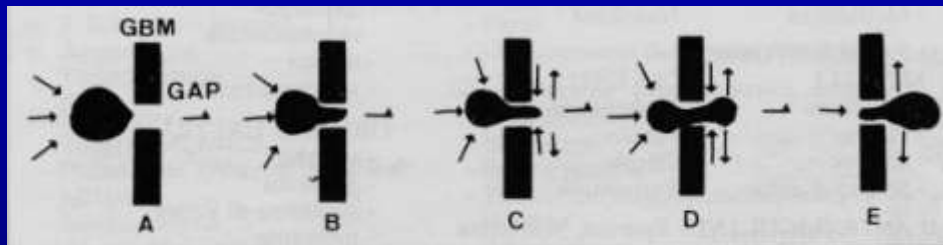


CILINDRO
ERITROCITARIO



ACANTOCITI

Passaggio delle emazie attraverso i gap



Ematuria glomerulare

- Proteinuria 24 ore
- Rapporto Proteinuria/Creatinuria
- Funzionalità renale
- VES – TAS
- Immunoglobuline
- Complementemia
- Piastrine, PT, PTT

SECONDO LIVELLO

- ANA, Anticorpi anti-DNA
- Esame audiometrico
- Biopsia renale

Cause Ematuria Glomerulare

A. Ematuria benigna ricorrente o persistente

- Sporadica
- Familiare

B. Glomerulopatie primitive

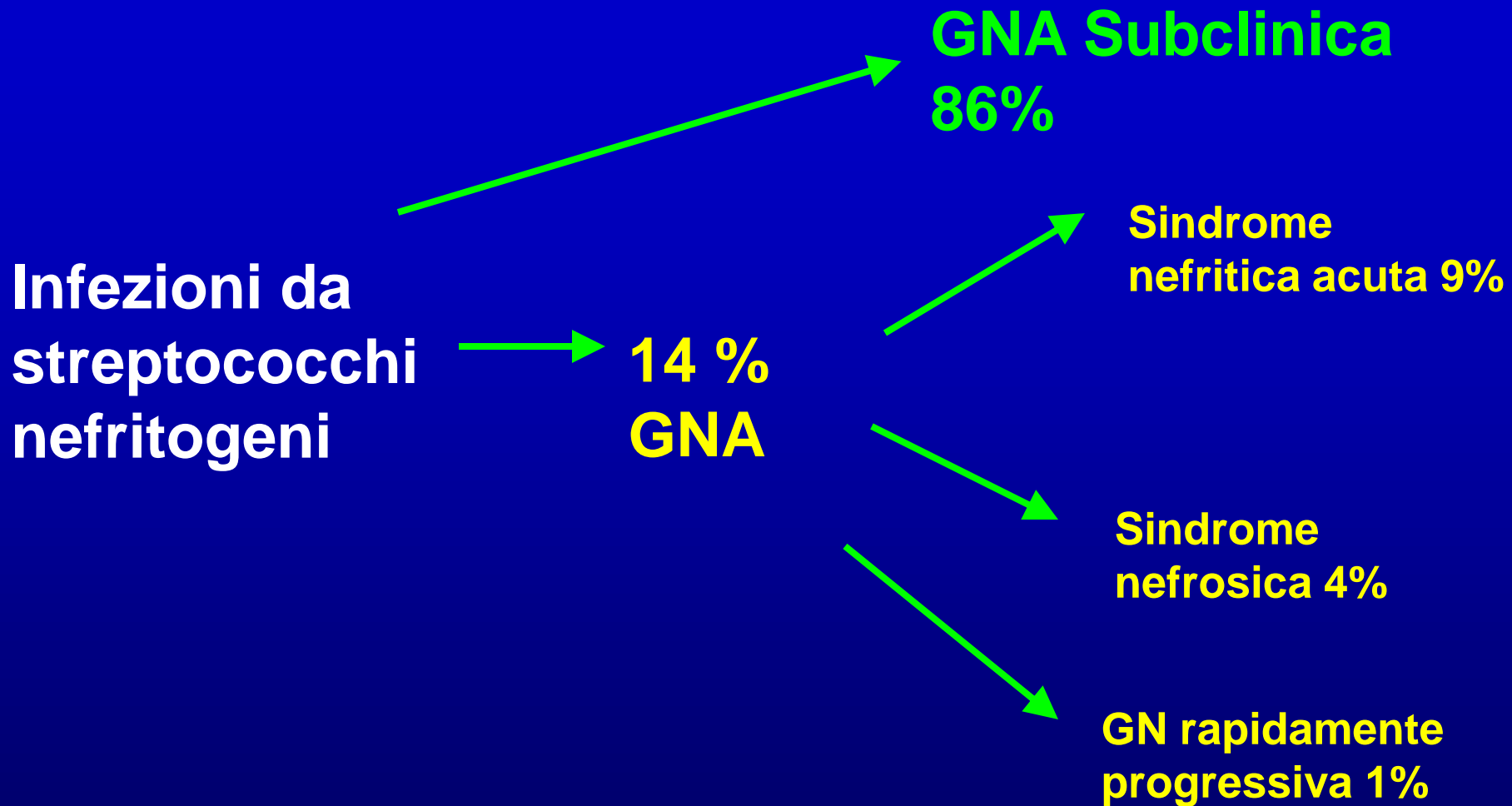
- Glomerulonefrite acuta
- Glomerulonefrite cronica
- Nefropatia ad IgA
- Nefrite ereditaria

Glomerulonefrite (GN)

postinfettiva

**GN acuta a patogenesi immunologica
in cui l'agente induttore della reazione
immune è infettivo**

Incidenza difficile da definire:



Agenti infettivi induttori di GNA post-infettiva

- **Batteri**

gruppo A, streptococco beta emolitico

streptococco viridans

stafilococchi

pneumococco

klebsiella

leptospira, salmonella

- **Virus**

HBV, CMV, VZ, Coxsackie, influenza, Rosolia, Parotite

- **Funghi**

- **Parassiti**

P.Malaria e Palciparum, Toxo, etc.

