



Società
Italiana di
Pediatria



Università, Ospedale e Territorio si incontrano per condividere la buona pratica medica in Pediatria ...

Poliuria

GIOVANNI CONTI

U.O. NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA PEDIATRICA CON DIALISI
A.O.U. G. MARTINO
UNIVERSITA' DI MESSINA



POLIURIA

emissione eccessiva di urine in un tempo stabilito:

- **Adulti >2 L/mq/24 ore**
- **bambini > 40 ml/Kg/24h**
- **lattanti 0-2 anni > 100 ml/Kg/24h**

“*pollachiuria*”:emissione frequente di una quantità totale normale di urina

La poliuria si associa spesso a polidipsia e nicturia, mentre la pollachiuria no

Quando sospettare poliuria/polidipsia nei bambini più piccoli

Suzione vigorosa e vomito

Febbre senza causa apparente

Stipsi ostinata

Pannolino eccessivamente bagnato di urine

Primi segni da non sottovalutare nel lattante

Difficoltà all'alimentazione →

Sazietà legata a sola introduzione di liquidi

Mancato accrescimento →

↓
Ridotto apporto calorico

Irritabilità →

Disidratazione borderline

Nicturia

La diagnosi può essere difficile a causa della aspecificità dei sintomi

ATTENZIONE!

Rischio elevato di disidratazione se non viene mantenuto il bilancio idrico in pareggio fra entrate e uscite di liquidi

il lattante

viene alimentato dalla madre che può non aver



Complicanze gravi della disidratazione e diselettrolitemia:

- Convulsioni da severa **ipernatremia** e **disidratazione iperosmolare**.
- Ritardo mentale (danno cerebrale da iperosmolarità, convulsioni e ipossia)
- Exitus per shock ipovolemico o convulsione ipernatriemica

Chiede insistentemente di bere

Se non vi è restrizione di liquidi può bilanciare le perdite urinarie



Cause di poliuria nel bambino

I) Diuresi idrica

A. Polidipsia primaria

- 1 - Eccessiva sete compulsiva
- 2 - Terapie con eccesso di acqua
- 3 - Difetti del centro della sete

B. Diabete insipido

1 - Neurogenico

- a) Primitivo: Idiopatico
Familiare

- b) Secondario: Trauma cranico
Neurochirurgia
Infezioni (meningite,
encefalite, ascessi del
sistema nervoso centrale)
Tumori (craniofaringioma,
glioma, germinoma,
metastasi)
Malattie granulomatoze del
sistema nervoso centrale
(istiocitosi X, sarcoidosi)
Emorragia endocranica
Ipossia
Farmaci e droghe
(fenitoina, clonidina, alcol)

