

Studio di coorte prospettico sulla terapia con prednisone del primo episodio di Sindrome Nefrosica Idiopatica (SNI) in età pediatrica: epidemiologia, appropriatezza terapeutica ed effetti a medio e lungo termine

Studio osservazione di coorte prospettico

Longitudinale

AUTORI:

Giovanni Montini, Andrea Pasini, Struttura di Nefrologia Pediatrica U.O. di Pediatria Specialistica, AOU S.Orsola-Malpighi, Bologna

Alberto Edefonti, Luciana Ghio, Gianluigi Ardissino, U.O.C. Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Clinica Pediatrica De Marchi di Milano

Marco Materassi, SOD complessa di Nefrologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze

Ilse Ratsch, SOS di Nefrologia e dialisi pediatrica dell'Ospedale Salesi di Ancona

Giuliana Decorti, Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste

Versione finale del 10.02.2011 (versione 06.12.2010 modificata in data 10.02.2011 in seguito ai chiarimenti richiesti dal CE del Centro Coordinatore in data 18.01.2011)

Numero pagine : 29

INDICE

1. PREMESSA.....	PAG. 4
2. BACKGROUND.....	PAG. 4
3. OBIETTIVI PRIMARI.....	PAG. 6
4. OBIETTIVI SECONDARI.....	PAG. 6
5. DISEGNO DELLO STUDIO.....	PAG. 6
5.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO.....	PAG. 7
5.2 CRITERI D'INCLUSIONE.....	PAG. 7
5.3 CRITERI D'ESCLUSIONE.....	PAG. 7
5.4 CARATTERISTICHE DEL PROTOCOLLO TERAPEUTICO STANDARDIZZATO DEL PRIMO EPISODIO DI SNI, ADOTTATO DA TUTTI I CENTRI PARTECIPANTI ALLO STUDIO.....	PAG. 8
5.5 CARATTERISTICHE DEL PROTOCOLLO TERAPEUTICO STANDARDIZZATO PER IL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DELLA SNI.....	PAG. 9
5.6 ESAMI ED ACCERTAMENTI DA ESEGUIRE NEI PAZIENTI ARRUOLATI.....	PAG. 12
5.7 VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DEI GLUCOCORTICOIDI IN VITRO.....	PAG. 14
5.8 MODALITÀ DI ESECUZIONE DELLA VALUTAZIONE COMPORIMENTALE.....	PAG. 14
5.9 POPOLAZIONE DI CONTROLLO.....	PAG. 16
6. GESTIONE DEI DATI.....	PAG. 17
7. ANALISI STATISTICA.....	PAG. 18

8. CONFIDENZIALITÀ DELLE INFORMAZIONI RACCOLTE.....	PAG. 18
9. ESITI PRIMARI.....	PAG. 18
10. ESITI SECONDARI.....	PAG. 19
11. NUMEROSITA' DEL CAMPIONE.....	PAG. 20
12. APPENDICE A. TEST COMPORTAMENTALI E DELLA QUALITÀ DELLA VITA.....	PAG. 21
13. APPENDICE B: TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA SNI.....	PAG. 22
13.1 STATO DI EDEMA.....	PAG. 22
13.2 TROMBOEMBOLIA.....	PAG. 22
13.3 INFEZIONI BATTERICHE E VIRALI.....	PAG. 22
13.4 METABOLISMO OSSEO.....	PAG. 23
14. APPENDICE C. DEFINIZIONI.....	PAG. 24
15. APPENDICE D. SCHEDA CLINICA RACCOLTA DATI.....	PAG. 25
16. BIBLIOGRAFIA.....	PAG. 27

1. PREMESSA ALLO STUDIO

Creazione di una Rete di Nefrologi Pediatri ospedalieri appartenenti a cinque regioni (Emilia Romagna, Lombardia, Toscana, Marche e Trentino).

La sindrome nefrosica idiopatica (SNI) del bambino è una malattia rara, con un'incidenza 2-7 casi per 100.000 soggetti pediatrici; per questo motivo la premessa per l'esecuzione di uno studio clinico-epidemiologico della sindrome nefrosica in età pediatrica è quella di riuscire ad arruolare un numero adeguato di soggetti, grazie all'utilizzazione di una rete di lavoro presente nelle cinque regioni, in grado di coinvolgere tutte le strutture pediatriche ospedaliere regionali, che rappresentano la sede naturale di ricovero dei bambini con esordio di SNI.

Una rete regionale di nefrourologia pediatrica è già presente da alcuni anni in Toscana (Centro di riferimento la Nefrologia pediatrica dell'Ospedale Meyer, Firenze), mentre in Emilia Romagna, Lombardia, Marche e Trentino è stata da poco costituita (Centri di riferimento i Reparti: di Nefrologia Pediatrica dell'A.O. S.Orsola-Malpighi di Bologna, della Clinica Pediatrica De Marchi di Milano, della Nefrologia pediatrica dell'Ospedale Salesi di Ancona e della UOC Pediatrica del PO S.Chiera di Trento), anche in previsione di questo studio. Tutti i Centri hanno concordato l'utilizzazione di un protocollo terapeutico comune, già in uso, per il trattamento della sindrome nefrosica idiopatica, scaturito dalla valutazione dei più recenti dati della letteratura.

I cinque Centri di riferimento coordineranno l'acquisizione di dati dei pazienti con sindrome nefrosica idiopatica afferiti alle singole unità di pediatria regionali. Verranno raccolte informazioni cliniche, epidemiologiche, dati relativi ai ricoveri (durata, numero di prestazioni eseguite, quantità di albumina utilizzata, ulteriori farmaci prescritti). Periodiche riunioni (indicativamente quadrimestrali) e scambio di informazioni via internet, permetteranno un aggiornamento continuo sullo stato dello studio. Verrà inoltre creato un data base on-line per la raccolta dei dati, aggiornabile in rete da parte di tutti i centri partecipanti, utile per il monitoraggio degli effetti a lungo termine della terapia steroidea.

2. BACKGROUND

La sindrome nefrosica idiopatica (SNI) è la più frequente glomerulopatia pediatrica (incidenza: 2-7 casi/anno/100.000 soggetti di età 0-14 anni)²⁻²⁸⁻¹¹⁻²⁴, con una prevalenza di 16 su 100.000 soggetti in età pediatrica.¹² La terapia con prednisone è in grado di indurre la remissione nel 95% dei bambini all'esordio¹⁸; il 75% di loro presenterà recidive, con necessità nel 50% di dosi elevate di

steroidi, che comportano inevitabili effetti collaterali. Tuttavia la dose ottimale di steroidi da utilizzare nel primo episodio di SNI e in caso di recidive non è stata ancora codificata: l'obiettivo sarebbe quello di trovare uno schema terapeutico che consenta il massimo risparmio di cortisone limitando la frequenza delle ricadute. Questo è particolarmente difficile all'inizio della malattia, per la mancanza di indicatori che ci permettano di capire chi risponderà poco alla terapia o sarà destinato a ricadere spesso. Nel 1966 l'International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) ha proposto il primo protocollo terapeutico codificato, che prevedeva l'assunzione giornaliera di corticosteroidi per 4 settimane, seguita da corticosteroidi dati tre giorni consecutivi su sette per altre 4 settimane³. Negli anni successivi sono stati proposti ed applicati numerosi protocolli terapeutici, diversi per durata, dosaggio e decalage degli steroidi.⁵

Solamente nel 2005 è stata pubblicata la prima revisione sistematica della Cochrane¹⁵ che ha valutato 24 RCTs, riguardanti soggetti con età da 3 mesi a 18 anni, trattati con steroidi per esordio di SNI, da cui è emerso come il rischio di recidive si riduca prolungando la terapia steroidea¹⁴⁻¹⁹⁻²⁶⁻⁹ fino a 5-7 mesi, e/o aumentando il dosaggio totale degli steroidi nel trattamento del primo episodio.¹⁻⁴⁻¹³⁻³⁰⁻²⁰⁻²⁵⁻¹⁹ Gli effetti collaterali legati alla terapia steroidea non sono apparsi aumentati nei soggetti sottoposti a protocolli di durata maggiore e con dose totale maggiore di steroidi, pur non essendo gli studi esaminati disegnati in maniera specifica per questo outcome. In Italia a tutt'oggi non esiste un comportamento condiviso nel trattamento della SNI, e spesso vengono utilizzate terapie di breve durata.

