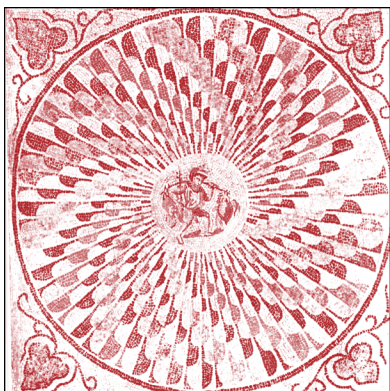


Caleidoscopio

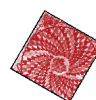
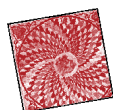
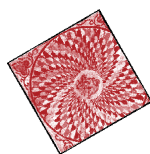
Italiano



Serie Mosaici Romani

Ettore Bartoli

Le glomerulonefriti acute



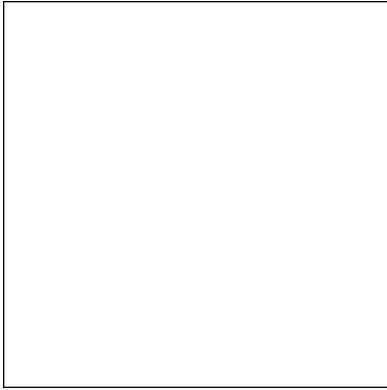
118

**Direttore Responsabile
Sergio Rassu**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1998

Caleidoscopio

Italiano



Serie Mosaici Romani

Ettore Bartoli

*Cattedra di Medicina Interna
Università degli Studi
Udine*



Le glomerulonefriti acute



118

**Direttore Responsabile
Sergio Rassu**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1998

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari**

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Affrontiamo per la prima volta in questa collana un tema chiave e di estremo interesse nefrologico: le glomerulonefriti acute.

Non è facile sintetizzare e cogliere gli aspetti principali di questa monografia così ricca ed articolata. Un concetto che vorrei sottolineare, e che più volte l'autore pone in evidenza, è l'importanza della diagnosi precoce per poter ottenere poi il successo terapeutico che altrimenti diventa impossibile.

Infatti la diagnosi mancata o tardiva è frequentemente sinonimo di cronicizzazione e di lesioni irreversibili che comportano, dopo che le misure conservative hanno raggiunto i loro limiti, il trattamento emodialitico, la dialisi peritoneale e/o l'eventuale trapianto, tutte modalità che hanno un limitato numero di successi.

Scaturisce prepotentemente l'importanza di un semplice ma attento esame delle urine, eseguito da un medico che ancora vuole rivestire il ruolo chiave che gli spetta, piuttosto che accertamenti più costosi, indagatosi e con un dispendio di tempo che può essere fatale.

Si capisce bene quanto prevenire i danni irreversibili con la diagnosi precoce sia fondamentale se si pensa ai costi del trattamento di questi pazienti. In attesa, infatti, che si rendano disponibili tecniche alternative a bassi costi, gli attuali trattamenti della condizione di insufficienza renale cronica sono ad elevato contenuto tecnologico e quindi estremamente costosi.

Inoltre i potenziali pazienti di queste tecnologie sono sempre più gli anziani e questa popolazione, come è noto, è in continua crescita; sempre più, pazienti vecchi e malati entreranno in trattamento dialitico e le caratteristiche della popolazione futura dei dializzati avrà sempre più le stesse caratteristiche. Inoltre la crescente attenzione posta alle complicazioni del trattamento dialitico, ha già determinato una riduzione della mortalità legata alle complicazioni e quindi un ulteriore invecchiamento della popolazione sottoposta a dialisi.

Per avere un'idea dell'enormità del problema, dal punto di vista economico, possiamo dire che nei soli Stati Uniti, è stato calcolato che la spesa per la dialisi nel 1995 è stata di 12,3 miliardi di dollari (cioè oltre 19.000 miliardi di lire italiane), cioè circa 1/5 delle risorse assorbite dal SSN nel 1994 in Italia.

Un recente studio effettuato in Italia pone in evidenza, anche nel nostro Paese, l'importanza del costo di questi pazienti che non potrà essere in futuro gestito con la stessa libertà e senza comunque tener conto del rapporto costo-beneficio. Pur non esistendo dati ufficiali e tenendo conto della notevole variabilità dei costi in relazione al tipo di dialisi, considerando che secondo l'Associazione Nazionale Emodializzati (ANED) la popolazione dei pazienti con insufficienza renale cronica in RRT (Renal Replacement Therapy) nel 1991 era di 28.419 pazienti, cioè circa lo 0,05% della popolazione italiana residente, la spesa costituiva l'1,6% della spesa sanitaria nazionale. L'attuale tariffario calcola il costo della seduta dialitica in circa 300.000- 500.000 lire, come dire che un dializzato costa in media circa 50 milioni l'anno.

La strategia legata alla diagnosi ed al trattamento precoce dovrebbe essere tesaurizzata a maggior ragione nei Paesi più poveri dove il trattamento dialitico ed il trapianto hanno dei costi proibitivi, nella speranza che le tecniche alternative, più economiche come quelle basate su sorbenti, dialisi intestinale e trasfusione enzimatica di

Definizione generale

Sono malattie sostenute da cause diverse, in gran parte non conosciute, nelle quali la reazione infiammatoria avviene nel contesto del parenchima renale, interessando o

- i vasi preglomerulari (vasculiti), oppure
- il glomerulo (glomerulonefriti vere e proprie), oppure
- l'interstizio (nefriti tubulo-interstiziali).

L'infiammazione può alterare la funzione renale in misura variabile, fino ad eliderla totalmente, può autolimitarsi e scomparire completamente oppure progredire più o meno lentamente fino a causare insufficienza renale cronica.

La glomerulonefrite può quindi esprimersi in un ventaglio assai allargato di manifestazioni cliniche. Queste vanno da forme del tutto asintomatiche, nelle quali la attenzione del medico viene prestata in seguito ad esami casuali, a forme caratterizzate da insufficienza renale acuta, con oligo-anuria e sindrome uremica.

Ancor men definito risulta il quadro clinico della conclusione della fase acuta. Infatti, la malattia può regredire completamente, ma in un tempo variabile, anche da caso a caso per un medesimo quadro istologico.

Tuttavia, non è sempre agevole raggiungere la certezza che si sia verificata guarigione completa, perché spesso i reperti che svelano la persistenza di un processo evolutivo lento e poco apparente, sono rappresentati da minime alterazioni urinarie. Non infrequentemente queste passano inosservate, soprattutto in un periodo, come quello attuale di "screening" di massa e di esami praticati con metodi disegnati per soddisfare il gran numero di richieste più che la accuratezza del dettaglio.

Manifestazioni cliniche generali

Le manifestazioni cliniche iniziali dipendono più spesso

- da quelle della malattia che avvia il processo nefritico (tonsillite, faringite), oppure
- della malattia sistemica della quale la nefrite rappresenta una forma secondaria (lupus, scleroderma, sindrome di Sjögren, etc).

Di per sé la glomerulonefrite causa solo:

- senso di peso in sede lombare, talora dolore lombare e dolorabilità alla compressione costovertebrale;
- sintomi urinari, quando presenti (ematuria, oliguria, eccezionalmente poliuria). Quando l'ematuria è importante, si può avere disuria e tenesmo, che possono erroneamente far sospettare una infezione uretrale o vescicale.

Se vi è ritenzione sodica, possono comparire:

- edemi ed ipertensione;

Se vi è iponchìa compaiono

- edemi ed ipotensione.

Nelle forme più gravi, generalmente quelle con riduzione od obliterazione della funzione renale, le forme rapidamente progressive, e quasi sempre in presenza di oligo-anuria, ipertensione arteriosa severa, edemi, possono comparire encefalopatia ipertensiva, scompenso cardiaco, edema polmonare e sindrome uremica. Molto rara la IRA (insufficienza renale acuta).

E' opportuno a questo proposito ricordare che comunque nessuna glomerulonefrite passerebbe inosservata se l'esame urine venisse praticato con serietà e rappresentasse una routine vera.

Retrospectivamente, numerosissime nefriti furono trascurate o non considerate nonostante vi fosse proteinuria all'esame urine. Più spesso, un'esame superficiale del sedimento mancò di rilevare la presenza di cilindri e di richiamare l'attenzione sulla diagnosi. E' bene non dimenticare che in questa, non meno che in altre malattie, la diagnosi precoce rappresenta la base del successo terapeutico. Una diagnosi mancata, o tardiva, può lasciare spazio all'insorgere della cronicizzazione o della irreversibilità del processo.

Presentazione al medico del paziente con glomerulonefrite

Il paziente si reca dal medico o perchè ha notato l'emissione di urine scure (ematuria), oppure perchè ha notato la comparsa di edemi, oppure perchè un esame di urine ha dimostrato ematuria e/o proteinuria, oppure, infine, perchè un esame del sangue ha rivelato un aumento della creatinemia.

Di queste presentazioni cliniche, tutte indicano la presenza di malattia renale, mentre la prima, l'ematuria, pone il problema della diagnosi differenziale con sanguinamento nelle vie urinarie.

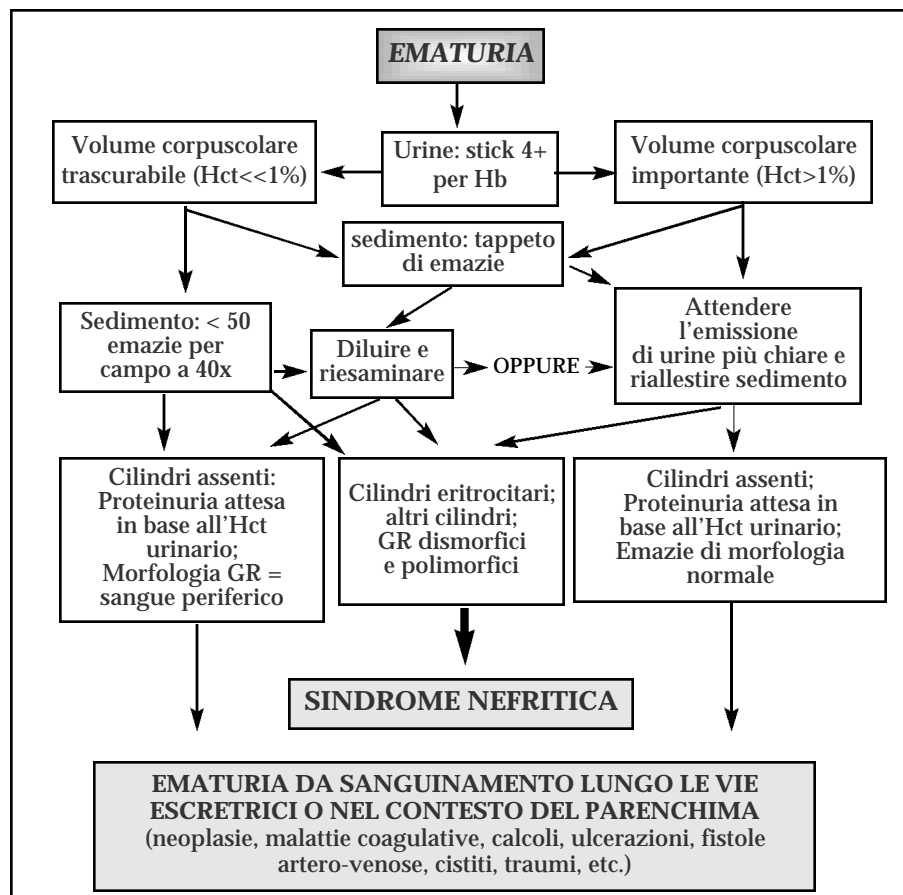
Tuttavia, oggi, con la riduzione dell'incidenza delle forme post-streptococciche e post-infettive, una parte non trascurabile di glomerulonefriti interviene in corso di altre malattie, soprattutto malattie sistemiche. Perciò, la presentazione al medico può essere dettata da sintomi assai diversi da quelli renali, come, ad esempio, sintomi artritici, oppure sinusite, o emottisi.

