

LE COMPLICANZE NEFROLOGICHE DELL'E.B.

*Prof Rosa PENZA
Dip BIOMEDICINA DELL'ETA'
EVOLUTIVA
Università di Bari*

EPIDERMOLISI BOLLOSA

- *SIMPLEX*
- *GIUNZIONALE*
- *DISTROFICA*

EPIDERMOLISI BOLLOSA

Tipo SIMPLEX

- **Bolle superficiali
a livello epidermico**

EPIDERMOLISI BOLLOSA

Tipo GIUNZIONALE

- Separazione dell'epitelio tra membrana basale e lamina lucida
- Trasmissione autosomica recessiva
- TRE forme

Herliz : *exitus entro i 2 anni di vita*

non Herliz: *sopravvivenza all'età adulta*

JEB / PA : *possibile associazione
con Atresia Pilorica (PA)*

EPIDERMOLISI BOLLOSA

Tipo DISTROFICO

- Bolle profonde a livello dermico tra lamina densa e membrana basale.
- Mutazione del Collagene VII A1 sul cromosoma 3 p 2.11
- Maggiore severità clinica nella forma AUTOSOMICO RECESSIVA

E.B.

- Sono note almeno 10 mutazioni in geni distinti che codificano i componenti della membrana basale dermo-epidermica



AMPIO SPETTRO
CLINICO

COMPLICANZE DELL'EB

***NEONATALI**

***INFANTILI**

***TARDIVE**

COMPLICANZE DELL'EB

NEONATALI

- Erosioni corneali
- Alopecia
- Ipoplasi delle unghie

COMPLICANZE DELL'EB

INFANTILI

- Ipoplasi smalto dentale
- Alopecia
- Ipoplasi delle unghie

COMPLICANZE DELL'EB

TARDIVE

- Sepsi
- Carcinoma a cellule squamose
- Erosioni dell'epitelio tracheale
- Stenosi progressiva dell'esofago
- Atresia pilorica
- Distrofia muscolare progressiva
-

La prolungata sopravvivenza dei
soggetti affetti da patologia cronica
ha consentito l'insorgenza di nuove
complicanze.

Tra queste quelle
NEFROUROLOGICHE

LE COMPLICANZE NEFRO-UROLOGICHE DELL'E.B

- Maggiore impatto di morbidità e mortalità

***Il Registro Americano dell'E.B.
della Stanford University ha
reclutato 3300 pazienti dal 1986
all'aprile del 2002 classificati in
10 sottotipi a seconda della
microscopia elettronica ,
immunofluorescenza , anticorpi
monoclonali***

AJKD 2004

REGISTRO AMERICANO EB

- **Le complicanze urologiche sono presenti in percentuale variabile tra l'1,6% e 8%.**
- **RDEB e JEB con stenosi pilorica in maggiore percentuale**
- **Risolvibili chirurgicamente**

SINTOMATOLOGIA DELLE COMPLICANZE UROLOGICHE

- **IVU**
- **Colica**
- **Ritenzione urinaria**

REGISTRO AMERICANO EB

- **Le complicanze urologiche sono facilmente diagnosticabili con :**
- ***ECOGRAFIA***
- ***CISTOGRAFIA e/o CISTOSCOPIA***
- ***SCINTIGRAFIE RENALI STATICHE E DINAMICHE***

LE COMPLICANZE UROLOGICHE DELL'E.B

BOLLE MUCOSALI



EVOLUZIONE IN SUBSTENOSI



OSTRUZIONE



- Uretra con o senza RVU**
- Megauretere**
- Giunto pieloureterale**

LE COMPLICANZE NEFROLOGICHE DELL'E.B

- **Frequenti terapie con aminoglicosidi (nefrotossiche)**
- **Rilascio di citochine(Amyloide A)**
- **Immunocomplessi circolanti che si depositano nel mesangio**

(National EB Registry Am J Kid Dis 2004)

LE COMPLICANZE NEFROLOGICHE DELL'E.B

- **Glomerulonefriti croniche secondarie a infezioni cutanee**
- **Amiloidosi renale**
- **Trombosi della vene renale**

RISCHIO CUMULATIVO DI EXITUS
PER COMPLICANZE RENALI è del

12,3%

(National EB Registry Am J Kid Dis 2004)

L'amiloidosi renale è stata descritta in letteratura come complicanza delle ripetute infezioni cutanee da EB, specie ma anche DEB e JEB dell'età adolescenziale giovanile e adulta per deposizione di Amiloide A nel rene ed in tutti i parenchimi



PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CUTANEE

(National EB Registry Am J Kid Dis 2004)