2 - Nefrogenico

- a) Congenito
- b) Acquisito

Ipopotassiemia

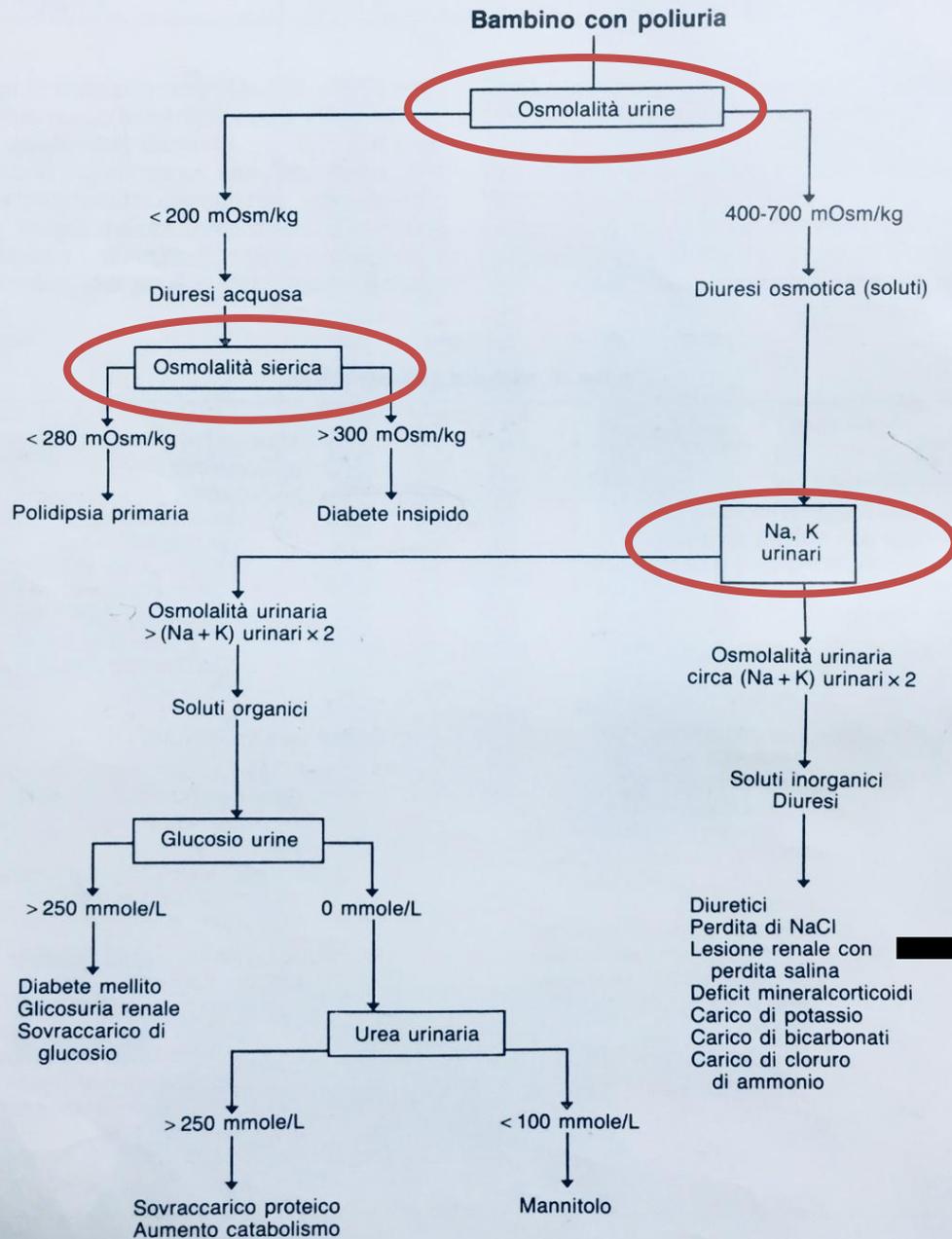
Ipercalcemia

Farmaci (p. es. litio, anfotericina B,
metossifluorano, difenilidantoina)

Affezioni del parenchima renale
(ogni causa di insufficienza renale
o di danno diffuso corticale o
midollare)

II) Diuresi osmotica (soluti)

Fig. 1 - Algoritmo differenziale delle cause di poliuria



Patologie renali con alterazioni dell'apparato tubulo-interstiziale

- *Giovanni*, 12 ANNI
- **Familiarità** positiva per favismo(zio paterno) e cardiopatia non ben precisata (padre e nonno paterno)
- **APR**: frequenti FT fino all età di 3aa, epoca della tonsillectomia; all'età di 3aa e 6/12 ricovero presso Osp. Gaslini di Genova per episodio di ematuria, con riferita diagnosi di glomerulonefrite post-infettiva

- **APP**: riscontro di **proteinuria**, in seguito ad esame urine emerso durante visita sportiva.

Ricovero CT
Esami ematochimici



↑Creatininemia
Proteinuria, ematuria



Ricovero presso la Nostra Unità

E.O.: nella norma, eccetto iperemia faringea; P.A. 130/80mmHg

Tendenzialmente poliurico

Emocromo: nella norma

Proteine ed elettroliti: nella norma

Creatininemia: 1.3 mg/dl

Cl creat 55 ml/min/1,73mq

Azotemia: 68 mg/dl

C3: 83 mg/dl

C4: 26 mg/dl

TAS: 823 IU/ml

ANA, Anti-DNA, ANCA nella norma

Proteinuria 24h: 950mg(22mg/kg/die)

Diuresi 2000- 2200 cc

PS 1005-1010

Osmolarità urinaria 220 mOsm

Microematuria e rari cilindri ialino-granulosi al sedimento urinario

Esame urine

Microalbuminuria: 385 mg/dl

Beta2 microglobulina: 1161 ng/ml

Proteinuria: 836 mg/24h

Eco reni e doppler

Renii di ridotte dimensioni (cm 9), scarsa diff cortico midollare

Scintigrafia renale

Disomogenea distribuzione del radiofarmaco, > a sinistra..