- **Antigeni**

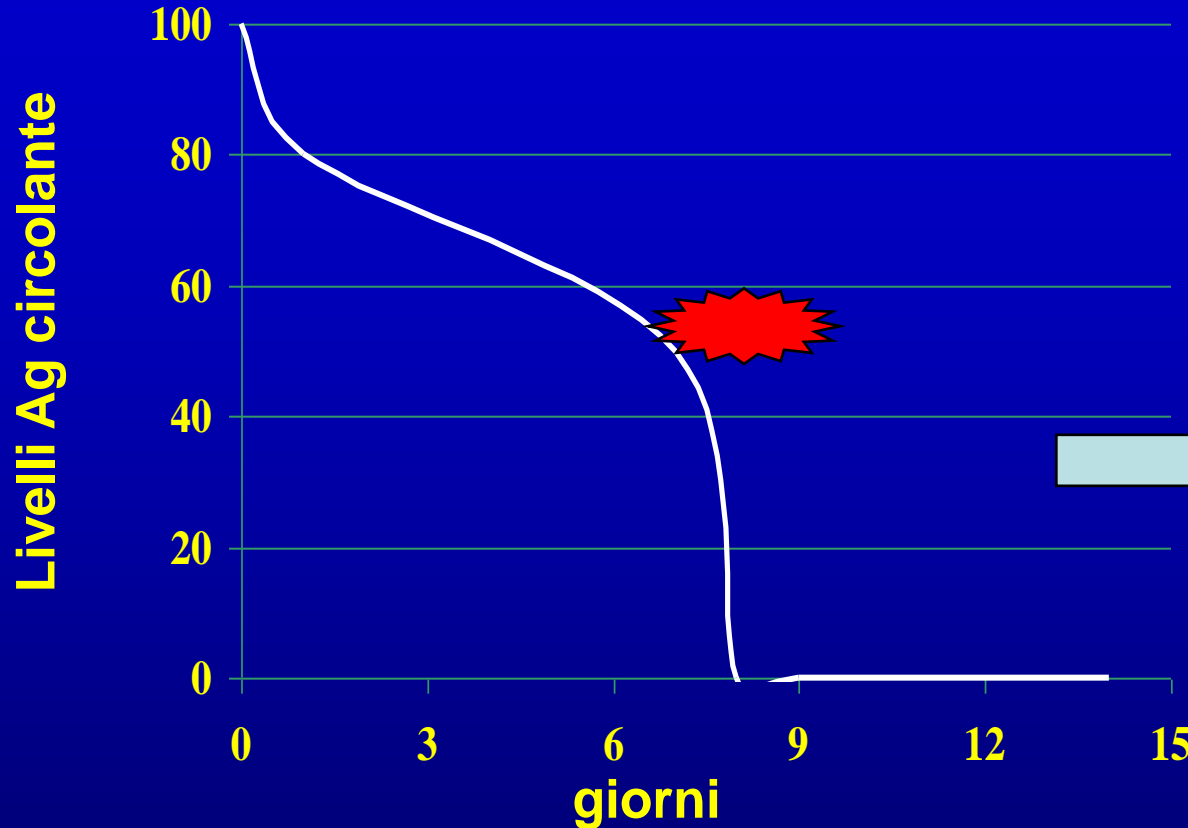
zymogen precursore di esotossina B

GAPDH (gliceraldeide-fosfato-deidrogenasi)

GN da immunocomplessi

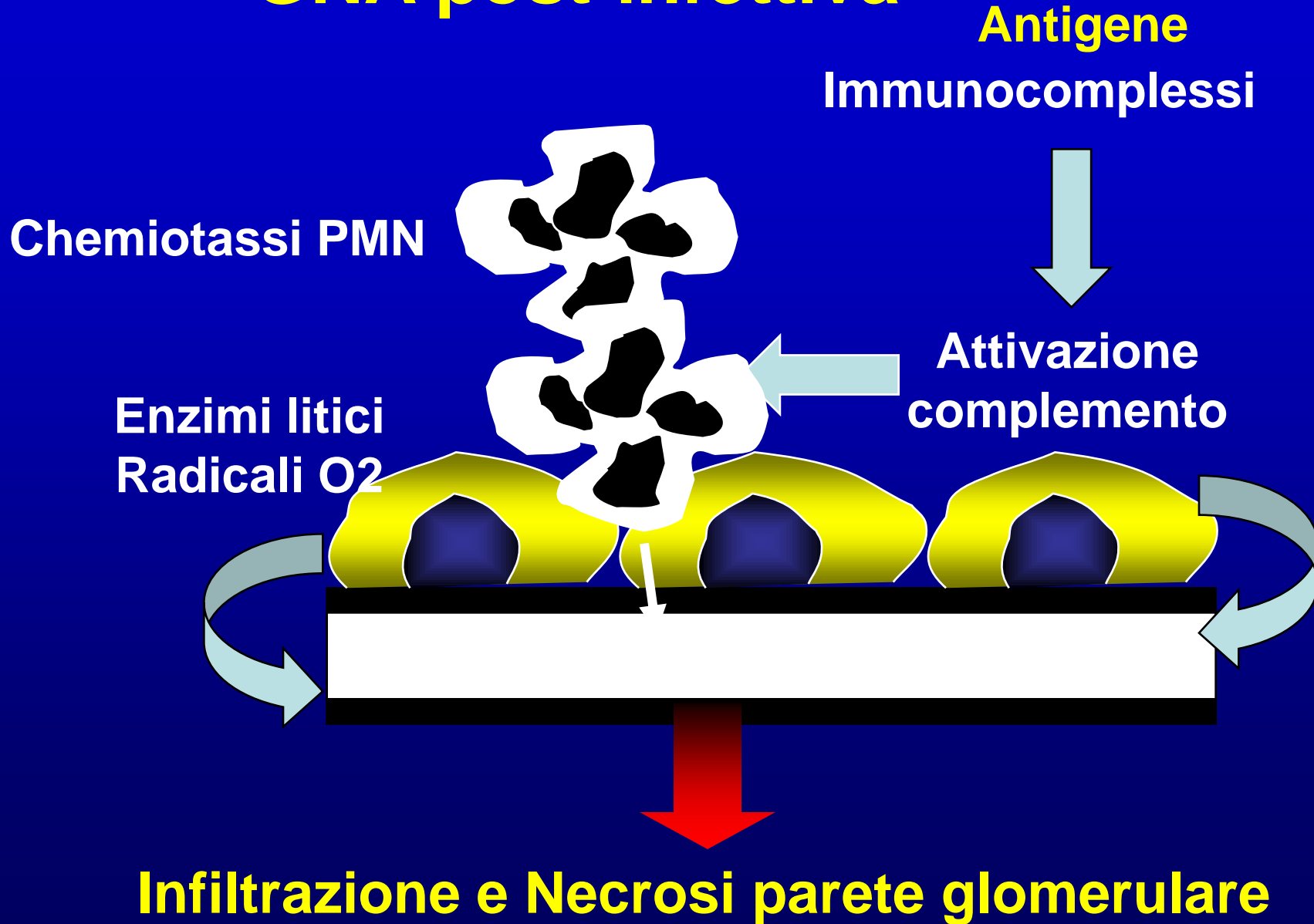
simile alla malattia da siero acuta

Somministrazione di
Ag esogeno (siero,
albumina bovina, Ag
streptococcici, etc)