In alcuni casi i sintomi possono avviare il paziente da specialisti lontani dalla Medicina Interna, come gli oculisti in caso di uveite, gli otoiatri in caso di sordità improvvisa. E' divenuto perciò compito e responsabilità più stretta del medico tener presente la possibilità di interessamento renale in queste condizioni, e predisporre gli accertamenti utili. Tanto più che la prognosi di buona parte di queste malattie, come la artrite del lupus, la pneumonite emorragica della Sindrome di Goodpasture, la nefrite interstiziale associata ad uveiti, la vasculite alla base di certe sordità improvvise, dipende assai più strettamente dall'interessamento renale (glomerulonefritico) che da quello dell'organo o dell'apparato che ha inizialmente richiamato l'attenzione del paziente o del medico.

Diagnosi differenziale delle ematurie

Tappa fondamentale nell'approccio al paziente con ematuria è l'esame del sedimento urinario che il medico deve eseguire tenendo presente che:

- se vi sono cilindri ematici l'ematuria è di origine glomerulare;
- se non vi sono cilindri (non solo ematici) e le proteine sono presenti nell'urina nelle stesse proporzioni, rispetto alle emazie, con le quali sono presenti nel sangue, si tratta di ematuria di origine non glomerulare. In questa le emazie hanno la stessa morfologia che nello striscio di sangue periferico.



Schema 1. Diagnosi differenziale delle ematurie.

Sindromi cliniche

Possiamo sostanzialmente identificare quattro sindromi cliniche:

- I-Sindrome Nefritica;
- II-Sindrome Vasculitica;
- III-Sindrome Nefrosica;
- IV-Nefrite Tubulo-Interstiziale.

Questa classificazione, come tutte, è rigida e tende a semplificare il problema incasellando le varie malattie in un modo utile per la trattazione.

Come sempre la realtà è, spesso, più complessa. Esistono certamente sindromi nefritiche e sindromi nefrosiche pure, che corrispondono fedelmente alla classificazione e descrizione scolastica.

Certamente, sono di più comune riscontro delle sindromi miste, nelle quali prevale, sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista laboratoristico, l'aspetto nefritico, oppure nefrosico. Inoltre, non raramente il quadro muta già durante il decorso acuto, potendo un quadro inizialmente puro complicarsi con uno screzio nefritico o nefrosico.

Inoltre, molte sindromi vasculitiche presentano una infiammazione che raramente si limita ai vasi. Quasi invariabilmente tende a trasmettersi all'interstizio nelle forme. Nelle quali l'interessamento vascolare sconfinava frequentemente nel glomerulo, soprattutto quando la malattia interessa principalmente i piccoli vasi arteriosi preglomerulari, il quadro può complicarsi con uno screzio nefritico.

Infine, la classificazione scolastica non è dinamica, mentre non è eccezionale osservare l'evoluzione di una forma a comprendere elementi propri di un'altra.

Tuttavia, la classificazione scolastica va mantenuta perché, oltre ad identificare forme realmente esistenti, aiuta ad afferrare il quadro complessivo semplificandone gli elementi conoscitivi.

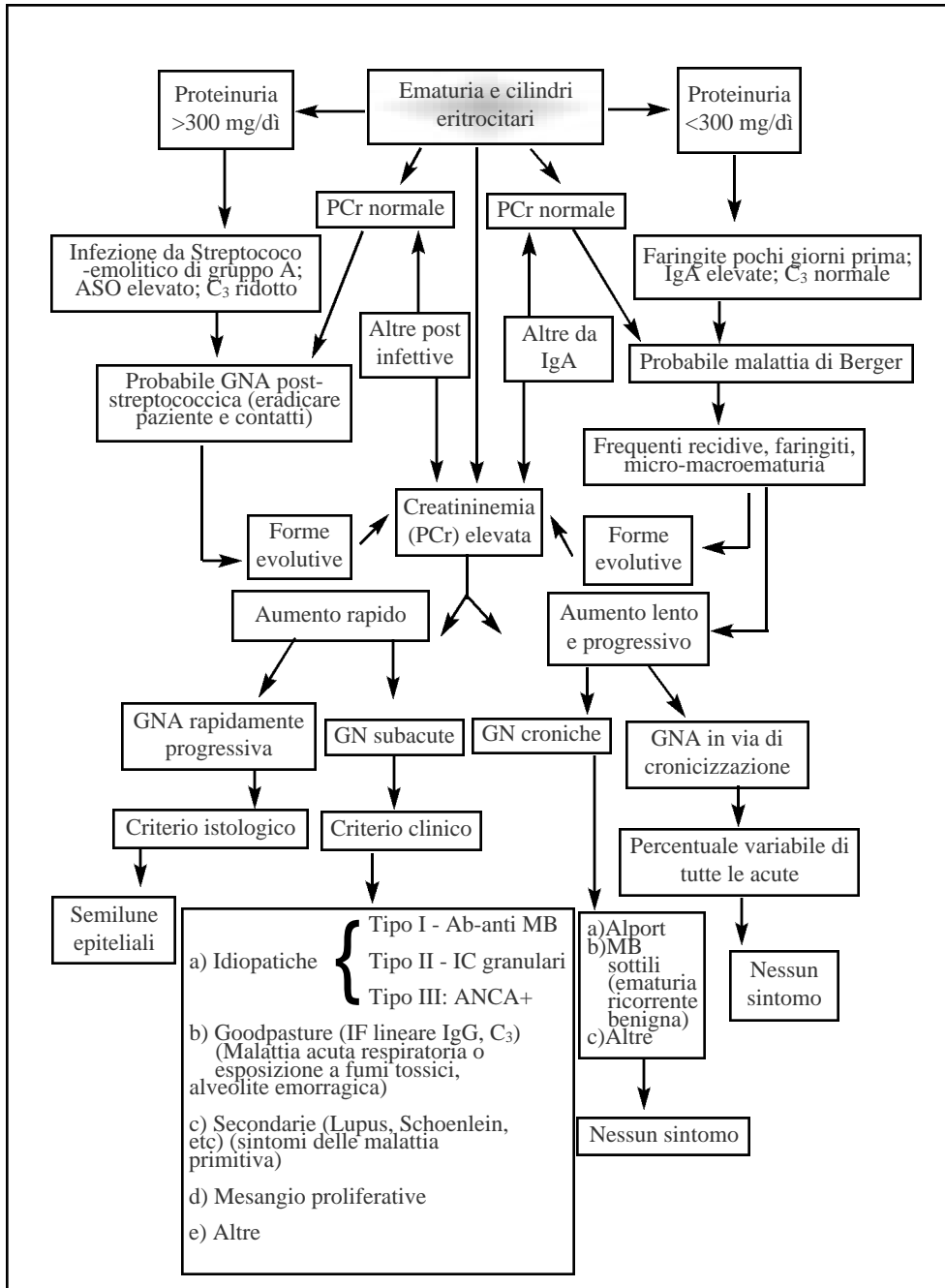
I- Sindrome Nefritica

E' caratterizzata dalla presenza di ematuria isolata, oppure ematuria e proteinuria. Viene definita anche glomerulonefrite acuta emorragica (GNA emorragica). Questa denominazione clinica raccoglie una patologia straordinariamente variabile (Schema 2):

- a) forme pauci o asintomatiche, al punto che, in alcuni casi, essendo la ematuria microscopica, il paziente è del tutto ignaro della malattia;
- b) forme con insufficienza renale variabile, da un aumento della creatininemia rilevato solo agli esami ematici, fino ad oligo-anuria, ritenzione idroelettrolitica, edemi, ipertensione, insufficienza renale acuta;
- c) forme associate a proteinuria in grado di provocare iponchia (screzio nefrosico);
- d) forme rapidamente progressive verso la insufficienza renale, oppure lentamente evolutive;
- e) forme con remissione spontanea più o meno rapida, seguita, in alcuni casi, da ripetute recidive.

Esame urine tipico

Colore: coca-cola;
Aspetto: limpide dopo centrifugazione;
Densità: > 1018 < 1028; < 1018 con insufficienza renale;
pH : acido (< 6);
Sangue : da 2 a 4+
Proteine: da 1 a 2+ (4+ con screzio nefrosico) (nella M di Berger possono risultare assenti allo stick);
Glucosio: assente;
Sedimento: Emazie in numero, dimensioni, densità ottica variabili; dismorfiche e di forme irregolari, spesso frammentate;
Cilindri eritrocitari e ialino-granulosi.



Schema 2. La sindrome nefritica.

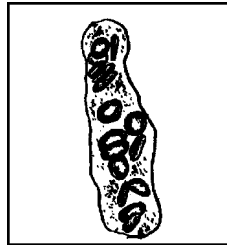


Figura 1. Cilindro eritrocitario.

Eziologia

1) Infettiva:

- a) Ceppi nefritogenici di Streptococco -emolitico di gruppo A
- b) Svariati agenti infettivi
 - virali (epatite, mononucleosi, parotite, varicella, morbillo etc)
 - batterici (gonococco, meningococco, brucella, tifo, etc)
 - spirochete e rickettsie (sifilide, tifo petecchiale, etc)
 - funghi e protozoari (istoplasma, toxoplasma, etc)
 - parassitari (malaria, trichinosi, etc)

2) Sistemica:

- a) SLE (lupus eritematoso sistemico) ed altre malattie autoimmuni
- b) Sindrome di Goodpasture ed altre malattie da autoanticorpi
- c) Vasculiti sistemiche (Wegener, Henoch-Schoenlein, policondrite recidivante, crioglobulinemia mista, etc)
- d) Neoplasie (linfomi, carcinomi, etc)

3) Da antigeni eterologhi

- a) Post-vaccinica (tetano, difterite, parotite, morbillo, etc)
- b) Prodotti del sangue

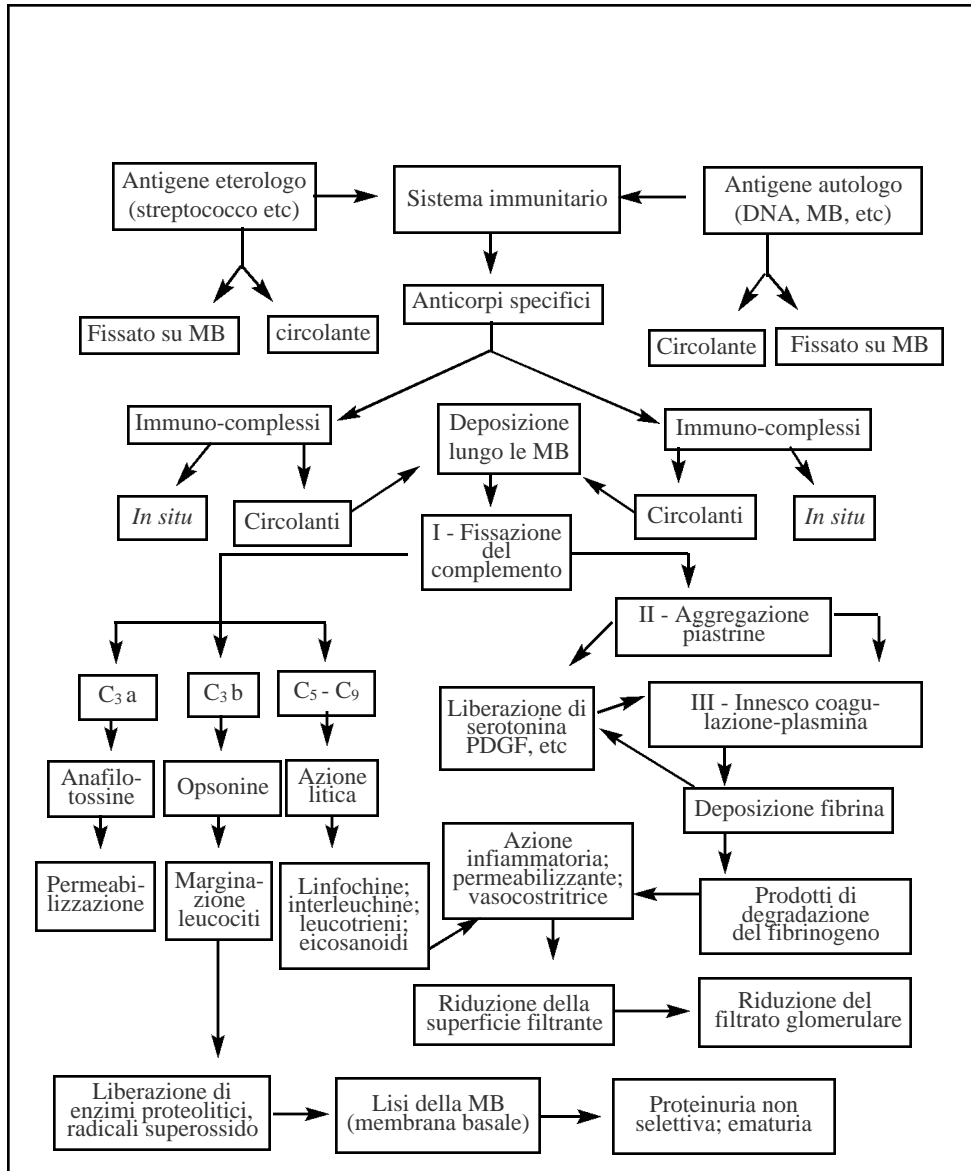
4) Farmacologica: Penicillamina, Allopurinolo, Penicilline, etc.