Funzione renale: dx 55%, sn 45%

Bambino con IRC di 2 grado

Ipertensione arteriosa

Proteinuria mista (glomerulare e tubulare)

C3 ai limiti inferiori

Poliuria con bassa concentrazione urinaria

Reni di ridotte dimensioni con scarsa differenziazione corticomidollare



Sorella con poliuria

Lieve ipertensione arteriosa

**INDAGINE GENETICA per
sospetta nefronoftisi
....delezione omozigote della
regione 2q13 (braccio lungo del
cromosoma 2)**

Nefronoftisi giovanile di tipo 1 (NPH1)

LA NEFRONOPTISI

- ✓ rappresenta la più frequente causa genetica di insufficienza renale terminale (IRT) nei primi 30 anni di vita
- ✓ trasmessa in maniera autosomica recessiva
- ✓ 3 forme cliniche:

• Infantile
(NPHP2/inversina)



IRT ad un'età tra 1-3 anni

• Giovanile (NPHP1,
NPHP3, NPHP4,
NPHP5)



IRT ad un'età media di 13 anni

•Adolescenziiale



IRT ad un'età media di 19 anni

Sintomi di esordio (presenti >80% dei casi)

Iniziano mediamente intorno ai 6 anni

- poliuria
- polidipsia
- ridotta concentrazione delle urine
- enuresi secondaria

Successivamente

- anemia
- ritardo di crescita

A causa dei modesti sintomi e la mancanza di edema, ipertensione o IVU, c'è spesso un ritardo nella diagnosi

ECOGRAFIA RENALE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

NEFRONOPTISI

- iperecogenicità (spesso segno ecografico iniziale)
- perdita della differenziazione cortico-midollare
- reni di normali o lievemente ridotte dimensioni
- presenza di cisti nella giunzione corticomidollare (1-15mm) (spesso segno tardivo)

RENI POLICISTICI

- iperecogenicità
- perdita della differenziazione cortico-midollare
- reni di aumentate dimensioni
- le cisti si propagano anche al di fuori delle dimensioni renali



NEFRONOPTISI

Table 1. Genetics and frequency of extrarenal associations in NPHP

Parameter	NPHP Type						
	1	2	3	4	5	6	
Mutated gene	<i>NPHP1</i>	<i>NPHP2</i>	<i>NPHP3</i>	<i>NPHP4</i>	<i>NPHP5</i>	<i>NPHP6</i>	<i>AHII</i>
Encoded protein	Nephrocystin-1	Nephrocystin-2	Nephrocystin-3	Nephrocystin-4	Nephrocystin-5	Nephrocystin-6	Jouberin
Frequency of gene mutation (%) ^a	20	1	1	2	2	1	<2
Kidney cysts (%)	100	100	100	100	100	100	?
Retinal degeneration (%)	7	10	≈40	15	100	100	?
Cerebellar vermis aplasia (%)	≈1	—	—	—	—	≈90	100
Oculomotor apraxia (Cogan) (%)	1	—	—	<1	—	—	?

^aNPHP, nephronophthisis.

^bPercentage of 976 patients from different families with NPHP-associated disorders as evaluated in the authors' worldwide cohort. Different frequencies have been reported by Saunier *et al.* (157).

Coinvolgimento retinico
Aplasia verme cerebellare
Fibrosi epatica
Anomalia scheletriche
Situs inversus

S di Senior-Loken

S di Joubert

S di Meckel-Gruber

S di Bardet-Biedl

s Alstrom, Eliis Van Creveld, Jeune

Cause di IRC	% pz IRC	% pz in dialisi
Ipodisplasia con U.M.	43.6	27.1
senza U.M.	13.9	12.5
Glomerulonefriti croniche	2.6	6.1
Glomerulosclerosi Focale	1.8	4.6
SN Congenita	1.1	1.9
Glomerulonefrite membranosa	0.3	0.8
LES	1.1	1.9
Malattia Renale Policistica	5.0	3.4
Nefronoftisi	3.4	8.0
Nefropatie ereditarie	3.8	4.9
S.Alport	1.5	3.4
Cistinosi	1.8	3.4
Sindrome Emolitico Uremica	3.6	3.4
Necrosi corticale	4.1	3.0
Da farmaci	1.2	0.8
Nefriti interstiziale idiopatica	2.0	3.4
Miscellanea non-ereditaria	1.9	3.0
Sconosciute	3.3	4.3