*Sindrome
nefritica acuta
durante la
fase di
eliminazione
immune
dell'antigene*

GNA post-infettiva



Quadro clinico

Infezione acuta (rinofaringite o infezione cutanea)
che guarisce

Periodo latente in genere asintomatico, ma esame urine può rivelare microematuria,

Esordio clinico dopo 7-14 giorni (da 3 a 20) :



macroematuria, edemi, proteinuria,

ipertensione (da ritenzione idro-salina),

oliguria e sindrome nefritica acuta

GNA asintomatica nel 30-50% dei casi (solo microematuria rilevata occasionalmente)

Esame urine

**emazie a tappeto, mal conservate,
frammentate,**

presenza di cilindri ematici e granulosi,

**leucocituria da infiammazione-
essudazione**

proteinuria non nefrosica (1-2 g/die/1.73 m²)

Ecografia: reni aumentati di volume con scarsa differenziazione cortico-midollare

Quadro ematochimico

tampone faringeo positivo 10-70%

↑ASLO 70-80% (dopo faringotonsilliti non dopo piodermia)

↑ anti-Dnasi B 100%

Non correlazione con presentazione clinica o evoluzione

Aumento di IgG e IgM 90%

↓ C3 90% C4 20% alcuni casi sono normo-complementemici.

Andamento dei parametri di laboratorio:

- **C3 normale in 2-4 settimane (70%)
entro 8 settimane (94%)**
- **Sindrome Nefritica Acuta 2-7 giorni**
- **Macroematuria 2-5 giorni,
talora recidiva poco dopo (nuova infezione);**
- **Microematuria 6-12 mesi**
- **Proteinuria 2-7 giorni**
- **Ipertensione 5-30 giorni**

Terapia

- **Malattia immune autolimitantesi:**
alla diagnosi è troppo tardi per bloccare il processo patogenetico
- **Antibiotici all'esordio della GNA usati comunemente ma non razionalmente**
- **Antiipertensivi (50% dei casi)**
- **Restrizione idro-sodica**
- ***0.5% dei casi terapia di emergenza per edema polmonare o insufficienza renale che necessita di dialisi***

Indicazioni alla biopsia renale in GNA


decorso atipico

Decorso precoce molto severo

- Anuria prolungata
- Sindrome nefritica severa
- Aumento della creatininemia

Risoluzione tardiva

- Sindrome nefritica con IR >2 settimane
- Ipertensione > 3 settimane
- Macroematuria > 3 settimane
- Proteinuria > 6 mesi
- C3 ridotto > 6 settimane



GN
Cronica
?

GN MEMBRANO-PROLIFERATIVA

GNMP

- **Bambini e giovani adulti**
(tipo I 30 anni, tipo II 18 anni)
- **SN 50%**
- **S. nefritica 20%**
- **Ematuria macroscopica 10%**
- **Iperensione**
- **IRA o IRC**
- **Talora GN rapidamente progressiva**

DECORSO GNMP

- **A 10 anni 50% in dialisi**

Fattori prognostici negativi:

SN

Ipertensione

Gravità di lesioni (extracapillari e interstiziali)

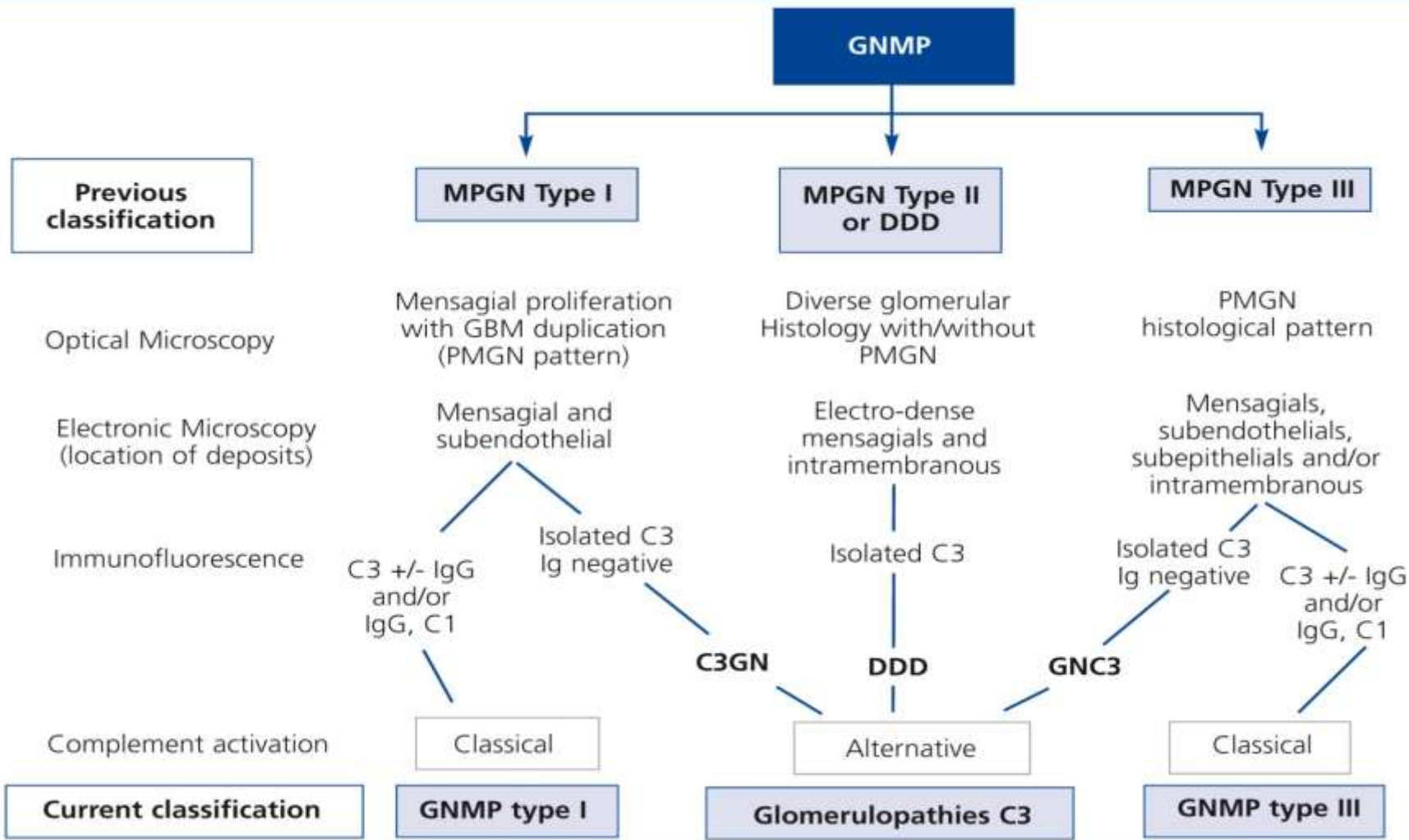
IPOC3 PERSISTENTE NELLA GNMP

1) Ridotta sintesi da alterazioni genetiche

2) C3 nephritic factor (C3NeFa)