5) Idiopatica: antigeni non conosciuti, probabilmente autologhi.

6) Nefrite da IgA: Malattia di Berger, Dermatite erpetiforme, Cirrosi epatica, Sindrome di Sjögren, etc.

Patogenesi

E' dovuta alla liberazione locale (glomerulare) di mediatori dell'infiammazione, in buona parte provenienti da granulociti neutrofili, che danneggiano la membrana basale al punto da causare la fuoriuscita di emazie. L'attivazione della sequenza infiammatoria può derivare da diversi meccanismi:



Schema 3. Patogenesi delle glomerulonefriti.

a) anticorpi citotossici (immunità di tipo II).

Si tratta di anticorpi anti-membrana basale, che fissano il complemento liberandone le componenti

- chemiotattiche (marginazione di leucociti lungo le anse capillari)
- opsoniche (liberazione di enzimi lisosomiali destruenti)
- sequenze terminali C5-C9 direttamente litiche.

Oltre alla attivazione del complemento, anche la

- aggregazione piastrinica, la
- attivazione del fibrinogeno, della plasmina, la
- liberazione della cascata delle chinine, delle citochine linfocitarie e monocitarie contribuiscono alla infiammazione.

Un antisiero anti-gamma-globuline, coniugato con fluorescina ed incubato con la fettina bioptica, rivela una

- fluorescenza netta, di aspetto sottile, lineare e continuo lungo tutte le membrane basali delle anse capillari del glomerulo (fluorescenza lineare).

Tipica di questa patogenesi è la cosiddetta Sindrome di Goodpasture, nella quale la aggressività della infiammazione è testimoniata dalla rapida evoluzione verso la insufficienza renale. Istologicamente le forme rapidamente progressive sono caratterizzate da proliferazione epiteliale, con formazione di semilune epiteliali extracapillari, oltre a lesioni più variabili nell'endotelio e nel mesangio.

b) immuno-complessi antigene-anticorpo (immunità tipo III).

Si tratta di anticorpi, diversi nei singoli pazienti, diretti contro antigeni con i quali si combinano, circolando fino a depositarsi lungo la membrana basale del glomerulo, dove attivano il complemento e l'infiammazione. In altri casi gli antigeni, anch'essi, ovviamente, diversi da caso a caso, si depositano lungo le anse glomerulari, dove vengono raggiunti dagli anticorpi formando immunocomplessi patogeni antigene-anticorpo in situ. Tipica di questa patogenesi è la glomerulonefrite post-streptococcica, in cui gli immunocomplessi sono visibili in microscopia elettronica come coacervi grossolani ("gobbe", humps in inglese) situate irregolarmente lungo la superficie esterna della membrana basale glomerulare. Spesso, di fronte ad esse, è visibile nel lume capillare un leucocito marginato, attratto dalle frazioni chemiotattiche del complemento liberato dagli immunocomplessi. Istologicamente sono caratterizzate da proliferazione diffusa, soprattutto delle cellule mesangiali, e da marginazione di leucociti lungo le anse capillari.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale delle sindromi nefritiche, comprende:

a) Sindromi secondarie a malattie sistemiche: lupus, altre malattie autoimmuni, crioglobulinemia mista, sindrome di Sjögren, malattia di Henoch-Schoenlein, e diverse altre. Praticamente, una sindrome nefritica può comparire secondariamente a tutte o quasi le malattie autoimmuni sistemiche. La sintomatologia è dominata da quella della malattia sistemica, la prognosi dalle caratteristiche di evolutività della malattia renale.

b) Sindromi nefritiche primitive, nelle quali il rene appare direttamente interessato dalla reazione antigene-anticorpo in modo non secondario a manifestazioni a carico di altri organi ed apparati: Malattia di Berger ed altre glomerulonefriti primitive da IgA, glomerulonefrite post-streptococcica, post-infettiva, febbri emorragiche, etc. . La diagnosi differenziale si pone con le condizioni che seguono.

c) Ematurie glomerulari non-infiammatorie, dovute in genere a malattie genetiche, come la sindrome di Alport, la sindrome delle membrane basali sottili (ematuria benigna ricorrente), etc. Si tratta di malattie genetiche, croniche, associate ad altre alterazioni (nell'Alport, lenticono, cataratta, retinopatie, sordità etc). Nella sindrome di Alport si ha evolutività precoce in insufficienza renale.

Biopsia renale

La biopsia renale indica il quadro istologico, ed individua i fattori che predicono la evolutività rapida verso la insufficienza renale (semilune epiteliali, proliferazione diffusa), oppure verso la cronicità (atrofia diffusa o segmentaria, glomeruli ialini) ed elementi per decidere della aggressività della terapia da praticarsi. Non è di per sè indicata, dal punto di vista diagnostico, nelle forme post-streptococciche e nella malattia di Berger, quando la diagnosi clinica sia certa. Può comunque risultare utile. Individua le ematurie da glomerulopatie genetiche (Alport, etc). Nelle glomerulonefriti secondarie conferma la diagnosi di alcune malattie, e ne individua il sottogruppo nefritico caratterizzato da prognosi e risposta alla terapia predicibili biopicamente.

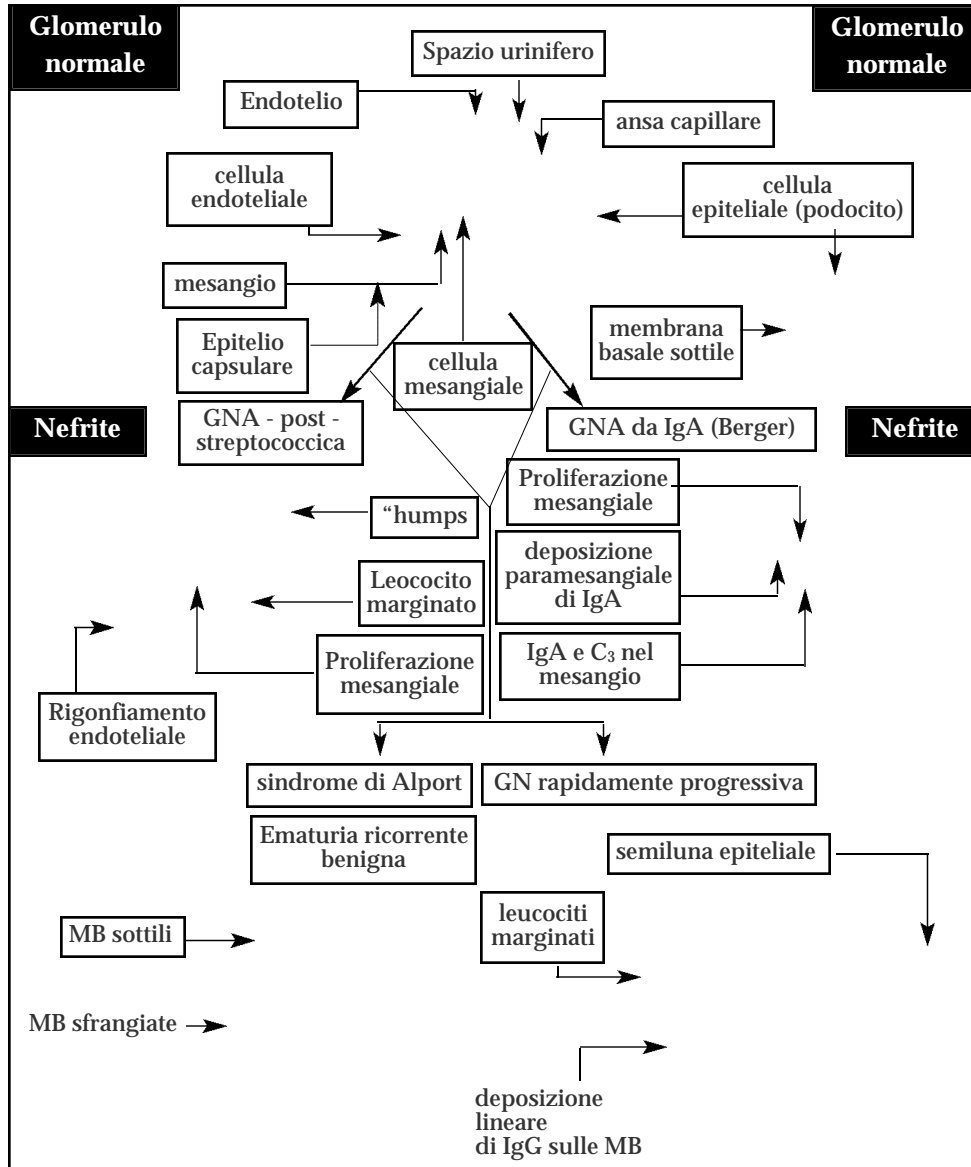


Figura 2. Istologia delle sindromi nefritiche primitive.

Ecografia renale

Non fornisce alcuna informazione importante. I reni possono risultare lievemente ingranditi. E' utile solo per praticare la biopsia renale.

Urografia endovenosa

Non fornisce alcuna informazione importante. La diagnosi differenziale rispetto al sanguinamento urologico non richiede la urografia e può essere raggiunta mediante accurati e ripetuti esami delle urine.

Esame del sangue

Utile la creatininemia per giudicare della funzione renale, la potassiemia nel caso di insufficienza renale acuta, il complemento sempre (ridotto nella post-streptococcica, nelle post-infettive e nella sindrome di Goodpasture). Le IgA sono elevate nelle nefriti da IgA (Henoch-Schoenlein, Berger). Gli autoanticorpi specifici sono elevati nelle glomerulonefriti secondarie a malattie autoimmuni (lupus, etc), dove peraltro la diagnosi nasce dall'esame globale del malato.

Esami necessari

Esame urine, con sedimento visto dal medico, creatininemia, complemento, titolo anti-streptolisinico, IgA sieriche, auto-anticorpi in casi di sospetta forma secondaria, biopsia renale (salvo controindicazioni, la post-streptococcica ed il Berger, se certi per diagnosi clinica).

Evoluzione

a) nelle forme secondarie il sistema immune continua a produrre anticorpi patogeni contro l'autoantigene. Perciò la malattia risulta aggressiva

e la nefropatia evolutiva verso la insufficienza renale, talora assai rapidamente, se non trattata. Al contrario:

b) nelle forme primitive il sistema immune elimina l'eteroantigene e si autolimita. Perciò, trascorsa la fase acuta, la malattia tende a regredire. Nella maggioranza dei casi la malattia regredisce senza sequele. Può evolvere verso la insufficienza renale in caso di ripetute recidive (presumibilmente per riesposizione all'antigene) oppure per le lesioni acute, che, se gravi, possono comportare processi riparativi che comportano cronicizzazione, fibrosi e sclerosi.

La evolutività verso la insufficienza renale non è predicibile nei singoli pazienti durante l'episodio acuto.

Terapia

a) nelle malattie sistemiche, terapia immunosoppressiva con cortisonici ad alte dosi ed a di alterni, associati o meno ad agenti alchilanti e/o ciclosporina A. In futuro tecniche immunologiche più sofisticate, come l'uso di anticorpi monoclonali e di antigeni solubili, potrà aumentare l'efficacia della terapia rendendola più scevra di effetti collaterali.

b) nelle forme primitive, eradicazione dell'antigene eterologo se conosciuto (penicillina nella forma post-streptococcica, terapie opportune nelle altre forme post-infettive). Non esistono terapie standard accettate e di riconosciuta efficacia. Nelle forme che dimostrino tendenza alla cronicizzazione o all'evolutività o a ripetute recidive, può essere praticata la terapia immunosoppressiva. Nelle forme rapidamente progressive è necessaria una terapia immunosoppressiva aggressiva.

c) Nella Sindrome di Goodpasture viene praticata anche la plasmaferesi, per allontanare gli anticorpi citotossici presenti nel siero. Tuttavia la sua efficacia, che è stata dimostrata all'inizio della malattia, va mantenuta poi con una terapia basata sull'immunosoppressione.