Un effetto collaterale poco valutato sino ad ora è stato quello delle variazioni comportamentali legate allo steroide. Solamente negli ultimi anni sono stati validati questionari, compilati da parte dei genitori e dei bambini più grandi, che hanno permesso di quantificare queste variazioni: i soggetti sottoposti a dosaggi di steroidi più elevati (pazienti con frequenti recidive o corticodipendenti) hanno evidenziato scores con variazioni significative.¹³ Il meccanismo d'azione degli steroidi nell'insorgenza dei disturbi comportamentali non è stato ancora completamente chiarito, ma la scelta della loro dose ottimale dovrà tenere conto anche di questa componente.²³⁻²⁴

Infine recenti studi su pazienti sottoposti a cicli prolungati di steroidi per malattie infiammatorie croniche intestinali o leucemia acuta linfoblastica⁸⁻²¹, hanno evidenziato come gli effetti collaterali non siano un fenomeno esclusivamente dose-correlato, ma possano dipendere da una aumentata sensibilità o resistenza ai glucocorticoidi, primaria od acquisita.⁷⁻⁹⁻¹⁰ Queste osservazioni aprono nuove ed interessanti prospettive di ricerca, sulla possibilità di potere modulare in futuro la terapia steroidea nei pazienti con sindrome nefrosica, in relazione alla loro risposta individuale.

3. OBIETTIVI PRIMARI

1- Verificare se l'implementazione di un protocollo terapeutico standardizzato comune (durata della terapia di 20-22 settimane, dosaggio totale di prednisone di 2828-3668 mg/m²) in tutti i Centri partecipanti comporti una riduzione della frequenza di recidive e della dose totale di steroide utilizzato (espressa in mg/m²) nei successivi 24 mesi di follow-up, confrontandola con quella di una coorte retrospettiva di pazienti trattati per SNI con protocolli diversi (i dati necessari per questa fase dello studio sono in corso di acquisizione attraverso uno studio retrospettivo negli stessi Centri).

6. OBIETTIVI SECONDARI

- 1- Verificare l'impatto dell'implementazione di un protocollo comune sui costi sanitari e sociali della malattia (attraverso la valutazione del numero e della durata dei ricoveri, del numero di esami ematici eseguiti, della frequenza d'utilizzo di albumina, del numero di farmaci associati alla terapia steroidea).
- 2- Verificare l'entità delle modificazioni comportamentali e della qualità di vita nei soggetti con SNI dopo trattamento con steroidi, stratificate per fasce d'età ed espresse in percentili o in T-score, attraverso la valutazione delle risposte a questionari di autovalutazione (compilati all'esordio, 4-6 sett., 6-12-24 mesi). Verificare se tali variazioni sono in relazione alla dose totale di cortisone assunto.
- 3- Verificare il numero dei pazienti corticoresistenti dopo il primo trattamento steroideo.

5. DISEGNO DELLO STUDIO

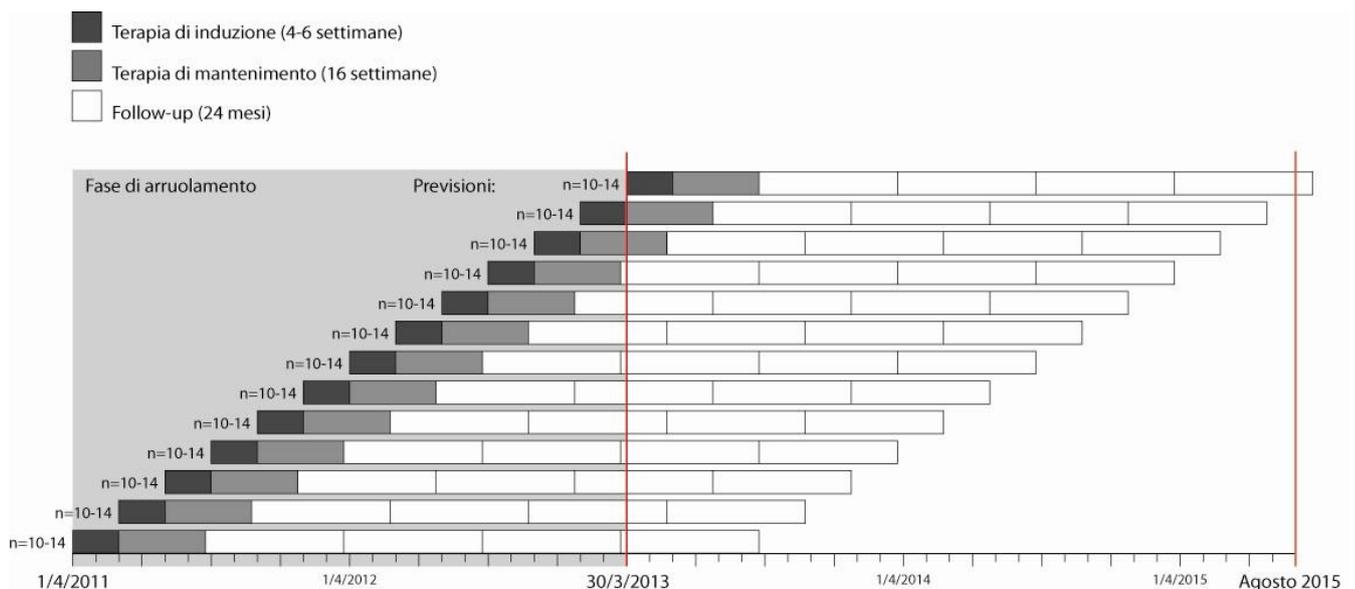
Lo studio è di carattere osservazionale, prospettico, multicentrico.

I centri partecipanti allo studio sono 103 distribuiti in diverse regioni d'Italia: 25 Unità Operative (UO) di Pediatria in Emilia Romagna, 40 UO di Pediatria in Lombardia, 14 UO di Pediatria nelle Marche, 21 UO di Pediatria in Toscana, 2 UO di Pediatria del Trentino, 1 UO di Pediatria in Sicilia (si rimanda al documento "Elenco dei centri che arruoleranno pazienti").

5.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

La popolazione dello studio sarà costituita da tutti i soggetti di età ≥ 6 mesi e <18 anni, di ambo i sessi, con esordio di sindrome nefrosica idiopatica (proteinuria in range nefrosico, $>40\text{mg/m}^2/\text{ora}$ o rapporto proteinuria/creatininuria $>2\text{mg/mg}$, ipoalbuminemia $<2.5\text{g/dL}$, edema), diagnosticato nelle regioni suddette.

La popolazione in oggetto verrà reclutata a partire dal 1° Aprile 2011, data scelta per l'inizio dell'implementazione del protocollo comune. Il periodo di arruolamento durerà 24 mesi; il follow-up di ogni paziente proseguirà per altri 24 mesi dallo stop terapia del primo episodio.