**autoanticorpo IgG contro l'enzima C3
convertasi C3bBb che ne impedisce
l'inattivazione**

**3) C3NeFt contro C5b-9 con attivazione
delle componenti terminali**



TERAPIA

**Steroidi + IS
(CTX o MMF)**

ACEI + ATII-RA

**Steroidi + IS
(CTX o MMF)**

Eculizumab

IgA Nephropathy o Malattia di Berger

Microematuria persistente

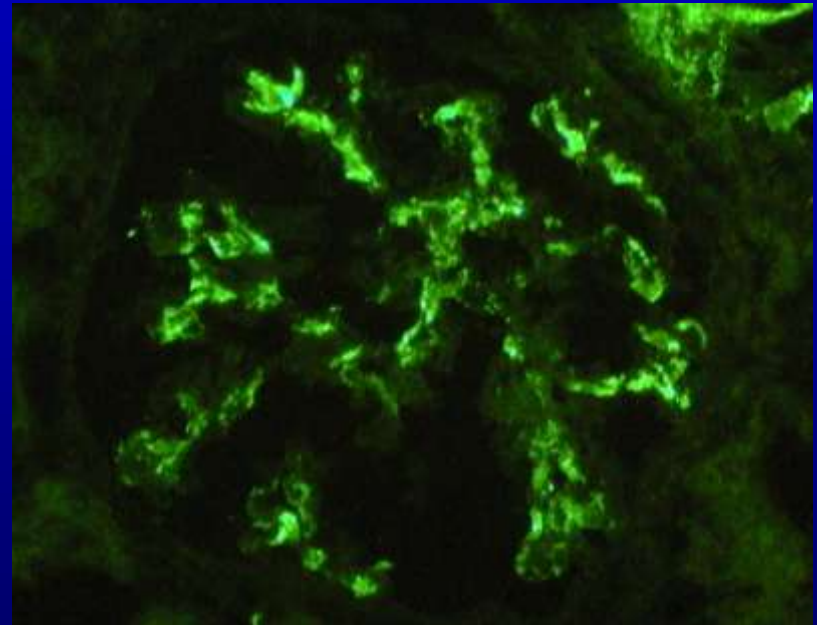
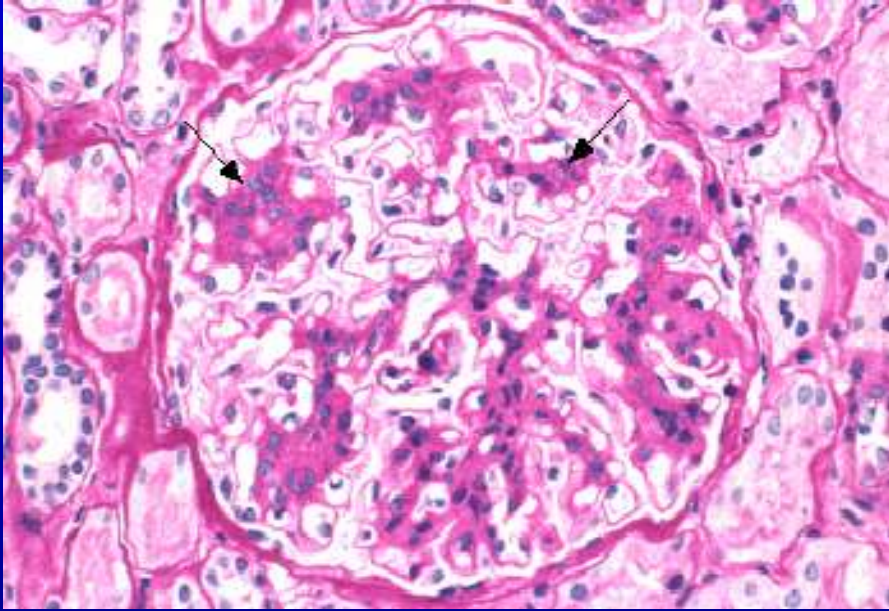
- con o senza proteinuria
- possibile macroematuria in corso di episodi febbrili
- possibile esordio con IRA

IgA sieriche incrementate solo nel 50% dei pazienti

Diagnosi: biopsia renale. IF prevalenza di depositi IgA

G.P anni 12

**Microematuria persistente
con ricorrenti episodi di
macroematuria durante
episodi febbrili**



Trattamento dipende dalle caratteristiche cliniche ed istologiche

Nefrite Lupica

- Proteinuria
- Ematuria
- +/- segni sistemici
- Ipocomplementemia (\downarrow C3 \downarrow C4)
- Attivazione via classica complemento
- Positività ANA, nDNA, ENA



EPIDEMIOLOGIA DEL LES IN ETA' PEDIATRICA

- 15-20% esordio in età pediatrica
- la predominanza del sesso femminile è minore rispetto al LES in età adulta

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI LES

(American College of Rheumatology 1997)

- Rash malare/a farfalla
- Rash discoide
- Fotosensibilità
- Ulcere orali
- Artrite (non erosiva; almeno 2 art periferiche di mani, polsi, gomiti, spalle, ginocchia, anche)
- Sierosite (pleurite, pericardite)
- Interessamento renale (proteinuria $>0.5\text{g}/\text{die}$, cilindruria)
- Interessamento SNC (convulsioni, psicosi)
- Interessamento ematologico (anemia emolitica con test di Coombs positivo, leucopenia <4.000 , linfopenia <1.500 , trombocitopenia <100.000)
- Interessamento immunologico (positività autoAb: anti-dsDNA, anti-Smith, falsa positività test per sifilide, APA)
- Anticorpi antinucleo (ANA)

ALMENO 4

LES (classificazione anatomopatologica, WHO)

Classe I: normale MO, IF e EM depositi

Classe II: allargamento e ipercellularità mesangiale, IF ed EM :depositi immuni)

Classe III: Ipercellularità mesangiale focale (IF e EM : depositi immuni)

A: lesioni necrotiche

B: lesioni attive e sclerotiche

C: lesioni sclerotiche

**Classe IV: proliferazione mesangiale severa, proliferazione endocapillare
IF ed EM depositi mesangiali, sottoendoteliali e sottoepiteliali**