II- Sindrome Vasculitica

Descrizione

E' dovuta ad infiammazione che interessa principalmente i vasi renali. Nella panarterite nodosa e nella sindrome uremico-emolitica dell'adulto (Porpora Trombotica Trombocitopenica, o malattia di Moskowitz) sono colpite prevalentemente le arteriole preglomerulari: perciò si ha scarsa infiammazione nel glomerulo, ed il quadro clinico appare caratterizzato da un rapido deterioramento della funzione renale, con sedimento scarso o poco informativo. E' tuttavia presente una importante sintomatologia sistemica, determinata dalla malattia primitiva (febbre, eosinofilia, sindrome multifartuale nella panarterite; piastrinopenia, coagulazione intravascolare cronica, interessamento del sistema nervoso periferico e centrale nella Porpora Trombotica Trombocitopenica).

La diagnosi differenziale va posta con la embolizzazione renale da placca ulcerata aortica, oppure con embolizzazione da trombosi parziale delle arterie renali, oppure dell'aorta sopra le arterie renali. In genere queste sono di tipo aterosclerotico, così come l'aneurisma aortico che comprenda l'origine delle renali. Nel caso dell'embolia sono in genere riconoscibili gli infarti cutanei, oppure la livedo reticularis, agli arti inferiori.

Se la vasculite interessa le strutture di più piccole dimensioni ed i capillari, si determina infiammazione glomerulare ed una sindrome nefritica, con possibile screezio nefrosico.

Tipiche di queste vasculiti sono le porpore anafilattoidi, tra le quali la sindrome di Henoch-Schoenlein presenta, oltre alla porpora, anche artrite, ematochezia e glomerulonefrite acuta emorragica. Quindi queste vasculiti si accompagnano a sindrome nefritica.

Si distinguono dalle sindromi nefritiche primitive per la presenza di porpora palpabile (vasculite leucocitoclastica) e di vasculite sistemica.

La biopsia renale risulta molto utile, evidenziando quadri di necrosi angioide e microgranulomi nei capillari glomerulari.

Quando la vasculite interessa anche, o esclusivamente, le venule, predomina il quadro della nefrite interstiziale, associato o meno a quello di glomerulonefrite. Per la sua descrizione rimandiamo alle nefriti tubulo-interstiziali acute.

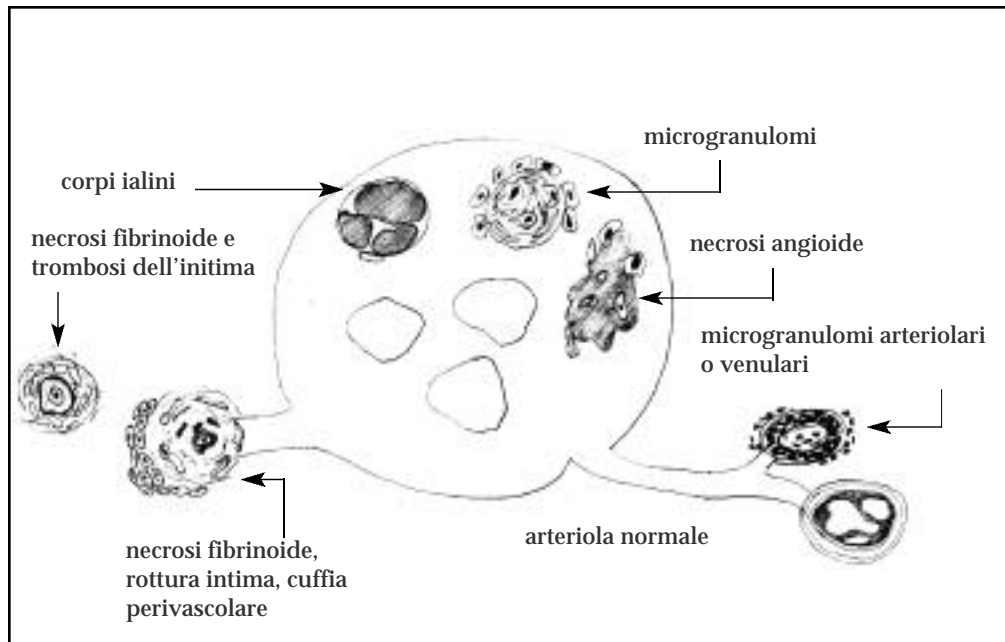


Figura 3. Le vasculiti.

Patogenesi

Si tratta spesso di forme da immunocomplessi circolanti, che, per l'elevata saturazione in anticorpo dei siti antigenici, precipitano già lungo le pareti dei vasi, provocando infiammazione nel lume. Si tratta quindi di immunocomplessi meno solubili di quelli che causano glomerulonefrite, che precipitano solo in corrispondenza della elevata superficie glomerulare ed in corrispondenza di una ridotta velocità del flusso, come appunto avviene nei capillari del glomerulo.

Nelle vasculiti il processo flogistico si estende dall'intima alle altre tonache, provocando necrosi fibrinoide nell'intima, infiltrato e "cuffie" perivascolari di cellule infiammatorie nella media e nell'avventizia. Nella panarterite queste sono rappresentate per lo più da granulociti neutrofili ed eosinofili, con forte potenziale distruttivo.

Prognosi e Trattamento

Circa la prognosi ed il trattamento delle vasculiti renali vale quanto detto per le glomerulonefriti secondarie a malattie sistemiche. Conviene ricordare che in questi casi il trattamento va attuato immediatamente, ad alte dosi, perchè la evolutività di queste forme può risultare drammatica. Nella sindrome uremico emolitica occorre attuare anche il trattamento eparinico ed inibire la produzione di trombossani. Si ritiene che in questa condizione la plasmaferesi, che allontana gli anticorpi o i cloni linfocitari patogeni, rappresenti la terapia più efficace.

L'elemento prognostico più importante risulta tuttavia essere rappresentato dalla diagnosi precoce. Infatti, il danno ischemico non è reversibile, ed i nefroni perduti in lungaggini diagnostiche e nell'attesa di esami spesso inutili per sintomi male interpretati o sottovalutati impongono un prezzo prognostico elevato.

L'esordio e le fasi iniziali di molte vasculiti sono subdoli, ed ingenerano una sintomatologia che non fa squillare il campanello d'allarme dell'urgenza. Spesso viene interpretata come sintomatologia "asmatiforme", o allergica, oppure come sindrome vertiginosa. La mancanza di elementi patologici urinari, quando l'infiammazione non è trasmessa al glomerulo, o gli esami urine praticati col sistema delle indagini di massa, che sacrificano l'esame attento del sedimento, sviano il medico. Non di rado questi pazienti praticano terapie ex-adiuvantibus per diagnosi presunte poco verosimili, si attardano in esami inutili e costosi, vengono trattati, data la mancata risoluzione dei sintomi, con vaccini antiasmatici o antirinfmatici.

Oppure attendono mesi senza terapia eziologica in attesa di praticare una TAC cerebrale o altro esame costoso, quando una corretta e scrupolosa anamnesi, un'accurata visita medica ed il ritorno a pratiche di osservazione diretta e motivata dell'urina e del sangue potrebbero indirizzare verso un sospetto fondato. Quando la sintomatologia esplose e la diagnosi diviene più facile, vi è in genere un danno d'organo avanzato ed irreversibile.

Perciò, la miglior terapia, come sempre, risiede nella diagnosi precoce. E' poco probabile che il medico che ha saputo porre un corretto sospetto diagnostico, non sia in grado poi di praticare personalmente una terapia efficace, o non sappia avviare il paziente in centri esperti nelle terapie delle vasculiti. La prognosi, in questi casi, può risultare oggigià ottima, dato che le terapie disponibili, pur gravate di effetti collaterali importanti, risultano efficaci e spesso risolutive.

III- Sindrome Nefrosica

Definizione

Viene definita come una malattia glomerulare che comporta una perdita urinaria di proteine tale da comportare iponchiria ed edema.

Elementi generali

Può essere associata a glomerulonefrite emorragica (screzio nefritico). Generalmente si tratta di una forma in cui l'infiammazione ed i mediatori

- Lupus eritematoso sistemico (SLE)
- Sindrome di Henoch-Schoenlein (HS)
- Malattia mista del tessuto connettivo
- Sindrome di Sjögren
- Artrite reumatoide
- Sindrome di Goodpasture
- Glomerulonefriti rapidamente progressive
- Nefriti da IgA (malattia di Berger, altre)
- Granulomatosi di Wegener e altre vasculiti sistemiche

Schema 4. Sindromi nefrosiche secondarie.

dell'infiammazione determinano una reazione flogistica e liberazione di linfocine in grado di permeabilizzare la membrana basale del glomerulo alle proteine, senza determinare lesioni così estese da consentire la diapedesi dei globuli rossi.

Perciò le proteine vengono perse nel glomerulo, e quindi con le urine, in misura inversamente proporzionale al loro peso molecolare (proteinuria selettiva), tranne che in presenza di screezio nefritico.

Distinguiamo una

- **Sindrome Nefrosica Idiopatica**, nella quale non compaiono altre malattie o cause note, ed una

- **Sindrome Nefrosica Secondaria**, dovuta all'interessamento renale in corso di altre malattie, generalmente malattie sistemiche. Tratteremo solo l'idiopatica.

Descrizione clinica

In genere il paziente si reca dal medico per la presenza di edemi, talora per aver osservato l'emissione di urine schiumose, oppure in seguito ad un esame urine che abbia rivelato la presenza di proteinuria, o per il riscontro di elevata creatininemia. Vi è in genere edema molle, maggiore alle parti declivi e nei tessuti più lassi (palpebre), talora anasarca. Nel sangue vi è ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, ipoalbuminemia, creatininemia variabilmente aumentata, più spesso normale.

Esame urine tipico

Colore : giallo paglierino;

Aspetto: da opalescenti a lievemente torbide. Rimangono lievemente lattiginose anche dopo centrifugazione;

Densità: > 1025; < 1020 con insufficienza renale;

Osmolalità: > 600 mOsm/kg; < 400 con insufficienza renale;

pH: acido (< 6);

Sangue: da assente (quadro tipico delle lesioni minime) a 1+ (ematuria microscopica) nelle forme più infiammatorie;

più intenso in presenza di screezio nefritico;

Proteine: da 3 a 4+;

Glucosio: assente;

Sedimento: Emazie rarissime o assenti (eccetto che in presenza di screzio nefritico). Cilindri ialino-granulosi, rari cilindri ialini, numerosi corpi grassi. Leucociti rari o assenti.

Quindi, il volume urinario può risultare normale o ridotto (in caso di insufficienza renale), la densità è elevata per la presenza di proteine, mentre la osmolalità può essere compresa fra valori ipo-isostenurici (in presenza di grave insufficienza renale) e valori elevati (quando la contrazione del volume plasmatico efficace è tale da attivare la secrezione di ADH senza compromettere il potere di concentrazione urinario).

Il pH è acido, l'aspetto è lievemente opalescente per la lipiduria, vi è proteinuria 4+. Il sedimento rivela la presenza di cilindri ialino-granulosi e ialini e di corpi grassi microscopici (lipiduria) che in luce polarizzata dimostrano formazioni a croce di malta.

A questo quadro si associa quello proprio dell'esame di urine delle glomerulonefriti acute emorragiche se vi è screzio nefritico associato.

Eziologia

- 1) **Idiopatica:** la causa non è conosciuta, e può essere tentativamente ricondotta al contatto con eteroantigeni svariati od al riconoscimento di autoantigeni come non sè. Rappresenta la eziologia più frequente.
- 2) **Metalli pesanti:** oro (artrite reumatoide), bismuto (sifilide), mercurio (diuretici e disinfettanti), etc.
- 3) **Droghe e farmaci:** eroina, captopril, probenecid, antimalarici, antibiotici, antidiabetici orali, mezzi di contrasto, interferon, etc.
- 4) **Vaccini:** antinfluenzali, antitetanica, etc.
- 5) **Veleni:** punture di insetti e serpenti, pollini, vegetali urticanti, etc.
- 6) **Infezioni:** batteriche, virali, parassitarie, fungine, etc. Oltre quelle già ricordate per le sindromi nefritiche, sono frequenti le infezioni da stafilococco degli shunt ventricolo-giugulari (nefrite da shunt), la schistosomiasi, il HIV, e molte altre.
- 7) **Neoplastiche:** amiloidosi da mieloma, M. di Waldenstrom, linfomi, tumori solidi, etc.
- 8) **Ereditarie:** Amiloidosi familiare, malattia di Fabry, onico-osteodisplasia, sindrome nefrosica congenita, sindrome nefrosica familiare, nefropatia diabetica, e altre ancora, molto rare.
- 9) **Malattie sistemiche:** praticamente tutte le malattie autoimmuni.
- 10) **Rigetto di organi trapiantati:** soprattutto nel trapianto renale.
- 11) **Associate a complicanze gravidiche:** gestosi gravidica.