5.2 CRITERI DI INCLUSIONE

- Età ≥ 6 mesi e <18 anni
- Esordio di sindrome nefrosica idiopatica (SNI) diagnosticato in un Reparto/Struttura di Pediatria dei Centri partecipanti allo studio.
- acquisizione del consenso informato

5.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

- età di insorgenza <6 mesi o ≥ 18 anni.
- sindrome nefrosica congenita
- sindrome nefrosica secondaria (post-infettiva, porpora di Schonlein-Henoch, LES, etc), indicata dal quadro clinico, dalla presenza di bassi livelli di C3 e C4, ipertensione marcata e macroematuria.
- sindrome nefrosica associata a sindromi (Denys Drash, Frasier sindrome, ETC.) ed al tumore di Wilms.

In caso di ipertensione marcata e macroematuria, nel sospetto di una forma non idiopatica, l'esecuzione della biopsia renale (accertamento già previsto di routine in queste situazioni) sarà dirimente per l'inclusione o meno allo studio

5.4 CARATTERISTICHE DEL PROTOCOLLO TERAPEUTICO STANDARDIZZATO DEL PRIMO EPISODIO DI SNI, ADOTTATO DA TUTTI I CENTRI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

I pazienti arruolati eseguiranno un protocollo terapeutico condiviso per il trattamento del primo episodio di sindrome nefrosica, già in uso in tutti i Centri, comprendente una terapia steroidea d'induzione (Tab.1), di durata variabile in base al numero di giorni intercorsi tra inizio della terapia ed ottenimento della remissione, ed una terapia di mantenimento (Tab.2), di durata uguale per tutti i pazienti. Anche il trattamento delle eventuali successive recidive, differenziato in base al momento della loro insorgenza, è standardizzato e già in uso in tutti i Centri partecipanti allo studio.

TAB.1 - Schema della terapia d'induzione all'esordio:

Prednisone 60mg/ m ² /die in due somministrazioni giornaliere (max 60mg)	
Remissione ≤ 10 giorni	Terapia d'induzione fino al 28° giorno (4 settimane)
Remissione > 10 giorni	Terapia d'induzione fino al 42° giorno (6 settimane)
Mancata remissione < 42° giorno	3 boli di metilprednisolone (1gr/1.73 m ² , max 1gr) ogni 48 ore, poi prednisone 40mg/ m ² ogni 48 ore per 2 settimane

Dall'inizio della terapia i pazienti arruolati eseguiranno giornalmente uno stick urine per cogliere il momento della remissione della malattia. Dal terzo giorno di remissione il prednisone verrà somministrato in un'unica dose al mattino. Per remissione si intende: stick urine negativo o tracce in 3 giorni consecutivi su una minzione del mattino, oppure proteinuria <4mg/m²/ora sulla raccolta urine delle 24

ore, oppure rapporto proteinuria/creatininuria $<0.2\text{mg/mg}$ ($<0.50\text{mg/mg}$ nei soggetti con età <2 anni) su una minzione del mattino.

I pazienti sottoposti ai boli di metilprednisolone assumeranno daltacortene 40mg/m^2 al mattino nei giorni in cui non verranno eseguiti i boli: quelli con mancata remissione al termine dei 14 giorni successivi ai boli (corticoresistenti) verranno esclusi dallo studio, mentre gli altri procederanno al decalage del prednisone.

Tutti i pazienti in remissione dopo la terapia d'induzione eseguiranno una terapia di mantenimento con prednisone della durata di 16 settimane, che prevederà un decalage lento dello steroide.

TAB.2 - Schema del decalage della terapia nei pazienti in remissione (terapia di mantenimento):

prednisone	40 mg/ m^2	al mattino ogni 48 ore	per 4 settimane
“	30 mg/ m^2	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“	22.5 mg/ m^2	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“	15 mg/ m^2	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“	7.5 mg/ m^2	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“	4.5 mg/ m^2	al mattino ogni 48 ore	per 4 settimane
sospensione	/	/	/

La dose totale di prednisone assunta dai pazienti sarà:

- 2828 mg/ m^2 nei soggetti che rispondono ≤ 10 giorni di terapia,
- 3668mg/ m^2 nei soggetti che rispondono > 10 giorni di terapia.

5.5 CARATTERISTICHE DEL PROTOCOLLO TERAPEUTICO STANDARDIZZATO PER IL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DELLA SNI

Il monitoraggio delle recidive verrà eseguito facendo valutare a domicilio ai genitori lo stick urine tre volte alla settimana (utilizzando le strisce reattive Albustix o Multistix), e confermato attraverso il riscontro di proteinuria in range nefrosico ($>40\text{mg/ m}^2/\text{ora}$ su raccolta di 24 ore, oppure rapporto $\text{PrU/CrU}>2\text{ mg/mg}$ su una minzione del mattino). I pazienti che presenteranno recidive dopo il primo trattamento, verranno sottoposti a protocollo terapeutico già standardizzato, variabile a seconda del momento d'insorgenza della recidiva rispetto alla sospensione della terapia.

Questi accertamenti urinari verranno eseguiti in seguito al riscontro in giorni successivi di stick urine positivi (Tab.3). Per semplicità si può utilizzare un punteggio totale >9 (ottenuto dalla somma dei risultati degli stick eseguiti giornalmente) per decidere il momento della loro esecuzione. I pazienti che non dovessero riuscire ad eseguirli a domicilio, potranno iniziare la terapia dopo consulto telefonico con il Centro di appartenenza, conservando un campione di urine in frigorifero per una conferma della proteinuria al momento della visita ambulatoriale successiva.

TAB. 3 – Stick urine

4+	≥ 2000 mg/dL
3+	≈ 300 mg/dL
2+	≈ 100 mg/dL
1+	≈ 30 mg/dL
Tracce (+/-)	15-30 mg/dL
negativo	/

In caso di ripresa della proteinuria in corso di episodio febbrile o infettivo, se il rapporto Pr-U/Cr-U rimarrà $<2\text{mg/mg}$, con aumento di peso inferiore al 5%, si potrà attendere fino a tre settimane prima di iniziare la terapia cortisonica, monitorando il rapporto Pr-U/Cr-U settimanalmente, ed eseguendo solo un trattamento attivo della patologia infettiva.

La terapia standardizzata delle recidive sarà la seguente:

Prima recidiva <3 mesi dalla sospensione o durante la terapia di mantenimento:

I pazienti che presenteranno la prima recidiva entro 3 mesi dalla sospensione della terapia di mantenimento (o durante la stessa) verranno sottoposti a terapia steroidea secondo lo schema descritto nella Tab.4.

TAB.4 - Schema della terapia d'induzione e del decalage (già utilizzato in tutti i Centri):

prednisone (induzione)	60 mg/ m ² /die	mattina e sera	fino al 3° giorno di remissione
“ (decalage)	40 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 4 settimane
“ “	30 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“ “	22.5 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“ “	15 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	Per 12 mesi

Nei pazienti in remissione stabile per 12 mesi al dosaggio di 15mg/m²/die il prednisone potrà essere calato lentamente e poi sospeso.