A: senza lesioni segmentali

B: lesioni necrotiche

C: lesioni attive e sclerotiche

D: lesioni sclerotiche diffuse

Classe V: GN membranosa

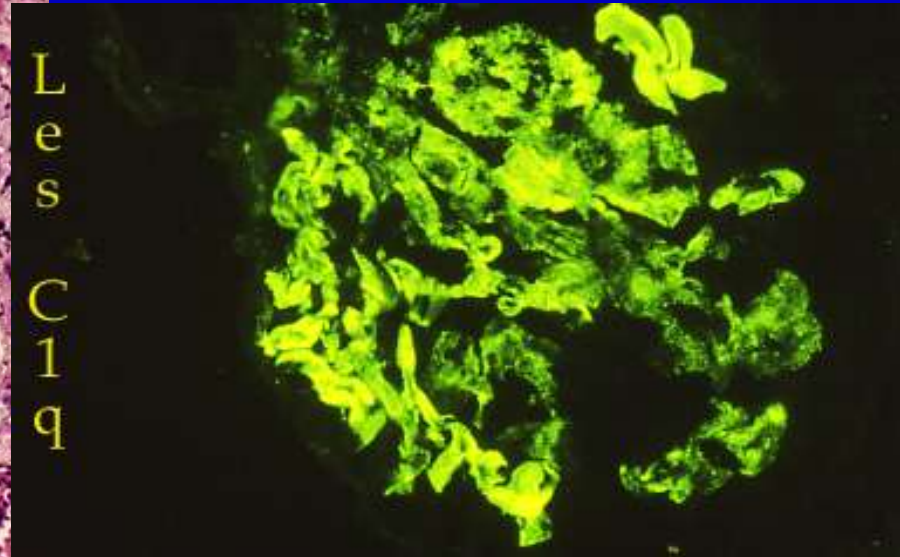
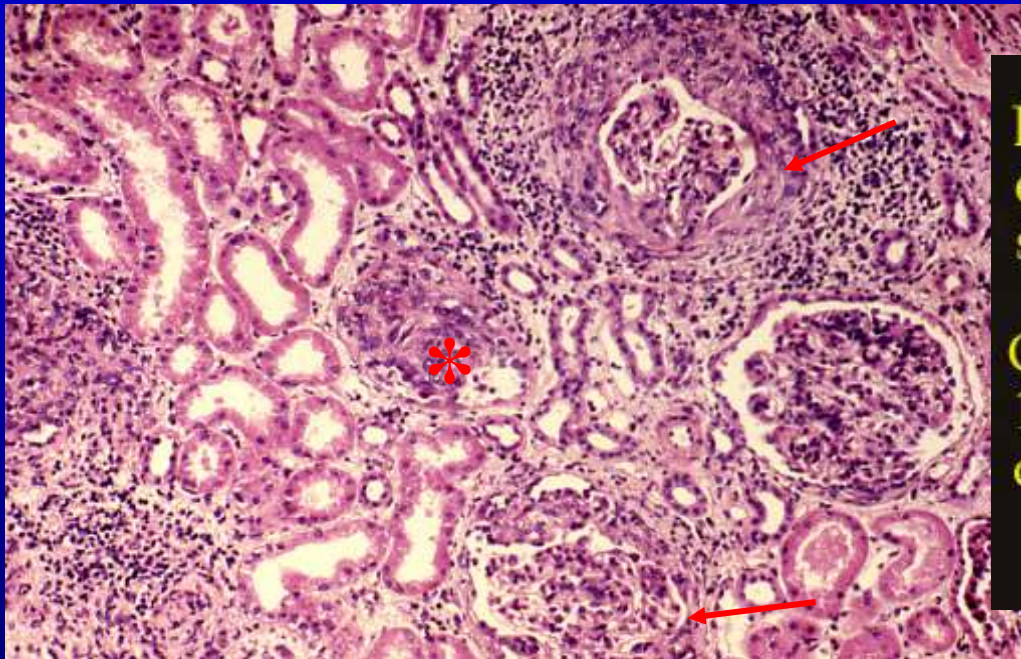
A: pura

B: con associate lesioni tipo II (A o B)

Classe VI: sclerosi

G.M. 12 anni

**Rash al volto, artralgie, anemia Coombs
positivo, ipocomplementemia, ANA e nDNA pos
Microematuria + proteinuria 1,5 g/24h**



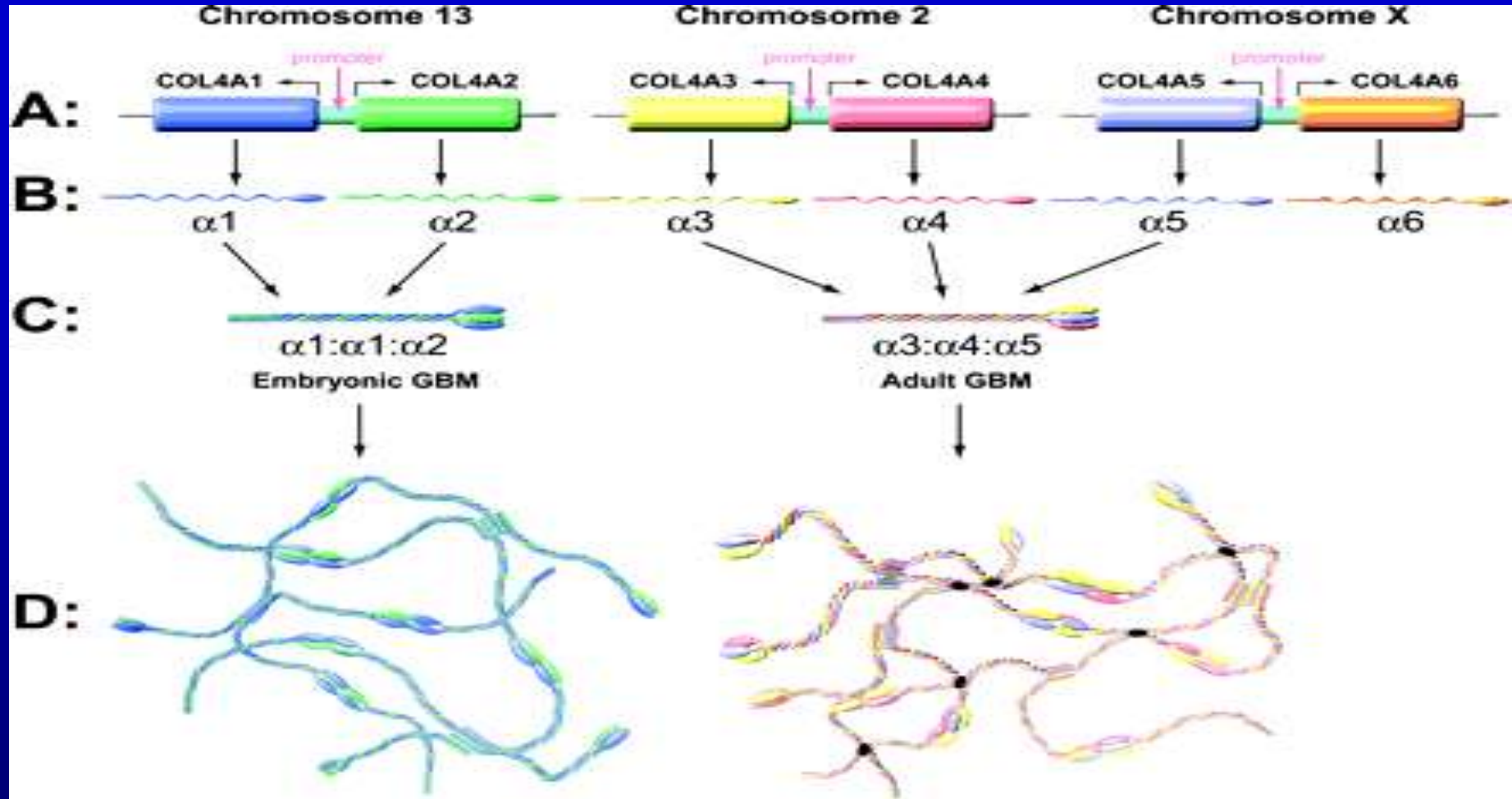
**GN Lupica proliferativa
mensangiale focale**