- 12) **Associate ad ipertensione e scompenso cardiaco:** ipertensione maligna, crisi sclerodermica, pericardite costrittiva, insufficienza della tricuspide, scompenso cardiaco congestizio.
- 13) **Altre:** trombosi della vena renale, linfangectasia intestinale, etc.

Patogenesi

Distinguiamo la *fisiopatologia della glomerulite* dalla *fisiopatologia dell'edema*.

La patogenesi della glomerulite renale

E' quasi sempre dovuta ad immunità di tipo III.

Si formano immunocomplessi circolanti o "*in situ*" formati da antigeni svariati e per lo più sconosciuti, e dai relativi anticorpi.

Gli immunocomplessi sono patogeni, fissano il complemento, ed innescano la sequenza infiammatoria. Tuttavia questa, o per la natura e la quantità dell'antigene, o dell'anticorpo, oppure per le caratteristiche di risposta generali del sistema immune, non raggiunge l'intensità e la aggressività acute proprie delle sindromi nefritiche, ma produce maggiormente effetti permeabilizzanti sulle membrane basali glomerulari.

Gli immunocomplessi vengono evidenziati mediante immunofluorescenza oppure microscopia elettronica, come granuli irregolari discreti posti lungo la membrana basale.

Patogenesi diverse (immunità di tipo II e IV) si riscontrano solo nelle sindromi nefrosiche secondarie.

Biopsia renale

Rivela quadri tipici nelle varie forme idiopatiche :

a) Glomerulonefrite a lesioni minime.

- Tipica dell'infanzia.
- Non dimostra immunocomplessi ed immunofluorescenza positive.
- Il glomerulo è normale in microscopia ottica, mostra solo fusione dei pedicelli dei podociti in microscopia elettronica.

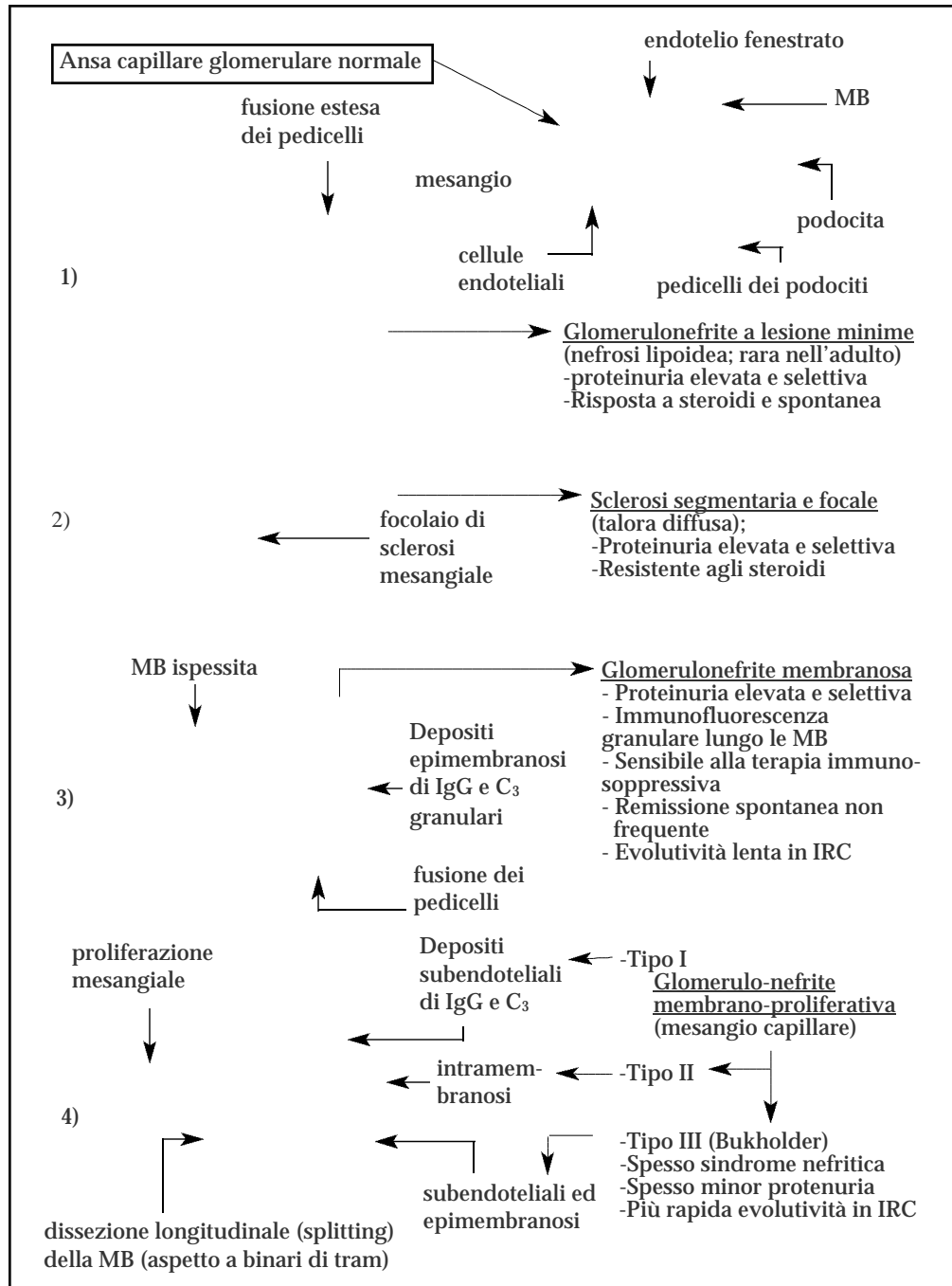


Figura 4. Sindromi nefrosiche idiopatiche.

- Risponde bene alla terapia cortisonica, le recidive alla stessa associata ad agenti alchilanti (ciclofosfamide, clorambucil).

- Forse è dovuta ad immunità di tipo IV.

- Di per sé possiede scarsa evolutività, a meno che non si complichino con la sclerosi mesangiale, descritta di seguito, che la rende evolutiva.

- Spesso si verifica remissione spontanea, assai più frequentemente nei bambini che negli adulti.

b) Sclerosi glomerulare segmentaria e focale, oppure sclerosi diffusa.

- Anche questa sembrerebbe malattia non immunologica, con immunofluorescenza negativa e senza immunocomplessi visibili in microscopia elettronica.

- L'unica lesione istologica è la presenza di sclerosi nel mesangio, a distribuzione inizialmente segmentaria (alcune anse di un glomerulo) e focale (alcuni glomeruli). Successivamente può divenire diffusa.

- Questa lesione, sensibile solo a terapia combinata cortisone-alchilanti, è tendenzialmente evolutiva senza trattamento, e può essere riscontrata in condizioni non immuni, a patogenesi metabolica (obesità, dislipidemie, diabete mellito).

c) Glomerulonefrite membranosa.

- Gli immunocomplessi si depositano in granuli discreti e grossolanamente regolari, a corona di rosario, lungo la superficie esterna della membrana basale.

- Vi sono scarsi o assenti segni istologici di infiammazione glomerulare.

- Ha evolutività lenta, buona risposta alla terapia immunosoppressiva.

d) Glomerulonefrite membrano-proliferativa.

- Tipo I: gli immunocomplessi si depositano lungo il versante endoteliale della membrana basale;

- Tipo II: nel contesto della membrana (contengono un anticorpo IgG detto fattore nefritogenico del C3, che attiva direttamente la via alternativa della cascata del complemento); oppure:

- Tipo III: ai due lati della membrana (glomerulonefrite di Burkholder).

- In tutte queste forme il citoplasma delle cellule mesangiali, che proliferano, si insinua lungo la membrana basale, dissecandola longitudinalmente.

- È più rapidamente evolutiva, meno sensibile alla terapia, soprattutto il tipo II.

e) Glomerulonefrite mesangiale.

È data dalla associazione di proliferazione e sclerosi mesangiale, con lesioni membranose più intense nella zona paramesangiale della membrana basale. Hanno evolutività intermedia e rispondono alla terapia.

Esiste una glomerulonefrite mesangiale a sé, caratterizzata dalla deposizione di immunocomplessi contenenti IgM, poco sensibile alla terapia e discretamente evolutiva.

Evolutività

La progressione verso la insufficienza renale cronica delle sindromi nefrosiche nel loro insieme non è predicibile individualmente, al di fuori di quanto già detto in base al sottogruppo biotico-istologico. I fattori che lasciano prevedere una maggiore probabilità di progressione sono:

- l'età (è tanto maggiore quanto più avanzata è l'età);
- il sesso maschile;
- la presenza e l'entità dell' ipertensione;
- la presenza e l'entità dell' insufficienza renale;
- l'entità della proteinuria;
- l'indice biotico di cronicità;
- determinati aspetti istologici nella fase acuta (semilune epiteliali, sclerosi mesangiale, proliferazione mesangiale diffusa);
- la resistenza al cortisone e la tendenza a recidive precoci.

Patogenesi dell'edema

La perdita proteica causa ipoproteinemia, segnatamente ipoalbuminemia, e quindi iponchia. (A latere, questo stimola la sintesi epatica di LDL e VLDL, causando ipercolesterolemia e iperlipidemia).

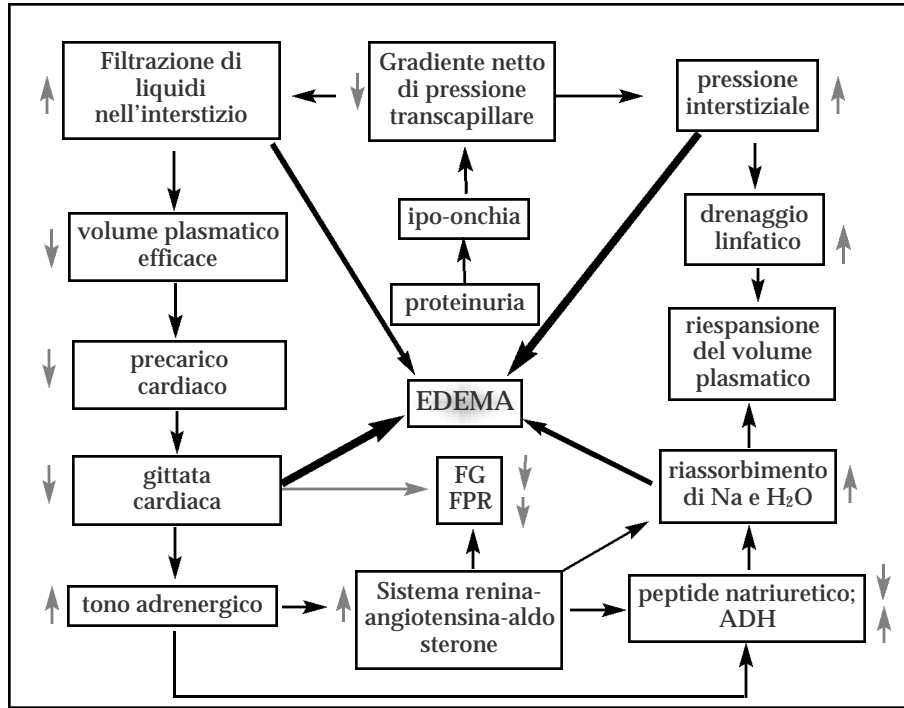
La iponchia sbilancia l'equilibrio fra gradiente pressorio idrostatico ed oncotico attraverso le pareti capillari a favore del gradiente idrostatico: il flusso di filtrazione dal capillare all'interstizio aumenta, mentre il flusso di riassorbimento in senso opposto si riduce.

Perciò, parte del plasma si trasferisce dall'interno del volume vascolare al volume interstiziale, finché la pressione idrostatica nell'interstizio non ne avrà controbilanciato l'eccesso, relativamente alla pressione oncotica, presente all'interno dei capillari.