Prima recidiva > 3 mesi dalla sospensione:

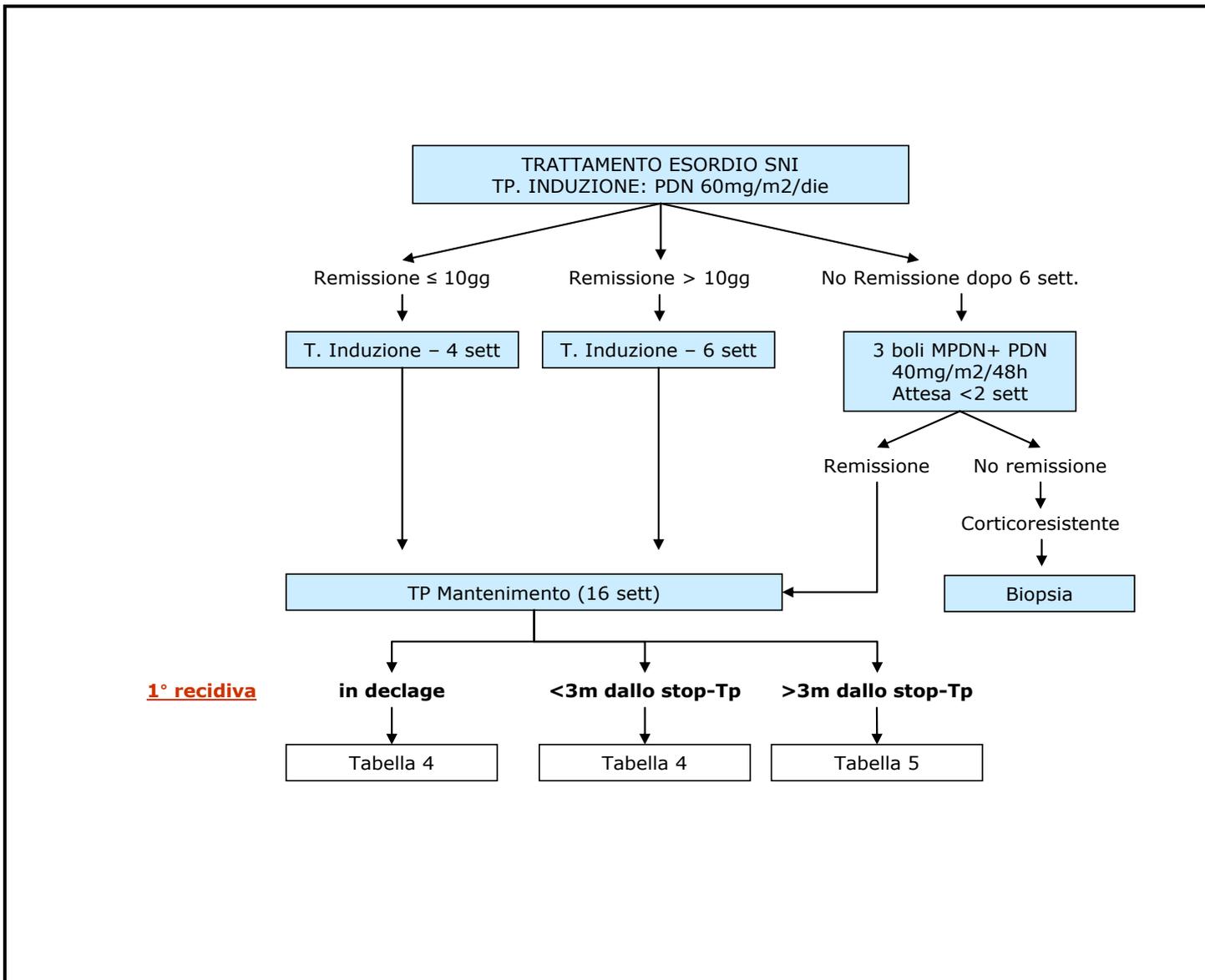
I pazienti che presenteranno invece la prima recidiva dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia steroidea verranno sottoposti al protocollo terapeutico standardizzato descritto nella Tab.5, che prevede una terapia d'induzione più breve rispetto a quella dell'esordio, ma un identico decalage.

TAB.5 - Schema della terapia d'induzione e del decalage (già utilizzato in tutti i Centri):

prednisone (induzione)	60 mg/ m ² /die	mattino e sera	fino al 3° giorno di remissione
“ (decalage)	40 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 4 settimane
“ “	30 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“ “	22.5 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“ “	15 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	Per 2 settimane
“ “	7.5 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 2 settimane
“ “	4.5 mg/ m ²	al mattino ogni 48 ore	per 4 settimane
/	sospensione	/	/

Recidive successive alla prima

In caso di ulteriori recidive dopo la prima , i pazienti verranno trattati in base alla singola esperienza dei vari Centri, con l'eventuale introduzione di altri farmaci immunosoppressori, come agenti alchilanti (ciclofosfamide), farmaci inibitori delle calcineurine (ciclosporina, tacrolimus), inibitori della sintesi delle purine (Micofenolato mofetil)



5.6 ESAMI ED ACCERTAMENTI DA ESEGUIRE NEI PAZIENTI ARRUOLATI

Gli accertamenti che verranno eseguiti al momento della diagnosi e durante il successivo follow-up dei pazienti arruolati sono raggruppati nelle tabelle successive.

TAB.6 - Accertamenti alla diagnosi, pre terapia	
Visita clinica	Altezza e peso, BMI, Pressione Arteriosa (monitoraggio office OBPM) Registrazione delle altezze dei genitori (target familiare)
Esami di laboratorio	
Ematici	Emocromo, glicemia, azotemia, creatinina, uricemia, protidemia, albumina, colesterolo tot., HDL, LDL, trigliceridi, alfa2-globuline, gamma-globuline, PT, PTT, fibrinogeno, Anti-Trombina III°, Na, K, Cl, Ca, P; studio del numero dei recettori cellulari degli steroidi*
urinari	Es. urine. Proteinuria e creatininuria (urine 24 ore o campione a fresco)
Rx carpo**	
Questionari:	
- Comportamentali	ASEBA: CBCL (1.5-5aa) CBCL (6-14aa) compilati dai genitori YSR (11-14aa) compilato dai bambini/ragazzi
- Qualità della Vita	PedsQL compilati dai genitori nelle versioni: 2-4aa, 5-7aa, 8-12, 13-18 PedsQL compilati dai bambini/ragazzi nelle versioni: 5-7aa (con l'aiuto di un adulto), 8-12aa, 13-18aa EQ-5D proxy (compilato dai genitori) EQ-5D young (per giovani 11-14aa)

- attualmente non è un esame routinario; ** nei centri dove è possibile eseguirla

TAB.7 – Accertamenti, terapia e follow-up									
	induzione				mantenimento	Follow-up			
	esordio	Remissione (variabile)	4° sett.	6° sett.	20°-22° sett.	6° mese	12° mese	18° mese	24° mese
Visita clinica	●	●***	●		●	●	●	●	●
Esami di laboratorio	●		●		● (solo urine)				●
questionari comportamentali	●		●*	●**		●	●		●
Rx carpo	●					●	●		●

* Compilazione alla 4° .sett. nei soggetti che faranno una terapia d'induzione di 4 settimane

** Compilazione alla 6° sett. nei soggetti che faranno una terapia d'induzione di 6 settimane

*** Valutata sulla scorta di 3 stick urine negativi o tracce in giorni successivi

Verranno inoltre raccolti sul database on-line dati inerenti ai ricoveri eseguiti dai pazienti: numero di giornate di ricovero all'esordio e in corso di recidiva; numero di prelievi ematici eseguiti; quantità di albumina/kg/paziente utilizzata e farmaci sintomatici associati. Durante il follow-up verranno registrate tutte le recidive e le modificazioni terapeutiche, Verrà registrato inoltre il numero di farmaci immunosoppressori utilizzati in associazione con gli steroidi ed il loro dosaggio totale.

5.7 VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AI GLUCOCORTICOIDI IN VITRO

Prima dell'inizio della terapia steroidea ed alla 4° settimana di terapia i pazienti saranno sottoposti ad un prelievo ematico (8 ml di sangue fresco, anticoagulato con eparina, mantenuto a temperatura di 0-4°C), che verrà inviato tramite corriere al Dipartimento di Scienze della Vita di Trieste (prof.ssa Giuliana Decorti). La sensibilità in vitro agli steroidi sarà valutata su cellule mononucleate da sangue periferico, alla diagnosi ed alla 4 settimana di terapia steroidea, utilizzando il saggio di incorporazione della timidina triziata.