**CASISTICA NEFRONOFTISI
 UO NEFROLOGIA e REUMATOLOGIA PEDIATRICA CON DIALISI
 AOU G MARTINO MESSINA**

	Paz	Anno di nascita	Età diagnosi	Quadro clinico esordio	Quadro clinico attuale
1	M.R.	1977	15aa	IRC+cecità (Leber)	Tx
2	S.V.	1989	10aa	IRC	Tx
3	K.K.	1990	10aa	IRC	Tx
4	F.F	1987	13aa	IRC+Cerebropatia (Joubert)	Tx
5	S.D.	1997	8aa	IRC+Cerebropatia (Joubert)	Tx
6	S.A.	1998	11 aa	IRC+Cerebropatia (Joubert)	Tx
7	C.M.	2000	10aa	IRC+Cerebropatia (Joubert)	Tx
8	E.G.	2000	12aa	IRC	IRC
9	E.C.	2003	9aa	Poliuria e Ipertensione arteriosa	IRC

Gioia...

- Unicogenita nata alla 29esima settimana di gestazione da TC per sofferenza fetale
- Gravidanza complicata da:
 - Diabete gestazionale
 - Polidramnios (20esima settimana)

PN 1.460 Kg (> 50°P), LN 40 cm (> 50°P)

ANAMNESI FAMILIARE

Precedente morte endouterina alla 27esima settimana di gestazione per insufficienza feto-placentare da polidramnios

ALLA NASCITA:

- Ventilazione meccanica + instillazione Surfactante alveolare
- Iperbilirubinemia trattata con Fototerapia

- A 54 h di vita crisi di desaturazione con bradicardia che necessita di intubazione
- Successivamente tachicardia ventricolare con slargamento QRS e flutter ventricolare

- Insufficienza renale acuta con
 - Iperpotassiemia ed Iposodiemia

- **Perdita di acqua e sali → Calo ponderale > 20%**

Sospetto di IPOSURRENALISMO

→ trattamento con infusione
idroelettrolitica + Idrocortisone



Lenta stabilizzazione dell'omeostasi
idroelettrolitica

Svezzamento al 6° mese con modalità classica con riferito rallentamento della crescita staturo-ponderale.



Esegue 5 ricoveri in reparti sub-specialistici pediatrici con esclusione di

- Patologie endocrinologiche**
- Patologie gastroenterologiche (celiachia, intolleranze alimentari, FC)**



ESAME OBIETTIVO:

A 22 MESI RICOVERO

Peso 8.040 Kg (- 2.8 DS), Statura 76 cm (- 2.1 DS), Peso/altezza: 80.4%
micrognazia

ESAMI DI LABORATORIO → Emocromo, PCR, funzionalità epatica e renale, proteine totali e foresi, elettroliti sierici, proteine totali e foresi, Ig pediatriche, sideremia colesterolo totale e HDL, trigliceridi, EGA, EMA, AGA, TSH, FT₄

→ NEGATIVI E/O NELLA NORMA

SMC: 28,20 ng/ml

Esame urine: aspetto limpido, PS 1.005, pH 6, corpi chetonici 5, al
sedimento: rare emazie, rari leucociti, rare cellule bvu

Test del sudore: negativo

ECO ADDOME



- Esito ecografia addome: "Fegato normale per caratteri morfofolumetrici ed ecostrutturali. Non dilatazione delle vie biliari intra e extraepatiche. Colecisti distesa, ripiegata, con regolari caratteri parietali. Nel lume non sono identificabili calcoli. Normale il calibro della vena porta (5mm). Non alterazioni morfovolumetriche ed ecostrutturali a carico della milza (DI.=57mm). Pancreas non studiabile. Reni in sede, di normali dimensioni e morfologia, Si evidenzia iperecogenicità del parenchima midollare bilateralmente. Il reperto, che potrebbe essere compatibile con condizione di nefrocalcinosi, necessità di correlazione clinico-laboratoristica. Non immagini di calcoli né segni di idronefrosi bilateralmente. Vescica repleta senza alterazioni parietali. L'utero misura: DL=30 mm; DAP corpo= 6,2 mm; DAP collo= 7,1 mm; rapporto corpo/collo<1. Non alterazioni strutturali. Non rima endometriale. Ovaie non identificabili. Non liquido libero in tutti gli ambiti addominali."