In conseguenza di ciò il volume plasmatico intravascolare si contrae, mentre il volume interstiziale si espande. La contrazione del volume plasmatico comporta una riduzione del riempimento (precarico) e quindi della portata cardiaca.

Quest'ultima tende ad essere ripristinata mediante l'attivazione di meccanismi compensatori, rappresentati da scarica adrenergica (tachicardia, aumento delle resistenze periferiche, e quindi anche renali, aumento della contrattilità, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone).

Il volume tende ad essere ripristinato mediante la attivazione di recettori di volume intratoracici (soprattutto nell'atrio destro e nei grossi vasi), che



Schema 5. Patogenesi dell'edema nelle sindromi nefrosiche.

stimolano la secrezione di ADH, inibiscono la secrezione di ANP (peptide natriuretico atriale), attivano l'asse renina-angiotensina-aldosterone.

La conseguenza di tutto ciò è la attivazione dei meccanismi di ritenzione renale del sodio, ai quali contribuiscono la ridotta filtrazione determinata e dal ridotto volume circolante, e dalla ipotensione, e dall'aumento delle resistenze vascolari renali.

La ritenzione sodica, una volta innescata, continua a rispondere agli stimoli che la controllano finché questi stimoli rimangono attivati. Normalmente, recuperato il volume plasmatico perduto, gli stimoli verrebbero soppressi ed il sistema ritornerebbe alla norma.

Nella sindrome nefrosica, causa la persistenza della proteinuria, e quindi della iponchizia, il volume riassorbito dal rene in eccesso rispetto a quello introdotto con gli alimenti (che dovrebbe essere escreto per garantire il mantenimento di uno stato stazionario), viene ad essere riversato prevalentemente nell'interstizio. Se il rapporto fra volume plasmatico intravascolare e volume interstiziale fosse, nella sindrome nefrosica, di 1 a 10, occorrerebbe

riassorbire un eccesso di 10 litri di liquidi isotonici per riesandere il volume plasmatico di 1 litro.

Perciò, in queste circostanze, il riottenimento di uno stato stazionario fra introduzione alimentare ed escrezione urinaria di sodio ed acqua, richiede la ricostituzione del valore normale, in assoluto, del volume intravascolare, a cui consegue la soppressione degli stimoli sodio-ritenenti. Questo risultato necessita del trattenimento di una quota in eccesso di sodio ed acqua, riversata nell'interstizio, che ingenera edema subclinico o clinicamente apprezzabile, fino all'anasarca, a seconda del volume in assoluto trattenuto.

Consegue a questo meccanismo patogenetico che contrastarlo con i diuretici, al fine di ridurre l'edema, richiede prudenza e l'uso di farmaci ad azione blanda e continua, piuttosto che breve ed intensa, per non precipitare ipotensione, insufficienza renale, riduzioni indesiderate della portata cardiaca. Quando la sindrome nefrosica va in remissione, spontanea o in seguito al trattamento medico, si normalizzano anche i volumi corporei e scompare l'edema, dopo che la albuminemia si è rinormalizzata. Anche la dislipidemia scompare.

Esami necessari

- Esame urine, con sedimento visto dal medico;
- Nel sangue: creatininemia, albuminemia, proteine totali ed elettroforesi delle proteine sieriche;
 - colesterolemia, trigliceridemia, lipidemia totale;
 - complemento (C3 e C4), autoanticorpi se si sospettano forme secondarie.
- La biopsia renale è sempre necessaria, tranne che in bambini in cui la proteinuria sia massimamente selettiva (solo albumine e transferrina), dato che si tratta certamente di lesioni minime.
- L'elettroforesi delle proteine urinarie è utile per stabilire la selettività della proteinuria, sotto il profilo descrittivo e, a seconda degli ambienti, scientifico. Tuttavia non aggiunge nulla a quanto derivato dalla biopsia renale ed è inutile se vi è ematuria (essendo sicuramente non selettiva).
- Ecografia, urografia, scintigrafia sono inutili.

Terapia

- In genere, il cortisonico da solo viene usato nelle glomeruliti a lesioni minime. In caso di recidiva, occorre associare l'alchilante.

L'associazione cortisonico-alchilante viene usata direttamente nelle altre forme di sindrome nefrosica o di glomerulite nella quale tale trattamento sia considerato sicuramente (forme secondarie a malattie sistemiche e vasculiti) oppure possibilmente efficace (forme in evoluzione o a rischio di evoluzione).

E' giusto ricordare come esista una definita probabilità di remissione spontanea che è massima per le forme a lesioni minime (all'incirca pari e forse superiore al 50% nel bambino, probabilmente assai meno nell'adulto), intermedia per le glomeruliti membranose (compresa fra il 20 ed il 40% nelle diverse casistiche), assai ridotta, ammesso che si verifichi, nelle altre forme.

L'entità delle remissioni nelle forme membranose è dubbia. Infatti, trattandosi di forme con evolutività lenta, occorrerebbe osservare una coorte ampia di pazienti per almeno 20 anni per poterne determinare con maggiore affidabilità progressione e remissione spontanea.

La terapia di queste malattie è impegnativa. Il ciclo terapeutico deve durare, in media, non meno di 6 mesi e richiede dosi elevate di cortisonici e, ove necessario, di alchilanti. E' ben documentato il fatto che somministrando la stessa dose di cortisonico a giorni alterni (il doppio della dose prevista giornalmente, data un giorno sì ed uno no) si mantiene, almeno in queste malattie, la efficacia, e si riducono sostanzialmente gli effetti collaterali.

Questi tuttavia rimangono e sono importanti. Perciò questi pazienti devono essere seguiti con scrupolo dal medico, ed ogni lamentela o sintomo non va mai trascurato. Anzi, come nei pazienti trapiantati, occorre partire dal presupposto che ogni manifestazione clinica, anche la più banale (una presunta influenza) sia dovuta ad una complicanza della terapia immunopressiva, finché non verrà dimostrato il contrario.

E' bene che i pazienti siano esaurientemente informati dei possibili problemi cui andranno incontro, e che possano contattare il medico senza intoppi. In particolare, per i pazienti giovani, i rischi che la terapia comporta per la fertilità devono essere discussi ed affrontati con chiarezza.

IV- Glomerulonefriti tubulo-interstiziali acute

Descrizione

Sono infiammazioni che interessano principalmente l'interstizio peritubulare. Questo risulta rappresentato normalmente da uno spazio virtuale, privo di cellule, quel tanto che risulta ricavabile tra il pacchetto omogeneo di strutture cilindriche rappresentato dai tubuli. Nelle nefriti interstiziali si accumulano in questo spazio interstiziale un gran numero di cellule infiammatorie, che danno origine ad un infiltrato che dipana i tubuli costituendo un vero e proprio tessuto composto da linfociti, monociti, granulociti neutrofili ed eosinofili.

L'accumulo di queste cellule deriva dalla reazione antigene-anticorpo, oppure dall'effetto degli immunocomplessi circolanti o formati in situ. In parte, questo avviene per la incompleta captazione di anticorpi citotossici o di immunocomplessi da parte del glomerulo, con "overflow" nell'interstizio. In parte per la presenza di determinanti antigenici o di apteni, anche di origine farmacologica, lungo le membrane basali tubulari o altri siti antigenici dell'interstizio stesso. Non infrequentemente l'interstizio è interessato da una vasculite che predilige i capillari venosi e le venule.

Nella sindrome di Goodpasture gli anticorpi citotossici non catturati dal glomerulo si legano alle membrane basali dei tubuli, generando anche in questa sede la immunofluorescenza lineare descritta nel glomerulo, ed una intensa reazione infiammatoria. Le membrane basali risultano irregolari e talora frammentate, le cellule epiteliali rigonfie, picnotiche o desquamate in modo frammentario e segmentario, lasciando talora denudate le membrane basali stesse. Il lume appare a tratti invaso da leucociti e da cellule epiteliali desquamate, che rappresentano l'origine dei cilindri leucocitari ed epiteliali caratteristici della malattia.

Esiste una stretta correlazione fra queste manifestazioni istologiche e quelle funzionali e cliniche. L'espansione dell'interstizio comporta distensione della capsula, dolore, ed aumento simmetrico di volume dei reni, senza che questi perdano la morfologia normale. La reazione infiammatoria interstiziale danneggia le cellule tubulari e gli scambi nutritizi fra epitelio ed interstizio, provocando alterazioni dei sistemi di trasporto e delle funzioni squisitamente tubulari. A questo proposito è importante ricordare come alterazioni della funzione tubulare prossimale si evidenziano nella fase precoce

della tossicità agli aminoglicosidi e cis-platino, con glicosuria renale, fosfaturia, magnesuria, aminoaciduria e poliuria. Tuttavia, in questi particolari casi, la malattia evolve verso la Insufficienza Renale Acuta e non verso una malattia tubulo-interstiziale.

Eziologia e Patogenesi

Sono già state accennate e sono riassunte nella elencazione successiva. In sintesi, diversi determinati antigenici, farmacologici, batterici o virali, possono esprimersi nell'interstizio renale, talora impiantandosi sulle membrane basali, e generare malattia.

Tra i virus occorre ricordare gli Hanta virus e quelli delle febbri emorragiche. Tra gli altri microorganismi, le leptospire.

Tra le malattie sistemiche, le vasculiti, la sarcoidosi.

Tra gli antibiotici, le penicilline.

Tra i farmaci, i FANS.

Non mancano i fattori tossici, ambientali o di altra natura.

L'elenco delle più comuni cause di nefrite tubulo-interstiziale acuta comprende cause:

1) Infettive:

- Brucellosi
- Toxoplasmosi
- Rickettsie, Leptospire, Treponema pallido
- Citomegalovirus, Mononucleosi
- Hanta virus, febbri emorragiche

2) Sistemiche:

- Lupus, Sindrome di Sjögren, altre malattie del collagene
- Sarcoidosi
- Sindrome uveite-nefrite interstiziale
- Sindrome di Goodpasture

3) Rigetto di trapianto renale

4) Farmaci:

- Penicilline, Cefalosporine, Rifampicina
- Sulfamidici
- FANS
- Alchilanti, radiazioni ionizzanti
- Diuretici
- Antagonisti nei recettori-H₂ gastrici
- Mezzi di contrasto iodato ionici

- Altri meno comuni (nitrofurantoina, acido nalidissico, etc)

5) Vasculiti sistemiche

- Sindrome di Wegener
- Crioglobulinemie miste
- Altre vasculiti meno frequenti

6) Idiopatiche: nessuna causa conosciuta

Quadro clinico

La sintomatologia è dominata dai sintomi sistemici propri o della malattia sistemica primitiva (lupus, sindrome di Sjögren, sindrome di Goodpasture, etc), o della malattia il cui trattamento farmacologico ha richiesto l'impiego di farmaci responsabili della nefrite tubulo-interstiziale, oppure della malattia primitiva idiopaticamente responsabile della nefrite (febbri emorragiche, Hanta virus, leptospirosi, etc).

La sintomatologia locale include sensibile senso di peso e dolore lombare, nonché dolorabilità alla compressione costo-vertebrale (da distensione della capsula renale). I sintomi urinari sono: poliuria, quando la filtrazione glomerulare è poco compromessa ed il potere di concentrazione inibito, oliguria o oligo-anuria quando la filtrazione è fortemente ridotta o del tutto obliterata dalla gravità del processo flogistico.

Esame urine tipico

Colore: giallo pallido;

Aspetto: torbido. Rimane anche dopo centrifugazione;

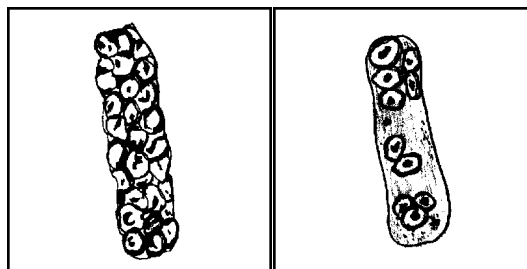


Figura 5. Cilindro leucocitario (a sinistra), cilindro epiteliale (a destra).