5.8 MODALITÀ DI ESECUZIONE DELLA VALUTAZIONE COMPORTAMENTALE

Tutti i pazienti arruolati, di età compresa fra 1,5 e 17 anni saranno sottoposti ad una valutazione comportamentale e della qualità della vita attraverso la compilazione, da parte dei genitori e dei bambini/ragazzi, ove possibile, di questionari validati, allo scopo di quantificare le modificazioni associate alla terapia steroidea.

Nel gruppo dei pazienti arruolati i questionari saranno compilati alla diagnosi della malattia, alla 4° o 6° settimana (a seconda della durata della terapia d'induzione), a 6, 12 e 24 mesi. I punteggi ottenuti attraverso lo scoring dei questionari ASEBA saranno espressi in percentili e in T-score, e consentiranno la collocazione in una delle tre fasce: norma, borderline, clinica.

I punteggi ottenuti attraverso lo scoring dei questionari PedsQL e EQ-5D (versione per genitori e per bambini/ragazzi) saranno variabili da 0 a 100 e consentiranno di effettuare confronti fra medie.

I dati ottenuti verranno analizzati al fine di evidenziare eventuali modificazioni a livello comportamentale e/o di qualità della vita correlate con la quantità totale di steroidi assunta.

I questionari verranno compilati da genitori e ragazzi stranieri solo se in grado di comprendere molto bene la lingua italiana. Ogni paziente sarà il controllo di se stesso durante il follow-up.

I questionari saranno a disposizione dei singoli Centri su supporto informatico, suddivisi per fasce di età. Verranno stampati all'occorrenza ed una volta compilati da genitori e dai ragazzi saranno

inviati a mezzo posta al Centro di elaborazione dati (sede Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Unità Operativa Pediatria Cicognani, via Massarenti 11, 40138 Bologna, all'attenzione della dott.ssa Catia Giovannini, c/o studio Dott. Franco D'alberton).

I questionari utilizzati, elencati nell'Appendice A ed allegati, sono brevemente descritti a seguire:

A) ASEBA(Achenbach System of Empirically Based Assessment) CBCL e ASEBA YSR 11-18

Questionari elaborati per ottenere informazioni sull'adattamento, sulle competenze, sui problemi comportamentali ed emotivi del bambino e dell'adolescente (questionari autodescrittivi, compilati dall'adolescente e Questionari di valutazione, per raccogliere descrizioni sul bambino e sull'adolescente fornite da familiari).

1) Questionario CBCL(Child Behavior CheckList) 1,5 – 5 anni, compilato dai genitori.

E'composto da un'unica sezione di 100 item, per la valutazione dei problemi emotivo-comportamentali. Il genitore valuta il bambino su ogni item secondo l'intensità e la frequenza che meglio lo descrivono. Si ricavano un punteggio totale ed un profilo psicologico e/o psicopatologico. I punteggi possono essere convertiti in percentili collocabili in tre fasce: norma, borderline, clinica.

2) Questionario CBCL 6–18,compilato dai genitori

E'composto da 2 sezioni:

A- valutazione delle competenze e del funzionamento adattivo

B- valutazione dei problemi emotivo-comportamentali.

Il genitore valuta il bambino su ogni item delle 2 sezioni: si ricavano due punteggi totali, e due profili separati: profilo di competenze e un profilo psicologico e/o psicopatologico.

3- Questionario ASEBA YSR: stessa struttura del CBCL 6–18. Ai giovani viene chiesto di autovalutarsi; si ottengono 2 profili: uno delle competenze ed uno dei problemi comportamentali ed emozionali. Gli item della seconda sezione individuano 8 scale sindromiche (Ansia e depressione, Ritiro e depressione, Lamentele Somatiche, Problemi sociali, Problemi di pensiero, Problemi di attenzione, Comportamento di trasgressione delle regole, Comportamenti aggressivi). E' possibile inoltre valutare il comportamento attraverso altre tre scale: (Internalizzazione, Esternalizzazione, Scala Totale dei Problemi) ed attraverso **sei scale** che si basano sulla classificazione del DSM IV (approccio categoriale).

Attraverso lo scoring del questionario si ottiene un profilo delle competenze del bambino, delle scale sindromiche, generali e DSM oriented. Nel profilo vengono riportati i punteggi grezzi, i punteggi T e i percentili.

B) PedsQL

Il Pediatric Quality of Life Inventory, sviluppato da James W. Varni, è uno strumento di valutazione che misura la qualità della vita in bambini e adolescenti sani o in condizioni mediche croniche o acute. Questa scala è composta da 23 items che valutano i nuclei principali della salute (così come delineati dalla World Health Organization) attraverso le seguenti scale: Funzionamento fisico, Funzionamento emozionale, Funzionamento sociale, Funzionamento scolastico, Funzionamento psicosociale (ottenuta considerando l'insieme degli item relativi alle scale: emozionale, sociale e scolastica), Funzionamento totale (ottenuta considerando l'insieme di tutti gli item che compongono lo strumento).

I punteggi che si ottengono possono variare da 0 a 100 (i punteggi più alti indicano una migliore qualità della vita). La versione italiana è stata tradotta da un team locale, seguendo le linee guida e le raccomandazioni di James W. Varni.³⁴

C) EQ-5D

Questionario validato nella forma per adulti, (EQ-5D-Proxi) e per soggetti tra 8-18 anni, young (EQ-5D-Y). Valutazione della qualità della vita attraverso: mobilità, cura della persona, attività abituali, dolori e/o malessere, ansia e/o depressione. Il questionario include una scala-termometro (Visual Analogue Scale) con cui esprimere la valutazione globale del proprio stato di salute.

5.9 POPOLAZIONE DI CONTROLLO.

I dati raccolti saranno comparati con quelli ottenuti da uno studio osservazionale di coorte retrospettivo già in corso nelle medesime regioni. Questa coorte è costituita da bambini con esordio di SNI esordita dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2009, e con ulteriore follow-up di 24 mesi dopo lo stop terapia. La raccolta dei dati epidemiologici, clinici, laboratoristici e di terapia viene effettuata, come per lo studio prospettico, utilizzando un database online.

TAB. 8– Dati raccolti nello studio osservazionale retrospettivo

Dati epidemiologici	<ul style="list-style-type: none"> - Sesso - età di insorgenza - mese dell'anno di insorgenza - etnia
Dati clinici	<ul style="list-style-type: none"> - Altezza, peso, BMI, PA all'esordio ed a fine follow up. - Tempo di risposta alla terapia (giorni), numero di recidive a 6-12-24 mesi dalla sospensione - Durata del ricovero/i. Numero di controlli (giorni) nel follow-up - Numero pazienti che cambiano centro (intra-extraregione)
Dati laboratoristici	<ul style="list-style-type: none"> - Glicemia, azotemia, creatinina, uricemia, proteine totali, albumina, alfa-2globuline, gamma-globuline, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, Na-K-Ca-P, proteinuria, emocromo, piastrine - Numero di prelievi eseguiti (num/giorni ricovero)
Dati terapeutici	<ul style="list-style-type: none"> - Durata e dose totale (mg/m²) terapia d'induzione - Durata e dose totale della terapia di mantenimento. - Dose totale di cortisone assunto dall'esordio a fine dei 2 anni di follow up - Albumina infusa (g/kg/paziente) - Numero farmaci utilizzati per la terapia sintomatica - Numero di immunosoppressori associati al cortisone (e dose totale in mg/kg)

6. GESTIONI DEI DATI

Tutte le schede raccolta dati (case report form - CRF) inviate al Centro deputato all'inserimento dei dati saranno registrate e archiviate. Al fine di eliminare macroscopici errori di data entry, all'immissione nel database, ciascun dato verrà confrontato con un range di valori plausibili. A conclusione dell'inserimento dati, verranno effettuati controlli, definiti a priori, al fine di valutare leggibilità, incoerenze interne o dati errati.