Consulenza nefrologica pediatrica

Ulteriore rivalutazione anamnestica..



POLIURIA E POLIDIPSIA



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA
AZIENDA POLICLINICO UNIVERSITARIO

Messina, 11-05-010

CLINICA Nefro Pat
IL DIRETTORE

Bilancio idrico di LEONE GIOIA MARIA

Panadolino 40 gr

giorno	liquidi bevuti		note
7:55	ACQUA 100		
8:30	ACQUA 200		
10:30	ACQUA 100	170	ORA 12:15
13:00	ACQUA 200		
13:30	ACQUA 100	400	ORA 13:30
14:00	ACQUA 200		
16:00	ACQUA 100	500	ORA 15:15
15:15	ACQUA 50		
17:00	ACQUA 100		
17:15	LATTE 180	160	17:35 URINA + FECE
18:03	ACQUA 100		
18:30	ACQUA 100		
19:10	ACQUA 100		
19:40	ACQUA 100	390	19:45

→
SEGUE

ORA	LIQUIDI BEVUTI	URINA	ORA CAMBIO
20:00	ACQUA 100		
20:45	ACQUA 100		
21:00	ACQUA 100	180	21:00
21:15	ACQUA 100		
21:45	ACQUA 100 50		
22:00	LATTE 20	160 160	22:15
02:20	ACQUA 100	140 140	02:20
02:40	ACQUA 100		
05:15	ACQUA 200	140 140	5:15
07:10	ACQUA 100	390 390	7:15
07:30	LATTE 200	48	
	2860	2658	



Osmolarità urinaria 0.055 mOsm/L

- Polidramnios
- Necessità di ventilazione meccanica
- In terza giornata di vita IRA, tachicardia ventricolare (slargamento QRS e flutter ventricolare) → Iperpotassiemia ed iponatriemia con perdita di acqua e sali
- Peso < -2.8 DS, statura < -2.1 DS
- All'esame urine PS 1.005
- Nefrocalcinosi
- Poliuria e Polidipsia

EGA: pH 7.377, pCO₂ 41.5 mmHg, pO₂ 52.7 mmHg, BE 5.6 mmol/L,
HCO₃⁻ 28.1 mmol/L

Azotemia 47 mg/dl, Creatinina 0.2 mg/dl, Sodio 132 mmol/L, Potassio 3.0,
Cloro 93 mmol/L, Magnesio 1,8 mg/dl

Cloruria 22 mmol/L, Magnesuria 0 mmol/L, Natriuria/Kaliuria 0.84
Calciuria/creatinuria 3.46