Nefrite ereditaria ematurica

microematuria persistente con macro soprattutto in corso di febbre

- ematuria familiare benigna
 - non evolve verso l'uremia
 - non sordità neurosensoriale o anomalie oculari
- nefrite ematurica ereditaria (Mal Membrana Basali Sottili)
 - proteinuria $<0.5\text{g}/24\text{h}$ (50% dei pazienti)
 - raramente evolve all'uremia
 - non sordità neurosensoriale
- sindrome di Alport
 - frequentemente proteinuria nel decorso
 - progressione all'uremia (soprattutto sesso maschile)
 - sordità neurosensoriale e anomalie oculari nel decorso

COLLAGENE DI TIPO IV



La malattia delle membrane basali sottili a trasmissione autosomica dominante dovuta ad un eterozigosi dei geni COL4A3 e COL4A4,

La S.Alport è causata da alterazioni dei geni che codificano per le catene $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$

	Nefropatia Membrane Basali Sottili	S Alport
Ematuria	90% dei casi	100%
Macroematuria	10%	20-50%
Proteinuria	50% < 500mg/die	95%
PA	normale	Possibile ipert arteriosa
Funz renale	Sempre normale?	Evoluzione IRT
Altri sintomi	Nessuno	Ipoacusia 79% Dif oculari 32%

BIOPSIA RENALE: MICROSCOPIA ELETTRONICA

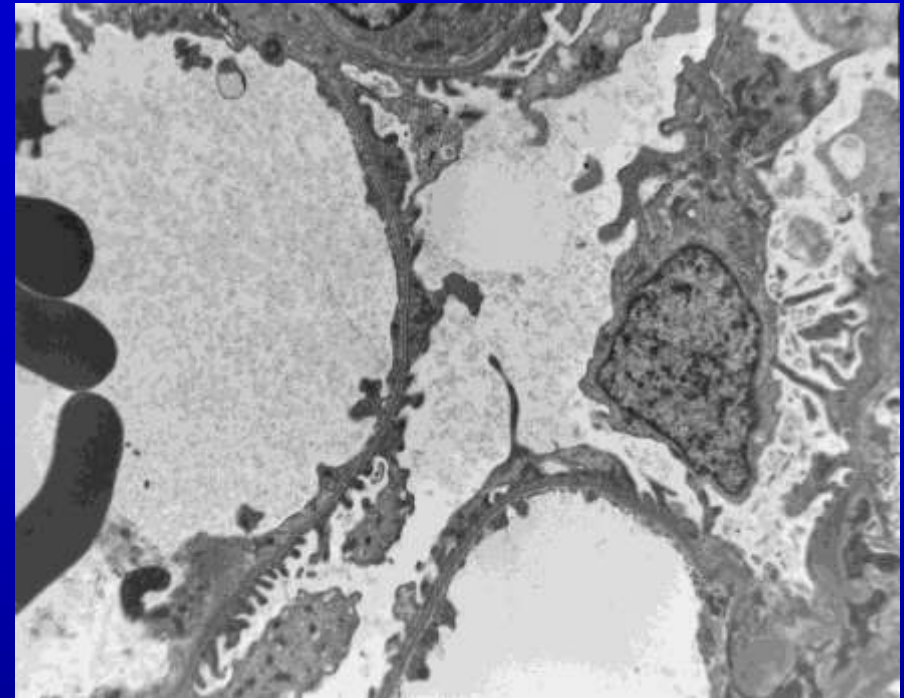
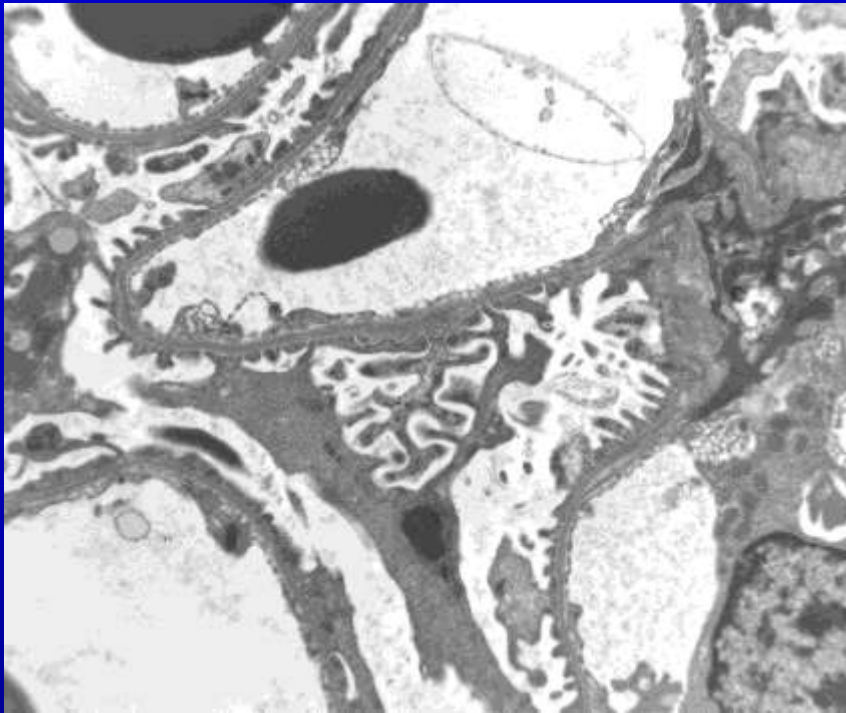