Per ogni dato incoerente/illeggibile/errato verrà automaticamente aggiunta una query alla "Query Form" da inviare al Centro che ha compilato la CRF. A seguito della restituzione di tutte le "Query Form", il Centro Inserimento Dati provvederà ad inserire le relative correzioni nel database.

Al termine del processo di validazione, il database verrà congelato e utilizzato per l'analisi statistica.

7. ANALISI STATISTICA

Gli approcci terapeutici utilizzati nei pazienti osservati, così come tutte le altre caratteristiche demografiche e cliniche agli stessi, verranno riassunti mediante frequenza assoluta e relativa per le variabili di tipo categorico; si utilizzeranno statistiche quali media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo per variabili di tipo continuo. Tali statistiche verranno presentate globalmente e suddivise per regione e per singole Strutture ospedaliere.

Eventuali differenze tra sottogruppi di pazienti (stratificati per dosaggio di steroide ed altri fattori ritenuti di interesse clinico) verranno indagate mediante ANOVA ad una o più vie nel caso di variabili di tipo continuo e test χ^2 o di Cochran-Mantel-Haenszel per variabili di tipo categorico.

I risultati ottenuti dal presente studio verranno appaiati con i risultati rilevati dallo studio retrospettivo, già in corso, mediante tabelle di sintesi che consentano di descrivere e riassumere quanto rilevato per il passato e osservato nel presente.

8. CONFIDENZIALITÀ DELLE INFORMAZIONI RACCOLTE

I dati verranno raccolti in modo anonimo attribuendo ad ogni paziente selezionato solamente un numero progressivo. Il titolare del trattamento dei dati personali è l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi e il responsabile è lo Sperimentatore principale dello studio. I dati emersi dalle analisi svolte saranno elaborati con metodi statistici per ricavarne le informazioni che costituiscono lo scopo della ricerca. Avranno quindi accesso ai dati il Responsabile dello studio e i suoi Collaboratori, che saranno comunque vincolati all'obbligo di confidenzialità e di trattamento dei dati stessi in base alle norme vigenti. Gli Addetti al monitoraggio e alla verifica, il Comitato Etico e le Autorità Regolatorie potranno accedere direttamente alla documentazione medica per verificare le procedure dello studio e/o i dati nella misura prevista dalle norme vigenti. I dati saranno archiviati in forma anonima e identificati in base al numero di codice e alle iniziali. I risultati dello studio costituiranno il materiale per una pubblicazione scientifica, ma anche in questo lavoro i dati saranno riportati in forma anonima.

9. ESITI PRIMARI

La prevenzione delle recidive nei pazienti con SNI corticosensibile verrà misurata attraverso:

- Valutazione del numero di bambini con o senza ricadute a 6, 12, e 24 mesi dallo stop del trattamento steroideo standardizzato. Valutazione del numero di pazienti che presenteranno frequenti recidive o che diventeranno corticodipendenti durante i 24 mesi di follow-up.
- Valutazione del numero di pazienti che necessiteranno l'aggiunta di un secondo farmaco al deltacortene, per mantenere la remissione o a causa dell'insorgenza di steroidotossicità.
- Valutazione della frequenza di recidive annue per singolo paziente.
- Valutazione del dosaggio totale dello steroide (mg/m^2) assunto dai singoli pazienti per il trattamento del primo episodio, a 12 e 24 mesi di follow-up.

Confronto di questi dati con quelli ottenuti dallo studio retrospettivo in corso nelle stesse regioni, su una popolazione di soggetti selezionati con analoghi criteri di inclusione ed esclusione, con esordio di SNI dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2009, e follow-up di 24 mesi dopo la terapia steroidea del primo episodio

10. ESITI SECONDARI

1) La valutazione dei costi sociali e sanitari della SNI nei pazienti arruolati verrà valutata attraverso:

- valutazione della durata totale dei ricoveri, espressa in numero di giornate di degenza all'esordio della SNI e durante le successive recidive nel periodo di follow-up.
- Valutazione del numero di prelievi ematici totale eseguiti dalla popolazione dello studio alla fine del follow-up e del numero di prelievi per ricovero eseguiti ad ogni paziente;
- valutazione del numero di pazienti sottoposti ad infusione di albumina e della dose eseguita, espressa in g/Kg/paziente;
- valutazione del numero di farmaci utilizzati per la terapia sintomatica, del loro dosaggio e della loro durata d'assunzione.

I risultati ottenuti saranno anche in questi caso comparati a quelli ottenuti dallo studio retrospettivo osservazionale menzionato precedentemente.

2- Valutazione del numero di soggetti con modificazioni dello scoring dei questionari comportamentali e della qualità della vita alla fine della terapia d'induzione (4°-6° settimana), al 6° mese di follow-up, al 12° mese di follow-up e al 24° mese di follow-up. Valutazione del numero di soggetti con modificazioni dello scoring in base al dosaggio totale di cortisone assunto alla fine della terapia di induzione (2828mg vs 3668mg), al 12° e 24° mese di follow-up.

3. valutazione del numero di soggetti risultati corticoresistenti attraverso:

- valutazione del numero di soggetti risultati corticoresistenti dopo esecuzione della terapia d'induzione e dei 3 boli di metilprednisolone, e loro percentuale rispetto alla popolazione dello studio. Comparazione della percentuale di pazienti corticoresistenti dello studio con quella riscontrata nello studio osservazionale retrospettivo

11. NUMEROSITA' DEL CAMPIONE

Verranno presi in considerazione tutti i soggetti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni compiuti, afferiti ai Reparti di Pediatria delle cinque Regioni con esordio di SNI.

Dai dati epidemiologici (incidenza annua di SNI variabile da 2 a 7 casi per 100.000 soggetti da 0-14 anni) e dalla popolazione dell'area afferente ai centri partecipanti (in base ai dati ISTAT al 1° gennaio 2010, la popolazione pediatrica da 0-17 anni in Lombardia era di 1.646.835, in Emilia Romagna di 684.535, in Toscana di 561.175, nelle Marche di 249.220 individui, (nella provincia autonoma di Trento di 96.227), per un totale quindi di 3.141.765 individui), si stima che si potranno arruolare presumibilmente 60-80 pazienti/anno, per un totale complessivo di circa 120-160 pazienti nei 2 anni del reclutamento.

2. APPENDICE A. TEST COMPORTAMENTALI E DELLA QUALITÀ DELLA VITA

Questionari comportamentali		
Età del paziente	Genitori	Pazienti
1,5 - 2 anni	- ASEBA CBCL 1,5 – 5 anni - EQ-5D-PROXY	
2 -4 anni	- ASEBA CBCL 1,5 – 5 anni - EQ-5D-PROXY - PEDSQL2 - 4	
5 - 6 anni	- ASEBA CBCL 1,5 – 5 anni - EQ-5D-PROXY - PEDSQL 5 – 7	- PEDSQL 5 – 7
6 - 7 anni	- ASEBA CBCL 6 – 18 anni - EQ-5D-PROXY - PEDSQL 5 – 7	- PEDSQL 5 – 7
8 - 11 anni	- ASEBA CBCL 6 – 18 anni - EQ-5D-PROXY - PEDSQL 8 -12	- EQ-5D-Y - PEDSQL 8 – 12
11 -12 anni	- ASEBA CBCL 6 – 18 anni - EQ-5D-PROXY - PEDSQL 8 -12	- ASEBA YSR 11-18 - EQ-5D-Y - PEDSQL 8 – 12
13 -18 anni	- ASEBA CBCL 6 – 18 anni - EQ-5D-PROXY - PEDSQL 13 – 18	- ASEBA YSR 11-18 - EQ-5D-Y - PEDSQL 13 – 18

13. APPENDICE B. TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA SNI

Alla terapia steroidea può essere necessario talvolta associare una terapia sintomatica, in relazione alle condizioni cliniche del soggetto, spesso compromesse al momento della diagnosi. L'estrema discrezionalità terapeutica riscontrata nel trattamento dell'esordio di SNI, ci ha indotto a definire alcuni comportamenti comuni nella gestione di tali condizioni.