- **Le complicanze nefrologiche sono piu ' subdole:**

- **Micro e/o Macroematuria**
- **Micro e/o Macroproteinuria**
- **Ipertensione**
- **Insufficienza Renale Acuta e Cronica**
- **Amiloidosi con S.NEFROSICA**

(National EB Registry Am J Kid Dis 2004)

NEFROPATIA PERSISTENTE:

BIOPSIA RENALE

(National EB Registry Am J Kid Dis 2004)

PAZIENTI E.B. **EXITUS PER INSUFFICIENZA RENALE**

Fine ,Am J Kidney Dis 2004

<i>Paziente</i>	<i>EB Type</i>	<i>Eta' all'Exitus</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Pat.RENALE</i>
N° 1 M Bianco	RDEB	20aa	Terapia Conservativa	IRC
N° 2 M Ispan	RDEB	24aa	Terapia Conservativa	S.Nefrosica
N° 3 M Bianco	RDEB	16aa	Emodialisi	IRC
N° 4 M Bianco	RDEB	38aa	Dialisi Peritoneale	Gl.nefrite Post streptococ.

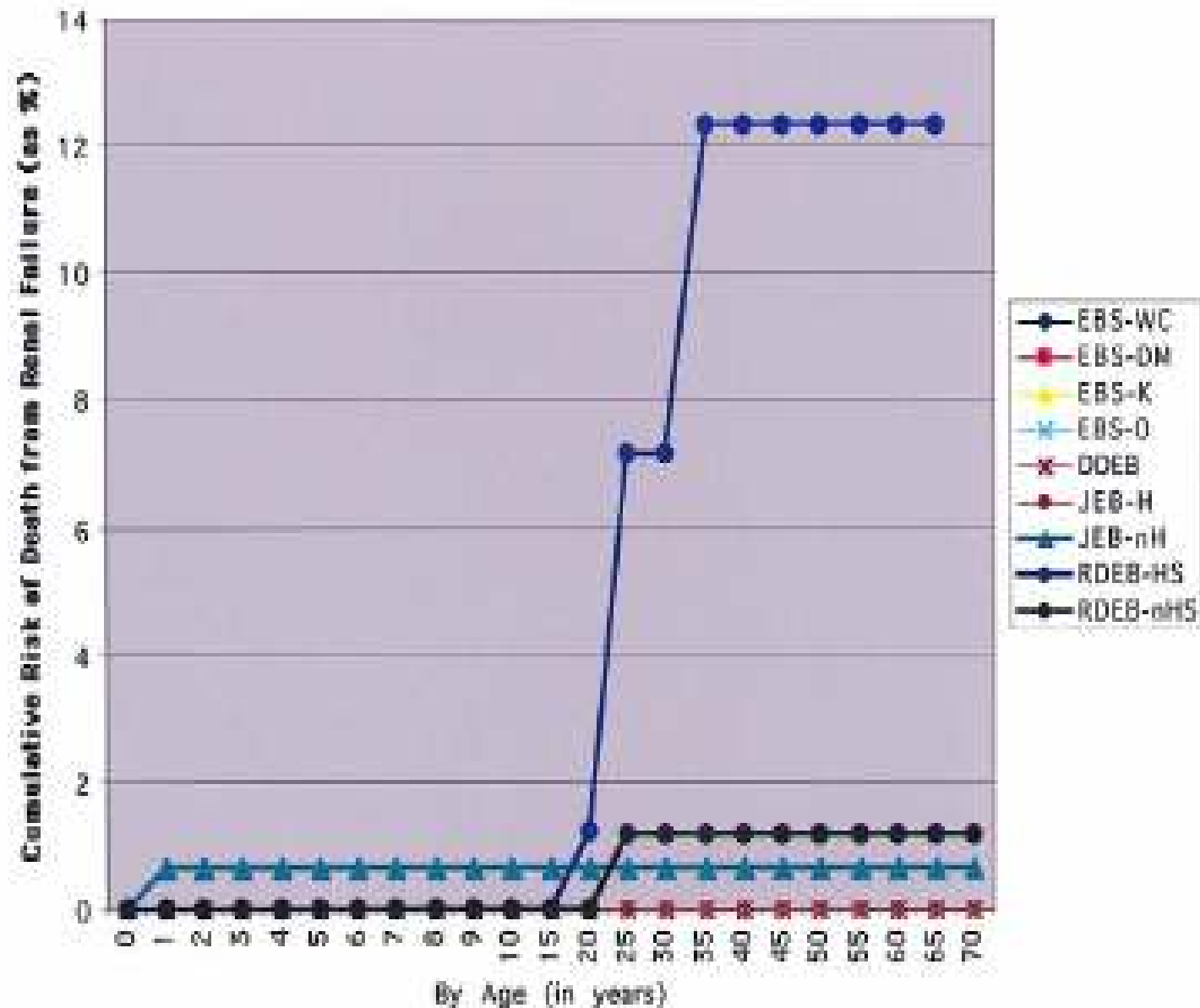
PAZIENTI E.B. ADULTI

EXITUS PER INSUFFICIENZA RENALE

Fine .Am J Kidney Dis 2004

<i>Paziente</i>	<i>EB Type</i>	<i>Eta' all'Exitus</i>	<i>Terapia</i>	<i>Pat.RENALE</i>
N° 5 F Bianca	RDEB	20aa	Terapia Conservativa	Gl.nefrite Post streptococ.
N° 6 F Nera	RDEB	22aa	Emodialisi	IRC
N° 7 F Nera	JEB	4mesi	Terapia Conservativa	IRA-Shock

Fig 1. Cumulative risk for death from renal failure in patients with inherited EB, stratified across all major EB subtypes.



Conditional Probability of Death from Renal Failure

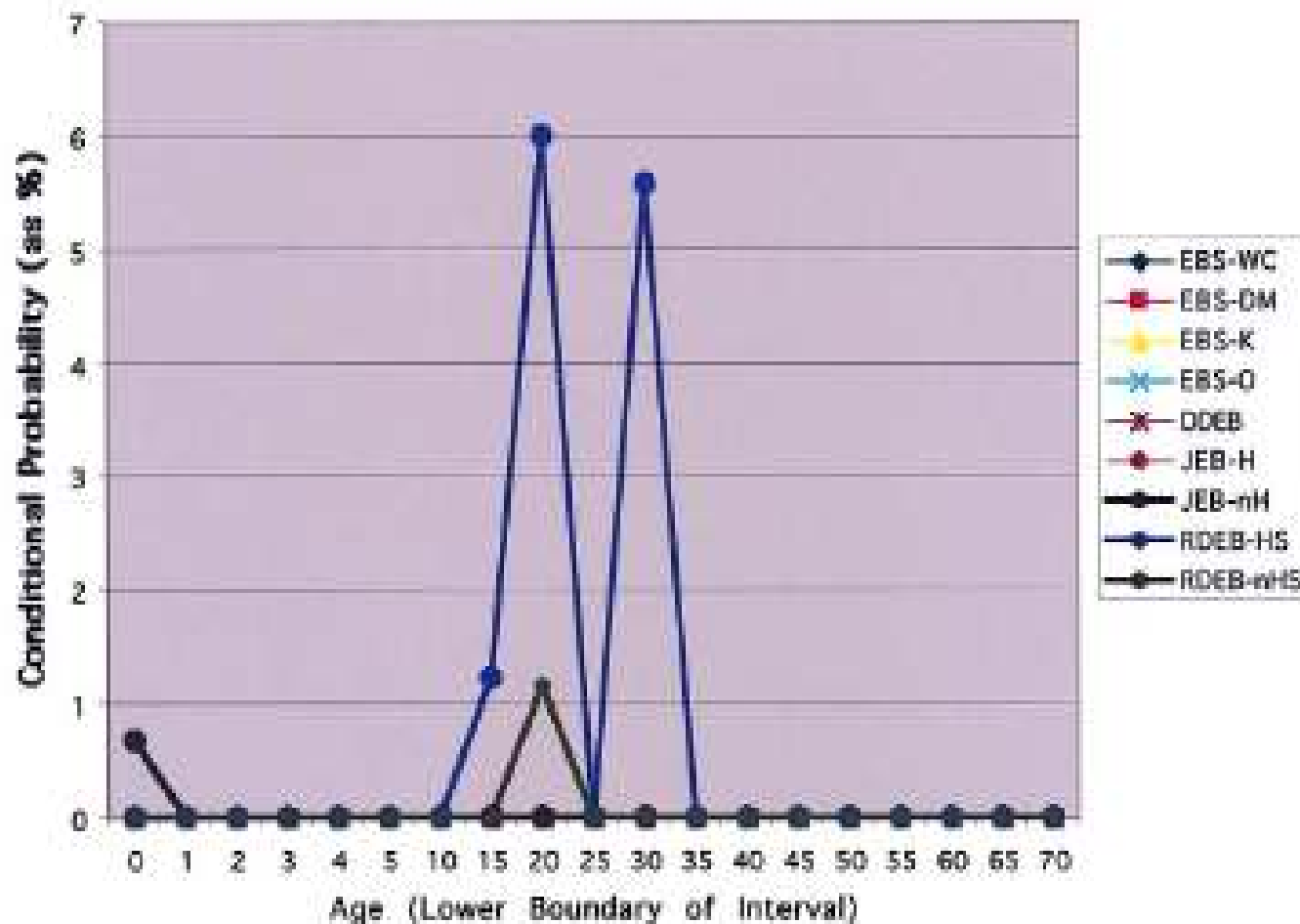


Fig 2. Conditional risk for death from renal failure in patients with inherited EB, stratified across all major EB subtypes.