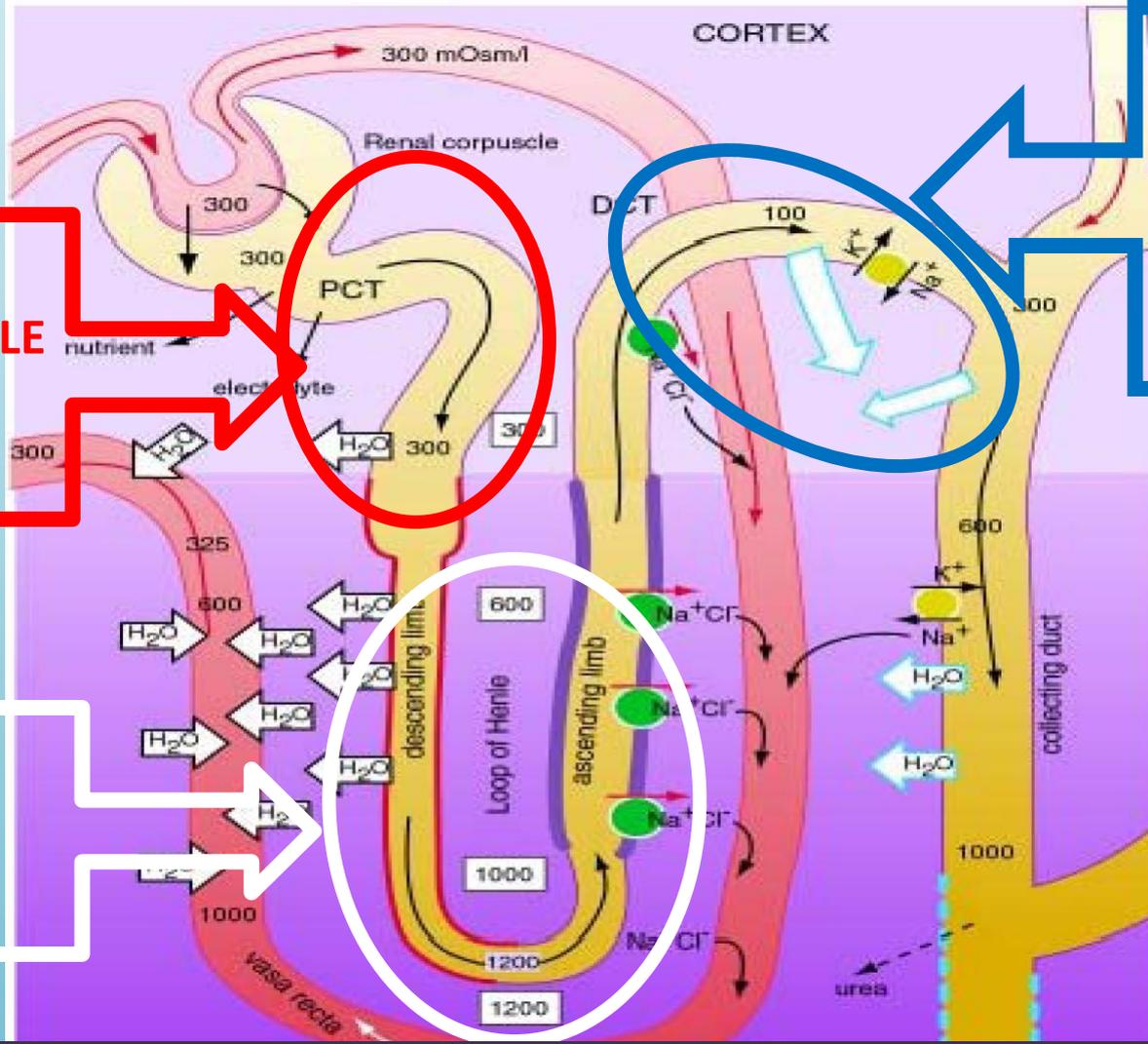
Esame urine: aspetto limpido, PS 1.003, pH 6.5, urobilinogeno 0.2,
sedimento: rari leucociti, rare cellule delle bv

- **Dati anamnestici**
- **Scarso accrescimento staturo-ponderale**
- **Alcalosi metabolica ipocloremica**
- **Ipopotassiemia, Ipercalciuria**
- **Poliuria – polidipsia – Osmolarità urinaria ridotta**
- **Nefrocalcinosi**



**TUBULOPATIA
CONGENITA**

LE TUBULOPATIE CONGENITE



S di FANCONI
RTA PROSSIMALE
S di DENT
CISTINURIA

RTA DISTALE
S di LIDDLE
DIAB INSIPIDO
PSEUDOIPOALD

S di BARTTER
S di GITELMAN

*Alterazioni equilibrio elettrolitico, idrico e acido base:
sintomatologia talora sfumata e aspecifica*

LA MAGGIOR PARTE DELLE TUBULOPATIE CONGENITE SONO DIAGNOSTICATE IN ETA' PEDIATRICA

...ma anche nel bambino spesso dopo un percorso difficile

SINTOMI PRINCIPALI: spesso aspecifici



SOSPETTO DIAGNOSTICO:
frequentemente tardivo dopo accertamenti in altre direzioni (malassorbimento, GER, intolleranze alimentari...)

ESAMI DI 1° LIVELLO: poco "specifici" ad un occhio non esperto



CONFERMA MOLECOLARE: disponibile in pochi centri, richiede tempo, costosa

- Vomito
- Mancata crescita ponderale
- Perdita di peso
- Poliuria
- Polidipsia

- ipopotassiemia
- Acidosi o alcalosi metabolica
- Ipomagnesiemia
- Proteinuria tubulare
- Ipo o Iper-calciuria
- pH e PS urinario "anomali"

Identificazione mutazione genetica...