13.1 STATO DI EDEMA

L'edema deve essere trattato con la restrizione dietetica di sale (1-1,5 gr/die, oppure 1-3 mEq /kg /die), associata a restrizione dei liquidi in caso di moderata o severa iponatremia (<125mEq/L), da continuare fino alla risoluzione della ipodisproteidemia.

Utilizzare i diuretici con attenzione, perché possono predisporre ad ipovolemia, iponatremia, complicazioni tromboemboliche ed insufficienza renale acuta.

Lasix (0.5-1 mg/kg/die in 3-4 dosi), Idroclorotiazide (1-3mg/kg/die in 2-3 dosi) e spironolattone (1-3mg/kg/die in 2-3 dosi) possono essere prescritti se la funzione renale è normale.

In caso di ipovolemia (dolore addominale, estremità fredde ed ipoperfuse, ipotensione) e/o alterazioni laboratoristiche: emoconcentrazione, iperazotemia, severa ipoalbuminemia (<1-1.5 g/dL), e/o iponatremia (< 125mEq/L) è consigliata l'infusione lenta in 2-3 ore di albumina al 20%, alla dose di 1mg/kg, con controllo della pressione arteriosa ed eventuale bolo di furosemide (0.5-1mg/kg) a metà o fine infusione.

13.2 TROMBOEMBOLIA:

I pazienti con nefrosi associata a severa ipoalbuminemia, dislipidemia ed alterazione dei fattori della coagulazione sono a rischio di complicanze tromboemboliche. La prevenzione di questo rischio include alcune semplici misure: mobilizzazione e rapida correzione dell'emoconcentrazione. L'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio (3-5mg/kg/die) andrebbe riservato in caso di: albumina <1-1.5 g/dL, fibrinogeno >6g/L, livelli di antitrombina III <70% dei valori normali, piastrine >1.000.000.

13.3 INFEZIONI BATTERICHE E VIRALI:

I pazienti con sindrome nefrosica sono ad elevato rischio di infezioni batteriche, in particolare peritonite, infezione da pneumococco, osteomielite, meningite, etc. in parte attribuibili alla perdita di IgG e di fattori del complemento nelle urine. Tuttavia dalla revisione della letteratura una terapia

antibiotica profilattica non è raccomandata; le eventuali infezioni diagnosticate clinicamente e con esami di laboratorio devono però essere trattate prontamente.

Varicella: la valutazione del titolo anticorpale nei confronti della varicella dovrebbe essere eseguito all'esordio in tutti i soggetti non vaccinati o che non hanno presentato la malattia precedentemente, poiché questa infezione può decorrere in maniera severa nei soggetti in terapia steroidea. Nel soggetto suscettibile che viene a contatto con un paziente con la varicella, le immunoglobuline specifiche devono essere eseguite entro 96 ore, per prevenire o ridurre la severità della malattia. In caso contrario è opportuno iniziare profilassi con acyclovir 80 mg/Kg/die in 4 somministrazioni per 7 giorni (dose massima 800 mg per 4 volte al giorno). In caso di malattia l'Acyclovir è il trattamento di scelta, da eseguire per via endovenosa, associato ad una riduzione del dosaggio dello steroide ($\leq 1\text{mg/kg/die}$).

La vaccinazione per la varicella e quella per lo pneumococco (23-valente) sono raccomandate in remissione (in sospensione o in terapia discontinua prolungata a giorni alterni a basso dosaggio). I vaccini virali vivi attenuati non dovrebbero essere utilizzati nei soggetti in terapia steroidea o in trattamento con altri immunosoppressori.

13.4 METABOLISMO OSSEO:

La supplementazione di calcio (sotto forma di calcio gluconato, o carbonato) è giustificata solo in caso di bassi livelli di calcio ionizzato, in quanto l'ipocalcemia solitamente riscontrata dipende dai bassi livelli di calcio legato alle proteine. Il calcio sierico dovrebbe essere aggiustato di 0.8 mg/dL per ogni 1gr/dL di albumina sotto 4gr/dL.

Nei pazienti con sindrome nefrosica all'esordio non appare necessaria una supplementazione di vitamina D, mentre nei soggetti con frequenti recidive o corticodipendenza la somministrazione è consigliabile, anche se andrebbe decisa in base ai suoi livelli ematici.

14. APPENDICE C. DEFINIZIONI

<p>Sindrome nefrosica: edema; proteinuria in range nefrosico ($>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{ora}$, oppure rapporto proteinuria/creatininuria $>2\text{ mg}/\text{mg}$)</p>
<p>Remissione: stick urine negativo o tracce in 3 giorni consecutivi su una minzione del mattino, oppure proteinuria $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{ora}$ sulla raccolta urine delle 24 ore, oppure rapporto proteinuria/creatininuria $<0.2\text{mg}/\text{mg}$ ($<0.50\text{mg}/\text{mg}$ nei soggetti con età <2anni) su una minzione del mattino</p>
<p>Recidiva: proteinuria $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{ora}$; PrU/CrU $>2\text{mg}/\text{mg}$</p>
<p>Rare recidive: una sola recidiva in sei mesi o non più di 3 recidive in 12 mesi</p>
<p>Frequenti recidive: 2 o più recidive in sei mesi o 4 recidive in un anno</p>
<p>Cortico-dipendenza: recidiva per due volte durante il decalage della terapia o entro 2 settimane dalla sospensione</p>
<p>Cortico-sensibilità: remissione entro 6 settimane di terapia con prednisone $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$ (max 60mg) oppure entro ulteriori 2 settimane dall'esecuzione di 3 boli a giorni alterni di metilprednisolone ($1000\text{mg}/1.73\text{m}^2$, max 1grammo). Nei giorni in cui non si eseguono i boli e nei successivi 14 giorni terapia con deltacortene $40\text{mg}/\text{m}^2$ in mono somministrazione a giorni alterni</p>
<p>Cortico-resistenza: mancata remissione dopo 6 settimane di terapia con steroidi a $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$ o entro ulteriori 2 settimane dall'esecuzione di 3 boli di metilprednisolone ($1000\text{mg}/1.73\text{m}^2$, max 1gr) eseguiti a giorni alterni</p>
<p>Terapia di induzione: Dosaggio totale (mg/m^2) e durata totale (giorni, sett.) della terapia steroidea a dosaggio più elevato, eseguita in mono o bi-somministrazione giornaliera. (L'eventuale esecuzione dei boli di metilprednisolone va considerata terapia d'induzione)</p>
<p>Terapia di mantenimento: dosaggio totale (mg/m^2) e durata totale (giorni, sett.) della terapia steroidea eseguita successivamente alla terapia d'induzione (eventuale terapia steroidea giornaliera a dosaggio ridotto, terapia steroidea a giorni alterni e successivo decalage)</p>