Table 1. Estimated Normal Ranges of Glomerular Basement Membrane (GBM) Thickness in Children*

Age, y	Normal Range of GBM Thickness, nm	
	Males	Females
Birth	135–253	137–251
1	146–273	146–267
2	156–292	154–283
3	167–312	163–299
4	177–332	172–315
5	188–351	180–331
6	198–371	189–347
7	209–391	198–363
8	219–410	206–379
9 and older	230–430	215–395

M.F. 15 anni

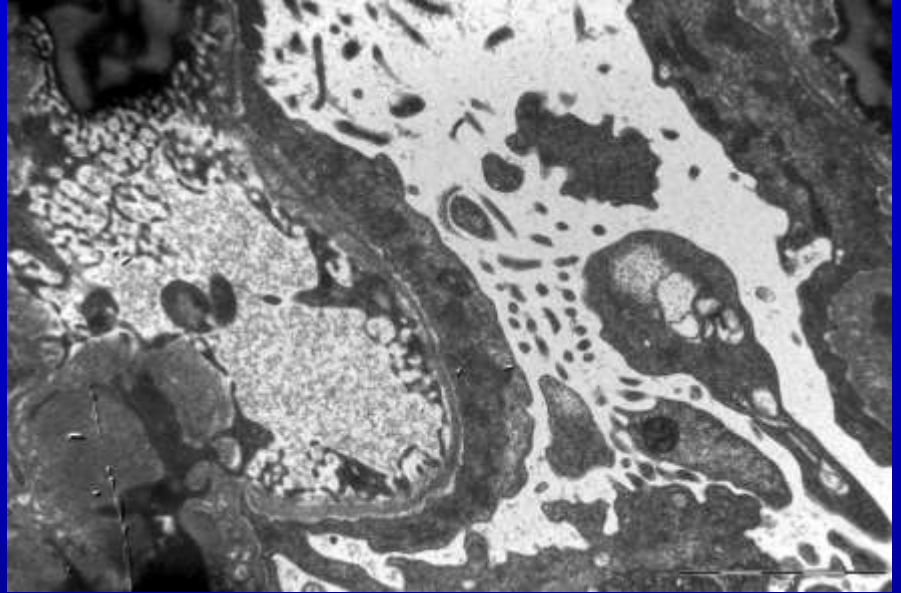
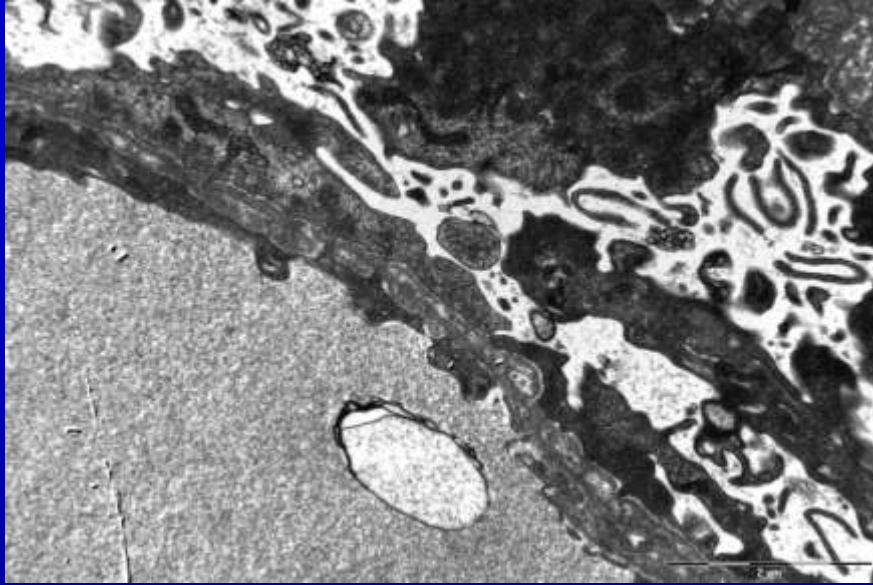
Microematuria con proteinuria

1 g/24h

Membrane basali 140 nm

**MALATTIA DELLE
MEMBRANE BASALI
SOTTILI**

BIOPSIA RENALE: MICROSCOPIA ELETTRONICA



P.A. 10 anni

**Microematuria persistente con proteinuria 2,5 g/24h
AF positiva per microematuria con lieve proteinuria
(madre)**

SINDROME DI ALPORT

Sindrome di Alport: EREDITARIETA'

X-LINKED

85% dei casi, mutazioni del gene COL4A5 (Xq22.3).

ereditarietà legata al cromosoma X semidominante.

Maschi- Alterazioni tipiche MBG, (micro-)ematuria, proteinuria 95%, ipoacusia 80%, difetti oculari 32%, IR (<40anni 90%).

Femmine- decorso + lieve, IR (<40 anni 10%, <60 anni 30%), ↓ incidenza manifestazioni extrarenali.

AUTOSOMICA RECESSIVA

10-15% dei casi, mutazioni in omozigosi o in doppia eterozigosi dei geni COL4A3 e COL4A4 localizzati sul cromosoma 2 (2q36-q37).

Decorso sfavorevole, IR (Ia e IIa decade di vita)

Gli eterozigoti asintomatici o microematuria.

AUTOSOMICA DOMINANTE

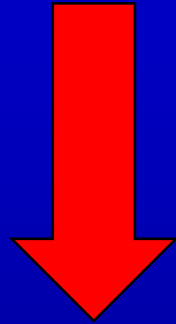
Forma molto rara

Mutazioni in eterozigosi a carico dei geni COLA3 e COLA4

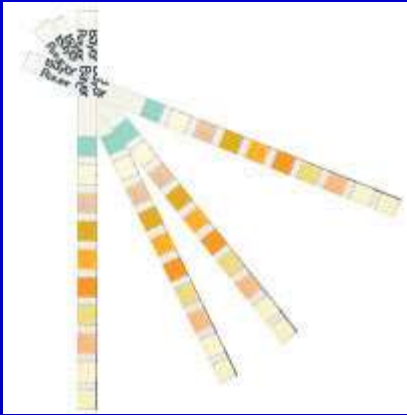
Decorso favorevole, IR (>50anni 30%), non manifestazioni extrarenali