Analisi gene KCNJ1



Sostituzione nucleotidica c.278T>G in omozigosi a carico dell'esone 5 responsabile della sostituzione aminoacidica p.Phe3Val

Analisi DNA paterno e materno → mutazione in ETEROZIGOSI

Sindrome di Bartter

Weight-for-age GIRLS

2 to 5 years (percentiles)

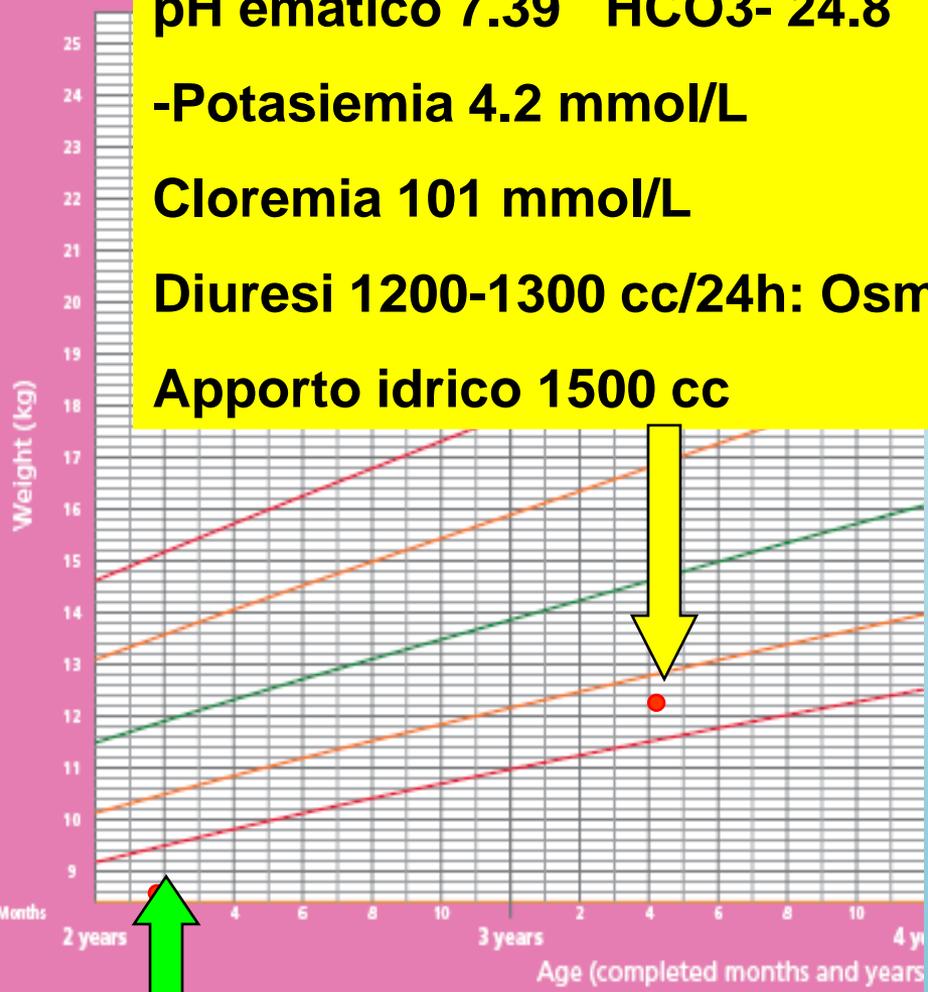
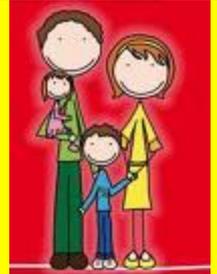
pH ematico 7.39 HCO₃⁻ 24.8