15. APPENDICE D. SCHEDA CLINICA PER RACCOLTA DATI

		Esordio	Remiss.	4°sett	20-22°sett
Visita					
altezza		X	X	X	X
peso		X	X	X	X
Pressione Arteriosa		X	X	X	X
Esami ematici	U.M.				
Eritrociti	10 ⁶ /mmc	X		X	
Emoglobina	g/dL	X		X	
Ematocrito	%	X		X	
Vol.corp.medio	fL	X		X	
Leucociti	10 ³ /mmc	X		X	
Neutrofili	%-10 ³ /mmc	X		X	
Linfociti	%-10 ³ /mmc	X		X	
Monociti	%-10 ³ /mmc	X		X	
Eosinofili	%-10 ³ /mmc	X		X	
Piastrine	10 ³ /microL	X		X	
Glicemia	mg/dL	X		X	
Urea	mg/dL	X		X	
Creatinina	mg/dL	X		X	
Uricemia	mg/dL	X		X	
Proteine totali	g/dL	X		X	
Albumina	g/dL	X		X	
Colesterolo totale	mg/dL	X		X	
HDL	mg/dL	X		X	
LDL	mg/dL	X		X	
Trigliceridi	mg/dL	X		X	
Alfa-2-globuline	%	X		X	
Gamma-globuline	%	X		X	
Sodio	mmol/L	X		X	
Cloro	mmol/L	X		X	
Potassio	mmol/L	X		X	
Calcio	mg/dL	X		X	
fosforo	mg/dL	X		X	
Attività protrombinica		X		X	
Attività	%	X		X	
INR	INR	X		X	
aPTT ratio	ratio	X		X	
Anti-trombina III°	att.%	X		X	
Esami urinari					
proteinuria	mg/die	X		X	X
cratininria	mg/die	X		X	X
questionari psicologici		X		X	
Rx carpo		X			

Follow-up		6° mese	12° mese	18° mese	24° mese
Visita					
altezza		X	X	X	X
peso		X	X	X	X
Pressione Arteriosa		X	X	X	X
Esami ematici	U.m.				
Eritrociti	10 ⁶ /mmc				X
Emoglobina	g/dL				X
Ematocrito	%				X
Vol.corp.medio	fL				X
Leucociti	10 ³ /mmc				X
Neutrofilo	%-10 ³ /mmc				X
Linfociti	%-10 ³ /mmc				X
Monociti	%-10 ³ /mmc				X
Eosinofili	%-10 ³ /mmc				X
Piastrine	10 ³ /microL				X
Glicemia	mg/dL				X
Urea	mg/dL				X
Creatinina	mg/dL				X
Uricemia	mg/dL				X
Proteine totali	g/dL				X
Albumina	g/dL				X
Colesterolo totale	mg/dL				X
HDL	mg/dL				X
LDL	mg/dL				X
Trigliceridi	mg/dL				X
Alfa-2-globuline	%				X
Gamma-globuline	%				X
Sodio	mmol/L				X
Cloro	mmol/L				X
Potassio	mmol/L				X
Calcio	mg/dL				X
fosforo	mg/dL				X
Attività protrombinica					X
Attività	%				X
INR	INR				X
aPTT ratio	ratio				X
Anti-trombina III°	att.%				X
Esami urinari					
proteinuria	mg/die				X
cratininria	mg/die				X
questionari psicologici		X	X	X	X
Rx carpo		X	X		X

16. BIBLIOGRAFIA

1. APN 1993. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. European Journal of Pediatrics 1993;152(4):357–61.
2. Arneil GC. 164 children with nephrosis. Lancet 1961;II:1103–11.
3. Arneil, G. C. (1971). The nephrotic syndrome. Pediatric Clinics of North America, 18, 547.
4. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 1999;13(9):824–7.
5. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney International – Supplement 1999;70:3–16.
6. Bray P.J. and Cotton R.G.H.. Variations of the Human Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1): Pathological and In Vitro Mutations and Polymorphisms. Human Mutation 21:557^–568 (2003)
7. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. (2005) Optimized glucocorticoid therapy: The sharpening of an old spear. The Lancet 365, 801-803.
8. De Iudicibus S, Stocco G, Martellosi S, Drigo I, Norbedo S, Lionetti P, Pozzi E, Barabino A, Decorti G, Bartoli F, and Ventura A. Association of BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus with response to glucocorticoids in inflammatory bowel disease. Gut 2007; 56:1319-1320
9. Drigo I, Saccari A, Bacchin C, Bartoli F, Barbi E, Ceschin F, Ventura A, and Decorti G. Resistenza e ipersensibilità ai corticosteroidi. Dalla clinica alle basi molecolari: andata e ritorno. Medico e Bambino 2006;Apr:241-247
10. Drigo I, Piscianz E, Valencic E, De Iudicibus S, Tommasini A, Ventura A, Decorti G. Selective resistance to different glucocorticoids in severe autoimmune disorders. Clin Immunol. 2009 Dec 2. [Epub ahead of print]
11. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet, 2003. 362:629-639
12. Gipson DS, Massengill SF, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009;124:747-757.
13. Hall AS, Thorley G, Houtman PN. The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2003 Dec;18(12):1220-3.
14. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. Kidney International 2000;58(3): 1247–52.
15. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. American Journal of Kidney Diseases 2003;41(6):1155–62.

16. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub4.
17. ISKDC 1984 Anonymous. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5-15 years' observation. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatrics* 1984;73(4):497-501.
18. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Genet* 2000; 24: 251-6.
19. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1982; 57(7):544-8.
20. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatrica* 1995;84(8):889-93.
21. Jayantha UK. Comparison of ISKDC regime with a six month steroid regime in the treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome [abstract]. 7th Asian Congress of Pediatric Nephrology; 2000 Nov 1-4; Singapore. 2000.
22. Marino S, Verzegnassi F, Tamaro P, Stocco G, Bartoli F, decorti G, and Rabusin M. Response to glucocorticoids and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia: role of polymorphism of gene involved in glucocorticoid response. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:894-991
23. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, Prasad R, Schaefer F. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2537-41
24. Neuhaus TJ, Langlois V, Licht C. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome--an underappreciated complication of a standard treatment? *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2537-41.
25. Nephrologie Study Group Friedhelm Hildebrandt and members of the Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrotic Syndrome in the *First Year of Life: Two Thirds of Cases Are Caused* first year of life: two thirds of cases are caused by *Mutations in 4 Genes* (mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2. *Pediatrics* ;119:e907-e919; Mar 19, 2007;
26. Niaudet P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric Nephrology*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
27. Norero C, Delucchi A, Lagos E, Rosati P. Initial therapy of primari nephrotic syndrome in children: evaluation in a period of 18months of two prednisone treatment schedules. Chilean Co-operative Group of Study of Nephrotic Syndrome in Children. *Revista Medica de Chile* 1996;124(5):567-72.
28. Pecoraro C, Caropreso MR, Malgieri G, Ferretti AVS, Raddi G, Piscitelli A, et al. Therapy of first episode of steroid responsive nephrotic syndrome: a randomised controlled trial [abstract]. *Pediatric Nephrology* 2004;19:C72.
29. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephritic syndrome: its incidence and implications for the community. *American Journal of Diseases of Children* 1968;116(6):623-32.
30. Sharma RK, Ahmed M, Gupta A, Gulati S, Sharma AP. Comparison of abrupt withdrawal versus slow tapering regimens of prednisolone therapy in management of first episode of steroid responsive childhood idiopathic nephrotic syndrome [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000;11(Sept):97A.

31. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niimomi Y, Nonada T, Matsumoto J, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of Pediatrics* 1988;112(1):122–6.
32. van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*. Oct 2002;51(10):3128-3134.
33. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:333-357.
34. Varni, J.W., Burwinkle, T.M., Seid, M., & Skarr, D. (2003). The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*, 3, 329-341.