Paz.	Familiarità	Esordio	Diagnosi	Complicanze uditive oculari	Terapia	Condizioni cliniche
P.A. 12 anni	Madre	Microematuria+proteinuria	Biopsia renale	No	ACE-I	Microematuria Proteinuria
C.S. 4 anni	Madre	Macroematuria isolate con microematuria persistente	Biopsia cutanea	No	No	Microematuria
A.E. 15 anni	Madre+ fratello	Microematuria 5 anni	Genetica Mutazione emizigosi COL4A5	No	ACE-I	Microematuria
A.K. 12 anni	Madre+fratello	Microematuria 3 anni	Genetica Mutazione emizigosi COL4A5	No	ACE-I	Microematuria
T.C. 17 anni	Madre Sorella	Macroematuria isolate con microematuria Ipertensione 5 anni	Genetica Eterozigosi COL4A5	No	ATI-RA ed ACE inibitori	Microematuria Proteinuria Ipertensione Obesità
M.R. 4 anni	Madre Sorella	No sintomi	Genetica Eterozigosi COL4A5	No	No	Microematuria
S.R. 8 anni	Madre	Macroematuria	Biopsia R.	No	ACE-I	Microematuria
L.M. 13 Anni	Padre	Microematuria + proteinuria	Genetica Mutazione Eterozigosi COL4A5	No	ACE-I	Microematuria+proteinuria

**L'evoluzione è verso la
dialisi
(50-70% dei maschi)**



Trapianto renale



positivo per emoglobinuria e/o proteinuria

***Test diagnostico semplice per
identificare precocemente una
glomerulopatia***

Risultati dello screening scolastico tramite sticks urine in Giappone dal 1983 al 1993

Tra il 1978-1980, le glomerulonefriti erano le principali cause di insufficienza renale terminale (68,9%)

Dal 1999, la percentuale si è ridotta (34,5%)

Risultati per screening nelle scuole asiatiche per ematuria e proteinuria

44% IgAN; 24% GN proliferativa diffusa; 15% SSH

Table 3. Results of School Screening Pr

Study	Country	No. positive
Murakami et al ⁸	Tokyo, Japan	1237 (0.03%*)
Murakami et al ⁸	Tokyo, Japan	1943 (0.08%*)
Lin et al ⁹	Taipei Veterans General Hospital, Taiwan	573 with confirmed urinary abnormalities
		82 (14.3%**) [†]
		197 (34.4%**) [‡]
Cho et al ¹⁰	Kyung-Hee University Hospital, Korea	452 with persistent urinary abnormalities
		79 (17.5%**)
Zainal et al ¹¹	Kelantan, Malaysia	45,149
		25 (0.06%*)
Ramirez et al ¹³	Singapore	9479
		218 (2.3%*)

* Percentage positive after second screening

** Percentage positive in children referred for urinary abnormalities

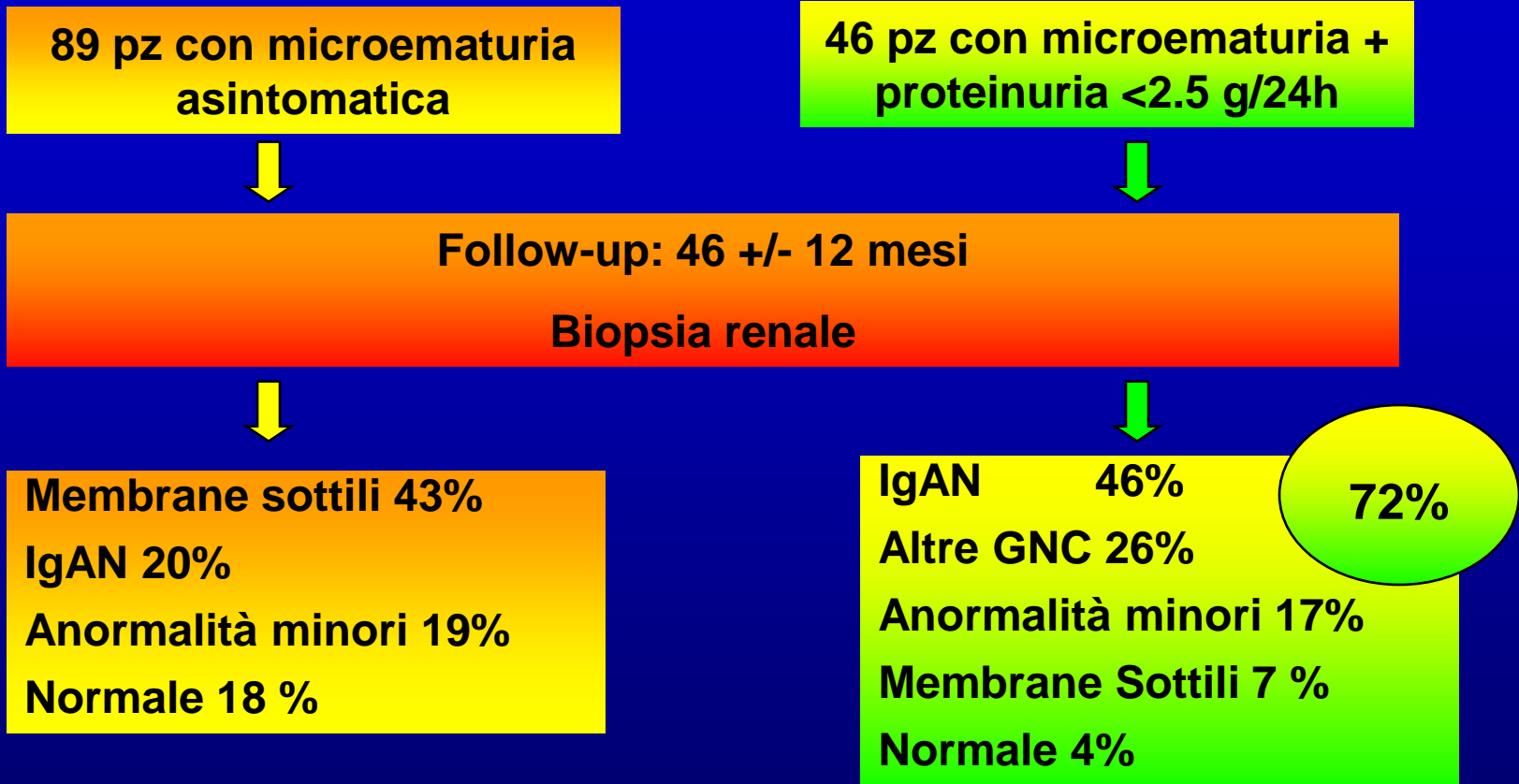
† Proteinuria 30 to 100 mg/dL → **76% GNC**

‡ Proteinuria >100 mg/dL → **87% GNC (LES, GSFS, GN IgM, IgAN)**

Hall CL et al:

Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria.

Clin Nephrol. 2004; 62 :267-272.



Nel follow-up valutare...

- la comparsa di macroematuria**
- la costanza del reperto (microematuria persistente, presente in 6 mesi nel 50% degli esami urinari)**
- l'eventuale comparsa di proteinuria nel tempo**

Controllo presso centro specialistico