Densità : >1005 - <1015;
Osmolalità: <400 mOsm/kg;
pH: >6;
Sangue: da assente a 1+ (ematuria microscopica) nelle forme più infiammatorie. Più intensa se associata a glomerulonefrite acuta (GNA);
Proteine: da 1 a 2+ (raro lo screezio nefrosico);
Glucosio: presente (con glicemia normale);
Sedimento: Emazie rarissime o assenti (eccetto che in presenza di screezio nefritico). Cilindri leucocitari, epiteliali e ialino-granulosi. Leucociti numerosi. Possono essere visibili cristalli di aminoacidi. Talora si osserva eosinofilia, che, se presente, accresce le probabilità diagnostiche di nefrite interstiziale.
E' quindi tipico, in quanto dimostra l'alterazione di specifiche funzioni tubulari, in particolare quelle della concentrazione ed acidificazione urinaria. I test di concentrazione massima e di acidificazione sono alterati.

Esami di laboratorio

L'elettroforesi delle proteine urinarie dimostra la presenza di proteine a basso peso molecolare, per lo più peptidi che normalmente sono riassorbiti prossimalmente. Vi è aumentata lisozimuria, amilasuria ed enzimuria in generale. La α_2 -microglobulina è elevata nelle urine.

Vi è aminoaciduria. L'enzima N-acetil-D-glucosaminidasi (NAG) sembra essere maggiormente specifico. Vi possono essere catene leggere, sia che , in quantità aumentate.

Il test di concentrazione massima è alterato, quello di acidificazione spesso alterato.

I reni sono aumentati simmetricamente di volume all'ecografia.

Le urine sono sterili all'urinocultura.

La biopsia renale è diagnostica.

Nel siero si ha aumento variabile della creatinemia, spesso rapidamente crescente fino a quadri di insufficienza renale. Il titolo degli autoanticorpi o degli anticorpi antivirali propri della malattia primitiva risulta elevato.

Esami utili

Esame urine, elettroforesi proteine urinarie e sieriche, amilasuria, α -2-microbulinuria, escrezione di N-acetil- β -D-glucosaminidasi, test di concentrazione massima, creatininemia, complemento, anticorpi opportuni, ecografia, biopsia renale.

Diagnosi differenziale

L'esame delle urine, l'aumento di volume dei reni, la presenza di insufficienza renale rapidamente ingravescente pongono la diagnosi differenziale con la Insufficienza Renale Acuta e la Pielonefrite Acuta.

a) Pielonefrite acuta. Per dare un quadro di insufficienza renale deve essere bilaterale e molto grave. Perciò vi è febbre settica, leucocitosi neutrofila, forte carica batterica urinaria, condizioni predisponenti (gravidanza, agranulocitosi, etc). Risponde ad una immediata terapia antibiotica con un farmaco opportuno a dosi elevate per via endovenosa.

b) Insufficienza Renale Acuta. Se secondaria ad una glomerulonefrite, deve essere accompagnata da sindrome nefritica (cilindri eritrocitari). Questa, in genere, non è presente nelle nefriti tubulo-interstiziali, a meno che non si tratti di forme miste.

Se secondaria a sindrome nefrosica, può essere dovuta solo a due possibilità:

I- Sindrome nefrosica secondaria a malattia sistemica, nel qual caso si tratta invariabilmente di forme con proliferazione epiteliale diffusa (lupus, etc);

II- Sindrome nefrosica idiopatica con grave iponchchia da proteinuria massiva, tale da provocare shock o grave ipotensione ed insufficienza renale da deplezione estrema del volume circolante. In questo caso la proteinuria massiva non è tipica delle nefriti tubulo-interstiziali. Inoltre, il rapporto fra UNa/PNa diviso per il rapporto UCr/PCr (dove Na indica il sodio, Cr la creatinina, U l'urina e P il plasma), che esprime la frazione del sodio (Na) filtrata che viene escreta (e che può essere determinata su di una goccia di urina, senza richiedere una raccolta minutata), risulta $<0,01$ nella deplezione di volume, $>0,05$ nella insufficienza renale acuta.

In ogni caso, questa situazione clinica richiede una biopsia renale, che risulterà diagnostica comunque.

Terapia

Dipende dalla eziologia. Nella maggior parte dei casi questa rimane ignota o presunta, soprattutto nelle forme primitive. Poichè è probabile che un agente offendente o scatenante sia rappresentato da un farmaco, occorre sospendere tutti i farmaci e, ove una terapia fosse necessaria, sostituire quelli indispensabili con molecole chimicamente e, auspicabilmente, diverse anche sotto il profilo immunologico. La terapia farmacologica è immunosoppressiva, e viene attuata con solo cortisone nelle forme primitive, con associato l'alchilante nelle forme secondarie e quando il cortisonico da solo non fornisca risultati soddisfacenti. Nei casi che rispondono alla terapia (la stragrande maggioranza) si verifica regressione rapidamente, tanto che la terapia raramente eccede, nell'insieme, compresa la fase di riduzione del dosaggio, i tre mesi. Si può avere restitutio ad integrum oppure, assai più raramente, cronicizzazione.

Anche in questi casi occorre ricordare che, comunque, la maggior parte di queste nefriti interviene in corso di terapia, per lo più antibiotica, di altre condizioni. Tipicamente la febbre, che era regredita dopo pochi giorni di terapia, ritorna. Spesso il medico ritiene che si tratti di recidiva dell'infezione, e trascura la possibilità che possa trattarsi di una nefrite indotta dai farmaci, e che la febbre sia causata dai farmaci. Perciò, aumenta le dosi del farmaco, oppure ricorre ad un altro agente, che in molti casi potrebbe avere sensibilità crociata rispetto a quello responsabile (ad esempio, penicilline e cefalosporine). Il miglior trattamento di queste forme è ancora la continua valutazione critica della terapia delle malattie febbrili, ricordando che una febbre bifasica può essere dovuta alla comparsa ex-novo di sensibilità ai farmaci.

Perciò, nel dubbio, se si ritiene di modificare una terapia antibiotica per presunta comparsa di insensibilità, conviene ricorrere a farmaci di classe chimica completamente diversa e privi di sensibilità crociata col possibile agente offendente. Lo stesso discorso vale, ad esempio, per possibili nefriti interstiziali da cimetidina o ranitidina. In questi casi l'omeprazolo rappresenta il farmaco di classe diversa con il quale sostituire i precedenti.

Terapia delle glomerulonefriti

Usa, principalmente, i farmaci immunosoppressivi, rappresentati da cortisonici, alchilanti e ciclosporina A.

Non tratteremo degli antimetaboliti, ormai poco usati, e di anticoagulanti ed antiaggreganti, che potrebbero tutt'al più fungere da terapia di supporto o di complemento in alcune.

Cortisonici

Vengono somministrati secondo modalità che contemplano 4 fasi successive:

I- Induzione

In genere si usa metil-prednisolone 250-750 mg endovenosa al di in una singola dose al mattino, per 3-7 giorni, seguiti dalle stesse dosi a giorni alterni per altri 3-7 giorni. Talora l'induzione non è necessaria.

I margini disponibili nel dosaggio e nella durata vengono usati per adattare individualmente la dose in base alla gravità istologica e clinica.

II- Mantenimento

In genere si usa prednisone, alla dose media di 1 mg/kg/die, somministrato a giorni alterni. Quindi un paziente di 75 Kg dovrebbe ricevere 150 mg di prednisone a giorni alterni. Questa modalità riduce i fenomeni collaterali, senza ridurre l'efficacia.

Può essere somministrato e.v., oppure per os in dosi refratte a colazione e pranzo. Questa fase si protrae per 30-60 giorni a seconda della gravità della malattia, del peso dei fattori prognostici, e della risposta (che in genere è tardiva, ed avviene dopo questa fase, talora mesi dopo).

III- Riduzione progressiva

Il dosaggio del prednisone viene ridotto in media di circa 25 mg ogni mese, a seconda della risposta, della tolleranza e dei fattori predittivi, fino a giungere, in 4-6 mesi, al dosaggio di 25 mg a giorni alterni.

IV- Sospensione

Il prednisone viene ridotto con il metodo consueto di sospensione lenta degli steroidi, per evitare crisi di iposurrenalismo.

Effetti collaterali

Diabete, ipertensione (scompaiono dopo il trattamento), cataratta, osteo-

porosi (prevenibile con opportuno programma, anche con solo calcio per os), infezioni opportunistiche (in genere tardive, tranne che l' Herpes Zooster); intolleranza gastrica ed emorragie (particolarmente a rischio negli anziani, prevenibili con gastroprotezione).

Alchilanti

Si usa in genere la ciclofosfamide, alla quale ci riferiremo. Il clorambucil può essere usato a dosi biologicamente equivalenti (in media 1 mg di clorambucil equivale a 10-20 mg di ciclofosfamide).

Possono essere usati con differenti modalità, tra le quali si riconoscono diversità di effetti collaterali, non di efficacia:

I- Iniezione per bolo e.v. di 10-20 mg/kg ogni mese;

II- Iniezione di miniboli ogni 10-20 giorni di 4-8 mg/kg;

III- Somministrazione giornaliera per os di 1,5-3,0 mg/kg;

Con ciascuna di queste modalità la terapia dura in media 6 mesi (da 3 a 9). Può durare più a lungo in certe malattie sistemiche e nelle glomerulonefriti associate

Effetti collaterali

a) cistite emorragica (prevenibile con l'uso di MESNA);

b) Leiomioma vescicale e cancro della vescica (complicanza tardiva, eradicabile mediante programma di screening periodico);

c) agranulocitosi, con infezioni batteriche correlate (prevenibile riducendo la dose quando i granulociti scendono a meno di 3000 per microlitro, sospendendola quando scendono a meno di 1500 per microlitro);

d) sterilità (prevenibile nel maschio mediante trattamento profilattico con testosterone 250 mg i.m. ogni 20 giorni, iniziando a partire da un mese prima fino alla fine della terapia). Non vi sono ancora studi di profilassi nella femmina;

e) miocardiopatia (rara, assai meno grave di quella da adriamicina, forse meno probabile usando derivati meno tossici, come l' ifosfamide);

f) neoplasie maligne (pressochè esclusivamente leucemie mieloidi, comunque dubbie, mai dimostrate in corso di trattamento per glomerulonefriti).

Ciclosporina A

Può rappresentare una alternativa alla ciclofosfamide, essendo assai meno tossica. Viene somministrata per lunghi periodi, anche più di un anno, a dosi di 3,5 mg/kg/die, refratte in 2-3 somministrazioni. Conviene misurare almeno all'inizio i valori massimi (due ore dopo una dose) e minimi (immediatamente prima di una dose) per assicurarsi che siano in range terapeutico (compreso fra 200 e 280 ng/ml in queste malattie). Alle dosi di 5, oppure di 7,5 mg/kg/die è sicuramente più efficace, ma comporta rischi progressivamente crescenti di tossicità, tanto da poter essere somministrata per un tempo più breve e con maggiori cautele e controlli. In presenza di insufficienza renale conviene non somministrarla, dato che la ridotta escrezione renale comporta il rischio di concentrazioni tossiche. Nei trapianti, dove è farmaco di prima scelta, occorre ridurre il dosaggio ed affidarsi ad un monitoraggio continuo che appare difficilmente praticabile in una terapia ambulatoriale per glomerulonefriti.

Non esiste ancora un'esperienza sufficiente che consenta di sapere quale sia la reale efficacia, in quali forme cliniche, ed a quali dosaggi. Perciò, si tratta di un farmaco ancora in corso di sperimentazione nelle glomerulonefriti.

Effetti collaterali

a) Insufficienza renale. Comporta la riduzione di dosaggio o, per maggior sicurezza, la sospensione del trattamento. Essa stessa può ulteriormente ridurre la filtrazione, innescando un effetto a catena ed un circolo vizioso che, se non riconosciuto in tempo, può causare gravi conseguenze;

b) Iperensione arteriosa. Interessa soggetti sensibili. Spesso avviene solo al di sopra di un dosaggio critico (in genere tra 3 e 5 mg/kg/die). Ha una patogenesi totalmente diversa da quella della insufficienza renale.

c) Encefalopatia organica e sindrome cerebellare. E' particolarmente pericolosa, potendo comportare crisi convulsive e coma. E' reversibile con sospensione. Molto rara, viene riscontrata solo per dosaggi usati nel rigetto di organi trapiantati. Interviene in modo subdolo, tanto da essere sottodiagnosticata all'inizio.

d) Ipertricosi ed altri effetti sono di minor rilievo.