-Potasiemia 4.2 mmol/L

Cloremia 101 mmol/L

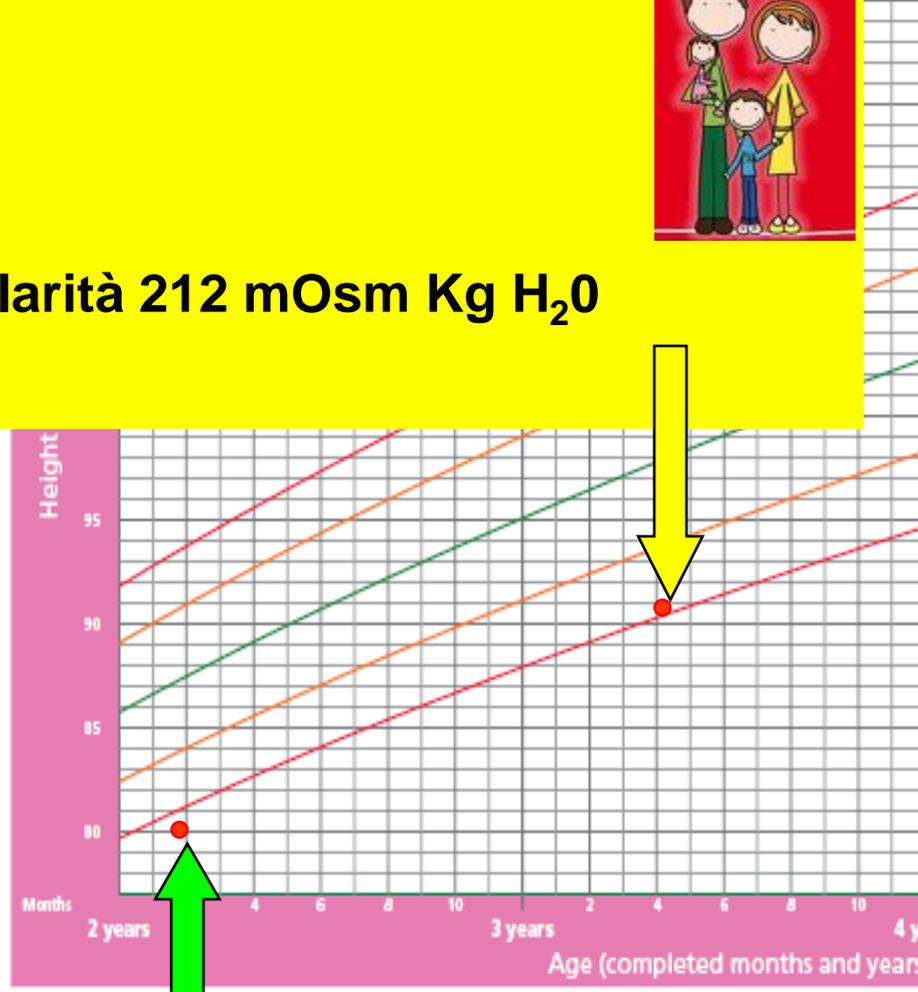
Diuresi 1200-1300 cc/24h: Osmolarità 212 mOsm Kg H₂O

Apporto idrico 1500 cc



Height-for-age GIRLS

2 to 5 years (percentiles)



Terapia: Potassio cloruro e Dieta alimenti K

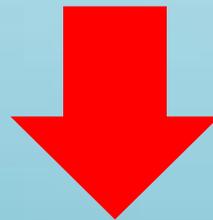
COME ARRIVANO ALL'ETA' ADULTA?

sviluppano insufficienza renale cronica??

S di DENT: Devuyst et al 2010: IRC nel 30-80% dei maschi di 30-40 anni
Cleverie-Martin et al 2011: IRC nel 60% dei maschi di 30-40a

S di BARTTER: Vaisbich 2004: IRC stadio 2-3 nel 25% dopo 20 anni
Bettinelli 2010: 25% IRC stadio 1-2 dopo follow-up 11 anni

S di GITELMAN: Belavoine et al 2011: IRC rara
Munoz 2007: IRC rara
2 segnalazioni di casi singoli di ESRF



**Per nefrocalcinosi
e danno tubulo-interstiziale**

CONCLUSIONI

I soggetti con tubulopatia congenita meritano follow-up attento perché possono evolvere verso IRC

Una buona gestione sin dall'infanzia consente accrescimento adeguato ma *probabilmente* non è sufficiente a fermare l'evoluzione in IRC

Tra le IRC a patogenesi ignota considerare anche le tubulopatie congenite

Le forme fruste possono giungere indagnosticate e paucisintomatiche all'età adulta: anche fra gli adulti si possono trovare tubulopatie congenite