**Mann J.F. descrisse due piccoli
pazienti con EB e nefropatia dimostrata
con BR. Un paziente presentava GN
cronica post- infettiva e l'altro
Sindrome Nefrosica ed amiloidosi.**

(AJKD 1998)

Estelle describe un caso di un giovane di 20 anni con IRC che da circa 10 anni soffriva di macroematuria ricorrente, ma non fu possibile eseguire BR per l'anemia secondaria alle frequenti epistassi ed ematemesi. Il paziente entrò in coma con grave IR e non fu possibile eseguire accesso vascolare.

(NDT 1998)

**COMPLICANZE
NEFROUROLOGICHE IN 5
PAZIENTI PEDIATRICI**

Chan , Br J Derm 2007

COMPLICANZE UROLOGICHE

JEB

Stenosi pilorica

Artrite

Deficit staturponderale

Sintomatologia

**Ematuria
Disuria
Encopresi
Edema e bolle
Uretra e uretere con stenosi
RVU**

Scintigrafia con MAG3

Rene dx < 9%

Calcolosi

Terapia

Nefrolitotomia per calcolosi infetta ed inserimento di catetere vescicale attraverso parete addominale con svuotamento per 4 volte al di'.

Esito

Migliorato

COMPLICANZE UROLOGICHE

JEB +
ipospadia
corretta a 4
anni.

Sintomatologia

Terapia

Esito

A 6 anni disuria e
ristenosi uretrale

Impianto di catetere
sovrapubico

Migliorato

COMPLICANZE NEFROLOGICHE

Chan Br J Derm 2007

RDEB con
infezioni cutanee
ricorrenti da
Stafilococcus
Aureus e
Streptococcus +
fusione delle dita
Esordio della
nefropatia a 12aa

Sintomatologia

Macroematuria e
Proteinuria IRC

Anemia
Rene a ferro di
cavallo

BR



GN
membranoprolif.

Terapia

Dialisi peritoneale
per 3 anni

Emodialisi per 1
anno

Esito

Exitus a 20 aa
per ipertensione
arteriosa

Edema
polmonare
acuto

COMPLICANZE NEFROLOGICHE

Chan Br J Derm 2007

RDEB con infezioni cutanee ricorrenti da Streptococchi, Stafilococchi e Pseudomonas
Esordio della nefropatia a 12 aa

SINTOMATOLOGIA

Macroematuria

NO BR

Glomerulonefrite post-infettiva o IgA nefropatia ?

TERAPIA

Dialisi no

Terapia con amoxicillina

ESITO

Guarigione nefropatia

COMPLICANZE NEFROLOGICHE

Chan Br J Derm 2007

RDEB con stenosi
esofagea

Esordio della nefropatia
a 11aa

RGE

Deficit ponderale

Epitelioma
squamocellulare

SINTOMATOLOGIA

Macroematuria
Proteinuria
Insuff. renale

BR

IgA nefropatia

TERAPIA

Dialisi
peritoneale
per 4 mesi

ESITO

Sepsi
Exitus a
15 anni

LE COMPLICANZE NEFROLOGICHE DELL'E.B

- Glomerulonefriti croniche

Microematuria dalle prime epoche di vita , sindrome nefrosica ,IRC

BIOPSIA RENALE: Glomerulonefrite a
Depositi mesangiali di
IgA

EMODIALISI (catetere venoso centrale)

(Penza Ped Nephrol 2006)

TERAPIA DELLA NEFROPATIA da EB

Anemia

ERITROPOIETINA

Policitemia
e / o Piastrinosi

Antiaggreganti

Deficit staturale

GH

Ipertensione
Proteinuria persistente

ACE inibitori
o Sartanici

IRC

Emodialisi o peritoneo
dialisi

TRAPIANTO?

PROBLEMI TERAPEUTICI DELL'IRC

- **La scelta terapeutica (emodialisi o dialisi peritoneale continua) è effettuata caso per caso, tenendo conto della difficoltà della gestione degli accessi vascolari**

CONCLUSIONI I

- L'approccio diagnostico di una uronefropatia in corso di EB deve essere molto accurato e non limitato dalle condizioni generali

CONCLUSIONI II

- Una diagnostica precoce delle uropatie congenite o acquisite consente terapie chirurgiche mininvasive e previene la IRC.

CONCLUSIONI III

- La nefropatia in corso di EB è limitatamente trattabile , ma , come per altre patologie , ulteriori studi sono necessari per attuare una efficace prevenzione della IRC