Altre modalità terapeutiche

Non vi sono schemi terapeutici ed associazioni univocamente considerati validi nelle glomerulonefriti, che rappresentano ancora un campo aperto di ricerca clinica. Accanto allo schema sopra indicato ve ne sono altri, risultati comunque efficaci dai dati pubblicati. Uno dei più usati consiste nell'al-

ternare due mesi di trattamento cortisonico a due mesi di trattamento alchilante, e così via per due-tre cicli.

Queste terapie richiedono una osservazione costante, e rappresentano ancora schemi e fasi sperimentali. Il medico curante vi andrebbe coinvolto in collaborazione con una struttura specialistica e/o scientifica che si faccia carico delle responsabilità diagnostiche e terapeutiche connesse, e delle possibili complicanze. E giusto ricordare come molti autori ritengano non giustificato, sotto il profilo del rapporto costo/beneficio, il trattamento di alcune forme cliniche, come, ad esempio, le glomerulonefriti membranose. Altri non ritengono giustificato l'uso degli alchilanti, eccetto che in alcune forme sistemiche.

Plasmaferesi

E' una modalità terapeutica che viene riservata solo ad alcune condizioni, molto selezionate, nelle quali:

- la malattia risulti estremamente aggressiva;
- la probabilità di lesione irreversibile della funzione renale sia molto alta;
- altre terapie siano risultate:
 - a) di dubbia efficacia, oppure
 - b) tardive nell'esercitare la propria azione;
- la patogenesi sia attribuita ad anticorpi presenti nel sangue, allontanabili mediante lo scambio del plasma del paziente con plasma fresco.

In pratica, oggi, questa terapia viene consigliata nei primi 7-15 giorni di terapia della Porpora Trombotica Trombocitopenica e della Sindrome di Goodpasture. Inoltre, talora, appare indicata in alcune forme di glomerulonefrite rapidamente progressiva a decorso fulminante.

Il proseguo della terapia avviene mediante immunosoppressione. Nel lupus la plasmaferesi fornisce risultati dubbi, mentre la immunosoppressione aggressiva appare assai efficace. Tuttavia, in certe forme fulminanti appare giustificato iniziare la plasmaferesi, per poi continuare con i presidi più comuni.

Bibliografia

1. Abbate M, Remuzzi G. Innovative strategies for pharmacological intervention in immune damage to the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1131-1136.
2. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsini M, Papadimitrou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid treatment in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:497-503.
3. Al-Khader AA, Lien JWK, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; 11:26-30.
4. Alvizatos G, Dimopoulou I, Mitropoulos D, Dimopoulos AM, Koufakis I, Lykourinas M. Bladder cancer in a young girl with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide. *Acta Urol* 1991; 59:133-137.
5. Antoine B, Faye C The clinical course associated with dense deposits in the kidney basement membranes. *Kidney Int* 1972; 1:420-427.
6. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1989; 306:451-454.
7. Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with nephrotic syndrome. *Brit Med J* 1970; 3:421-426.
8. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for substained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366-369.
9. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; 114:725-730.
10. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320:210-215.

11. Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1:1299-1302.
12. Consensus Development Panel. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Brit Heart J* 1978; 40:1069-1118.
13. Criqui H. Cholesterol, primary and secondary prevention, and all-cause mortality. *Ann Intern Med* 1991; 115:973-976.
14. Curry RC, Roberts WC. Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 35 years to determine if coronary atherosclerosis is accelerated. *Am J Med* 1977; 63:183-192.
15. Davison AM, Cameron JS, Kerr DNS, Ogg CS, Wilkinson RW. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 1984; 22:61-67.
16. Diamond JR, Karnovski MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988; 33:917-924.
17. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33:708-715.
18. Donadio JV, Slack TK, Holley KE, Ilstrup DM. Idiopathic membranoproliferative (mesangiocapillary) glomerulonephritis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1979; 54:141-150.
19. Duffy JL, Letteri J, Cinque T, Hsu PP, Molho L, Churg J. Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. Report of two cases with successful treatment of one. *Am J Med* 1973; 54:663-371.
20. Earley LE, Havel RJ, Hopper J Jr, Grausz H. Nephrotic syndrome. *Calif Med* 1971; 115:23-41.
21. Epstein FH. Low serum cholesterol, cancer and other non-cardiovascular disorders. *Atherosclerosis* 1992; 94:1
22. Faedda R, Palomba D, Satta A, Pirisi M, Tanda F, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of the glomerulonephritis of systemic lupus. *Clin Nephrol* 1995; 44:367-375

23. Faedda R, Pirisi M, Satta A, Bosincu L, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of Berger's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 561-567.
24. Faedda R, Pirisi M, Satta A, Bosincu L, Bartoli E. Regression of Henoch-Schönlein disease with intensive immunosuppressive treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 576-581.
25. Faedda R, Satta A, Bosincu L, Pirisi M, Bartoli E. Immune suppressive treatment of membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 1995; 8:107-112.
26. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immune suppressive treatment of nephrotic syndrome due to mesangial lesions. *Clin Nephrol* 1996; 46:237-244.
27. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67:59-65.
28. Ghosh L, Muehrcke RC. The nephrotic syndrome: a prodrome to lymphoma. *Ann Intern Med* 1970; 72:379-382.
29. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular diseases. In *The Kidney, Fourth Edition*, eds Brenner BM, Rector FC Jr, Philadelphia: WB Saunders Co., 1991: 1182-1279.
30. Glasscock RJ. Therapy of idiopathic nephrotic syndrome in adults. A conservative or aggressive therapeutic approach? *Am J Nephrol* 1993; 13:422-428.
31. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295:746-749.
32. Harris KPJ, Purkerson ML, Yates J, Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:16-23.
33. Hiki Y, Kobayashi Y, Itoh I, Kashiwagi N. Strong association of HLA-DR2 and MT1 with idiopathic membranous nephropathy in Japan. *Kidney Int* 1984; 25:953-957.
34. Hows JM, Metha A, Ward L. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomized study. *Brit J Cancer* 1984; 50:753

35. International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20:765-771.
36. Kannel WB, Thomas HE, Kjelsberg MO. Overall and coronary disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MFRIT. *Am Heart J* 1986; 112:825.
37. Kasiske BL, O'Donnel MP, Clearly MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988; 33:667-672.
38. Kasiske BL, O'Donnel MP, Garvis WJ, Keane WF. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res* 1988a; 62:367-374.
39. Kerjaschki D. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. *Kidney Int* 1992; 41:1090-1105.
40. Kincaid-Smith P. The treatment of chronic mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. *Med J Aust* 1972; 2:587-592.
41. Laguerela CC, Buettner TL, Cole BR, Kissane JM, Robson AM. HLA extended haplotypes in steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 1990; 38:145-150.
42. Lee JC, Yamauhi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64:41-51.
43. Levey AS, Lau J, Pauker SG, Kassirer JP. Idiopathic nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:697-713.
44. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19:47-84.
45. Lewis EJ. Chlorambucil for childhood nephrosis. A word of caution. *N Engl J Med* 1980; 302:963-964.
46. Lewis EJ. Idiopathic membranous nephropathy: to treat or not to treat? *N Engl J Med* 1993; 329:127-129.

47. Masala A, Faedda R, Alagna S, et al. Prevention of cyclophosphamide-induced azoospermia by testosterone. *Ann Intern Med* 1997; 126: 292-295.
48. Miach PJ, Dawborn JK, Xipell J. Neoplasia in patients with chronic renal failure on long term dialysis. *Clin Nephrol* 1976; 5:101.
49. Mongeau J-G, Corneille L, Robitaille P, O'Regan S, Pelletier M. Primary nephrosis in childhood associated with focal glomerular sclerosis: is long term prognosis that severe? *Kidney Int* 1981; 20:743-746.
50. Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71:522-526.
51. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barnabel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 1979; 66:82-90.
52. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long term follow up. *Kidney Int* 1986; 29:1215-1223.
53. Papiha SS, Pareek SK, Rodger RSC, et al. HLA-A, B, DR and Bf allotypes in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Kidney Int* 1987; 31:130-134.
54. Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Mygind Sorensen H, et al. Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin lymphomas. *Ann Int Med* 1985; 103:195-200.
55. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, et al. Risk of therapy-related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease. *Lancet* 1987; 2:83-88.
56. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42:960-966.
57. Penn I. Neoplastic consequences of transplantation and chemotherapy. *Cancer Det Prev* 1987; 9 (Suppl 1): 149-157.

58. Penn I. Cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant Proc* 1987; 9:1121
59. Peters DK, Rees AJ, Lookwood CM, Pursey CD. Treatment and prognosis in anti-basement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc* 1982; 14:513.
60. Piccoli A, Pillon L, Passerini P, Ponticelli C. Therapy for idiopathic membranous nephropathy: tailoring the choice by decision analysis. *Kidney Int* 1994; 45:1193-1202.
61. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43:1377-1384.
62. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1600-1604.
63. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320:8-13.
64. Relman AS. Steroids to prevent uremia. *N Engl J Med* 1979; 301:1340-1341.
65. Samrook P, Birmingham RN, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1747.
66. Schena FP, Cameron JS. Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults: a retrospective survey. *Am J Med* 1988; 85:315-326.
67. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85-89.
68. Schnaper HW. A regulatory system for soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990; 38:151-159.
69. Schulman KA, Kinosian B, Jacobson TA, et al. Reducing high blood cholesterol level with drugs. Cost-effectiveness of pharmacologic management. *JAMA* 1990; 264:3025

70. Sibley RK, Mahan J, Mauer SM, Vernier RL. A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 27:544-552.
71. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33:729-734.
72. Thrasher JB, Miller GJ, Wettlaufer JN. Bladder leiomyosarcoma following cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Urol* 1990; 143:119-121.
73. Trompeter RT, Barratt TM, Kay R, Turner MW, Soothill JF. HLA, atopy and cyclophosphamide in steroid-responsive childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1980; 17:113-117.
74. Tu W-H, Petitti DB, Biava CG, Tulunay Ö, Hopper J Jr. Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984; 36:118-124.
75. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long term follow up. *Clin Nephrol* 1995; 43:84-88.
76. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, Winter CS. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. *Kidney Int* 1983; 23:368-374.
77. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 41:428-434.
78. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 32: 579-584.
79. Williams SA, Makker P, Ingelfinger JR, Grupe WE. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980; 302:929-933.
80. Zarrabi MH. Association of non-Hodgkin's lymphoma and second neoplasms. *Semin Oncol* 1990; 17:120-132.

Indice

Editoriale	pag.	3
Definizione generale	»	5
Manifestazioni cliniche generali	»	6
Presentazione al medico del paziente con glomerulonefrite	»	7
Diagnosi differenziale delle ematurie	»	8
Sindromi cliniche	»	9
I- Sindrome Nefritica	»	10
Esame urine tipico	»	10
Eziologia	»	12
Patogenesi	»	12
a) anticorpi citotossici	»	14
b) immuno-complessi	»	14
Diagnosi differenziale	»	15
Biopsia renale	»	15
Ecografia renale	»	17
Urografia endovenosa	»	17
Esame del sangue	»	17
Evoluzione	»	17
Terapia	»	18
II- Sindrome Vasculitica	»	19
Descrizione	»	19
Patogenesi	»	20
Prognosi e Trattamento	»	21
III- Sindrome Nefrosica	»	22
Definizione	»	22
Elementi generali	»	22
Descrizione clinica	»	23
Esame urine tipico	»	23
Eziologia	»	24
Patogenesi	»	25
Patogenesi della glomerulite	»	25
Biopsia renale	»	25
Evolutività	»	28
Patogenesi dell'edema	»	28
Esami necessari	»	30

Terapia	»	31
IV- Glomerulonefriti tubulo-interstiziali acute	»	32
Descrizione	»	32
Eziologia e Patogenesi	»	33
Quadro clinico	»	34
Esame urine tipico	»	34
Esami di laboratorio	»	35
Esami utili	»	36
Diagnosi differenziale	»	36
Terapia	»	37
Terapia delle glomerulonefriti	»	38
Cortisonici	»	38
Alchilanti	»	39
Ciclosporina A	»	40
Plasmaferesi	»	41
Bibliografia	»	42
Indice	»	49

Caleidoscopio

Italiano

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.

35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Caffero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biorci L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunosintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Basaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.

75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G.M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.

111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 16, numero 118

Direttore Responsabile

Sergio Rasso
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rasso@ssnet.it

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Responsabile Ufficio Acquisti

Alessandra Pater

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Gennaio 1998
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano