



## Italian translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

GUIDELINES



### IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Agnes Trautmann<sup>1</sup> · Olivia Boyer<sup>2</sup> · Elisabeth Hodson<sup>3</sup> · Arvind Bagga<sup>4</sup> · Debbie S. Gipson<sup>5</sup> · Susan Samuel<sup>6</sup> · Jack Wetzels<sup>7</sup> · Khalid Alhasan<sup>8</sup> · Sushmita Banerjee<sup>9</sup> · Rajendra Bhimma<sup>10</sup> · Melvin Bonilla-Felix<sup>11</sup> · Francisco Cano<sup>12</sup> · Martin Christian<sup>13</sup> · Deirdre Hahn<sup>14</sup> · Hee Gyung Kang<sup>15</sup> · Koichi Nakanishi<sup>16</sup> · Hesham Safouh<sup>17</sup> · Howard Trachtman<sup>18</sup> · Hong Xu<sup>19</sup> · Wendy Cook<sup>20</sup> · Marina Vivarelli<sup>21</sup> · Dieter Haffner<sup>22</sup>  · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 15 June 2022 / Revised: 3 August 2022 / Accepted: 22 August 2022  
© The Author(s) 2022

#### Responsible translators:

**William Morello and Emanuele Proverbio:** UOC Nefrologia Dialisi e Trapianto Pediatrico  
IRCCS Fondazione Ca' Granda, Policlinico di Milano

#### Date of the translation: March 2023

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Agnes Trautmann Olivia Boyer, Elisabeth Hodson, Arvind Bagga, Debbie S. Gipson, Susan Samuel, Jack Wetzels, Khalid Alhasan, Sushmita Banerjee, Rajendra Bhimma, Melvin Bonilla-Felix, Francisco Cano, Martin Christian, Deirdre Hahn, Hee Gyung Kang, Koichi Nakanishi, Hesham Safouh, Howard Trachtman, Hong Xu, Wendy Cook, Marina Vivarelli, Dieter Haffner; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022 Oct 21. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3. Epub ahead of print. PMID: 36269406.

## **Raccomandazioni di pratica clinica IPNA per la diagnosi e la gestione dei bambini con sindrome nefrosica cortico-sensibile**

Agnes Trautmann<sup>1\*</sup>, Olivia Boyer<sup>2\*</sup>, Elisabeth Hodson<sup>3</sup>, Arvind Bagga<sup>4</sup>, Debbie S. Gipson<sup>5</sup>, Susan Samuel<sup>6</sup>, Jack Wetzels<sup>7</sup>, Khalid Alhasan<sup>8</sup>, Sushmita Banerjee<sup>9</sup>, Rajendra Bhimma<sup>10</sup>, Melvin Bonilla-Felix<sup>11</sup>, Francisco Cano<sup>12</sup>, Martin Christian<sup>13</sup>, Deirdre Hahn<sup>14</sup>, Hee Gyung Kang<sup>15</sup>, Koichi Nakanishi<sup>16</sup>, Hesham Safouh<sup>17</sup>, Howard Trachtman<sup>18</sup>, Hong Xu<sup>19</sup>, Wendy Cook<sup>20</sup>, Marina Vivarelli<sup>21\*</sup>, Dieter Haffner<sup>22\*</sup> a nome dell'Associazione Internazionale di Nefrologia Pediatrica.

\*Questi autori hanno contribuito in egual misura e devono pertanto essere considerati come co-primo e co-ultimo autore.

Affiliazioni:

1 Divisione di Nefrologia Pediatrica, Centro di Pediatria e Medicina dell'Adolescenza, Università di Heidelberg, Germania

2 Dipartimento di Nefrologia Pediatrica, Centro di Riferimento per la Sindrome Nefrosica Idiopatica nei Bambini e negli Adulti, Istituto Imagine, Università di Parigi, Ospedale Pediatrico Necker, APHP, Parigi, Francia

3 Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

4 Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Pediatria, All India Institute of Medical Sciences, Nuova Delhi, India

5 Dipartimento di Pediatria, Divisione di Nefrologia, Università del Michigan, Ann Arbor MI, USA

6 Sezione di Nefrologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Alberta Children's Hospital Research Institute, Università di Calgary, Canada

7 Dipartimento di Nefrologia, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Paesi Bassi

8 Dipartimento di pediatria, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Arabia Saudita

9 Dipartimento di nefrologia pediatrica, Istituto di salute infantile, Kolkata, India

10 Università di KwaZulu-Natal, Durban, Sudafrica

11 Dipartimento di Pediatria, Università di Porto Rico Campus di Scienze Mediche, San Juan, Porto Rico

12 Dipartimento di Nefrologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Luis Calvo Mackenna, Università del Cile, Santiago, Cile

13 Unità renale pediatrica, Ospedale pediatrico di Nottingham, Nottingham, Regno Unito

14 Divisione di nefrologia pediatrica, Dipartimento di pediatria, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

15 Divisione di nefrologia pediatrica, Dipartimento di pediatria, Seoul National University Children's Hospital & Seoul National University College of Medicine, Seoul, Corea

16 Dipartimento di Salute e Benessere del Bambino (Pediatria), Scuola Superiore di Medicina, Università delle Ryukyus, Okinawa, Giappone

17 Unità di Nefrologia pediatrica, Facoltà di Medicina, Università del Cairo, Egitto

18 Università del Michigan, Dipartimento di Pediatria, Divisione di Nefrologia, Ann Arbor MI, USA

19 Dipartimento di Nefrologia, Ospedale pediatrico della Fudan University, Shanghai, Cina

20 Nephrotic Syndrome Trust (NeST), Somerset, Regno Unito

21 Divisione di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Sottospecialità Pediatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia

22 Dipartimento di malattie pediatriche del rene, del fegato e del metabolismo, Ospedale pediatrico della Hannover Medical School, Hannover e Centro per le malattie rare, Hannover Medical School, Hannover, Germania

Parole chiave: Sindrome nefrosica cortico-sensibile - SNCS - Bambini - Sindrome nefrosica frequentemente recidivante - Sindrome nefrosica cortico-dipendente - Tossicità da steroidi - Pediatria - Trattamento immunosoppressivo

Corrispondenza:

Dieter Haffner, M.D.

Dipartimento di malattie renali, epatiche e metaboliche pediatriche

Centro di ricerca pediatrica

Scuola medica di Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover, Germania

Telefono: +49 511 532 3212

Fax: +49 511 532 3911

E-mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

## Abstract

La sindrome nefrosica idiopatica è la più frequente malattia glomerulare pediatrica che colpisce da 1,15 a 16,9 bambini ogni 100.000 all'anno a livello globale. È caratterizzata da un'importante proteinuria, ipoalbuminemia e/o edema concomitante. Circa l'85-90% dei pazienti raggiunge la remissione completa della proteinuria entro 4-6 settimane di trattamento con glucocorticoidi e, pertanto, presenta una sindrome nefrosica cortico-sensibile (SNCS). Tra i pazienti sensibili agli steroidi, il 70-80% avrà almeno una recidiva durante il follow-up e fino al 50% di questi pazienti avrà recidive frequenti o diventerà dipendente dai glucocorticoidi per mantenere la remissione. La dose e la durata della terapia steroidea per prolungare l'intervallo di tempo tra una recidiva e l'altra rimangono un argomento molto dibattuto e i pazienti continuano a presentare un'alta prevalenza di morbilità correlata agli steroidi. Nella pratica clinica sono stati utilizzati diversi farmaci immunosoppressivi per ridurre l'uso di steroidi; tuttavia, la scelta di questi farmaci e la tempistica della loro introduzione nel corso della malattia presentano notevoli differenze. Pertanto, sono necessarie delle raccomandazioni di pratica clinica (RPC) internazionali basate sull'evidenza per guidare la pratica clinica stessa e ridurre la variabilità di trattamento. L'International Pediatric Nephrology Association (IPNA) ha riunito un gruppo di esperti, tra cui nefrologi pediatrici, un nefrologo dell'adulto e un rappresentante dei pazienti, per sviluppare delle RPC complete sulla diagnosi e la gestione della SNCS nei bambini. Dopo aver effettuato una revisione sistematica della letteratura su 12 domande PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome ovvero *Popolazione, Tipo di intervento, Controllo ed Esiti*) di rilevanza clinica, le raccomandazioni sono state formulate e valutate formalmente in diversi incontri online per ottenere un consensus. Vengono dunque fornite nuove definizioni per gli esiti del trattamento che aiutano a guidare le scelte terapeutiche e raccomandazioni per importanti quesiti di ricerca.

## **Introduzione**

La sindrome nefrosica idiopatica (SNI), caratterizzata da proteinuria in range nefrosico, ipoalbuminemia e/o edema concomitante, è la malattia glomerulare più frequente nei bambini. La sua incidenza varia da 1,15 a 16,9 per 100.000 a seconda dell'etnia e della regione [1, 2]. Fino alla scoperta negli anni '50 dei glucocorticoidi come trattamento efficace per indurre la remissione, la sindrome nefrosica infantile (SN) era associata a un'elevata mortalità (circa il 40%) dovuta a lesioni renali acute (IRA), malattia renale cronica (MRC), infezioni sistemiche ed eventi tromboembolici. Ad oggi la maggior parte dei bambini affetti (circa l'85%) mostra una remissione completa della proteinuria entro 4-6 settimane con prednisolone/prednisone (PDN) giornaliero e presenta una SN cortico-sensibile (SNCS). Tuttavia, circa il 70-80% dei pazienti presenta almeno una recidiva durante il follow-up. Circa il 50% dei pazienti ha recidive frequenti o si rivela cortico-dipendente [1, 3-5]. La SNCS ad esordio infantile può risolversi spontaneamente dopo la pubertà, tuttavia il 10-30% continua ad avere un decorso recidivante nella giovane età adulta [6-8]. Le biopsie renali non vengono eseguite di routine nei bambini con SNCS perché hanno un'utilità prognostica e clinica limitata. Qualora si esegua una biopsia, le diagnosi più comuni sono di malattia a lesioni minime (MCD) che mostra alterazioni minime, cioè una retrazione o "effacement" del processo podocitario, una lieve proliferazione mesangiale con deposito di IgM, o meno comunemente glomerulosclerosi focale-segmentale (FSGS) [9].

La gestione della SNCS recidivante rappresenta una grande sfida. L'uso prolungato o frequente di steroidi ad alte dosi è associato a tossicità da steroidi e riduzione della qualità di vita (QoL) [10]. Sono disponibili diversi farmaci che risparmiano l'uso di steroidi, ma possono anch'essi essere associati a effetti avversi significativi [11-14]. L'obiettivo a lungo termine del trattamento della SN è di ottenere l'assenza di recidive, ridurre al minimo gli effetti collaterali e migliorare la qualità di vita.

Non esistono raccomandazioni internazionali basate sull'evidenza e sviluppate in modo sistematico per la diagnosi e la gestione dei bambini con SNCS, ad eccezione di un documento specifico della KDIGO [15]. Pertanto, l'International Pediatric Nephrology Association (IPNA) ha convocato un gruppo di lavoro per le raccomandazioni di pratica clinica (RPC) nell'ottobre 2019 per sviluppare RPC per la diagnosi e la gestione dei bambini con SNCS. Questa linea guida fornisce raccomandazioni basate sull'evidenza e un approccio pragmatico alla gestione della SNCS. Vengono fornite nuove definizioni, diverse dalle precedenti, come ad esempio quelle della KDIGO, per gli esiti del trattamento. L'obiettivo è quello di aiutare a guidare il cambiamento della terapia per ridurre al minimo la frequenza delle recidive e la tossicità dei farmaci. Vengono inoltre presentate raccomandazioni per futuri protocolli di ricerca al fine di migliorare la prognosi dei bambini affetti da SNI.

## **Metodi**

### **Panoramica del progetto di stesura delle linee guida**

Abbiamo seguito la dichiarazione RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare) per lo sviluppo di linee guida [16]. Sono stati costituiti tre gruppi: un gruppo centrale di riferimento, un gruppo di esperti esterni e un gruppo di votanti. Il gruppo centrale era composto da 16 membri dell'IPNA, tra cui nefrologi ed epidemiologi pediatrici, un nefrologo dell'adulto e un rappresentante dei pazienti. Le competenze e le responsabilità individuali dei membri del gruppo centrale sono riportate nella Tabella supplementare S1. Il gruppo di esperti esterni comprendeva tre rappresentanti dei pazienti, un pediatra di base, due endocrinologi pediatrici, due

esperti di transizione e tre dietisti. I rappresentanti dei pazienti hanno discusso il manoscritto fornito dai membri del gruppo centrale all'interno delle loro associazioni locali di pazienti e familiari, e i loro suggerimenti sono stati poi incorporati nel manoscritto. Il gruppo di voto comprendeva 32 nefrologi pediatrici, tra cui 3-7 rappresentanti di ciascuna Società Regionale IPNA con esperienza nella gestione della SNCS nei bambini. Ai membri del gruppo di voto è stato chiesto, tramite un questionario elettronico, di fornire un grado di concordanza su una scala a 5 punti (fortemente in disaccordo, in disaccordo, né in accordo né in disaccordo, in accordo, fortemente in accordo) in linea con il metodo Delphi. Per gli argomenti che non hanno raggiunto un livello di consenso del 70%, le raccomandazioni sono state rivalutate e modificate dal gruppo centrale e poi riviste nuovamente dal gruppo di voto fino a raggiungere un livello di consenso > 70%.

### **Sviluppo delle domande PICO**

Abbiamo sviluppato le domande PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome ovvero *Popolazione, Tipo di intervento, Controllo ed Esiti*) come segue [17]: *Popolazione*: Bambini (> 3 mesi e < 18 anni) con SNCS; *Intervento e controllo*: trattamento rispetto a nessun trattamento, altro trattamento o placebo; *Esiti considerati*: Raccomandazioni per il trattamento e il follow-up dei bambini con SNCS (compresa l'efficacia nell'indurre la remissione e gli effetti collaterali dei farmaci). Sono inoltre state riviste le definizioni di sindrome nefrosica e sono state sviluppate nuove definizioni di esiti del trattamento.

### **Ricerca della letteratura**

Il database PubMed è stato consultato per studi pubblicati entro l'11 gennaio 2022; sono state recuperate tutte le revisioni sistematiche di studi controllati randomizzati (RCT) sul trattamento della SNCS nei bambini, gli studi prospettici non controllati, gli studi osservazionali e gli studi di registro sulla diagnosi e sul trattamento dei bambini con SNCS, limitatamente agli studi sull'uomo in lingua inglese. Ove possibile, sono stati citati i rapporti di rischio (RR) con intervalli di confidenza al 95% (IC) da due revisioni sistematiche Cochrane che hanno valutato i RCT di interventi per la SNCS infantile aggiornati al 2020 [10, 12]. Ulteriori dettagli e una sintesi delle pubblicazioni utilizzate per questa RPC sono riportati nel materiale supplementare (Tabelle supplementari S2-S10).

### **Sistema di classificazione**

Abbiamo seguito il sistema di classificazione dell'American Academy of Pediatrics [18] (Fig. 1; [18]). La qualità delle evidenze è stata classificata come alta (A), moderata (B), bassa (C), molto bassa (D) o non applicabile (X). Quest'ultima si riferisce a situazioni eccezionali in cui non è possibile eseguire studi di validazione perché prevale chiaramente il beneficio o il danno. La lettera X è stata utilizzata per classificare le controindicazioni degli approcci terapeutici e dei parametri di sicurezza. La forza di una raccomandazione è stata classificata come forte, moderata, debole o discrezionale (quando non è possibile formulare alcuna raccomandazione).

### **Raccomandazioni di pratica clinica**

#### **Definizioni e work-up diagnostico**

##### **Definizioni**

Si raccomanda di utilizzare le definizioni riportate nella Tabella 1 per la diagnosi e la gestione dei bambini con SNCS (grado X, raccomandazione moderata).

## Evidenze e motivazioni

Le definizioni presentate in questa RPC sono in accordo con le Raccomandazioni di Pratica Clinica IPNA precedentemente pubblicate per la diagnosi e la gestione dei bambini con sindrome nefrosica cortico-resistente (SNCR) [19] e con le Linee Guida KDIGO 2021 per la gestione delle malattie glomerulari [15, 20]. Inoltre, sono state fornite nuove definizioni per gli esiti del trattamento che aiutano a guidare le modifiche terapeutiche, ad esempio l'introduzione di agenti risparmiatori di steroidi. Da notare che i pazienti con risposta tardiva, cioè con remissione tra le 4 e le 6 settimane di terapia con PDN, sono definiti "SNCS late responder", ovvero a risposta tardiva, e dovrebbero essere gestiti come SNCS, ma anticipando un decorso potenzialmente più grave.

La definizione proposta di sindrome nefrosica a frequenti recidive (SNFR) differisce da quelle precedenti, compresa quella proposta dalla KDIGO. La prescrizione terapeutica per il primo episodio di SNCS ammonta di solito a un'esposizione a PDN di ~115 mg/kg. Ogni recidiva aggiunge ~40-45 mg/kg; tre o quattro recidive significherebbero rispettivamente 120-130 mg/kg e 160 mg/kg in 12 mesi. Un bambino che presenti 4 recidive in un anno sarebbe quindi esposto a ~0,5 mg/kg/die di PDN, il che potrebbe essere non accettabile in termini di rischio di tossicità. Pertanto, proponiamo di rivedere la definizione di SNFR per includere i bambini con *2 o più recidive nei primi 6 mesi di malattia, o 3 o più recidive in qualsiasi periodo di 12 mesi*. La definizione di SNFR come una classificazione della malattia serve come indicatore clinico della necessità di passare da una terapia reattiva ad hoc ad una terapia preventiva o proattiva per ridurre le recidive e la tossicità dei corticosteroidi. Tenendo conto dello spettro di effetti avversi associati agli steroidi, dell'ansia che la paura delle recidive provoca nei pazienti e nelle famiglie e delle preferenze dei pazienti/famiglie di ridurre al minimo degli steroidi, il rationale di questo cambiamento è duplice. In primo luogo, la nuova definizione di SNFR promuove una discussione e una selezione della terapia per i pazienti affetti da SNFR, che incorpora le preferenze del paziente/famiglia. In secondo luogo, la nuova definizione riconosce il fatto che molti centri di nefrologia pediatrica in tutto il mondo applicano già questa soglia nella pratica clinica di routine per ottimizzare la minimizzazione degli steroidi.

Per quanto riguarda la sindrome nefrosica cortico-dipendente (SNCD), la formulazione della definizione è stata perfezionata. È stato aggiunto il termine "PDN raccomandato" per promuovere un trattamento steroideo uniforme in tutti i bambini con SN sia in fase di riacutizzazione che di remissione. Inoltre, "PDN alla prima presentazione o alla recidiva" mira a chiarire che i pazienti che hanno una recidiva durante o 14 giorni dopo il trattamento di mantenimento a *basso dosaggio* con PDN non sono cortico-dipendenti. Solo una recidiva durante o entro 14 giorni dal completamento della sospensione del PDN ad *alte dosi* (ovvero 2 mg/kg al giorno o 1,5 mg/kg a giorni alterni) può rientrare in questa definizione.

Per quanto riguarda la definizione di ipoalbuminemia, solitamente si utilizza un cut-off di 30 g/L. Tuttavia, esiste una variazione significativa tra i dosaggi dell'albumina sierica nei diversi laboratori. La linea guida KDIGO 2021 afferma che: "Valori specifici di laboratorio: l'albumina sierica deve essere misurata con metodi di elettroforesi capillare (EC), metodi immunonefelometrici (iMN) o con porpora di bromocresolo (BCP; colorimetrica). I metodi con verde di bromocresolo (BCG) possono dare risultati erroneamente elevati" [20]. I valori di albumina sierica misurati con il BCG sono

superiori di circa 5,5 g/l rispetto a quelli misurati con i metodi BCP, EC o iMN [21], quindi la definizione del grado di ipoalbuminemia necessario per soddisfare la definizione di SN varia a seconda del metodo utilizzato per quantificare la concentrazione di albumina sierica. La distorsione tra i diversi dosaggi dell'albumina può influenzare il processo decisionale clinico [22]. Tuttavia, fintanto che viene utilizzato un metodo specifico in base alla pratica di laboratorio locale, è possibile monitorare nel tempo le variazioni della concentrazione seriale di albumina.

Per quanto riguarda la compromissione della crescita staturale, si consiglia di utilizzare la definizione raccomandata per i bambini con MRC, ovvero una velocità di crescita <25° percentile e/o un'altezza <3° percentile [23]. La velocità di crescita deve essere calcolata sulla base di un periodo di osservazione di almeno 6 mesi. Si suggerisce inoltre di utilizzare i valori limite dell'indice di massa corporea (IMC) per età e sesso per definire il sovrappeso (25-30 kg/m<sup>2</sup>) o l'obesità (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), come raccomandato dall'International Obesity Taskforce [24]. Per tutte le analisi antropometriche, devono essere applicati i valori di riferimento nazionali o, se non disponibili, gli standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>).

### **Valutazione clinica**

- Si raccomanda una valutazione clinica per la diagnosi di sindrome nefrosica (SN) in tutti i bambini con edema declive (grado A, raccomandazione forte).
- Si raccomanda l'utilizzo di campioni di urine spot, preferibilmente le prime urine del mattino, o in alternativa un campione di urine delle 24 ore per valutare la proteinuria (grado B, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda di confermare che la proteinuria sia nell'intervallo nefrosico almeno una volta mediante quantificazione della proteinuria prima di iniziare il trattamento per il primo episodio (grado B, raccomandazione moderata).

### **Evidenza e razionale**

L'edema periorbitale è il principale segno clinico di SN nei bambini con una presentazione tipica. Inizialmente può essere asimmetrico e spesso viene erroneamente diagnosticato come allergia. L'edema è dipendente dalla forza di gravità, localizzato alle estremità inferiori in posizione eretta e alle palpebre e alla parte dorsale del corpo in posizione reclinata. L'edema è indolore, morbido e improntabile, ed è possibile osservare i segni dei vestiti o della pressione delle dita. L'anasarca può svilupparsi con ascite e versamenti pleurici e pericardici. Sono in corso sforzi per standardizzare la valutazione dell'edema. Le complicanze della SN possono essere correlate ai sintomi o ai segni di presentazione della malattia (ad esempio, dolore addominale legato a grave ipovolemia, ascite, peritonite o polmonite, dispnea come conseguenza di versamento pleurico, ascite, polmonite o embolia polmonare).

Le cause extrarenali di edema devono essere prese in considerazione, tra cui quelle epatiche (insufficienza epatocellulare, cirrosi, sindrome di Budd-Chiari), digestive (enteropatia essudativa, celiachia, linfangectasie), la malnutrizione grave, l'insufficienza cardiaca, l'edema angioneurotico ereditario, la sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare e le anomalie tiroidee.

Il reperto diagnostico di laboratorio tipico dei bambini con SN è la proteinuria di range nefrosico (Tabella 1), definita da 3+ allo stick urinario in un'urina spot, un rapporto

proteine-creatinina urinaria (UPCr)  $\geq 200$  mg/mmol ( $\geq 2$  mg/mg) o proteinuria  $> 40$  mg/m<sup>2</sup>/h o  $\geq 1000$  mg/m<sup>2</sup>/die in una raccolta di urine di 24 ore (Tabella 1). L'uso di un'urina spot può essere preferito per evitare errori di campionamento e per la sua eccellente correlazione con l'escrezione di proteine nelle urine delle 24 ore [25]. Sebbene l'analisi dello stick urinario sia utile per lo screening e il monitoraggio domiciliare, si raccomanda di confermare la proteinuria dell'intervallo nefrosico almeno una volta attraverso la quantificazione della proteinuria con un prelievo di urine a campione (se possibile, con il primo mitto mattutino) o su un campione di 24 ore prima di iniziare il trattamento per il primo episodio. I campioni di urine del primo mattino aiutano a escludere la proteinuria ortostatica durante il follow-up per la diagnosi delle recidive [25, 26]. I risultati tipici dello stick semiquantitativo sono riportati nella Tabella supplementare S11. L'UPCr è preferito nella SNCS al rapporto albumina-creatinina urinaria che, sebbene più specifico, è meno rilevante nella proteinuria del range nefrosico. Inoltre, non esistono cutoff universalmente accettati per definire la proteinuria del range nefrosico quando si utilizza il rapporto albumina-creatinina urinaria.

### **Accertamento diagnostico iniziale**

- Si raccomanda che i bambini che presentano SN siano sottoposti a un work-up diagnostico come indicato nella Fig. 2 e nella Tabella 2 (i gradi di evidenza sono indicati nella tabella).
- Non si raccomandano l'esecuzione routinaria di biopsia renale e i test genetici nel work-up diagnostico iniziale dei bambini con SN che presentano caratteristiche tipiche e un'età superiore a 1 anno (grado B, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda di prendere in considerazione il test genetico e/o la biopsia renale nella SN ad esordio infantile (età 3-12 mesi) (grado B, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni- SN sindromica e familiare**

Si raccomanda un esame obiettivo accurato per individuare caratteristiche extrarenali suggestive di condizioni genetiche (Tabella 2). I pazienti con caratteristiche extrarenali suggestive di SNCR monogenica devono essere sottoposti direttamente a test genetici. Il work-up diagnostico nei pazienti con SN congenita (età  $< 3$  mesi) deve essere effettuato secondo le recenti raccomandazioni di pratica clinica [27, 28]. Dopo il periodo neonatale, se l'anamnesi familiare è positiva per la SNCS, la terapia con PDN deve essere iniziata secondo le presenti linee guida sulla SNCS. Se l'anamnesi familiare è positiva per una causa monogenica di SNCR, si raccomanda di eseguire subito un test genetico.

### **Impatto della presentazione tipica e dell'età**

Nei bambini, la SN con esordio a un'età superiore a 1 anno e presentazione tipica è più spesso una SNCS associata a MCD. La probabilità di MCD è massima tra i 2 e i 7 anni e diminuisce in seguito [9, 29]. La biopsia renale consente di escludere le diagnosi differenziali (ad esempio, nefropatia membranosa) e di confermare una podocitopatia primaria (MCD, FSGS o sclerosi mesangiale diffusa (SMD)). Risultati compatibili con SMD o nefropatia membranosa hanno differenti implicazioni terapeutiche, poiché queste entità sono trattate con protocolli specifici (nefropatia membranosa) o possono richiedere test genetici (SMD). Inoltre, consente di individuare e classificare l'atrofia tubulare, la fibrosi interstiziale e la glomerulosclerosi come marcatori prognostici [9].

Tuttavia, non ci sono prove sufficienti per identificare un chiaro limite di età al di sopra del quale la probabilità è sufficientemente alta per una patologia non-MCD (ad esempio, la nefropatia membranosa), tale da rendere necessaria una biopsia renale nei bambini con SN. Pertanto, si consiglia che la decisione di eseguire una biopsia renale nei bambini più grandi (>12 anni) sia presa caso per caso. Le caratteristiche atipiche che suggeriscono la necessità di una biopsia renale includono ematuria macroscopica, bassi livelli di C3, ipertensione sostenuta, bassa velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) non correlata all'ipovolemia, artrite e/o rash o altri reperti extrarenali che suggeriscono una glomerulonefrite.

Si consiglia inoltre di eseguire una biopsia renale nei pazienti con sindrome nefrosica ed ematuria microscopica persistente nelle popolazioni con un'alta incidenza di malattie glomerulari, come la nefropatia da IgA in Asia orientale. Per ridurre le biopsie renali non necessarie, il riscontro di più di 30 GR/HPF di urina fresca può essere utilizzato come criterio per eseguire una biopsia renale nella pratica clinica [30].

### **SN a esordio infantile**

Circa il 50% dei bambini con SN a esordio infantile (età 3-12 mesi) ha una causa genetica di SN che di solito non risponde al trattamento con PDN [31, 32]. Il riscontro di SMD alla biopsia renale è altamente suggestivo per un difetto genetico sottostante, ovvero varianti patogene nei geni WT1, PLCE1 o PDSS2 [33-36]. Pertanto, si consiglia di seguire una delle seguenti tre strategie per la SN infantile senza manifestazioni extrarenali (Figura 2): (i) test genetici immediati, se i risultati sono rapidamente disponibili, con trattamento standard con PDN in caso di test genetico negativo; (ii) iniziale biopsia renale, seguita da trattamento standard con PDN in caso di MCD e FSGS, test genetico in caso di SMD e trattamento specifico in caso di altre istopatologie renali sottostanti; (iii) inizio del trattamento standard con PDN e successivo test genetico e biopsia renale in caso di SNCR.

### **Indicazioni per l'invio a un Nefrologo Pediatrico**

- Si consiglia di rivolgersi a un nefrologo pediatrico in caso di:
  - Caratteristiche atipiche non coerenti con la SN idiopatica
  - Anamnesi familiare positiva per SN
  - SN ad esordio congenito o infantile
  - Età di insorgenza della SN superiore a 12 anni
  - SN secondaria
  - SNCR
  - SNCS "late responder"
  - SNFR o SNCD
  - Pazienti con SNCS con tossicità da farmaci o recidive complicate (grado X, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni**

La SNCS segue un decorso cronico nella maggior parte dei bambini e idealmente tutti i bambini con SNCS dovrebbero essere curati da un nefrologo pediatrico o in collaborazione con esso fin dall'inizio. In alcuni paesi, la scarsità di nefrologi pediatrici o la lontananza da centri di riferimento terziari richiedono che i pediatri generali assumano la responsabilità primaria [37].

## Trattamento immunosoppressivo iniziale della SN idiopatica

### Dose, durata e strategia di dosaggio del PDN nell'episodio iniziale di SN

- Dopo aver completato l'iter diagnostico iniziale di un bambino che presenta una sindrome nefrosica come sopra descritto, e dopo aver deciso di iniziare il PDN, si raccomanda che i lattanti > 3 mesi e i bambini o gli adolescenti (1-18 anni) con il primo episodio di SN idiopatica ricevano PDN giornaliero per:
  - 4 settimane a 60 mg/m<sup>2</sup> o 2 mg/kg (dose massima 60 mg/die), seguito da PDN a giorni alterni a 40 mg/m<sup>2</sup> o 1,5 mg/kg (dose massima di 40 mg a giorni alterni) per 4 settimane, oppure
  - 6 settimane a 60 mg/m<sup>2</sup> o 2 mg/kg (dose massima 60 mg/die), seguite da PDN a giorni alterni a 40 mg/m<sup>2</sup> o 1,5 mg/kg (dose massima di 40 mg a giorni alterni) per 6 settimane. (grado A, raccomandazione forte).
- Si consiglia di somministrare PDN orale in un'unica dose mattutina per il trattamento dell'episodio iniziale e delle successive recidive (grado B, raccomandazione moderata).
- Non si raccomanda un programma di tapering durante la somministrazione a giorni alterni (grado A, raccomandazione forte).
- Si consiglia di calcolare la dose di PDN in base alla superficie corporea o al peso "secco", ovvero senza edema, stimato (grado B, raccomandazione debole).

### Evidenze e motivazioni

I glucocorticoidi sono ampiamente utilizzati nel trattamento della SN e la loro efficacia è ben consolidata nei bambini di età superiore a 1 anno con una presentazione tipica. Nei bambini di età compresa tra i 3 e i 12 mesi al momento dell'esordio, non esiste un approccio di gestione chiaro e basato sull'evidenza. L'approccio gestionale deve tenere conto tempo necessario per ottenere i risultati dei test genetici. In assenza di caratteristiche extrarenali, la priorità può essere data al test genetico, alla biopsia renale o all'inizio del PDN e alla valutazione a 4 settimane (vedi sopra) (Fig. 2).

Poiché circa il 50% dei bambini svilupperà SNFR o SNCD, l'uso di PDN in cicli iniziali più lunghi è stato ampiamente studiato per la sua efficacia nel ridurre le recidive (Tabella S3). Contrariamente alle precedenti evidenze che suggerivano un beneficio di cicli più lunghi di PDN [38], quattro RCT di recente pubblicazione ben condotti e a basso rischio di bias, valutanti 775 bambini, hanno dimostrato che il prolungamento della terapia con PDN oltre i 2 o 3 mesi nell'episodio iniziale di SNCS non riduce il rischio di recidiva [39-42]. Poiché non esistono RCT ben progettati e con potenza statistica adeguata che confrontino 2 mesi con 3 mesi di terapia con PDN, si raccomanda un ciclo di trattamento di 8 o 12 settimane dell'episodio iniziale di SNCS in linea con le indicazioni KDIGO [15, 20] (Tabella S3). Il recente PREDNOS 2019 non ha identificato differenze in effetti comportamentali tra le diverse durate del trattamento [42]. Sulla base delle evidenze disponibili, si raccomanda l'assunzione di PDN in un'unica somministrazione giornaliera.

Gli effetti collaterali del PDN nei bambini con SNCS sono comuni. Un'analisi dei suoi effetti collaterali in 14 RCT che valutavano la terapia con PDN nell'episodio iniziale di SNCS con periodi di osservazione di 12-24 mesi ha rilevato che l'ipertensione (13%), i disturbi psicologici (21%), l'aspetto cushingoide (41%) e le infezioni (22%) erano comuni indipendentemente dalla dose totale di induzione di PDN utilizzata [10]. (Tabella S4). Le raccomandazioni per la ricerca futura sono riportate nella Tabella S12.

### **Dosaggio singolo giornaliero**

Due piccoli RCT [43, 44] e uno studio osservazionale [45] hanno evidenziato un profilo di tossicità inferiore senza differenze di efficacia quando il PDN viene somministrato in un'unica dose mattutina piuttosto che in dosi divise. I potenziali vantaggi del regime a dose singola giornaliera includono una migliore aderenza alla terapia, un minor rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e minori disturbi del sonno. La suddivisione della dose porta infatti con sé alcune considerazioni pratiche relative all'uso dei farmaci nei bambini; una singola somministrazione riduce al minimo il numero di pillole o il volume del liquido assunto con ogni dose.

Non si raccomanda un programma di tapering durante la somministrazione a giorni alterni. Nessuno dei quattro RCT sopra citati ha utilizzato un programma di tapering del PDN nel braccio sperimentale. Su 775 bambini arruolati, si è verificato un solo caso di soppressione surrenalica, che si è verificato nel braccio di controllo [41]. I regimi di trattamento di questi quattro RCT sono riportati nella Tabella 3.

### **Dose massima di PDN**

La dose tradizionale di PDN per l'induzione della remissione durante il primo episodio di SN è di 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno o 2 mg/kg al giorno. La maggior parte delle linee guida nazionali o internazionali [15, 46-48] raccomanda una dose massima di 60 mg/die, sebbene le linee guida tedesche raccomandino una dose massima di 80 mg/die [46, 49]. Nessuno studio ha valutato formalmente l'efficacia di dosi superiori a 60 o 80 mg/die nella SNCS.

Sebbene dosi inferiori di PDN siano associate a un rischio ridotto di effetti collaterali, queste dosi potrebbero non essere altrettanto efficaci. Un unico piccolo RCT (n=60) ha dimostrato che una dose inferiore di PDN (40 mg/m<sup>2</sup>/die) durante l'episodio iniziale di SN era associata a un tempo di remissione più lungo rispetto alla dose standard (60 mg/m<sup>2</sup> al giorno; 11,4 +/- 4,0 vs 9,6 +/- 2,6 giorni) [50]. A 24 mesi, il tasso di remissione sostenuta era più basso nei ragazzi che ricevevano 40 mg/m<sup>2</sup> al giorno, ma non c'erano differenze nelle ragazze [51]. Una coorte retrospettiva di bambini con SNCS ha dimostrato che una dose cumulativa più bassa di PDN (<2.500 mg/m<sup>2</sup>) utilizzata durante la terapia di induzione per il primo episodio di SN è associata a una prima recidiva più precoce, a un tasso più elevato di recidive e a un uso più elevato di agenti steroidei, rispetto a dosi più elevate (>3.000 mg/m<sup>2</sup>) [52]. Pertanto, si raccomanda di trattare il primo episodio di SN con una dose di 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno (o 2 mg/kg al giorno).

### **Dosaggio in base alla superficie corporea o al peso**

I bambini più piccoli riceveranno in particolar modo dosi maggiori di PDN (fino al 15% [53]) utilizzando una strategia di dosaggio basata sulla superficie corporea (BSA)

rispetto al peso. Esistono conoscenze limitate sul fatto che la dose di PDN debba essere calcolata in base al peso o alla BSA. Per evitare il sovradosaggio di PDN nei bambini sovraccarichi di liquidi, si consiglia di calcolare la dose di PDN in base al peso secco, ovvero senza edema, stimato. Due piccoli RCT [54, 55] con 146 partecipanti hanno confrontato il dosaggio basato sul peso con quello basato sulla BSA in bambini piccoli (peso <30 kg, BSA <1 m<sup>2</sup>) con un primo episodio di SNCS e con una recidiva di SNCS. Non ci sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'efficacia o la tossicità degli steroidi quando si è confrontato il dosaggio del PDN basato sul peso con quello basato sulla BSA, ma la durata del follow-up è stata breve in entrambi gli studi. Un paziente del gruppo BSA ha sviluppato un'encefalopatia ipertensiva [55]. La dose cumulativa media di PDN era più bassa con il dosaggio basato sul peso in entrambi gli studi [54, 55]. Quando l'altezza non è disponibile, le dosi di PDN che corrispondono a 60 mg/m<sup>2</sup> e 40 mg/m<sup>2</sup> possono essere stimate dalle formule:  $2 \times \text{peso} + 8$  e  $\text{peso} + 11$  rispettivamente [56].

### **Trattamento combinato con steroidi e un agente non steroideo per l'episodio iniziale di SNCS**

- Non si raccomanda di aggiungere altri farmaci immunomodulatori o immunosoppressori al PDN per il trattamento dell'episodio iniziale di SN (grado C, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

Gli studi volti a ridurre il numero di recidive aggiungendo un agente immunosoppressivo non glucocorticoide (risparmiatore di steroidi) alla terapia con PDN per l'episodio iniziale di SN sono scarsi. Zhang et al. hanno studiato l'efficacia dell'aggiunta di azitromicina in combinazione con la terapia con PDN in bambini alla prima presentazione di SN [57]. La durata mediana per raggiungere la remissione è stata di 6 giorni nel gruppo che ha ricevuto l'azitromicina in aggiunta al PDN e di 9 giorni nel gruppo con il solo PDN ( $p < 0,0001$ ). Non ci sono state differenze in termini di recidive a 6 mesi.

Un RCT ha dimostrato che l'aggiunta di 8 settimane di ciclosporina (CsA) al PDN entro le prime 4 settimane di trattamento del primo episodio di SN (dopo aver stabilito la remissione per 3 giorni) ha ridotto il rischio di avere una prima recidiva entro i primi 6 mesi (RR 0,33, 95% CI 0,13-0,83), ma non è stata osservata alcuna differenza a 12 mesi (RR 0,72, 95% CI 0,46-1,13) [58]. Sono in corso RCT su bambini che studiano i benefici dell'aggiunta di micofenolato mofetile (MMF) [59] o levamisolo (LEV) [60] al PDN durante l'episodio iniziale di SN, non appena i bambini sono entrati in remissione, ma non ci sono risultati pubblicati per indirizzare la presente linea guida. Inoltre, una percentuale significativa di bambini con SNCS è caratterizzata da recidive infrequenti e non richiederà mai un agente risparmiatore di steroidi. Pertanto, a causa dei potenziali effetti collaterali non necessari e dei costi aggiuntivi, la terapia iniziale che combina steroidi e un agente risparmiatore di steroidi non può essere attualmente raccomandata.

### **Tipo di farmaco steroideo per indurre la remissione/mantenere la remissione nei bambini con SNCS**

- Si raccomanda di utilizzare prednisone e prednisolone allo stesso dosaggio e in modo intercambiabile, sia nella presentazione iniziale che nella recidiva (grado B, raccomandazione moderata).

## **Evidenze e motivazioni**

Per la gestione della SN infantile, sia il prednisone che il prednisolone sono stati utilizzati in modo intercambiabile e a dosi equivalenti. Il prednisone è un profarmaco del prednisolone [61]. La conversione del prednisone nel prednisolone biologicamente attivo avviene principalmente nel fegato. Questa conversione non è un fattore limitante anche nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa [62, 63]. La SN non influenza la conversione del prednisone in prednisolone [64, 65]. La SN acuta e lo stato di ipoalbuminemia non riducono l'assorbimento del PDN o la conversione del prednisone in prednisolone [65, 66]. Nella pratica clinica, prednisolone e prednisone vengono solitamente somministrati per via orale. Il prednisolone è maggiormente palatabile ed è la scelta preferita per i bambini piccoli [67, 68].

## **Deflazacort vs. prednisone/prednisolone**

Il deflazacort è un glucocorticoide sintetico ossazolino derivato del prednisolone. Sei milligrammi di deflazacort hanno circa la stessa potenza antinfiammatoria di cinque milligrammi di prednisolone o prednisone. In due piccoli RCT non è stata riscontrata alcuna differenza tra deflazacort e PDN nel numero di bambini che hanno raggiunto la remissione nel primo episodio di SNCS [69, 70]. Tuttavia, un numero minore di bambini ha avuto una recidiva dopo il trattamento con deflazacort rispetto al PDN [69, 71]. È stato riportato un caso di necrolisi epidermica tossica in due bambini con SN, che avevano ricevuto deflazacort [72]. Al momento non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di deflazacort piuttosto che del PDN nel trattamento della SN.

Il metilprednisolone per via endovenosa a dosi equivalenti al prednisone orale (la dose equivalente è di cinque milligrammi ogni quattro milligrammi di metilprednisolone per via endovenosa) può essere utilizzato in situazioni in cui il paziente non è in grado di tollerare i farmaci orali o se l'aderenza può essere un problema. La terapia endovenosa deve essere limitata a una breve durata, con l'intento di tornare ai farmaci orali appena possibile.

## **Monitoraggio durante la fase acuta e follow-up**

- Si raccomanda di educare le famiglie a monitorare le proteine urinarie al domicilio per consentire l'identificazione precoce della risposta al PDN e delle recidive (grado X, raccomandazione moderata).
  1. Si consiglia di utilizzare il test di coagulazione termica o il test dell'acido solfosalicilico come metodi alternativi per il monitoraggio domiciliare se lo stick per la proteinuria non è disponibile (grado C, raccomandazione debole).
  2. Si raccomanda un monitoraggio regolare per i pazienti con SN durante la fase acuta e durante il follow-up, come indicato nella Tabella 4 (i gradi sono indicati nella tabella).
  3. Si raccomanda di prendere in considerazione una biopsia renale nei pazienti con SNCS durante il follow-up se i risultati possono influenzare la terapia o chiarire la prognosi. Questo include i pazienti con esposizione prolungata a inibitori della calcineurina (CNI) (> 2 anni), specialmente con dosi elevate, e/o con segni di tossicità da CNI, come una diminuzione dell'eGFR senza apparente causa (grado B raccomandazione moderata).

## **Evidenze e motivazioni**

Il monitoraggio dell'attività di malattia e delle potenziali complicanze è obbligatorio per un'adeguata gestione delle recidive e per la prevenzione delle complicanze, compresa la tossicità da farmaci, come indicato nella Tabella 4. La SNCR secondaria dovrebbe portare ad ulteriori approfondimenti diagnostici, come precedentemente raccomandato [19].

Il pilastro della sorveglianza della malattia consiste nel regolare monitoraggio domiciliare, di solito mediante stick delle urine. In caso di indisponibilità dello stick, è possibile utilizzare il test di coagulazione termica o il test semiquantitativo con acido solfosalicilico per rilevare le proteine urinarie [73-76]. I dettagli sull'esecuzione del test di coagulazione termica sono disponibili nel materiale supplementare.

La ragione principale della valutazione clinica durante il follow-up è valutare la comparsa di effetti avversi della malattia e/o del trattamento. L'esposizione cronica agli CNI può provocare nefrotossicità, che è associata sia alla dose che alla durata dell'uso degli CNI [77]. Pertanto, una biopsia renale può in determinati casi influenzare la terapia nei pazienti con SNCS, ad esempio la transizione a un regime terapeutico non basato sugli CNI. Ciò include i pazienti con esposizione prolungata agli CNI (> 2 anni), soprattutto con dosi elevate, e/o con segni di tossicità da CNI, come una diminuzione inspiegabile dell'eGFR.

### **Terapia di prima linea per SNCS recidivanti**

Si raccomanda che la SNCS recidivante sia trattata con una dose singola giornaliera di PDN (2 mg/kg al giorno o 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno, massimo 60 mg) fino alla remissione completa (UPCr ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) o stick negativo o in tracce per 3 o più giorni consecutivi) e poi diminuita a PDN a giorni alterni (1,5 mg/kg per dose o 40 mg/m<sup>2</sup> per dose, massimo 40 mg) per 4 settimane (grado B, raccomandazione moderata).

Non si raccomanda un programma di tapering durante il dosaggio a giorni alterni (grado A, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni**

I bambini con recidive non complicate e poco frequenti sono trattati con PDN giornaliero, 60 mg/m<sup>2</sup> fino alla remissione completa, seguita dalla conversione a una dose ridotta (40 mg/m<sup>2</sup> per dose) a giorni alterni per quattro settimane [78] (vedere Tabella S3.3). Un singolo RCT ha valutato se la riduzione della durata della terapia di recidiva con PDN a giorni alterni a 2 settimane dopo la remissione non fosse inferiore alla durata standard di 4 settimane [79]. Il tempo di comparsa della prima recidiva, lo sviluppo di SNFR o SNCD e gli effetti collaterali erano simili nei due gruppi. La dose cumulativa di PDN è risultata inferiore nel gruppo a breve durata. In questo studio non è però stata dimostrata la non inferiorità. Un altro RCT ha valutato l'estensione del periodo di trattamento a giorni alterni da 36 a 72 giorni nei bambini con SNFR/SNCD, con una dose cumulativa di PDN comparabile in entrambi i gruppi [80]. La percentuale di bambini che hanno avuto una recidiva entro 6 mesi non era diversa tra i due bracci dello studio (58% durata lunga vs 42% durata breve, p=0,26). È in corso un altro studio che confronta un periodo di 2 settimane con uno di 6 settimane di PDN a giorni alterni con diverse dosi cumulative di PDN [81] (Tabella S3.3). Come illustrato nella sezione *Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene* più avanti, il rischio di soppressione surrenalica a seguito di un uso limitato di PDN come prescritto per la SNCS recidivante è molto ridotto e non giustifica il tapering del PDN dopo il regime di trattamento standard delle recidive.

## **Trattamento quotidiano con PDN all'inizio di un' infezione per prevenire le recidive**

- Non si raccomanda l'uso routinario di un breve ciclo di PDN giornaliero a basso dosaggio all'inizio di un'infezione del tratto respiratorio superiore (IVAS) per la prevenzione delle recidive (grado B, raccomandazione moderata).
- Si consiglia di prendere in considerazione un breve ciclo di PDN giornaliero a basso dosaggio all'inizio di un'IVAS nei bambini che già assumono PDN a basso dosaggio a giorni alterni e che hanno una storia di frequenti recidive associate ad infezione (grado D, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

L'RCT PREDNOS 2 [82], condotto con una adeguata potenza statistica, generalizzabile all'intera popolazione SNCS e a basso rischio di bias, ha valutato 271 bambini con SN e IVAS. Lo studio non ha rilevato alcun beneficio della somministrazione di cinque giorni di PDN a basso dosaggio (15 mg per m<sup>2</sup> di BSA, equivalente a 0,5 mg/kg) all'inizio dell'IVAS nel prevenire le recidive. Il risultato era coerente tra i sottogruppi di bambini che ricevevano PDN a giorni alterni o bambini che ricevevano PDN a giorni alterni e altri agenti immunosoppressivi, sebbene lo studio fosse implementato solo per l'analisi dell'intero gruppo. Al contrario, quattro RCT più piccoli [83-86], comprendenti da 36 a 89 pazienti, hanno riportato che l'uso di PDN giornaliero a basso dosaggio all'inizio di un'IVAS ha ridotto il numero di bambini con una successiva recidiva. Questi quattro studi erano tutti ad alto rischio di bias per uno o più attributi dello studio e sono stati condotti in regioni geografiche diverse rispetto allo studio a basso rischio di bias. Gli RCT mal progettati e ad alto rischio di bias hanno maggiori probabilità di sovrastimare l'efficacia di un trattamento a causa di confondenti e/o di una segnalazione selettiva o insufficiente degli esiti nei gruppi di trattamento [87, 88]. Il rischio basale che un'IVAS scateni una recidiva determina il numero di pazienti necessario da trattare per prevenire una recidiva con l'intervento. Nella maggior parte degli studi qui considerati [83-86] e in uno studio demografico [89], il rischio è di circa il 50%, ma nel PREDNOS 2 è stato molto più basso (20%). Complessivamente, non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'uso di routine di un breve ciclo di PDN giornaliero a basso dosaggio all'inizio di un'IVAS per la prevenzione delle recidive. Tuttavia, tale approccio può essere preso in considerazione nei bambini che già assumono PDN a basso dosaggio a giorni alterni e che presentano un rischio maggiore di recidiva da IVAS. Un'analisi di costo-efficacia del PREDNOS 2 ha dimostrato che la somministrazione di PDN orale giornaliera ha un significativo impatto in termini di salute ed economia [90]. Ciò è dovuto a un piccolo beneficio in termini di costi, dovuto in gran parte al basso costo del PDN, e alla riduzione della qualità di vita dei pazienti associata al piccolo ma clinicamente significativo aumento dei casi di recidiva nel braccio del placebo [90]. (Ulteriori informazioni sono riportate nella Tabella S5 supplementare).

## **SNCS recidivante: trattamento di seconda linea**

### **Approccio ottimale ai bambini con SNFR e SNCD**

- Si raccomanda l'uso di un trattamento di mantenimento (vedi Tabella 5) in tutti i pazienti con SNFR o SNCD (grado B, raccomandazione moderata).
- Nei pazienti con SNFR si raccomanda l'introduzione di un agente risparmiatore di steroidi, come descritto di seguito, oppure di PDN di mantenimento a basso

dosaggio, somministrato a giorni alterni o quotidianamente (grado A, raccomandazione forte).

- Si raccomanda l'introduzione di un farmaco risparmiatore di steroidi nei bambini:
  - che non sono controllati dalla terapia, o
  - che hanno una recidiva complicata, o
  - con SNCD (grado B, raccomandazione forte)
- Si raccomanda che la scelta dell'agente risparmiatore di steroidi sia fatta insieme ai pazienti o a chi ne fa le veci, in modo da scegliere il farmaco più appropriato per ciascun individuo in base ai suoi valori e alle sue preferenze. Ciò richiede non solo informazioni sull'efficacia di questi farmaci, ma anche la divulgazione dei possibili effetti collaterali elencati nella Tabella 5 (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda l'introduzione di uno dei seguenti farmaci risparmiatori di steroidi (in ordine alfabetico): ciclofosfamide (CYC), inibitori della calcineurina (CNI), levamisolo (LEV) e micofenolato mofetile (MMF)/micofenolico sodico (MPS) (grado A, raccomandazione forte).
- Si raccomanda l'uso di rituximab (RTX) come farmaco risparmiatore di steroidi nei bambini con SNFR o SNCD che non sono controllati dalla terapia dopo un ciclo di trattamento con almeno un altro farmaco risparmiatore di steroidi a dosi adeguate, soprattutto in caso di mancata aderenza (grado B, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda di passare a un altro agente risparmiatore di steroidi quando il paziente non è controllato dalla terapia con l'agente iniziale (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di considerare il tapering e l'interruzione del trattamento di mantenimento con PDN, LEV, MMF/MPS o un CNI in tutti i bambini in remissione prolungata per almeno 12 mesi (grado X, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni**

La SNCS è una condizione recidivante-remittente. I bambini con frequenti recidive, che richiedono frequenti cicli di PDN orale, soprattutto in presenza di comorbidità, possono sviluppare tossicità da steroidi (Tabella 5). Nei bambini con SNFR o SNCD, è necessario bilanciare rischi e benefici dell'intervento su base individuale. L'obiettivo è quello di mantenere il controllo di ogni paziente in terapia con effetti avversi minimi. In alcuni centri l'approccio iniziale nei bambini con SNFR è il PDN orale di mantenimento a basso dosaggio, mentre in altri centri viene iniziato immediatamente un farmaco risparmiatore di steroidi.

### **PDN di mantenimento a basso dosaggio**

L'uso di PDN a basso dosaggio nei bambini con SNFR per mantenere la remissione si basa principalmente su due piccoli studi storici a singolo braccio, non controllati, con dosaggio a giorni alterni [91] o giornaliero [92]. Il dosaggio a giorni alterni è stato adottato più diffusamente, sebbene non sia basato sull'evidenza. Un singolo RCT in aperto [93] che ha coinvolto 61 pazienti con SNFR ha rilevato che il PDN a bassa dose giornaliera (0,25 mg/kg) rispetto a quella a giorni alterni (0,5 mg/kg) ha ridotto il rischio di recidive durante i 12 mesi di follow-up (0,55 recidive/anno-persona rispetto a 1,94 recidive/anno-persona) e ha ridotto l'esposizione al PDN a un anno ( $0,27 \pm 0,07$  rispetto a  $0,39 \pm 0,19$  mg/kg/die) senza differenze negli effetti avversi. In questo studio è stata riscontrata una moderata evidenza clinica di ridotta tossicità dei glucocorticoidi

con il programma di dosaggio giornaliero. L'uso preferenziale di PDN a basso dosaggio giornaliero o a giorni alterni per la prevenzione delle recidive nella SNFR richiede ulteriori studi. La transizione ad agenti risparmiatori di steroidi è raccomandata nei pazienti non controllati con la terapia definita nella Tabella 1.

### **Agenti risparmiatori di steroidi**

Gli agenti risparmiatori di steroidi utilizzati nei bambini con SNCS includono CNI (ciclosporina A (CsA), tacrolimus (TAC)), ciclofosfamide (CYC), immunomodulatori (levamisolo (LEV)), agenti antiproliferativi (micofenolato mofetile (MMF)/micofenolico sodico (MPS)) e anticorpi monoclonali anti-CD20, principalmente rituximab (RTX). Non ci sono prove sufficienti per stabilire la migliore opzione iniziale e la sequenza ottimale di agenti, dal meno efficace al più efficace o dal meno al più tossico. La scelta dell'agente deve basarsi sulle preferenze della famiglia e del medico e sul profilo di rischio di complicanze associate al farmaco. I fattori da considerare sono il tipo/la gravità della malattia, l'età —considerando l'inizio della pubertà, la potenziale aderenza, il profilo degli effetti collaterali, le comorbidità, il costo e la disponibilità. Nelle sezioni seguenti, si discuteranno i pro e i contro di ciascun agente disponibile e verrà fornita una tabella di marcia, basata sulle evidenze disponibili, sulle scelte ragionevoli in base alle caratteristiche cliniche di ciascun paziente con SNCS. Valgono le stesse considerazioni per quanto riguarda il passaggio da un agente risparmiatore di steroidi a un altro. Inoltre, è stata aggiunta la definizione di "controllato in terapia" per fornire una tempistica per questa decisione.

Nella Tabella 5 sono riportate le dosi, il monitoraggio, gli effetti avversi e le considerazioni sui costi degli agenti terapeutici attualmente utilizzati per i pazienti con SNCS recidivante. Nella Tabella supplementare S6 sono riportate le evidenze basate su GRADE, in base agli RCT disponibili (Tabella S7), sui diversi agenti terapeutici risparmiatori di steroidi. Una panoramica dei recenti studi osservazionali sugli agenti terapeutici risparmiatori di steroidi è riportata nella Tabella S8.

### **Inibitori della calcineurina**

- Quando si utilizzano gli CNI, si raccomanda il monitoraggio terapeutico dei farmaci per garantire un dosaggio ottimale (vedi sotto) (grado B, raccomandazione moderata).
- Quando si usa la ciclosporina A (CsA), si raccomanda una dose iniziale di 3-5 mg/kg/die (dose massima 250 mg) suddivisa in 2 dosi (ogni 12 ore) per raggiungere livelli ematici minimi di 60-100 ng/ml o livelli a due ore dalla dose di 300-550 ng/ml (grado B, raccomandazione moderata).
- In caso di utilizzo di tacrolimus (TAC), si raccomanda una dose iniziale di 0,1-0,2 mg/kg/die (dose massima 10 mg) in 2 dosi (ogni 12 ore) per raggiungere livelli ematici minimi di 3-7 ng/ml (grado C, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda di somministrare la più bassa dose efficace di CNI per mantenere i pazienti controllati dalla terapia (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di evitare l'uso prolungato di CNI per più di 2-3 anni (grado B, raccomandazione moderata).
- Se gli CNI devono essere continuati, si raccomanda di prendere in considerazione una biopsia renale dopo 2-3 anni per escludere la tossicità (grado B, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni**

Prove di efficacia degli CNI nella SNCS

Gli CNI sono stati utilizzati per trattare la SNCS recidivante per quasi 30 anni [94-98]. Per la mancanza di effetti collaterali cosmetici, il TAC può essere preferito alla CsA. Una revisione sistematica Cochrane non ha identificato alcun RCT che confrontasse la CsA con il TAC nei bambini con SNCS [12]. In Giappone è attualmente in corso un RCT che confronta TAC e CsA (jRCTs031180132, UMIN000004204).

### **Ciclosporina A**

Gli CNI sono efficaci nel mantenere la remissione nei bambini con SNFR e SNCD. Un singolo RCT condotto in Giappone e comprendente 108 bambini con SNFR/SNCD ha dimostrato che la CsA, rispetto al placebo, ha ridotto il rischio di recidiva (relapse rate ratio 0,55 (95% CI 0,37-0,82)) [99]. Anche gli studi osservazionali hanno dimostrato una riduzione dei tassi di recidiva con la CsA rispetto al PDN [95, 100-105]. Tuttavia, molti pazienti presentano recidive quando la CsA viene sospesa [101-104, 106]. Ishikura et al. hanno riportato che l'84,7% dei pazienti ha avuto una recidiva entro 2 anni dal completamento della terapia biennale con CsA e che il 59,2% dei pazienti è regredito a SNFR [106].

Esistono piccoli RCT che confrontano agenti alchilanti o MMF con la CsA. Rispetto agli agenti alchilanti, il numero di pazienti con recidiva alla fine della terapia (6-9 mesi) con CsA potrebbe non essere diverso (2 studi, 95 bambini: RR 0,91, 95% CI da 0,55 a 1,48). Tuttavia, dopo l'interruzione di questi farmaci poiché l'effetto degli agenti alchilanti, ma non della CsA, è prolungato dopo l'interruzione, un numero minore di bambini ha una recidiva dopo aver ricevuto agenti alchilanti rispetto alla sola CsA (rischio di recidiva a 12-24 mesi; 2 studi, 95 bambini: RR 0,51, 95% CI 0,35-0,74) [12]. Due piccoli RCT hanno suggerito che il numero di pazienti con recidiva a 12 mesi potrebbe non differire tra MMF e CsA (2 studi, 82 bambini: RR 1,90, 95% CI da 0,66 a 5,46), ma è presente un notevole grado di imprecisione in questi risultati. L'aggiunta di un terzo studio alla meta-analisi ha indicato che il tasso di recidiva/anno può essere più alto con il MMF che con la CsA (differenza media 0,83 (95% CI 0,33 - 1,33) [12]. Negli RCT, il MMF ha meno probabilità di causare ipertricosi e ipertrofia gengivale rispetto alla CsA [12, 107-109], ma non sono state identificate differenze in altri effetti avversi (ipertensione, alterazione della funzione renale e infezioni).

Tre ampi studi osservazionali [14, 110, 111] hanno rilevato una maggiore efficacia nel mantenimento della remissione con gli CNI rispetto al MMF. Tuttavia, gli effetti avversi erano più comuni con gli CNI.

### **Tacrolimus**

L'uso del TAC nella SNCS si basa sull'efficacia della CsA nella SNCS [95], sui risultati di studi osservazionali [14, 97, 110] e sull'efficacia del TAC nel trapianto di rene pediatrico.

### **Ciclosporina A versus Tacrolimus**

Non esistono RCT che confrontino il TAC con la CsA. In Giappone è in corso uno studio sul TAC rispetto alla CsA per la SNFR nei bambini (jRCTs031180132, UMIN000004204). Sono disponibili solo casistiche in numero ridotto [98, 112-114]. Il passaggio dalla CsA al TAC è efficace solo nel ridurre gli effetti collaterali cosmetici, ma richiede cautela per la potenziale insorgenza di diabete mellito [114].

### **Monitoraggio degli CNI**

I pazienti devono essere monitorati per gli effetti collaterali come indicato nelle Tabelle 4 e 5. Le indicazioni per il monitoraggio terapeutico dei farmaci sono riportate di seguito.

### **Ciclosporina A: profilo di tossicità**

La nefrotossicità è l'effetto collaterale più problematico della CsA e il suo rischio aumenta dopo un uso per >2 anni [115, 116]. La nefrotossicità cronica indotta dalla CsA non può essere diagnosticata solo sulla base delle analisi delle urine o del sangue. È consigliabile evitare l'uso prolungato di CsA e considerare la sua interruzione o eseguire una biopsia renale dopo 2-3 anni per evitare/rilevare la tossicità. Tuttavia, non ci sono prove definitive a sostegno della necessità di una biopsia renale nelle SNCS trattate con CNI. Recenti studi clinici sulla CsA microemulsionata [100, 117] hanno dimostrato una minore incidenza di nefrotossicità. Gli effetti collaterali cosmetici, come l'ipertricosi e l'iperplasia gengivale, sono comuni con la CsA [100-105]. Infezioni, ipertensione e sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono altre complicazioni note della terapia con CsA [100-105, 118].

### **Tacrolimus: profilo di tossicità**

Tra gli effetti collaterali del TAC, il diabete mellito di nuova insorgenza rappresenta una importante complicanza. Particolare cautela è richiesta quando il TAC viene utilizzato in pazienti con una storia familiare di diabete mellito o se sono presenti fattori di rischio per una ridotta tolleranza al glucosio (ad esempio, obesità) [119]. È stata segnalata anche la fibrosi interstiziale renale, come nel caso della CsA. Un rapporto ha descritto un'associazione significativa tra i livelli di concentrazione più elevati di TAC e la fibrosi interstiziale renale [112].

### **Ciclosporina A: monitoraggio terapeutico**

La dose di CsA deve essere regolata con un monitoraggio farmacologico basato su analisi convalidate con la spettrometria di massa tandem. Secondo un RCT prospettico multicentrico, su Sandimmun® condotto in Giappone su 44 bambini con SNFR, la remissione sostenuta è stata significativamente più alta nel gruppo a dose corretta (inizialmente la dose è stata corretta per mantenere i livelli ematici minimi entro 80-100 ng/mL per i primi 6 mesi, e poi entro 60-80 ng/mL per i successivi 18 mesi) rispetto al gruppo a dose fissa di 2,5 mg/kg (inizialmente la dose è stata corretta per mantenere i livelli ematici minimi entro 80-100 ng/mL per i primi 6 mesi, ma poi tenuta fissa a 2.5mg/kg per i 18 mesi successivi) (50 vs. 15%;  $p < 0,01$ ) [95]. Uno studio osservazionale multicentrico ha valutato Neoral® [101], una preparazione microemulsionata di CsA, in 62 bambini affetti da SNFR, con correzione della dose utilizzando gli stessi livelli minimi target indicati sopra. Questo studio ha riportato che la CsA microemulsionata era efficace e sicura (tasso di sopravvivenza senza recidive a 24 mesi, 58%; incidenza di nefrotossicità, 8,6%), simile alla CsA convenzionale [100].

L'AUC<sub>0-4</sub> (area sotto la curva di concentrazione-tempo) della CsA è meglio predetta da C2 (concentrazione ematica di CsA a 2 ore dalla somministrazione) nei pazienti sottoposti a trapianto di rene [120]. Risultati simili sono stati riportati nei bambini con SN [121]. Un RCT prospettico multicentrico condotto in Giappone su 93 bambini con SNFR ha confrontato due diversi livelli target di C2: un gruppo con C2 più alto (C2 target 600-700 ng/mL per i primi 6 mesi, seguito da 450-550 ng/mL per i successivi 18 mesi) e un gruppo con C2 più basso (C2 target 450-550 ng/mL per i primi 6 mesi, seguito da 300-400 ng/mL per i successivi 18 mesi) [94]. A 24 mesi, il tasso di recidiva

era significativamente più basso nel gruppo con C2 più alto rispetto al gruppo con C2 più basso (0,41 contro 0,95 volte/persona-anno; hazard ratio, 0,43; intervallo di confidenza al 95%, 0,19-0,84;  $P < 0,05$ ). Il tasso e la gravità degli eventi collaterali erano simili in entrambi i gruppi di trattamento [94].

L'assorbimento della CsA orale assunta prima dei pasti (15-30 minuti prima del pasto) è maggiore rispetto alla somministrazione dopo i pasti, quindi può essere preferibile somministrare la CsA prima dei pasti. La priorità principale è quella di somministrarla con costanza. L'uso concomitante con altri farmaci richiede un'adeguata attenzione, poiché gli antimicrobici macrolidi e molti altri farmaci possono influenzarne il metabolismo. Il succo di pompelmo deve essere evitato perché inibisce il metabolismo della CsA e provoca un aumento delle concentrazioni ematiche del farmaco.

### **Tacrolimus: monitoraggio terapeutico del farmaco**

Il tacrolimus richiede un aggiustamento del dosaggio attraverso il monitoraggio della concentrazione ematica. Tuttavia, il dosaggio e la modalità di somministrazione sicuri ed efficaci del TAC non sono ancora stati stabiliti nei bambini con SNCS. Il dosaggio e i livelli ematici suggeriti sono estrapolati dai dati relativi ai pazienti sottoposti a trapianto di rene.

### **Considerazioni generali sui rischi/benefici dell'uso degli CNI**

La CsA è molto efficace nel trattamento delle SNFR/SNCD e consente il tapering e la sospensione degli steroidi nella maggior parte dei pazienti [95, 100-105]. Il difetto della terapia con CsA è che molti pazienti presentano una recidiva dopo la cessazione della terapia con CsA (dipendenza da CsA) [101-104, 106]. Inoltre, gli CNI presentano una serie di effetti collaterali, tra cui la nefrotossicità. Rispetto alla CsA, il TAC ha meno effetti collaterali cosmetici.

### **Tapering e sospensione degli CNI**

Se il bambino rimane in remissione prolungata per almeno 12-24 mesi e non assume steroidi, si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione dell'CNI per evitare la nefrotossicità [115, 116]. È preferibile ridurre la dose di CNI a zero nell'arco di circa 3 mesi piuttosto che interromperla bruscamente, perché in caso di ricomparsa della proteinuria durante il tapering, il ripristino della dose iniziale di CNI può essere sufficiente per evitare una recidiva e un ciclo di PDN orale, stabilendo al contempo che il paziente necessita ancora di una terapia di mantenimento.

### **Ciclofosfamide:**

- Quando si usa la ciclofosfamide (CYC):
- Si consiglia di iniziare quando il paziente è in remissione indotta da steroidi e di usare un ciclo singolo di 2 mg/kg al giorno (dose massima 150 mg) somministrato per via orale per 12 settimane (grado B, raccomandazione moderata) o un ciclo singolo di 3 mg/kg al giorno (dose massima 150 mg) per 8 settimane per via orale (grado B, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda che la dose cumulativa massima di CYC non superi i 168 mg/kg (grado C, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda, nel caso di incerta aderenza alla terapia, di valutare la somministrazione di un singolo ciclo di CYC mensile per via endovenosa (500 mg/m<sup>2</sup> per dose (dose singola massima 1 g) x 6 mesi) (grado B, raccomandazione moderata)

- Si raccomanda di somministrare CYC in combinazione con PDN orale a giorni alterni, iniziando con una dose di 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) e riducendo a 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) nel corso del trattamento (grado D, raccomandazione debole).
- Si raccomanda di monitorare la neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <1.500/μL) con emocromo completo ogni 2 settimane (grado D, raccomandazione debole) e di sospendere la CYC se il bambino sviluppa leucopenia (<4.000/μL), neutropenia (<1.500/μL) o trombocitopenia significativa (<50.000/μL) (grado X, raccomandazione forte) e di riprendere il trattamento dopo il recupero della conta delle cellule ematiche utilizzando una dose inferiore (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di mantenere un elevato apporto di liquidi per garantire un'elevata produzione di urina durante il trattamento (grado C, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni- Efficacia della CYC**

Una meta-analisi di 4 RCT con 161 partecipanti [12] che ha confrontato la CYC con PDN o placebo, ha mostrato una riduzione del numero di recidive da 6 a 12 mesi (4 studi, 161 bambini; RR 0,47 [95% CI 0,34, 0,66]) [12]. Quando l'aderenza è un problema, è possibile somministrare un ciclo unico di dosi mensili di CYC per via endovenosa alla dose di 500 mg/m<sup>2</sup> per dose (dose singola massima 1 g) per 6 mesi [122, 123].

Una revisione di 38 RCT e studi osservazionali che hanno valutato gli agenti alchilanti (CYC e clorambucile) [13], comprendenti 1504 pazienti e 1573 cicli di trattamento e pubblicati tra il 1960 e il 2000, ha indicato tassi di remissione sostenuta del 72% dopo 2 anni e del 36% dopo 5 anni per la SNFR; i tassi erano rispettivamente del 40% e del 24% per la SNCD. Il mantenimento della remissione sostenuta diminuisce con il tempo, ossia 44-57% a 1 anno, 28-42% a 2 anni, 13-31% a 5 anni [124-128]. L'effetto può essere inferiore nei bambini di età inferiore a 3-5,5 anni [125, 127, 129].

Rispetto ai cicli di CsA limitati a 6-12 mesi (due RCT), la percentuale effettiva di remissione sostenuta a 2 anni per gli agenti alchilanti era più alta, a indicare che l'effetto degli agenti alchilanti durava più a lungo della CsA dopo la cessazione della terapia [12]. Uno studio di confronto non randomizzato ([130], n=46) suggerisce che il RTX non è inferiore alla CYC nel mantenimento della remissione a 1 anno.

Il trattamento con ciclofosfamide deve essere iniziato dopo che il paziente ha raggiunto la remissione ed è stato trattato con la dose raccomandata di PDN per le recidive. La letteratura pubblicata che esamina l'uso di CYC non analizza direttamente se la co-somministrazione di PDN sia necessaria per ridurre le recidive o il rischio di effetti avversi. I resoconti sulla continuazione del PDN o sulla somministrazione concomitante di PDN durante l'assunzione di CYC variano ampiamente nella letteratura. I protocolli variavano da 10-40 mg/m<sup>2</sup> di PDN al giorno o a giorni alterni, fino a 60 mg/m<sup>2</sup> a giorni alterni. Anche il tapering alla fine del trattamento era molto variabile [13, 96, 124, 131]. A causa della sostanziale variabilità nella pratica, la somministrazione di CYC in combinazione con PDN orale a giorni alterni, iniziando con una dose di 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) e riducendo a 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) nel corso della durata del trattamento, è stata considerata una pratica ragionevole dal comitato delle linee guida. Il PDN orale a giorni alterni può contribuire a ridurre il rischio di neutropenia quando si inizia la CYC.

### **Profilo di tossicità**

La leucopenia si è verificata nel 32,4% dei pazienti in trattamento con CYC ed è stata più comune con l'assunzione della sola CYC rispetto ai protocolli con CYC più PDN (22/38 vs 8/52) [13]. La meta-analisi di Latta ha riportato alopecia reversibile nel 17,8%, infezioni nell'1,5%, cistite emorragica nel 2,2% e neoformazioni maligne nello 0,2%. Tuttavia, la dose cumulativa utilizzata in molti degli studi inclusi era superiore alle raccomandazioni attuali [13]. Gli studi utilizzando dosi cumulative più basse [124, 132] riportano una leucopenia transitoria (dal 7 al 23%) come principale effetto avverso, con alopecia transitoria e cistite emorragica che si verificano in <1%. Tuttavia, mancano studi di follow-up a lungo termine su pazienti trattati con queste dosi inferiori. L'incidenza di disfunzioni gonadiche (amenorrea e menopausa precoce nelle femmine e infertilità per maschi e femmine) dipende dall'età del paziente, dal sesso e dalla dose cumulativa di CYC, indipendentemente dalla modalità di somministrazione del farmaco [133-135]. I dati raccolti da 8 studi su 119 pazienti maschi [13] hanno dimostrato un forte rischio dose-dipendente per l'infertilità (vedere Tabella supplementare S9).

*Femmine:* la CYC può indurre l'esaurimento dei follicoli ovarici e il restringimento e la fibrosi delle ovaie. Le donne trattate prima dei 25 anni hanno un rischio minore di infertilità rispetto a quelle trattate dopo i 30 anni [136]. La CYC è associata a malformazioni congenite (o fetali) e dovrebbe essere evitata durante le prime 10 settimane di gestazione.

Le ragazze e le donne più giovani hanno meno probabilità di incorrere in un'insufficienza ovarica con l'esposizione alla CYC, poiché hanno una maggiore riserva ovarica. Pertanto, sembra improbabile che le donne di età inferiore ai 20 anni vadano incontro a insufficienza ovarica con un ciclo iniziale di CYC (dallo 0 al 4%), mentre il rischio è significativo nelle donne di età superiore ai 30 anni (dal 23 al 54%) e superiore ai 40 anni (75%) [133, 137].

*Maschi:* la CYC provoca una diminuzione del numero di spermatozoi e, con dosi e durata del trattamento più elevate, può portare all'azoospermia irreversibile. La gravità e il rischio di tossicità gonadica dovuta a CYC dipendono dall'attività gonadica al momento del trattamento (maschi prepuberi o sessualmente maturi) e dalla dose totale cumulativa. È stato segnalato il verificarsi di lesioni testicolari in ragazzi e uomini dopo 7-9 gr di CYC con recupero documentato in alcuni pazienti [134]. Lentz et al. non hanno riportato un aumento del rischio di lesioni gonadiche a dosi totali inferiori a 168 mg/kg [138]. I pazienti devono essere monitorati per gli effetti collaterali come indicato nelle Tabelle 4 e 5.

### **Bilancio tra rischi e benefici**

Gli agenti alchilanti, in particolare la CYC, sono stati utilizzati nella SN pediatrica per oltre cinque decenni. Considerando che altri agenti alchilanti, come il clorambucile, sono attualmente raramente utilizzati per i bambini con SNCS e hanno mostrato un profilo di sicurezza peggiore rispetto alla CYC [13], ci siamo concentrati sulla CYC. La CYC è relativamente poco costosa e i requisiti di monitoraggio prevedono test standard relativamente economici e facilmente disponibili. Rispetto ad agenti come LEV, MMF e CNI, la CYC viene somministrata per un periodo di tempo breve con un effetto prolungato dopo la sospensione. Pertanto, il monitoraggio della sicurezza è necessario per una durata più breve. Il rischio di tossicità gonadica è ridotto con un'appropriata restrizione della dose cumulativa totale. La CYC deve essere usata con cautela nei maschi in età peri-puberale. Il rischio di cistite emorragica è molto basso con la terapia orale alla dose raccomandata e con il mantenimento dell'assunzione di liquidi e della diuresi. La leucopenia/neutropenia è l'effetto collaterale più

comunemente atteso e l'aggiustamento della dose è una componente presente in tutti i protocolli. Da notare che l'uso di CYC richiede un trattamento aggiuntivo con PDN orale, che può favorire un'ulteriore tossicità da steroidi. Nel complesso, i rischi potenziali della CYC possono favorire l'uso di altri farmaci che risparmiano gli steroidi, se disponibili.

### **Levamisolo:**

- Si raccomanda il levamisolo alla dose di 2-2,5 mg/kg somministrato a giorni alterni (con una dose massima di 150 mg) dopo che la remissione è stata raggiunta con PDN alla dose raccomandata (grado B, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda la misurazione degli ANCA a inizio terapia, se disponibile, e ogni 6-12 mesi durante la terapia (grado X, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda il monitoraggio clinico di una eventuale eruzione cutanea e il controllo dell'emocromo completo e delle transaminasi epatiche ogni 3-4 mesi (grado X, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni-Prove di efficacia per il levamisolo**

Un recente RCT multicentrico internazionale ha migliorato la qualità delle prove di efficacia e sicurezza del LEV. Gruppen (2018) [139] ha confrontato la terapia con LEV con il placebo in 99 bambini con SNFR o SNCS e ha riscontrato una riduzione significativa del numero di recidive a 12 mesi (RR di recidive con LEV 0,77, 95% CI da 0,61 a 0,97) [12]. Il 26% dei bambini nel gruppo LEV rispetto al 6% del gruppo placebo è rimasto in remissione a 12 mesi. Otto RCT (474 partecipanti) combinati in una meta-analisi [12] hanno indicato un beneficio del LEV rispetto al PDN, al placebo o a nessun trattamento (RR 0,52, 95% CI 0,33-0,82).

Piccoli RCT comparativi che hanno confrontato il LEV con la CYC [140, 141] non hanno mostrato differenze di efficacia, ma non erano implementati per mostrare una differenza. Un RCT non ha rilevato differenze di efficacia tra MMF e LEV, ma i livelli di MMF non sono stati misurati [142]. Gli studi di Gruppen 2018 [139] e Sinha 2019 [142] suggeriscono che il LEV potrebbe essere più efficace nella SNFR rispetto alla SNCD. Questi recenti RCT [139, 142] hanno utilizzato una dose di LEV di 2,5 mg/kg/a giorni alterni, massimo 150 mg, per 12 mesi. La maggior parte degli altri studi recenti ha utilizzato dosi di 2-3 mg/kg a giorni alterni per 6-24 mesi. Alcuni studi osservazionali hanno utilizzato dosi di 2-2,5 mg/kg al giorno per 4-24 mesi [143-149] e tre studi [147-149] hanno suggerito una riduzione dei tassi di recidiva nei pazienti che non avevano risposto al LEV a giorni alterni. Questi dati necessitano di ulteriori studi RCT più ampi, potenziati per rilevare un'eventuale differenza, per essere confermati.

### **Profilo di tossicità**

Gli effetti avversi più comuni includono eruzioni cutanee, leucopenia e anomalie nei test di funzionalità epatica. Questi sono generalmente transitori e reversibili con l'interruzione della terapia. Raramente sono stati segnalati artrite ANCA positiva (2% nel Gruppen 2018 [139]), rash e altri sintomi vasculitici, che si risolvono con la sospensione del LEV.

### **Bilancio dei rischi e dei benefici**

Sebbene la maggior parte degli effetti avversi sia transitoria e reversibile alla sospensione del farmaco, la principale minaccia emergente è rappresentata dalla vasculite ANCA positiva, in particolare in caso di uso prolungato. Si consiglia un

monitoraggio regolare, come indicato nelle tabelle 4 e 5, e l'interruzione della terapia in caso di titoli ANCA positivi.

### **Tapering/sospensione**

Gli studi disponibili non si esprimono in merito. L'interruzione senza tapering dovrebbe essere presa in considerazione una volta che il paziente è in remissione prolungata e senza steroidi per almeno 12 mesi.

### **Considerazioni generali sull'uso del levamisolo**

Il LEV è un immunomodulante utilizzato da oltre 3 decenni nella SN. Il suo basso costo lo rende un'opzione utile soprattutto in contesti con scarse risorse. Tuttavia, in alcuni paesi non è disponibile. La mancanza di nefrotossicità e la facilità di monitoraggio sono altri vantaggi importanti. Quando si introduce questo agente, alcuni medici preferiscono mantenere il PDN a basso dosaggio a giorni alterni nei giorni senza LEV per alcuni mesi, poi il PDN orale viene ridotto e successivamente sospeso, con la continuazione del solo LEV.

### **Micofenolato mofetile (MMF)/micofenolico sodico (MPS)**

- Quando si utilizza MMF, si raccomanda una dose iniziale di 1200 mg/m<sup>2</sup> BSA (dose massima 3000 mg) suddivisa in due dosi orali ogni 12 ore (grado B, raccomandazione moderata).
- In alternativa, si consiglia di utilizzare la dose corrispondente di MPS, cioè 360 mg di MPS corrispondono a 500 mg di MMF (grado B, raccomandazione moderata).
- Si consiglia di iniziare la terapia con MMF/MPS quando il bambino è ancora in terapia con steroidi a giorni alterni, poiché l'effetto immunosoppressivo di MMF/MPS è ritardato (grado C, raccomandazione debole). Nella maggior parte dei bambini, gli steroidi a giorni alterni possono essere ridotti e sospesi entro 6-12 settimane.
- Si raccomanda di utilizzare il monitoraggio terapeutico del farmaco, puntando a un'area sotto la curva dell'acido micofenolico (MPA) a 12 ore superiore a 50 mg h/L nei pazienti non controllati dalla terapia con MMF nonostante l'utilizzo del dosaggio raccomandato (grado B, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda che le adolescenti sessualmente attive ricevano MMF/MPS solo se utilizzano una contraccezione adeguata (grado X, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni- Dosaggio e monitoraggio terapeutico dei farmaci**

La dose standard di MMF nei RCT è di 1200 mg/m<sup>2</sup>/giorno suddivisa in due dosi ogni 12 ore per via orale, con una dose massima giornaliera di 3000 mg. 500 mg di MMF corrispondono a 360 mg di MPS. I pazienti possono iniziare la terapia con metà dose e il dosaggio può essere aumentato dopo 1 settimana in caso di assenza di effetti collaterali, ad esempio leucopenia o disturbi gastrointestinali.

### **Monitoraggio di MMF/MPS**

I pazienti devono essere monitorati per gli effetti collaterali come indicato nelle tabelle 4 e 5. Le indicazioni per il monitoraggio terapeutico sono riportate di seguito.

### **Monitoraggio terapeutico dei farmaci**

Non è raccomandata la valutazione dei livelli di concentrazione minima dell'acido micofenolico (MPA), in quanto vi è una scarsa correlazione con l'efficacia e la sicurezza utilizzando singole misurazioni pre-dose [150, 151]. Una strategia di prelievi

limitati per valutare i profili farmacocinetici è stata stabilita nei bambini con SN in monoterapia con MMF in remissione [152], mentre tale profilo non è disponibile per quelli in terapia con MPS. Essa richiede tre misurazioni dell'MPA plasmatico ai tempi 0 min (prima della somministrazione, (C0), 60 min (C1), 120 min (C2) dopo la somministrazione) e consente una buona stima dell'MPA-AUC0-12 utilizzando la formula  $eMPA - AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 * C_0 + 1,90 * C_1 + 1,52 * C_2$  [152]. Nei bambini con SNFR con AUC0-12 dell'MPA > 50 mg x h/l stimata utilizzando la formula  $eMPA - AUC = 7,75 + (6,49 * C_0) + (0,76 * C_0,5) + (2,43 * C_2)$  [108, 153], l'efficacia del MMF è risultata simile a quella della CsA [108]. Quest'ultima formula è stata originariamente stabilita in pazienti adulti trapiantati di cuore trattati con CsA concomitante.

Si raccomanda di utilizzare il monitoraggio terapeutico dei farmaci nei pazienti non controllati dalla terapia con MMF nonostante un dosaggio adeguato, con l'obiettivo di ottenere  $eMPA-AUC_{0-12} > 50$  mg x h/l. A questo scopo si può utilizzare una delle formule sopra menzionate [108, 152, 153]. Va notato che gli immunodosaggi per la determinazione dei livelli plasmatici di MPA misurano livelli plasmatici di MPA superiori del 10-20% rispetto alla cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) o alla spettrometria di massa (MS) a causa della reattività crociata con i metaboliti dell'MPA [154, 155].

### **Efficacia di MMF/MPS**

Nessun RCT ha confrontato MMF o MPS con PDN in bambini con SNFR o SNCD. Tuttavia, numerosi studi osservazionali [156-160] (Tabella S8) hanno riportato che MMF o MPS sono più efficaci del PDN nel mantenere la remissione nei bambini con SNFR o SNCD. Questi studi hanno dimostrato una riduzione di circa il 50% del tasso di recidive con MMF/MPS, consentendo una riduzione della dose o la cessazione del PDN. Gli studi non hanno confrontato in modo specifico l'efficacia relativa di MMF/MPS nei bambini con SNFR o SNCD.

Quattro RCT hanno confrontato il MMF con altri agenti che risparmiano steroidi nella SNFR e nella SNCD. Tre RCT hanno confrontato il MMF con la CsA in 142 bambini. Due RCT [107, 108] combinati in una meta-analisi non hanno riscontrato differenze nel numero di bambini con recidiva tra MMF e CsA (82 bambini: RR 1,90, 95% CI da 0,66 a 5,46) [12]. Tuttavia, il tasso di recidive/anno è risultato più elevato nei bambini trattati con MMF rispetto a quelli trattati con CsA (3 studi, 142 bambini: differenza media 0,83, 95% CI da 0,33 a 1,33) quando è stato incluso un terzo studio [12]. Un RCT ha confrontato il MMF con il LEV e non ha rilevato alcuna differenza nel numero di bambini con recidiva a 12 mesi tra i trattamenti [142]. In questo studio non sono stati misurati i livelli di MPA.

Tre studi osservazionali che hanno coinvolto 312 bambini con SNFR o SNCD hanno confrontato il MMF con il TAC [14, 110] o la CsA [111]. I livelli di MPA non sono stati monitorati in questi studi. Due di questi studi [14, 111] hanno riscontrato una migliore efficacia nel mantenimento della remissione con gli CNI rispetto al MMF, anche se gli effetti avversi erano più comuni con gli CNI.

### **Profilo di tossicità**

Gli effetti avversi più comuni del MMF sono dolore addominale, perdita di appetito, diarrea e perdita di peso. È meno probabile che ciò si verifichi con l'MPS con rivestimento enterico. Tuttavia, alcuni individui tollerano meglio il MMF rispetto all'MPS. Altri effetti avversi sono leucopenia, anemia e aumento delle transaminasi epatiche. Questi effetti avversi sono poco comuni e generalmente lievi. Il monitoraggio

degli effetti collaterali deve essere effettuato come indicato nelle tabelle 4 e 5. Il MMF/MPS è teratogeno nei primi mesi di gravidanza, pertanto tutte le adolescenti sessualmente attive devono utilizzare una contraccezione efficace durante la terapia con MMF/MPS. Nei maschi, recenti evidenze su pazienti che ricevono MMF/MPS dopo trapianto di rene e un'ampia meta-analisi di diversi farmaci [161] indicano che il rischio di malformazioni congenite è paragonabile a quello della popolazione generale [162].

### **Considerazioni generali sui rischi/benefici dell'uso di MMF/MPS**

Esiste oggi un'ampia documentazione sull'utilizzo efficace e sicuro del MMF nei bambini con SNFR e SNCD, ma gli studi non hanno differenziato tra questi gruppi. Nella pratica clinica, il MMF sembra più efficace nei bambini con SNFR. I suoi vantaggi consistono nella mancanza sia di nefrotossicità che di effetti collaterali cosmetici rispetto agli CNI.

### **Tapering e sospensione del MMF/MPS**

Non esistono studi sulla durata dell'utilizzo di MMF/MPS o sul momento in cui sospenderlo. Se il bambino raggiunge il controllo con la terapia per almeno 12 mesi, si può prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose di MMF nell'arco di 3-6 mesi e quindi di sospenderla. Come per gli CNI, il vantaggio del tapering rispetto alla brusca interruzione è che, in caso di proteinuria, il ripristino dell'MMF alla dose iniziale può essere sufficiente per evitare una recidiva, pur stabilendo che il bambino necessita ancora di un trattamento di mantenimento. Si può prendere in considerazione l'uso per periodi più lunghi, soprattutto in età peri-puberale o in presenza di una precedente grave tossicità da steroidi.

### **Rituximab**

- Si raccomanda l'uso del RTX come agente risparmiatore di steroidi nei bambini con SNFR o SNCD che non sono controllati dalla terapia dopo un ciclo di trattamento con almeno un altro agente risparmiatore di steroidi a dosi adeguate, soprattutto in caso di mancata aderenza (grado B, raccomandazione moderata). Questo è particolarmente preferibile, sia in termini di sicurezza che di efficacia, al di sopra dei 7-9 anni di età (grado C, raccomandazione debole).
- Quando si usa il RTX si raccomanda un dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> per ogni infusione, da 1 a 4 infusioni (dose singola massima 1000 mg) preferibilmente quando il paziente è in remissione (grado C, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda di monitorare la conta delle cellule B totali CD19 (+) al basale e dopo il trattamento con RTX a 7 giorni dall'infusione per garantire un'adeguata deplezione delle cellule B indicata da una conta assoluta di cellule CD19 < 5 cellule/mm<sup>3</sup> o < 1% dei linfociti totali (grado B, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di monitorare i livelli di IgG al basale e periodicamente dopo il trattamento con RTX per rilevare l'ipogammaglobulinemia (IgG al di sotto del range di normalità correlato all'età) (grado B, raccomandazione forte).
- Si raccomanda la premedicazione con paracetamolo/acetaminofene, antistaminici e/o steroidi (grado B, raccomandazione moderata).
- Dopo l'infusione/i di RTX, si raccomanda di sospendere il PDN orale e altri agenti steroidei entro 2-3 mesi (grado B, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni**

In termini di regime di dosaggio, il ciclo originale di RTX utilizzato per i pazienti affetti da linfoma prevedeva 375 mg/m<sup>2</sup> somministrati in infusione endovenosa settimanale per 4 dosi. I protocolli di RTX utilizzati nei RCT e negli studi osservazionali disponibili

nei bambini con SNFR/SNCD includevano infusioni singole, 2, 4 e 7 infusioni. Oltre alla variabilità nel numero di infusioni di RTX, è stata riscontrata una variazione nel dosaggio di RTX, che varia da 375 a 1500 mg/m<sup>2</sup> per trattamento, sebbene la maggior parte degli studi abbia utilizzato 375 mg/m<sup>2</sup>. La dose di 750 mg/m<sup>2</sup> non è stata associata a un tasso di risposta migliore rispetto a 375 mg/m<sup>2</sup>, tuttavia una dose inferiore di RTX (100 mg/m<sup>2</sup>) è stata associata al rischio di recidiva precoce (revisionato in [163] e in [164]). In termini di numero di infusioni per ciclo di trattamento con RTX, l'uso di una singola infusione alla dose standard seguita dal monitoraggio delle cellule CD19 (+) a 7 giorni deriva da studi condotti in adulti con vasculite renale ANCA associata e nefropatia membranosa. Se a 7 giorni dall'infusione la percentuale di cellule B totali è < 1% dei linfociti totali, ciò indica un'adeguata deplezione delle cellule B [165]. La ricostituzione delle cellule B è definita quando la conta delle cellule B totali è > 5/mm<sup>3</sup> in numero assoluto [166].

### **Efficacia del RTX**

Nell'ultimo decennio, numerosi RCT hanno dimostrato che il RTX è ragionevolmente sicuro nel breve termine e relativamente efficace rispetto ad altri immunosoppressori come trattamento risparmiatore di steroidi. Tuttavia, gli studi differiscono in termini di popolazioni, numero di dosi di RTX, farmaci aggiuntivi e controlli. A differenza di altri immunosoppressori, la mancanza di un follow-up a lungo termine nei pazienti trattati con RTX deve essere presa in considerazione al momento della decisione clinica.

Otto RCT hanno valutato l'efficacia del RTX nei bambini con SNFR o SNCD. Quattro RCT hanno valutato da 1 a 4 dosi di RTX in bambini con SNCD e dipendenza da CNI rispetto al placebo [167, 168] o agli CNI [169, 170]. Quattro studi hanno confrontato da 1 a 2 dosi di RTX in bambini con SNCD o SNFR con PDN a basso dosaggio rispetto a TAC [171], PDN a basso dosaggio [172, 173] o MMF a basso dosaggio [174]. Una meta-analisi ha dimostrato che il numero di pazienti con recidiva è diminuito dell'80% entro 6 mesi e del 50% entro 12 mesi dal trattamento [12]. La durata della remissione è stata più lunga nei bambini le cui recidive erano state precedentemente gestite con il solo PDN [172, 173]. Inoltre, un ampio studio retrospettivo che ha valutato l'uso del RTX in più di 500 bambini con SNFR/SNCD ha mostrato che i pazienti avevano il 19% di probabilità in più di recidiva per ogni agente non steroideo aggiuntivo ricevuto prima del RTX e che la più giovane età alla prima infusione era associata a una recidiva più precoce [164, 175, 176].

### **Profilo di tossicità**

Gli eventi avversi sono stati generalmente limitati a lievi reazioni all'infusione. Non si è registrato un aumento delle infezioni. La neutropenia correlata al RTX (RRN) è stata ben documentata in letteratura, anche se il meccanismo esatto non è ben noto. Nei bambini, la RRN non è generalmente associata a gravi infezioni batteriche o virali e la maggior parte delle infezioni segnalate sono autolimitanti. La supplementazione con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) può non essere necessaria, soprattutto in caso di neutropenia a insorgenza tardiva, cioè quella che si verifica 4 settimane dopo l'ultima infusione di RTX [177-179].

Nei RCT sull'uso del RTX nei bambini con SNCS non sono stati registrati decessi o reazioni avverse gravi. Mentre sono stati riportati casi di fibrosi polmonare fatale, colite ulcerosa immuno-mediata, miocardite fulminante, polmonite da *Pneumocystis Jiroveci* in seguito all'uso di RTX in bambini con SNCS, un'indagine retrospettiva su 511 bambini con SNCS trattati con RTX [180] ha identificato solo due bambini con

complicazioni pericolose per la vita ma non fatali (polmonite da *Pneumocystis Jiroveci*, miocardite). Tuttavia, è stata dimostrata una riduzione prolungata e significativa delle cellule B della memoria totale e della memoria con scambio di classe, insieme all'ipogammaglobulinemia, nei pazienti trattati con RTX, in particolare nei pazienti giovani con SNCS [181].

### **Monitoraggio**

L'esclusione di alcune infezioni e il monitoraggio degli effetti collaterali devono essere effettuati come indicato nelle tabelle 4 e 5.

### **Considerazioni generali su rischi e benefici**

Il trattamento con RTX si è dimostrato ragionevolmente sicuro ed efficace sia per la SNFR che per la SNCD. Dato il suo incerto profilo di sicurezza a lungo termine, è consigliabile utilizzare il RTX nei bambini che non sono controllati dalla terapia con un agente risparmiatore di steroidi di prima linea come agente di seconda linea. Poiché gli effetti collaterali a lungo termine, come l'ipogammaglobulinemia, sembrano essere più probabili e l'efficacia sembra essere meno convincente nei bambini più piccoli, l'uso del RTX può essere riservato ai bambini più grandi.

### **Ripetizione del trattamento infusionale con RTX**

Dopo il primo ciclo di RTX, sono stati proposti diversi approcci alla ripetizione del trattamento basati sulla recidiva della malattia, sulla ricostituzione delle cellule B o sul tempo trascorso dal trattamento iniziale. Manca l'evidenza scientifica per definire l'approccio più corretto [164]. Sulla base di una recente indagine retrospettiva, 30 dei 346 bambini inclusi hanno tollerato fino a 7 cicli di infusioni di RTX (principalmente dosati con 375 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) con un profilo di effetti collaterali accettabile (ipogammaglobulinemia come più comune, seguita da infezioni e neutropenia) e una buona efficacia [182].

### **Tapering e sospensione di altri agenti immunosoppressivi dopo RTX**

Non è noto in che misura gli altri agenti immunosoppressivi debbano essere dosati o sospesi dopo la somministrazione di RTX. Nella maggior parte degli studi, il PDN a giorni alterni è stato ridotto entro 2 mesi prima di ridurre e interrompere i CNI. Se i pazienti assumevano MMF e mizoribina, questi farmaci sono stati sospesi dopo la prima dose di RTX. Uno studio recente [180] ha dimostrato che la risposta al trattamento dipende sia dalla dose di RTX sia dall'uso di una immunosoppressione di mantenimento. Lo studio ha inoltre documentato che in pazienti con complicazioni affetti da SNFR e SNCD, la somministrazione di una "bassa dose", cioè 375 mg/m<sup>2</sup> di RTX e il mantenimento dell'immunosoppressione (IS) di base, più frequentemente con MMF ma in alcuni casi con CNI o PDN orale, era equivalente in termini di periodo mediano libero da recidive alla somministrazione di dosi più elevate senza mantenimento dell'IS dopo RTX [180]. Nella SNCD, un piccolo studio prospettico di coorte ha rilevato che la sopravvivenza libera da recidive 12 mesi dopo la terapia con RTX era più alta nei bambini che ricevevano MMF rispetto a quelli che non lo ricevevano [183]. Un RCT che ha valutato il trattamento con MMF dopo il RTX in pazienti affetti da SNFR e SNCD "complicate" ha dimostrato che questo approccio era utile per prevenire le recidive nell'80% dei pazienti [166]. È in corso un RCT che confronta il MMF di mantenimento con infusioni ripetute di RTX nei bambini con SNCD (studio RITURNS II, NCT03899103). L'uso di CNI dopo le infusioni di RTX potrebbe essere altrettanto utile, ma non è stato valutato formalmente. Questi dati suggeriscono che nei bambini con SNCD non controllati con il solo RTX, dopo successive infusioni

di RTX, la strategia di mantenere un agente risparmiatore di steroidi orale (MMF o un CNI) per almeno 6 mesi può promuovere una remissione duratura.

### **Interruzione del RTX**

Come per tutti gli agenti risparmiatori di steroidi e ancor più per il RTX, dato il suo effetto duraturo, una volta che il bambino è controllato con la terapia, le infusioni di RTX devono essere interrotte.

### **Altri anticorpi monoclonali anti-CD20**

Oltre al RTX, nel trattamento della SNCS sono stati impiegati altri anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio i linfociti B, modulandone la funzione o depauperando le plasmacellule.

### **Ofatumumab**

Ofatumumab, a differenza di rituximab, è un anticorpo monoclonale anti-CD20 completamente umanizzato. Un caso clinico ha descritto due ragazzi di 3 e 14 anni con SNCS persistente, allergici al rituximab. Entrambi i bambini hanno ottenuto una remissione prolungata di oltre 12 mesi dopo la somministrazione di una singola dose di ofatumumab [184]. Tuttavia, un recente studio clinico che ha confrontato RTX e ofatumumab ha randomizzato 140 bambini con SNCD e ha rilevato che non vi era alcuna differenza nella percentuale di partecipanti che hanno avuto una recidiva a 12 o 24 mesi [185].

### **Combinazione di più agenti risparmiatori di steroidi**

- Si raccomanda di arruolare in uno studio clinico, se disponibile, i bambini con SNFR o SNCD grave che non hanno raggiunto una remissione stabile o che presentano una significativa tossicità da trattamento nonostante l'uso di almeno un agente risparmiatore di steroidi a dosi adeguate (grado X, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni**

La combinazione di diversi agenti risparmiatori di steroidi non è supportata da evidenze adeguate. Non esistono RCT che confrontino la combinazione di CNI più MMF rispetto a CNI o MMF da soli. Esiste un unico studio osservazionale che ha coinvolto 130 bambini pakistani con SNCS. Di questi, 20 avevano una risposta subottimale al MMF ed è stata aggiunta la CsA. 19 su 20 ne hanno beneficiato, ma solo 4 hanno avuto una remissione completa e 9 erano CNI-dipendenti. In una pubblicazione retrospettiva sull'uso del RTX [180], si è riscontrato che l'uso prolungato di MMF o di altri agenti risparmiatori di steroidi dopo un singolo ciclo di RTX induceva una remissione stabile in coloro che ricevevano RTX a basse dosi (375 mg/m<sup>2</sup> per ciclo), ma non vi era un aumento del beneficio in coloro che ricevevano dosi più elevate di RTX (750 mg/m<sup>2</sup> o superiori). È raccomandabile che bambini affetti da SNFR o SNCD controllati in terapia con più di un immunosoppressore (ad esempio, un farmaco risparmiatore di steroide più PDN di mantenimento o CNI più MMF) sospendano l'agente assunto più tossico.

### **Altri agenti risparmiatori di steroidi**

- Si raccomanda di non utilizzare mizoribina, azitromicina, azatioprina o ormone adrenocorticotropo (ACTH) per il trattamento dei bambini con SNCS (grado B, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni**

Un singolo RCT non ha rilevato alcun beneficio definitivo dell'azitromicina rispetto al PDN nell'episodio iniziale di SNCS [57]. Singoli RCT non hanno rilevato alcun beneficio di azatioprina, ACTH o mizoribina nei bambini con SNFR/SNCD [186-188].

## Misure aggiuntive

### Gestione del volume dei liquidi, dell'edema e della pressione arteriosa

#### Misure generali

- Si raccomanda di valutare lo stato del volume dei liquidi di un bambino in fase nefrosica acuta (grado A, raccomandazione forte).
- Non si raccomanda la restrizione routinaria dei liquidi nei pazienti con SNCS (grado C, raccomandazione moderata).
- Si suggerisce la restrizione dei liquidi in caso di iponatriemia (< 130 meq/L) e/o edema grave in ambiente ospedaliero (grado C, raccomandazione debole).
- Si raccomanda una dieta a basso contenuto di sale (dose massima suggerita di 2-3 mEq/kg/die) durante le riacutizzazioni con edema moderato o grave, e una normale assunzione di sale durante la remissione (grado C, raccomandazione moderata).
- Si raccomanda di monitorare l'ipertensione in tutti i bambini con SNCS e di seguire le attuali linee guida sull'ipertensione nei bambini con ipertensione persistente (grado A, raccomandazione forte).
- Si sconsiglia la somministrazione di ACEi o ARB nella SNCS per controllare l'edema o l'ipertensione in caso di recidiva (grado X, raccomandazione forte).

#### In caso di ipovolemia o danno renale acuto

- Nei pazienti con segni di ipovolemia, si raccomanda di sospendere la somministrazione di diuretici a causa del rischio di trombosi, shock ipovolemico e danno renale acuto (AKI) e di interrompere la somministrazione di ACEi o ARB (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di utilizzare infusioni di albumina al 20% o al 25% nei pazienti con segni di ipovolemia (tra cui oliguria, AKI, tempo di refill capillare prolungato, tachicardia e discomfort addominale) e di aggiungere furosemide (1-2mg/kg somministrata per via endovenosa) a metà e/o alla fine dell'infusione se il volume è stato ripristinato e la produzione di urina è insufficiente (grado C, raccomandazione moderata).
- In caso di shock ipovolemico e/o ipotensione, si consiglia di utilizzare albumina al 4% o al 5% senza furosemide (grado C, raccomandazione debole).
- In caso di AKI senza ipovolemia, si raccomanda la gestione generale dell'AKI, compresa la gestione dei fluidi, il non utilizzo di agenti nefrotossici e la modifica del dosaggio dei farmaci quando appropriato (grado X, raccomandazione forte).

#### Gestione dell'edema grave

- Nei pazienti con edema grave, si raccomandano infusioni di albumina di 0,5-1 g/kg di albumina al 20% o al 25% somministrate per un periodo di 4-6 ore e l'aggiunta di furosemide (1-2 mg/kg somministrati per via endovenosa in 5-30 minuti) a metà e/o alla fine dell'infusione in assenza di marcata contrazione del volume intravascolare e/o iponatriemia (grado C, raccomandazione moderata).

- Si raccomanda un uso attento delle infusioni di albumina soprattutto nei pazienti ipertesi o con ridotta produzione di urina per prevenire uno stato ipervolemico e l'edema polmonare (grado X, raccomandazione forte).
- In un bambino iperteso, edematoso e sovraccarico di liquidi, si suggerisce di prendere in considerazione un trattamento antipertensivo con diuretici combinato con una restrizione di liquidi e sale (grado C, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

L'edema grave nella SNCS può essere associato alla contrazione del volume intravascolare (ipovolemia, "paziente underfilled"), al mantenimento del volume intravascolare o ad uno stato ipervolemico ("paziente overfilled") [189-192]. Tutte le misure devono essere adattate in base alla valutazione clinica del grado di edema e dello stato del volume dei liquidi (Fig. 4). Indicatori clinici di contrazione del volume intravascolare sono la vasocostrizione periferica (tempo di refill capillare prolungato), la tachicardia, l'ipotensione, l'oliguria, l'AKI o la riduzione dell'indice cardiotoracico alla radiografia del torace. Al contrario, l'ipertensione farebbe pensare a un paziente sovraccarico. Un edema moderato non è dannoso, ma una restrizione inappropriata di liquidi e/o l'uso di diuretici può portare ad AKI, shock ipovolemico e trombosi. La misurazione dell'escrezione urinaria frazionata di sodio può essere utile per discriminare i pazienti underfilled da quelli overfilled [193]. La restrizione dei liquidi è indicata in caso di iponatriemia < 130 meq/L (dopo aver considerato la falsa iponatriemia dovuta all'iperlipidemia [194]). Quando si somministrano infusioni di albumina, si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri vitali durante e dopo suddette infusioni, che possono essere complicate dall'edema polmonare e dall'ipertensione arteriosa.

A causa del rischio di trombosi e AKI nei bambini con ipovolemia, si raccomanda di non somministrare diuretici in caso di edema non complicato. Qualora i diuretici si rendano necessari come in caso di edema grave, occorre innanzitutto escludere la deplezione di volume intravascolare e in seguito utilizzarli con cautela e con un attento monitoraggio dello stato di volume. Allo stesso modo, si raccomanda di non somministrare ACEi o ARB per controllare l'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da SNCS.

La prevalenza riportata dell'ipertensione nelle SNCS infantili è variabile tra il 7 e il 34% [195-200]. Si verifica in bambini con SNCD e SNFR [200] e anche in bambini in remissione e/o senza farmaci da 1-10 anni [196], soprattutto in caso di anamnesi familiare positiva [195, 196]. L'eziologia è multifattoriale e comprende gli effetti collaterali dei farmaci, in particolare glucocorticoidi e CNI, e il sovraccarico di liquidi dovuto all'uso inappropriato dell'infusione di albumina durante le riacutizzazioni.

La scelta dell'agente antipertensivo nello stato nefrosico acuto e/o delle misure di supporto (moderata restrizione di liquidi e dieta a basso contenuto di sale) deve quindi essere attentamente adattata allo stato dei liquidi del bambino. Nei bambini con ipertensione cronica in remissione, si fa riferimento alle attuali linee guida sull'ipertensione [201, 202].

### **Prevenzione della trombosi**

- Si raccomanda di evitare l'immobilizzazione (grado X, raccomandazione forte) e la contrazione del volume intravascolare (grado C, raccomandazione moderata) durante gli episodi nefrosici acuti.

- Si raccomanda di informare i pazienti e le famiglie sui possibili fattori di rischio e sui sintomi delle complicanze tromboemboliche (grado X, raccomandazione moderata).
- Non si raccomanda la profilassi di routine con anticoagulanti o antiaggreganti per i bambini e gli adolescenti in fase nefrosica acuta (grado C, raccomandazione debole).
- Si suggerisce di considerare l'anticoagulazione preventiva durante le riacutizzazioni in caso di aumento del rischio di complicanze tromboemboliche (grado C, raccomandazione debole).
- Si suggerisce che i bambini con predisposizione trombofilica familiare nota e quelli con indicatori di laboratorio che suggeriscono una possibile predisposizione familiare siano valutati da un ematologo (grado D, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

I bambini in fase nefrosica acuta presentano un rischio maggiore di eventi tromboembolici venosi e arteriosi che scompare quando il bambino raggiunge la remissione. Lo spettro clinico comprende trombosi venosa cerebrale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e infarto arterioso, ma la maggior parte dei bambini presenta trombosi venosa profonda piuttosto che trombosi arteriosa [203, 204]. L'incidenza riportata di eventi tromboembolici sintomatici, diagnosticati principalmente entro 3 mesi dall'esordio della malattia [204], è di circa il 3% in tutte le forme di SN con picchi nell'infanzia e nell'adolescenza (riassunti in [205]) ed è molto più bassa rispetto agli adulti (27%). L'incidenza è inferiore nei bambini con SNCS (1,5%) rispetto alla SN complicata/SNCR (3,8%) [206]. I fattori di rischio associati includono l'ipercoagulabilità correlata alla malattia, l'ipovolemia, l'immobilizzazione, le infezioni durante il ricovero, gli accessi venosi centrali a permanenza e la predisposizione trombotica ereditaria sottostante [204, 207, 208].

Non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'anticoagulazione profilattica di routine durante la fase acuta nei bambini e negli adolescenti. È essenziale valutare il profilo di rischio clinico individuale di ciascun bambino, analizzando dettagliatamente i precedenti eventi tromboembolici e la predisposizione ereditaria, valutando lo stato di volume ed evitando i fattori di rischio trombotico iatrogeni. Se è necessaria un'anticoagulazione preventiva, in base al profilo di rischio clinico individuale, si suggerisce di utilizzare eparina a basso peso molecolare [209]. Non ci sono dati sufficienti per fornire raccomandazioni sull'uso del trattamento antiaggregante con aspirina nei bambini con SN.

### **Prevenzione e trattamento delle infezioni virali e batteriche**

#### **Antibiotici**

- Si suggerisce che la profilassi antibiotica non venga somministrata di routine ai bambini con SNCS (grado C, raccomandazione debole).
- Si raccomanda un trattamento antibiotico tempestivo in caso di sospetta infezione batterica (grado A, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di trattare la peritonite con antibiotici per via endovenosa mirati a *S. pneumoniae* (grado A, raccomandazione forte).
- Si consiglia di somministrare la profilassi con cotrimossazolo ai pazienti in terapia con RTX durante la deplezione delle cellule B CD19+, se ricevono ulteriori farmaci immunosoppressivi (grado D, raccomandazione debole).

## **Evidenze e motivazioni**

Le infezioni sono un problema importante nei bambini affetti da SNCS. Questi bambini sono soggetti a infezioni non solo durante le recidive, a causa delle perdite urinarie di IgG e opsonine del complemento (in particolare batteri capsulati come gli pneumococchi), ma anche a causa dei trattamenti (glucocorticoidi o agenti immunosoppressivi) durante la remissione. Il 30-50% delle infezioni è dovuto allo pneumococco, mentre il resto è dovuto a batteri gram-negativi, principalmente *E. coli* [29, 210-214]. Queste infezioni possono essere gravi e il 60% dei decessi associati alla SN sono dovuti a infezioni [210]. Tuttavia, gli antibiotici profilattici non sono indicati perché non sono associati a una riduzione significativa dei casi di sepsi. La peritonite primaria è una delle infezioni maggiori più comuni nei bambini ospedalizzati con SN [215], con un'incidenza riportata dell'1,5-16% [211, 212, 216, 217] durante le recidive [218], o raramente come caratteristica di presentazione della SN [219]. Può indurre essa stessa una recidiva [220]. I farmaci immunosoppressori e i difetti dei meccanismi immunitari umorali e aspecifici svolgono un ruolo importante [221, 222].

Nei pazienti con dolore o fastidio addominale e febbre deve essere presa in considerazione la paracentesi diagnostica con analisi microbiologica e biochimica [211, 223, 224], soprattutto in quelli con risposta inadeguata alla terapia antibiotica empirica iniziale. In attesa dei risultati microbiologici del liquido ascitico, si raccomanda un trattamento tempestivo con antibiotici endovenosi mirati a *S. pneumoniae*, come le cefalosporine o l'amoxicillina ad alte dosi. Le IVIG in combinazione con antibiotici parenterali possono essere utili per trattare gli episodi settici nei bambini con bassi livelli plasmatici di IgG.

## **Peritonite**

Non esistono studi controllati sull'uso della profilassi con penicillina per prevenire la peritonite nei bambini con SN [211].

## **Pneumocysti**

Data la bassa incidenza ma l'alta mortalità della polmonite da *Pneumocystis Jirovecii* e gli effetti collaterali dei farmaci, si suggerisce di somministrare la profilassi con cotrimossazolo nei pazienti in terapia con RTX durante la deplezione delle cellule B CD19+ se ricevono un'immunosoppressione aggiuntiva [225]. Il dosaggio profilattico del cotrimossazolo è raccomandato con 5-10 mg/kg di trimetoprim (TMP) al giorno o 150 mg di TMP/m<sup>2</sup> al giorno nei lattanti (di almeno 4 settimane di età) e nei bambini, somministrato come dose singola giornaliera o in due dosi divise ogni 12 ore tre volte alla settimana (a giorni consecutivi o alterni) con una dose massima di TMP di 320 mg/die [226]. Il dosaggio orale negli adolescenti è di 80-160 mg di TMP al giorno o 160 mg di TMP 3 volte alla settimana [227]. Una riduzione del 50% della dose di cotrimossazolo è richiesta quando l'eGFR è < 30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> e il cotrimossazolo non è raccomandato quando l'eGFR è < 15 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>.

## **Infusioni di immunoglobuline**

- Si suggerisce di prendere in considerazione infusioni preventive di IVIG in caso di persistenti bassi livelli plasmatici di IgG totali (ad es. in relazione all'infusione di RTX) e infezioni ricorrenti e/o gravi (grado D, raccomandazione debole).

## **Evidenze e motivazioni**

I bambini con SNCS possono avere livelli estremamente bassi di IgG circolanti a causa delle perdite urinarie durante le recidive. L'uso profilattico di routine di immunoglobuline endovena (IVIG) non è indicato, poiché i livelli tornano rapidamente ai range normali dopo la remissione. Tuttavia, si possono considerare infusioni preventive di IVIG in caso di bassi livelli plasmatici di IgG totali e infezioni ricorrenti e/o gravi, analogamente alla gestione dell'ipogammaglobulinemia secondaria dovuta a cause diverse dalla SNCS [228]. Per esempio, si consiglia di considerare la sostituzione profilattica delle IgG in caso di ipogammaglobulinemia indotta da RTX in pazienti che presentano infezioni ricorrenti e/o gravi. Le famiglie dei bambini sottoposti a immunosoppressione di mantenimento e con bassi livelli di IgG devono essere informate sull'aumento del rischio di infezioni, sulla necessità di una valutazione medica immediata in caso di febbre e sull'inizio tempestivo di antibiotici in caso di sospetta infezione batterica e, in aggiunta, di IVIG in caso di infezione grave e/o batterica [228].

### **Vaccinazioni**

- Si raccomanda di verificare lo stato vaccinale del bambino all'esordio della malattia e di completare senza indugio tutte le vaccinazioni inattivate seguendo il calendario vaccinale raccomandato per i bambini sani, soprattutto per i batteri capsulati (pneumococco, meningococco, haemophilus influenzae) (grado A, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di somministrare annualmente il vaccino antinfluenzale inattivato (grado A, raccomandazione forte).
- Si raccomanda la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei bambini con SNCS seguendo le raccomandazioni nazionali (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di seguire le linee guida nazionali per la somministrazione di vaccini vivi attenuati in pazienti immunocompromessi (grado A, raccomandazione forte).
- Si sconsiglia la vaccinazione con vaccini vivi nei pazienti in immunosoppressione ad alte dosi e nei primi 6 mesi dopo il trattamento con RTX (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di vaccinare annualmente la famiglia del paziente contro l'influenza, contro il SARS-COV-2 e con vaccini vivi se i vaccini vivi sono controindicati nel bambino con SNCS (grado A, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni**

La vaccinazione con vaccini inattivati deve seguire il calendario raccomandato per i bambini sani, compresa la vaccinazione contro i batteri capsulati (in particolare meningococco, H. Influenza e pneumococco). Il rischio di recidive indotte dal vaccino si è dimostrato basso in numerosi studi [229-232]. Si raccomanda la vaccinazione annuale contro l'influenza [232-234].

I vaccini vivi dovrebbero essere generalmente evitati nei bambini immunocompromessi [235, 236]. Tuttavia, il rischio di malattie infettive indotte da vaccini vivi attenuati nei bambini con SNCS in recidiva o che ricevono farmaci immunosoppressivi sembra essere basso in letteratura e nei database di farmacovigilanza. Ciò include i bambini che ricevono PDN a basso dosaggio, eventualmente in combinazione con trattamenti immunosoppressivi, a condizione che la valutazione immunologica di base sia normale [237, 238]. A seconda del contesto e dopo una consulenza specialistica da parte di specialisti in malattie infettive e/o immunologi, la vaccinazione con vaccini vivi attenuati può essere presa in

considerazione nei bambini con SNCS e terapia immunosoppressiva se i dosaggi e i livelli minimi di farmaco nel sangue sono bassi e i test immunologici sono normali [237]. Per quanto riguarda l'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20, come il RTX, che riducono le cellule produttrici di anticorpi, è necessario fare il possibile per immunizzare il più possibile i bambini prima di somministrare questi agenti terapeutici, eseguendo la vaccinazione con vaccini vivi almeno 1 mese prima dell'inizio della terapia. Successivamente, le vaccinazioni possono essere ricominciate 6-9 mesi dopo il RTX, se necessario anche con vaccini non vivi prima di questo periodo [239]. I titoli di immunizzazione possono essere influenzati dall'uso di questi agenti anche molti anni dopo l'infusione [240], quindi può essere prudente verificare i titoli di vaccinazione nei bambini che hanno ricevuto questi anticorpi monoclonali una volta che le cellule B si sono ricostituite e sono in remissione stabile.

### **Varicella**

- In caso di esposizione alla varicella in bambini con un trattamento immunosoppressivo in corso che non sono stati immunizzati contro il VZV, si raccomanda o un trattamento profilattico con IVIG specifiche per il VZV o aciclovir o valaciclovir per via orale per 5-7 giorni entro 7-10 giorni dall'esposizione (grado A, raccomandazione forte).
- Si suggerisce il trattamento dell'infezione da VZV con aciclovir ad alte dosi per via endovenosa per 7-10 giorni (grado C, raccomandazione debole).
- In caso di varicella, si suggerisce di ridurre le dosi di farmaci immunosoppressori (grado D, raccomandazione debole).
- Si raccomanda di vaccinare i pazienti non immunizzati quando sono in remissione e non assumono farmaci immunosoppressivi ad alte dosi, nonché di vaccinare i fratelli e i genitori non immunizzati contro il VZV (grado A, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni**

La varicella in un paziente immunocompromesso è un'infezione grave [241]. La gravità della varicella in un paziente trattato con PDN dipende da almeno tre fattori, tra cui la malattia di base per la quale sono stati somministrati i glucocorticoidi, la durata e il dosaggio della terapia con PDN e le modificazioni terapeutiche attuate dal medico nella gestione dell'infezione (ad es. interruzione brusca, aumento o diminuzione della dose di steroidi) durante le varie fasi della varicella [242-244].

In caso di esposizione alla varicella, si raccomanda di trattare i pazienti suscettibili (cioè quelli con ipogammaglobulinemia che non sono immunizzati contro il VZV e non hanno una storia di varicella) con immunoglobuline VZV (VZIG) il prima possibile. Questa strategia può essere efficace per ridurre la gravità dei sintomi della varicella quando le VZIG vengono somministrate fino a 10 giorni dopo l'esposizione [245, 246]. Se le VZIG non sono disponibili, si raccomanda il trattamento profilattico con aciclovir orale (10 mg/kg quattro volte al giorno per 7 giorni) entro 7-10 giorni dall'esposizione alla varicella [19, 247, 248].

Si raccomanda il trattamento dell'infezione da VZV con aciclovir ad alte dosi per via endovenosa (1.500 mg/m<sup>2</sup> al giorno in tre dosi) o aciclovir o valaciclovir per via orale per 7-10 giorni [244]. Si consiglia di ridurre l'immunosoppressione in caso di infezione da varicella conclamata, tenendo conto del rischio di soppressione dell'asse HPA in caso di brusca riduzione del dosaggio degli steroidi.

## COVID-19

- Si raccomanda di trattare la malattia COVID-19 nei bambini con SNCS come nella popolazione pediatrica generale (grado X, raccomandazione forte).
- Si consiglia di non ridurre la terapia immunosoppressiva in caso di sintomi lievi (grado C, raccomandazione debole).

## Evidenze e motivazioni

I bambini sembrano avere un'incidenza minore e un decorso clinico più lieve della malattia coronavirus 2019 (COVID-19) rispetto agli adulti [249, 250]. Il trattamento immunosoppressivo non sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di COVID-19 nei bambini e nei giovani adulti con SN in terapia immunosoppressiva, e la maggior parte dei bambini con SN in terapia immunosoppressiva che hanno avuto il COVID-19 hanno avuto un decorso lieve della malattia [251-253]. Non ci sono prove di un'associazione tra il numero di farmaci immunosoppressivi e la gravità del COVID-19 nei bambini.

## Conservazione della salute ossea

- Si raccomanda di evitare l'esposizione prolungata agli steroidi in quanto fattore di rischio per l'osteopenia, somministrando la dose minima efficace, passando alla terapia a giorni alterni durante la remissione dopo le recidive, limitando la durata e prendendo in considerazione agenti risparmiatori di steroidi in caso di iniziale tossicità (grado X, raccomandazione forte).
- Si raccomanda di garantire un'adeguata assunzione di calcio con la dieta in tutti i bambini con SNCS e di integrare il calcio per via orale in quelli con un'assunzione insufficiente di calcio (grado C, raccomandazione debole).
- Si suggerisce di valutare annualmente i livelli di 25-OH-vitamina D nei pazienti con SNCD o SNFR durante la fase di remissione (se possibile dopo tre mesi di remissione), puntando a livelli > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) (grado C, raccomandazione debole).
- In caso di carenza di vitamina D, si raccomanda di seguire le linee guida nazionali per il trattamento (grado A, raccomandazione forte).

## Evidenze e motivazioni

Sono stati pubblicati dati contrastanti sul rischio di osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO) nella SNCS pediatrica. Alcuni studi hanno riportato una bassa densità minerale ossea (BMD), correlata alla gravità della malattia e all'assunzione cumulativa di steroidi [254-257]. Altri, invece, non hanno riportato cambiamenti nella BMD dopo una terapia iniziale, intermittente o a lungo termine a giorni alterni [258-262]. I bambini e gli adolescenti con SNFR/SNCD sembrano avere un rischio maggiore di sviluppare una bassa BMD [263, 264]. In sintesi, la perdita minerale ossea può verificarsi precocemente con il PDN giornaliero ad alte dosi (che di solito viene somministrato all'inizio della terapia), ma è meno significativa con i successivi regimi intermittenti o a giorni alterni a basse dosi. L'incidenza riportata di fratture è bassa (6-8%) [263, 264]. Non sono disponibili dati sull'uso dei bifosfonati nei bambini con SN. Si raccomanda di prevenire o limitare la GIO riducendo l'esposizione agli steroidi alla dose più bassa e al regime efficace più breve. È inoltre necessario continuare ad adottare misure nutrizionali e di stile di vita per mantenere il trofismo osseo.

## Integrazione di calcio e vitamina D

Sia la proteina legante la vitamina D (VDBP) che le frazioni legate all'albumina della vitamina D sono perse nelle urine nella recidiva di SN e vari studi hanno documentato

bassi livelli di 25(OH)D totale nel siero durante e dopo la recidiva di SN [265-267]. Banerjee et al. hanno dimostrato che i livelli sierici totali di 25(OH)D tornano a livelli simili a quelli dei controlli sani dopo 3 mesi dal raggiungimento della remissione [268], mentre altri due studi hanno riportato livelli persistentemente bassi di 25(OH)D a 3 mesi [267, 269]. Al contrario, la frazione biologicamente attiva dei livelli di 25(OH)D libera è risultata simile a quella dei bambini sani sia in fase di remissione che di recidiva della SN [270].

Nei pazienti con SNCS in terapia steroidea, ci sono risultati contrastanti sul miglioramento della BMD in caso di trattamento con vitamina D e calcio [271-274]. L'integrazione di calcio e vitamina D non tratta in modo specifico la GIO e non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'integrazione di routine di vitamina D3 e calcio orale all'esordio della SNCS o durante le recidive di solito di breve durata. Tuttavia, per ottimizzare la salute delle ossa si suggerisce di garantire un'adeguata assunzione di calcio e mantenere livelli sierici di 25(OH)D normali. L'integrazione di vitamina D dovrebbe essere guidata dai livelli sierici, controllati dopo una remissione di almeno 3 mesi, e dalle linee guida pediatriche nazionali per la carenza di vitamina D [275]. Un'integrazione eccessiva è stata associata a ipercalciuria [274, 276]. Si noti che livelli target di 25(OH)D più elevati sono raccomandati nei bambini con CKD di stadio 2-5D [277].

## **Cambiamenti endocrini e metabolici intermittenti durante la fase acuta:**

### **Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene**

- Si raccomandano misure di prevenzione per l'insufficienza surrenalica tra cui, per quanto possibile, la riduzione della dose e l'accorciamento della durata del trattamento con PDN (grado X, raccomandazione forte).

### **Evidenze e motivazioni**

La terapia a livelli sovra-fisiologici e prolungata con glucocorticoidi comporta il rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con insufficienza surrenalica centrale transitoria dopo la brusca sospensione o interruzione della terapia con glucocorticoidi. Questo rischio è particolarmente elevato in periodi di stress come durante malattie febbrili, interventi chirurgici con anestesia generale o traumi maggiori. I sintomi possono includere quelli della carenza di glucocorticoidi ma non quelli dell'asse mineralcorticoide.

Non sono disponibili dati rilevanti sulla durata, la frequenza e le complicanze dell'insufficienza surrenalica transitoria nella SN infantile. L'insufficienza surrenalica transitoria clinicamente evidente sembra essere un evento raro. È stata segnalata come sospetta in un solo bambino su 775 pazienti inclusi in 4 grandi RCT che hanno valutato la terapia steroidea per la SNCS, presentando affaticamento e cefalea transitori con miglioramento spontaneo.

Il tempo necessario per ottenere la soppressione dipende dalla dose e varia tra i pazienti, probabilmente a causa delle differenze nei tassi di metabolismo dei glucocorticoidi. I fattori di rischio per l'insufficienza surrenalica indotta da glucocorticoidi includono 1) terapia steroidea giornaliera per più di qualche settimana, 2) dosi serali/notturne per più di qualche settimana e 3) qualsiasi paziente che abbia un aspetto cushingoide (anche SN diagnosticata prima dei 5 anni di età e dipendenza da steroidi) - [278]. I bambini in terapia con PDN giornaliero per meno di 3 settimane

o in terapia con PDN a giorni alterni hanno meno probabilità di presentare insufficienza surrenalica [279].

Nei bambini a rischio, la fase iniziale di screening per la diagnosi di laboratorio dell'insufficienza surrenalica è la misurazione del cortisolo sierico al mattino presto. I valori normali dipendono dall'età del paziente e dalla tecnica di valutazione. Se il cortisolo sierico basale è basso, l'insufficienza surrenalica è probabile. Se il risultato è indeterminato (basso-normale), è consigliabile un livello sierico di ACTH al mattino presto o un test di stimolazione per fare una diagnosi definitiva.

In caso di insufficienza surrenalica confermata, i pazienti devono essere indirizzati a un endocrinologo pediatrico per la sostituzione della terapia con idrocortisone, per l'informazione/educazione del paziente, per creare una tessera sull'insufficienza surrenalica ("adrenal insufficiency card") e per i trattamenti di emergenza. La sostituzione con idrocortisone a dosi per evento generante stress deve essere presa in considerazione senza indugio in caso di crisi acuta, soprattutto quando si presentano infezioni, febbre e/o sintomi acuti di insufficienza surrenalica centrale, che è più probabile si verifichino nelle prime 8-12 settimane dopo la fine del trattamento con PDN. In caso di crisi surrenalica acuta, è necessario un trattamento di emergenza con idrocortisone ad alte dosi, liquidi e glucosio.

Le misure di prevenzione dell'insufficienza surrenalica transitoria comprendono: 1) ridurre il più possibile la durata e la dose di PDN; 2) in caso di uso prolungato di PDN associato a tossicità steroidea, ridurre lentamente la dose di PDN; 3) informare i pazienti e le famiglie dei rischi e dei sintomi dell'insufficienza e della crisi surrenalica e delle procedure di emergenza in caso di sintomi.

### **Anomalie transitorie**

- Non si raccomanda la sostituzione di routine dell'ormone tiroideo durante le riacutizzazioni di SNCS (grado D, raccomandazione debole).
- Non si raccomanda l'uso di routine di farmaci ipolipemizzanti durante le riacutizzazioni di SNCS (grado D, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

Durante le recidive di SNCS si può osservare una disfunzione tiroidea intermittente dovuta alla perdita urinaria di albumina e proteine leganti la tiroxina. Di solito, lo stato degli ormoni tiroidei si normalizza con il raggiungimento della remissione e non è necessaria la sostituzione della tiroxina.

Analogamente, la dislipidemia si verifica nella SNCS durante l'episodio iniziale e nelle recidive, ma questa anomalia di solito si risolve con la remissione della SN. Pertanto, il trattamento non è necessario a meno che queste anomalie non persistano durante la remissione. In caso di proteinuria prolungata di tipo nefrosico, si consiglia di monitorare la funzione tiroidea e i lipidi a digiuno e di fare riferimento alle raccomandazioni per la SNCR [19].

### **Stile di vita e alimentazione**

- Si raccomanda di sostenere un'attività fisica regolare per prevenire eventi tromboembolici durante le recidive, l'aumento di peso con il trattamento con prednisolone e la perdita di massa muscolare e ossea (grado A, raccomandazione forte).

- Si raccomanda un'alimentazione sana (evitando cibi ad alto contenuto di grassi e/o calorici) durante la somministrazione di steroidi (grado A, raccomandazione forte).
- Si raccomanda una dieta a basso contenuto di sale (dose massima suggerita di 2-3 meq/kg/die, 2000 mg/die nei bambini più grandi) durante le riacutizzazioni con edema moderato o grave e un'assunzione normale di sale durante la remissione (grado C, raccomandazione debole).
- Si raccomanda un apporto di proteine nella dieta come quello raccomandato per la popolazione pediatrica generale (grado C, raccomandazione debole).
- Quando disponibile, si consiglia la consulenza di un dietologo ai pazienti e alle famiglie che richiedono alimenti adeguati a basso contenuto di sale e di grassi durante le recidive (grado D, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

Un'attività fisica regolare può prevenire la trombosi e le alterazioni scheletriche. Si raccomanda un'alimentazione sana, che dovrebbe essere guidata da un dietologo specializzato. È preferibile consumare pasti preparati in casa con ingredienti freschi invece di quelli in scatola, surgelati o confezionati, poiché questi ultimi hanno un contenuto di sale molto più elevato. Poiché l'aumento dell'assunzione di proteine per via orale non ha dimostrato di migliorare i livelli di albumina sierica o gli esiti del paziente, si raccomanda un'assunzione regolare di proteine per via orale [280].

### **Protezione solare**

- Si raccomanda di adottare misure di protezione solare, soprattutto in tutti i bambini sottoposti a immunosoppressione di mantenimento con agenti steroidei (grado X, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni**

La protezione solare come misura generale di supporto è importante in tutti i bambini, soprattutto in quelli sottoposti a immunosoppressione a lungo termine. Le misure comprendono la riduzione dell'esposizione ai raggi UV, evitando di prendere il sole, coprendo la pelle con indumenti adeguati e utilizzando creme con fattore di protezione solare da alto a molto alto.

## **Transizione infanzia-adulto**

### **Tasso di transizione, supporto alla transizione**

- Si raccomanda di valutare la necessità di continuare le cure nefrologiche in età adulta nei bambini con SNFR/SNCD all'età di 12-14 anni e almeno 2-3 anni prima della transizione (grado X, raccomandazione moderata).
- Si consiglia di valutare regolarmente il grado di preparazione del paziente al passaggio all'età adulta utilizzando moduli di valutazione e questionari standardizzati (grado D, raccomandazione debole).
- Si consiglia di far in modo che le definizioni e i consigli terapeutici per gli adolescenti e i giovani adulti siano compatibili con quelli per gli adulti (grado D, raccomandazione debole).
- Si consiglia di far passare alle cure per adulti un paziente con SNCS a esordio infantile quando le sue condizioni mediche sono controllate con o senza terapia e il paziente e i caregiver sono preparati alla transizione (grado D, raccomandazione debole).

- Si consiglia che la decisione di passare al medico di base, alla nefrologia locale per adulti o all'ospedale accademico sia basata sulle condizioni e sulla storia del paziente (grado D, raccomandazione debole).
- Al momento della transizione, si raccomanda una revisione completa dell'anamnesi dettagliata del paziente e il trasferimento corretto di tutte le informazioni rilevanti (grado X, raccomandazione moderata).

### **Evidenze e motivazioni**

Sebbene i bambini abbiano minori probabilità di recidiva con l'età [281], oltre il 10% (6,8-42,2%) dei pazienti con SNCS a esordio infantile continua a presentare recidive in età adulta [6, 7, 282-286]. I fattori di rischio per il mantenimento della malattia attiva in età adulta sono l'esordio precoce della SN [129, 282, 285], la recidiva precoce dopo l'esordio [6, 287], la SNFR o la SNCD [6, 7, 284-287] e la durata della remissione < 6 anni [283, 288]. Di conseguenza, alcuni adolescenti utilizzano ancora una terapia immunosoppressiva di mantenimento [285, 289] (Tabella supplementare S10). Molti di questi hanno anche sperimentato comorbidità dovute al trattamento o alla malattia, come ipertensione, bassa statura, obesità, osteoporosi, cataratta, dislipidemia, infertilità e persino malattie psichiatriche e trombosi [6, 285, 287, 289-292]. Queste condizioni devono essere curate senza interruzioni, rendendo necessaria una transizione appropriata quando il paziente diventa adulto. Dato che può essere necessario un lungo periodo di tempo per i pazienti e i loro caregiver per prepararsi al passaggio alle cure dell'adulto, i percorsi per la transizione dovrebbero essere avviati quando il paziente diventa adolescente.

Secondo il consensus sulla transizione approvata dall'ISN e dall'IPNA [293], la transizione è definita come un "processo che comporta sforzi pianificati per preparare i pazienti a passare da un'assistenza diretta del caregiver alla gestione autonoma della malattia nell'unità per adulti". Per una transizione di successo, un giovane adulto dovrebbe essere competente nella gestione autonoma della malattia, che può essere valutata con questionari come il "Ready Steady Go" e la Transition scale. Alcuni esempi sono riportati nelle tabelle supplementari S13 e S14. Il rischio di una non aderenza terapeutica al momento del trasferimento dalle cure pediatriche a quelle per adulti è elevato [294, 295] e può essere aggravato se la politica terapeutica delle cure per adulti è diversa da quella delle cure pediatriche. Poiché le definizioni di malattia, i protocolli di trattamento, il monitoraggio e il follow-up differiscono tra adulti e bambini [296-298] (Tabella supplementare S15), il paziente deve essere istruito e reso consapevole di queste differenze durante il periodo di transizione per garantire l'adattamento e l'aderenza alle cure per adulti.

Al momento della transizione, si deve decidere se trasferire il paziente a un medico di base, a un ambulatorio locale di nefrologia per adulti o a un centro ospedaliero di terzo livello, in base alle condizioni e alla storia del paziente. Se il paziente è pronto per la transizione, in remissione per un lungo periodo senza alcuna terapia immunosoppressiva, senza ulteriore supporto da parte di altri membri del team multidisciplinare (psicologo, assistenti sociali, educatori), e la sua funzione renale e la pressione sanguigna sono normali, può essere indirizzato alle cure primarie con istruzioni sulla gestione, sui controlli sanitari e su quando consultare i medici ospedalieri. Altrimenti, il paziente deve essere preparato per il passaggio alla nefrologia per adulti. I pazienti che necessitano di cure a bassa complessità possono essere trasferiti a un nefrologo di un centro regionale, quando il piano di trattamento è definito e le condizioni cliniche del paziente sono stabili. In caso di dubbio, si consiglia

di affidare i pazienti a un nefrologo di un centro di terzo livello, che può decidere di condividere la gestione con il collega di un centro regionale.

### **Valutazione al momento della transizione**

Per un'assistenza ininterrotta, il nefrologo dell'adulto deve conoscere a fondo il paziente attraverso un'anamnesi e una valutazione complete (Tabella 6).

### **Implementazione di programmi di supporto alla transizione**

- Si consiglia di implementare programmi di supporto alla transizione per i pazienti con SNCS ad insorgenza infantile (grado D, raccomandazione debole).

### **Evidenze e motivazioni**

Esistono pochi dati in letteratura riguardanti la transizione nei pazienti con SNCS [299]. Considerando che un buon numero di pazienti con SN ad insorgenza infantile continua ad avere recidive in età adulta, è necessario un programma formale di supporto alla transizione.

### **Requisiti per la transizione**

È consigliabile che il paziente sia visitato congiuntamente dal nefrologo pediatrico e da quello dell'adulto durante una o più visite ambulatoriali. Dovrebbe essere trasferita un'anamnesi dettagliata, che includa vari aspetti della storia della malattia, come elencato nella Tabella 6. Idealmente, nella transizione è coinvolto un infermiere specializzato o un coordinatore del caso (case manager). Questa persona può essere il referente principale per il paziente.

### **Educazione del paziente**

Mentre i bambini sono istruiti a controllare regolarmente le urine e ad aumentare le dosi di farmaco in caso di test positivo, le recidive in età adulta non sono in genere così frequenti come nell'infanzia e il tasso di recidiva diminuisce con l'età. Molti pazienti possono presentare una proteinuria di basso grado o sviluppare una proteinuria di breve durata in caso di febbre, infezioni o esercizio fisico. Inoltre, il rischio di morbilità grave causata da una recidiva, come sviluppo di ipovolemia o eventi tromboembolici, è basso negli adulti. Pertanto, i pazienti devono essere educati ad affidarsi al controllo autonomo di segni e sintomi come urine schiumose, edema, dolore addominale, piuttosto che affidarsi agli stick delle urine per rilevare una recidiva, la quale si accompagna a cambiamenti urinari (urine schiumose) ed edema in una fase successiva. Ad ogni modo, l'esame con stick delle urine è raccomandato in ogni caso di sospetto clinico di recidiva.

### **Strategia di gestione**

È necessario discutere la gestione complessiva, compreso il monitoraggio, la gestione delle recidive e la modificazione della terapia immunosoppressiva di mantenimento. Sebbene molti pazienti andranno incontro a una recidiva, il tapering della terapia immunosoppressiva dovrebbe essere tentato almeno ogni 2 anni, pur rimanendo una questione di prove ed errori. Inoltre, è importante discutere la strategia per prevenire le recidive durante le infezioni o eventi scatenanti stress. Allo stesso modo, le informazioni sulla prevenzione degli episodi di carenza di glucocorticoidi devono essere disponibili e chiare.

## Tabelle

### **Tabella 1:** Definizioni

#### Termine- Definizione

Proteinuria in range nefrosico- Rapporto proteine-creatinina urinaria (UPCR)  $\geq 200$  mg/mmol (2 mg/mg) su urina spot, o proteinuria  $\geq 1000$  mg/m<sup>2</sup> al giorno in un campione di urine di 24 ore corrispondente a 3+ (300-1000 mg/dL) o 4+ ( $\geq 1000$  mg/dL) mediante stick urinario

Sindrome nefrosica- Proteinuria di range nefrosico e una tra ipoalbuminemia (albumina sierica  $<30$  g/L) o edema se l'albumina sierica non è disponibile

Remissione completa- UPCR (basato sulla prima urina del mattino o sul campione di urine delle 24 ore)  $\leq 20$  mg/mmol (0,2 mg/mg) o  $<100$  mg/m<sup>2</sup> al giorno, rispettivamente, o in alternativa stick negativo o con tracce per tre o più giorni consecutivi

Remissione parziale- UPCR (basato sulla prima urina del mattino o del campione di urine delle 24 ore)  $> 20$  ma  $< 200$  mg/mmol ( $>0,2$  mg/mg ma  $<2$  mg/mg) e albumina sierica  $\geq 30$  g/L

Sindrome nefrosica cortico-sensibile (SNCS)- Remissione completa entro 4 settimane di PDN a dose standard (60 mg/m<sup>2</sup>/die o 2 mg/kg/die, massimo 60 mg/die)

Sindrome nefrosica cortico-resistente (SNCR)- Mancanza di remissione completa entro 4 settimane di trattamento con PDN alla dose standard.

Periodo di conferma- Periodo di tempo compreso tra 4 e 6 settimane dall'inizio del PDN, durante il quale vengono accertate le risposte a ulteriore PDN orale e/o a boli di MPDN e RAASi per via endovenosa nei pazienti che ottengono una remissione solamente parziale a 4 settimane. Un paziente che non raggiunge la remissione completa entro 6 settimane, pur avendo ottenuto una remissione parziale a 4 settimane, viene definito SNCR.

**SNCS late responder-** Un paziente che raggiunge la remissione completa durante il periodo di conferma (cioè tra le 4 e le 6 settimane di terapia con PDN) per la SN di nuova insorgenza.

**Recidiva-** Stick urinario  $\geq 3+$  ( $\geq 300$  mg/dl) o UPCR  $\geq 200$  mg/mmol ( $\geq 2$  mg/mg) su un campione di urina spot per 3 giorni consecutivi, con o senza ricomparsa di edema in un bambino che aveva precedentemente raggiunto la remissione completa.

**Sindrome nefrosica raramente recidivante-**  $< 2$  recidive nei 6 mesi successivi alla remissione dell'episodio iniziale; o meno di 3 recidive in ogni successivo periodo di 12 mesi

**Sindrome nefrosica frequentemente recidivante (SNFR)-**  $\geq 2$  recidive nei primi 6 mesi successivi alla remissione dell'episodio iniziale o  $\geq 3$  recidive in qualsiasi periodo di 12 mesi

**Sindrome nefrosica cortico-dipendente (SNCD)-** Un paziente con SNCS che presenta 2 recidive consecutive durante la terapia con PDN raccomandata per la prima presentazione o recidiva o entro 14 giorni dalla sua interruzione

**Tossicità da steroidi-** Peggioramento o nuova insorgenza di obesità/sovrappeso, ipertensione sostenuta, iperglicemia

Disturbi comportamentali/psichiatrici, disturbi del sonno

Crescita staturale compromessa (velocità di crescita dell'altezza  $< 25^{\circ}$  percentile e/o altezza  $< 3^{\circ}$  percentile) in un bambino con crescita normale prima dell'inizio del trattamento steroideo

Caratteristiche cushingoidi, strie rubrae/distensae, glaucoma, cataratta oculare, dolore osseo, necrosi avascolare

**Remissione sostenuta-** Nessuna recidiva nell'arco di 12 mesi con o senza terapia

**SNCS controllata con la terapia-** SN raramente recidivante o remissione sostenuta durante l'immunosoppressione in assenza di tossicità significativa correlata ai farmaci

**SNCS non controllata dalla terapia-** SN frequentemente recidivante nonostante l'immunosoppressione o in alternativa tossicità significativa correlata ai farmaci durante l'immunosoppressione

**Resistenza secondaria agli steroidi-** Paziente con SNCS che a una successiva recidiva non raggiunge la remissione completa entro 4 settimane di PDN a dose standard

**Recidiva complicata-** Una recidiva che richiede l'ospedalizzazione a causa di uno o più dei seguenti fattori: edema grave, ipovolemia sintomatica o AKI che richiede infusioni di albumina per via endovenosa, trombosi o infezioni gravi (ad es. sepsi, peritonite, polmonite, cellulite).

<sup>a</sup>Negli adulti la proteinuria in range nefrosico è definita come una proteinuria  $> 3,5$  g/24 ore (o  $> 3000$  mg/g o  $> 3$  g/10 mmol di creatinina) ([15]. Questi cut-off dovrebbero essere applicati anche agli adolescenti ( $> 16$  anni).

**Tabella 2:** Work-up iniziale per un bambino con sindrome nefrosica

Valutazioni Commenti

**Valutazione clinica**

*Anamnesi rilevante del paziente*

Presenza di edema declive

Episodi di febbre, dolore, dolore addominale, affaticamento  
(grado A, raccomandazione forte)

Ricerca di fattori di rischio per cause secondarie (es. anemia falciforme, HIV, lupus eritematoso sistemico, epatite B, malaria, parvovirus B19, farmaci)

Screening per la tubercolosi

Considerare soprattutto nei pazienti provenienti da aree endemiche prima di iniziare i farmaci immunosoppressori (grado C, raccomandazione debole)

*Esame obiettivo*

Pressione arteriosa, valutazione dello stato di volume e dell'entità dell'edema (ascite, versamenti pericardici e pleurici); linfadenopatia

Segni di infezione (tratto respiratorio, cute, peritonite, tratto urinario)  
(grado A, raccomandazione forte)

Caratteristiche extrarenali, ad esempio dismorfismi o genitali ambigui o anomalie oculari (microcoria, aniridia), eruzione cutanea, artrite

Si raccomanda un ulteriore approfondimento (grado A, forte raccomandazione)

*Antropometria*

Curve di crescita: altezza/lunghezza, peso e circonferenza cranica (<2 anni)

Si raccomanda di confrontare i dati con gli standard nazionali o con le tabelle OMS-MGRS (grado A, raccomandazione forte).

*Stato vaccinale*

Controllare/completare secondo i calendari vaccinali nazionali, in particolare per i batteri capsulati: pneumococco, meningococco, *Haemophilus influenzae*, oltre che epatite B, SARS-CoV-2, influenza e varicella.

Raccomandato prima di iniziare farmaci immunosoppressori diversi dal PDN (grado B, raccomandazione moderata)

### *Anamnesi familiare*

Malattia renale nei membri della famiglia  
Manifestazioni extrarenali  
HIV o tubercolosi in regioni endemiche  
Consanguineità  
(grado A, forte raccomandazione)

### **Biochimica**

#### *Urine spot*

Rapporto proteine/creatinina urinarie (nelle prime urine del mattino)  
Analisi delle urine: compresa l'ematuria  
Raccomandato almeno una volta prima di iniziare il trattamento del primo episodio  
(grado B, raccomandazione moderata)

#### *Esami ematici*

Emocromo completo, creatinina, eGFR, urea, elettroliti, albumina  
 $eGFR (ml/min/1,73 m^2) = k \text{ altezza (cm)}/\text{creatinina sierica (mg/dl)}$ ; dove k è una costante = 0,413  
oppure  
 $eGFR (ml/min/1,73 m^2) = k \text{ altezza (cm)}/\text{creatinina sierica } (\mu\text{mol/l)}$ ; dove k è una costante = 36,5 ([300, 301] )

Complemento C3, C4, anticorpi antinucleari e antistreptococco, ANCA  
Raccomandato nei pazienti con ematuria macroscopica (grado A, raccomandazione forte)

IgG specifiche per varicella e MPR, nei bambini non immunizzati  
Da considerare prima dell'inizio del trattamento con PDN (grado D, raccomandazione debole)

### **Imaging**

#### *Ecografia renale*

Considerare un'ecografia renale in tutti i bambini con SNI per escludere malformazioni renali e trombosi venose e nei pazienti con eGFR ridotto, ematuria o dolore addominale. Raccomandata sempre prima di una biopsia renale (grado D, raccomandazione debole)

#### *Radiografia del torace*

Consigliata in caso di sospetto linfoma (grado D, raccomandazione debole).

### **Istopatologia**

#### *Biopsia renale*

Consigliata nei pazienti con caratteristiche atipiche, tra cui ematuria macroscopica, bassi livelli di C3, AKI non correlato a ipovolemia, ipertensione sostenuta, artrite e/o rash (grado A, raccomandazione forte).

Considerare nei pazienti con SN a esordio infantile se non è disponibile uno screening genetico (età 3-12 mesi) (grado B, raccomandazione debole) (Fig. 2).

Considerare nei pazienti di età superiore ai 12 anni, caso per caso (grado C, raccomandazione debole).

Considerare in pazienti con ematuria microscopica persistente in popolazioni specifiche con un'alta incidenza di malattie glomerulari, come la nefropatia da IgA in Asia orientale (grado C, raccomandazione debole).

Raccomandata nei pazienti con diagnosi di SNCR (grado A, raccomandazione forte)

#### *Test genetici*

Consigliati nei pazienti con SN congenita, caratteristiche extrarenali e/o anamnesi familiare che suggerisce una SNCR sindromica/ereditaria (grado A, raccomandazione forte).

Considerare nei pazienti con SN a esordio infantile (età 3-12 mesi) (grado C, raccomandazione debole) (Fig. 2).

Raccomandati nei pazienti con diagnosi di SNCR (grado A, raccomandazione forte).

AKI, danno renale acuto; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ANCA, anticorpi antineutrofili citoplasmatici.

**Tabella 3.** Regimi di trattamento con PDN in quattro RCT ben progettati e a basso rischio di bias

Dose iniziale e durata

Dose successiva e durata (tapering)

Teeninga (2013) [40]

Braccio 1

(gruppo di 3 mesi) 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 6 settimane

40 mg/m<sup>2</sup> AD per 6 settimane seguito da placebo AD per 12 settimane

Braccio 2

(gruppo di 6 mesi) 60mg/m<sup>2</sup> seguiti da \*50 mg/m<sup>2</sup> al giorno per un totale di 6 settimane

\*Passaggio al trattamento valutato nel trial alla remissione

40 e 20 mg/m<sup>2</sup> di AD per 4 settimane ciascuno seguito da 10 mg/m<sup>2</sup> di AD per 10 settimane

Sinha (2015) [39]

Braccio 1

(gruppo di 3 mesi) 2 mg/kg al giorno per 6 settimane

1,5 mg/kg di AD per 6 settimane seguito da placebo AD per 12 settimane

Braccio 2

(gruppo di 6 mesi) 2 mg/kg al giorno per 6 settimane

1,5 mg/kg di AD per 6 settimane seguito da 1, 0,75 e 0,5 mg/kg di AD per 4 settimane ciascuno

Yoshikawa (2015) [41]

Braccio 1

(gruppo di 2 mesi) 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 4 settimane (Max. 80 mg)

40 mg/m<sup>2</sup> AD per 4 settimane (massimo 50 mg)

Braccio 2

(gruppo di 6 mesi) 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 4 settimane (Max. 80 mg)  
60, 45, 30, 15 e 7,5 mg/m<sup>2</sup> di AD per 4 settimane ciascuno (massimo 80, 60, 40, 20 e 10 mg ciascuno)

Webb (2019) [42]

Braccio 1

(gruppo di 2 mesi) 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 4 settimane (Max. 80 mg)  
40 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 4 settimane (Massimo 60 mg)

Braccio 2

(gruppo di 4 mesi) 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 4 settimane (Max. 80 mg)  
60, 50, 40, 30, 20 e 10 mg/m<sup>2</sup> di AD per 2 settimane ciascuno (massimo 80 all'inizio)

AD, a giorni alterni.

#### **Tabella 4:** Monitoraggio durante la fase acuta e follow-up di un bambino con SN

Valutazioni Commenti

##### **Monitoraggio domiciliare**

*Valutazione dello stick urine (preferibilmente sulle prime urine del mattino)*

Si consiglia di eseguire quotidianamente l'esame delle urine a domicilio fino alla remissione (grado X, raccomandazione moderata).

Si consiglia di eseguire lo stick delle urine a domicilio, almeno due volte alla settimana per il primo anno, e di eseguirlo in modo individualizzato in seguito (grado D, raccomandazione debole).

Si consiglia di eseguire l'analisi su stick quotidianamente se presente 1+ o più o durante episodi di febbre, infezioni e/o sospetta recidiva (edema) (grado X, raccomandazione moderata).

##### **Valutazione clinica**

*Frequenza delle visite ambulatoriali*

Si consigliano visite ambulatoriali ogni 3 mesi durante il primo anno, successivamente in modo individualizzato con visite più frequenti in caso di recidive (grado D, raccomandazione debole).

*Anamnesi del paziente*

Episodi di febbre, dolore, fastidio a livello addominale, gonfiore, affaticamento, aumento dell'appetito, aumento di peso, disturbi del sonno, cambiamenti comportamentali

Raccomandata a ogni visita. Suggestiscono presenza di un'infezione o una tossicità da farmaci (grado A, raccomandazione forte).

### *Esame obiettivo*

#### Pressione arteriosa

Raccomandato a ogni visita (grado A, raccomandazione forte)

Valutazione dello stato di volume, compreso l'edema (ascite, versamenti pericardici e pleurici).

Raccomandato a ogni visita nei pazienti con recidiva (grado A, raccomandazione forte)

Tossicità da farmaco (ad es. strie, caratteristiche cushingoidi, necrosi avascolare, acne, tremore, irsutismo, iperplasia gengivale)

Raccomandato a ogni visita nei pazienti in terapia farmacologica (grado A, raccomandazione forte)

Segni di infezione (tratto respiratorio, cute, peritonite, tratto urinario)

Raccomandato a ogni visita (grado A, raccomandazione forte)

Esame oftalmologico (glaucoma, cataratta)

Raccomandato annualmente nei pazienti in terapia con PDN (grado A, raccomandazione forte)

### *Antropometria*

Curve di crescita: altezza/lunghezza, peso e circonferenza cranica (<2 anni)

Raccomandato a ogni visita; i dati devono essere confrontati con gli standard nazionali o con le tabelle OMS-MGRS.

Calcolo dell'IMC e della velocità di crescita annua dell' altezza

Raccomandato nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento con PDN negli ultimi 12 mesi. (grado A, raccomandazione forte)

### *Stato vaccinale*

Controllare/completare secondo gli standard nazionali, in particolare per i batteri capsulati: pneumococco, meningococco, Hemophilus influenzae, oltre che epatite B, SARS-CoV-2, influenza e varicella-zoster.

Suggerito come appropriato (grado D, raccomandazione debole)

## **Biochimica**

### *Urine spot*

Rapporto proteine/creatinina urinarie (preferibilmente sulle prime urine del mattino)

Suggerito come appropriato (stick urine pos.) (grado C, raccomandazione debole)

### *Esami ematici*

Emocromo completo, creatinina, eGFR, urea, elettroliti, albumina

Raccomandati come appropriati nei pazienti in terapia o con recidive complicate (grado A, raccomandazione forte).

MPA, CsA, TAC

Si raccomanda il monitoraggio ematico (farmacocinetico) nei pazienti in trattamento farmacologico come indicato nella Tabella 5 (grado B, raccomandazione moderata).

#### 25-OH-vitamina D

Annualmente nei pazienti con SNCD o SNFR (dopo tre mesi di remissione); puntando a livelli > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) (grado C, raccomandazione debole).

#### **Imaging**

Ecografia renale

Raccomandata prima della biopsia renale (grado A, raccomandazione forte)

#### **Istopatologia**

Biopsia renale

Si consiglia di prendere in considerazione una biopsia renale nei pazienti con SNCS durante il follow-up se i risultati possono potenzialmente influenzare la terapia o aiutare a valutare la prognosi (grado X, raccomandazione moderata).

MPA, acido micofenolico ; CsA, ciclosporina A; TAC, tacrolimus

**Tabella 5:** Dose, monitoraggio, effetti avversi e costi di tutti gli agenti utilizzati come mantenimento nei pazienti SNFR e SNCD.

*Agente terapeutico*

*Dose*

*Monitoraggio*

*Effetti avversi*

*Costo*

#### **PDN a basso dosaggio a giorni alterni**

≤0,5 mg/kg/giorno alterno, max 20 mg/giorno alterno

#### **PDN a basso dosaggio giornaliero**

≤0,25 mg/kg/die, max 10 mg/die

Trimestralmente: pressione arteriosa, altezza, peso

Annualmente: esame oftalmologico

Obesità/aumento di peso, ipertensione, diabete mellito, disturbi comportamentali/psichiatrici, disturbi del sonno, ritardo della crescita, caratteristiche cushingoidi, striae rubrae/distensae, glaucoma, cataratta, dolore osseo, necrosi avascolari

Basso

#### **Inibitori della calcineurina**

#### **Ciclosporina A**

Inizio: 3-5 mg/kg al giorno (dose massima 250 mg) in 2 dosi divise,  
Obiettivo: C<sub>0</sub> 60-100 ng/ml o C<sub>2</sub> 300-550 ng/ml (mirando alla dose più bassa possibile per mantenere la remissione).

### **Tacrolimus**

Inizio: 0,1-0,2 mg/kg al giorno (dose massima 10 mg) in 2 dosi divise.  
Obiettivo: Livello di C<sub>0</sub> tra 3-7 ng/ml (mirando alla dose più bassa possibile per mantenere la remissione).

Trimestralmente:

Pressione arteriosa

Emocromo, creatinina, eGFR, K+

LFT, lipidi

Acido urico (CsA)

Mg+ (TAC)

Glucosio a digiuno (TAC)

Livelli del farmaco

Considerare l'interruzione o una biopsia renale dopo 2-3 anni per evitare/rilevare tossicità renale.

Nefrotossicità acuta e cronica, ipertensione, convulsioni, tremore, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Irsutismo (CsA), iperplasia gengivale (CsA), diabete mellito (TAC).

I livelli ematici di TAC possono aumentare in caso di diarrea intensa.

Considerare il rischio di tossicità dovuto a interazioni farmacologiche (ad es. antibiotici macrolidi, alcuni agenti antiepilettici e succo di pompelmo aumentano i livelli di farmaco)

Prezzo intermedio, CsA meno di TAC

### **Ciclofosfamide**

2 mg/kg al giorno (dose massima 150 mg) per 12 settimane (orale) o 3 mg/kg al giorno (dose massima 150 mg) per 8 settimane

Preferibile una singola dose mattutina

Non più di un singolo ciclo (dose cumulativa massima 168 mg/kg)

Somministrare in concomitanza con PDN orale a giorni alterni iniziando con una dose di 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) e riducendo a 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) nel corso del trattamento

Emocromo ogni 14 giorni durante la terapia

Leucopenia, infezioni gravi, alopecia, decolorazione delle unghie, convulsioni, infertilità, disturbi gastrointestinali (dolore addominale, diarrea), cistite emorragica, ittero

I soggetti fertili devono essere avvertiti della necessità di evitare gravidanze non pianificate (CYC può causare malformazioni fetali).

Basso

### **Levamisolo**

2-2,5 mg/kg/giorno alterno (dose massima 150 mg)

In alcuni casi, il LEV viene inizialmente alternato con PDN orale nei giorni alterni dove non viene somministrato

Trimestralmente:

Emocromo, LFT

Due volte l'anno: Titoli ANCA (anche prima di iniziare la terapia)

Artrite, rash vasculitico, neutropenia, LFT alterati

Bassa

### **Micofenolato mofetile (MMF)/micofenolico sodico (MPS)**

**MMF:** Inizio: 1200 mg/m<sup>2</sup> al giorno in due dosi divise ogni 12 ore<sup>a</sup> (dose massima 3000 mg)

**MPS:** 360 mg corrispondono a 500 mg di MMF

Monitoraggio terapeutico del farmaco utilizzando una strategia di campionamento limitata: L'AUC<sub>0-12</sub> più efficace dell'MPA è superiore ai 50 mg x h/L<sup>b</sup>

Trimestralmente:

Emocromo

LFT

Dolore addominale, diarrea, perdita di peso (può essere migliorata dall'uso di MPS).  
Leucopenia, anemia e LFT anormali.

Verruche

Le donne fertili devono essere avvertite della necessità di evitare gravidanze non pianificate (MMF/MPS possono causare malformazioni fetali).

Alto; MPS più costoso di MMF

### **Rituximab**

375 mg/m<sup>2</sup> per 1-4 dosi per ciclo (dose singola massima 1000 mg) a intervalli settimanali

Mirare alla deplezione dei CD19 (< 5 cellule/mm<sup>3</sup> o <1% di linfociti totali).

Spesso viene utilizzata una premedicazione con antistaminici, paracetamolo e steroidi.

Possono essere somministrati cicli ripetuti.

Somministrare in fase di remissione dopo un'adeguata premedicazione, sotto stretta sorveglianza e monitoraggio.

Escludere l'epatite B e C, l'HIV, l'EBV, la tubercolosi o qualsiasi altra infezione attiva.

Trimestralmente:

Emocromo

LFT

Conta e % dei linfociti CD19

IgG (al basale, trimestralmente nel 1° anno, poi annualmente)

Reazioni da infusione, infezioni, attivazione di virus latenti, carenza di IgG transitoria o persistente

Effetti avversi gravi: tubercolosi, epatite B o infezione da virus JC, disfunzione miocardica, rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Se si sospetta un'infezione, intraprendere un work-up diagnostico che includa una radiografia del torace, ecc.

Alto

C<sub>0</sub>, livello minimo; C<sub>2</sub>, 2 ore dopo la somministrazione; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; LFT, test di funzionalità epatica; LEV, levamisolo; CsA, ciclosporina A; TAC, tacrolimus; AUC, area sotto la curva. Le prove di evidenza e la classificazione sono riportate nel testo.

<sup>a</sup>I pazienti possono iniziare con metà dose. Il dosaggio può essere aumentato dopo 1 settimana in caso di assenza di effetti collaterali, ad esempio leucopenia o disturbi gastrointestinali.

<sup>b</sup>Una strategia di campionamento limitata per la valutazione dei profili farmacocinetici è stata convalidata in bambini con SN in remissione in monoterapia con MMF. Essa richiede tre misurazioni dell'MPA plasmatico ai tempi 0 min (prima della somministrazione, C<sub>0</sub>), 60 min (C<sub>1</sub>), 120 min (C<sub>2</sub>) dopo la somministrazione) e consente una buona stima dell'MPA-AUC<sub>0-12</sub> utilizzando la formula  $eMPA - AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 * C_0 + 1,90 * C_1 + 1,52 * C_2$  [152]. In alternativa, si può utilizzare la formula:  $eMPA - AUC_{0-12} = 7,75 + (6,49 * C_0) + (0,76 * C_{0,5}) + (2,43 * C_2)$ , originariamente stabilita in pazienti adulti sottoposti a trapianto di cuore e trattati con CsA concomitante [108, 152, 153].

## **Tabella 6:** Modulo di valutazione del paziente per facilitare la transizione assistenziale

Categoria

Da valutare

*Anamnesi medica*

Caratteristiche della malattia

Età di insorgenza, SNFR o SNCD, numero di recidive, data dell'ultima recidiva, tempo di risposta al PDN

Anamnesi farmacologica

Dosaggio del PDN per l'induzione della remissione, farmaci attuali, dosaggio cumulativo di PDN, CNI, agenti citotossici, agenti citostatici, anti-CD20, altri biologici

Complicazioni della malattia

Storia di AKI, trombosi

Effetti collaterali dei farmaci

Vari; ad es. cutanei, crescita, infezioni, problemi mentali

Biopsia renale

Data della biopsia, revisione del referto biptico; in caso di dubbi, discutere con il patologo.

*Esame obiettivo*

Pressione arteriosa  
Antropometria  
Indice di massa corporea  
Esame fisico generale

Ipertensione, ritardo di crescita, obesità, strie, problemi cutanei, ipertrofia gengivale, irsutismo, perdita di capelli/alopecia

*Valutazione di laboratorio*

Biochimica ematica  
Compromissione della funzione renale

Lipidi ematici  
Dislipidemia

Emocromo  
Neutropenia

IgG (paziente in cura con antiCD20mAb)  
Ipogammaglobulinemia

Glicemia, Hb A1c  
Diabete mellito

ANCA (paziente in cura con levamisolo)  
Vasculite

*Valutazione radiologica*

Considerare la DEXA in pazienti con bassa massa muscolare, fragili o con fratture per traumi a bassa energia  
Osteopenia/osteoporosi

*Visite specialistiche; se indicato dall'anamnesi*

Valutazione oftalmologica  
Cataratta, glaucoma

Valutazione cardiologica  
Ipertensione polmonare, insufficienza venosa (storia di trombosi)

*Considerazioni sociali e di altro tipo*

Istruzione/occupazione/stile di vita  
Amici, partner, ciclo mestruale

Qualità di vita  
Genitorialità pianificata

Supporto continuo da parte di psicologi, assistenti sociali, ecc.  
Capacità di autogestione

## Figure e legende delle figure

**Fig. 1:** Schema per la valutazione della qualità delle evidenze e l'assegnazione della forza delle raccomandazioni come attualmente applicato dall'American Academy of Pediatrics. Riprodotta con il permesso di [23].

**Fig. 2:** Algoritmo per la gestione iniziale di un bambino con sindrome nefrosica.

Legenda della figura:

Algoritmo per la gestione iniziale di un bambino con sindrome nefrosica. I pazienti sono gestiti in base all'età, alla presentazione clinica e alla risposta al trattamento di 4 settimane con prednisolone/prednisone orale (PDN). <sup>a</sup> Nei bambini con SN congenita si raccomanda di seguire la linea guida pubblicata per la SNC [27]. <sup>b</sup> Nei bambini di età compresa tra i 3 e i 12 mesi all'esordio (SN infantile), non esiste un approccio chiaro alla gestione basato sull'evidenza. Nei bambini senza manifestazioni extrarenali si suggerisce di seguire uno dei seguenti approcci: i) iniziale test genetico se i risultati sono rapidamente disponibili, con trattamento standard con PDN in caso di test genetico negativo; ii) iniziale biopsia renale seguita da trattamento standard con PDN in caso di MCD e FSGS, test genetico in caso di DMS e trattamento specifico in caso di altre istopatologie renali sottostanti; iii) avvio del trattamento standard con PDN, valutazione a 4 settimane e esecuzione del test genetico e della biopsia renale in caso di SNCR. I pazienti di età superiore a 1 anno all'esordio sono caratterizzati in base alla risposta a un trattamento di 4 settimane con prednisolone orale (PDN). Si consiglia che la decisione di eseguire una biopsia renale nei bambini più grandi (>12 anni) sia presa caso per caso. <sup>c</sup> I pazienti che non mostrano una remissione completa a 4 settimane entrano nel periodo di conferma, durante il quale viene accertata la risposta a ulteriori dosi di prednisolone orale (PDN) con o senza boli di metilprednisolone (MPDN) in combinazione o con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

(ACEi) o con antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) e nel quale viene avviata la valutazione genetica e istopatologica [19].<sup>d</sup> Nei bambini con SNCR si raccomanda di seguire le raccomandazioni pubblicate per la SNCR [19]. Ulteriori dettagli sono riportati nella Tabella 2 e nel testo. SN, sindrome nefrosica; AKI, danno renale acuto; SNC, SN congenita; SNCS, SN cortico-sensibile; SNCR, SN cortico-resistente; MCD, malattia a lesioni minime; FSGS, glomerulosclerosi focale segmentale; DMS, sclerosi mesangiale diffusa.

### **Fig. 3.** Algoritmo per la gestione dei bambini con SNCS

Legenda della figura:

Algoritmo per la gestione dei bambini con SNCS. I dettagli sul profilo di rischio-beneficio dei diversi farmaci risparmiatori di steroidi sono forniti nella Tabella 5 e nella Tabella supplementare S6. SNNFR sindrome nefrosica a recidive non frequenti, SNFR sindrome nefrosica frequentemente recidivante, SNCD sindrome nefrosica cortico-dipendente, PDN prednisione/prednisolone, CNI inibitori della calcineurina. <sup>a</sup> Come raccomandato nel testo.

### **Fig. 4:** Algoritmo per la gestione dell'edema e dell'ipovolemia nella SNCS.

Legenda della figura:

Algoritmo per la gestione dell'edema e dell'ipovolemia nella SNCS. In primo luogo, occorre valutare lo stato volêmico del bambino. In caso di volume intravascolare mantenuto, si suggerisce di trattare l'edema moderato solo con una dieta a basso contenuto di sale, circa 2-3 mEq al giorno (2000 mg/die nei bambini più grandi), la quantità di sodio necessaria per un bambino in crescita, ma senza restrizione di liquidi. In caso di edema grave, si consiglia la restrizione dei liquidi in ambiente ospedaliero, con diuretici dell'ansa. La restrizione di liquidi è indicata anche in caso di iponatriemia < 130 meq/L (considerando la falsa iponatriemia dovuta all'iperlipidemia). In caso di volume intravascolare contratto ma pressione arteriosa normale, è indicato somministrare un'infusione di albumina per via endovenosa (20% o 25% per evitare il sovraccarico di liquidi) nell'arco di 4-6 ore +/- furosemide se la volemia viene ripristinata. Lo shock ipovolemico deve essere trattato seguendo le specifiche linee guida di rianimazione, iniziando con l'espansione del volume con 20 ml/kg di albumina al 4% o al 5% in 20-30 minuti. <sup>a</sup> In alternativa, si può usare la soluzione fisiologica isotonica se l'albumina al 4% o al 5% non è prontamente disponibile. BP, pressione sanguigna.

### Ringraziamenti

Gli autori riconoscono il prezioso contributo dei membri del gruppo di voto in rappresentanza delle società regionali IPNA, ovvero ESPN: Antonia Bouts (Amsterdam, Paesi Bassi), Claire Dossier (Parigi, Francia), Francesco Emma (Roma, Italia), Markus Kemper (Amburgo, Germania), Rezan Topaloglu (Ankara, Turchia), Aoife Waters (Londra, Regno Unito), Lutz Thorsten Weber (Colonia, Germania), Alexandra Zurowska (Danzica, Polonia) ; ASPN: Keisha L. Gibson (Chapel Hill, Stati

Uniti), Larry Greenbaum (Atlanta, Stati Uniti), Susan Massengill (Charlotte, Stati Uniti), David Selewski (Charleston, Stati Uniti), Tarak Srivastava (Kansas City, Stati Uniti), Chia-shi Wang (Atlanta, Stati Uniti), Scott Wenderfer (Vancouver, Canada); ANZPNA: Lilian Johnstone (Clayton, Australia), Nicholas Larkins (Perth, Australia), William Wong (Auckland, Nuova Zelanda); AsPNA: Agnes A. Alba (Quezon City, Filippine), TS Ha (Cheongju, Corea), Masoumeh Mokham (Teheran, Iran), Xuhui Zhong (Beijing, Cina); JSPN: Riku Hamada (Tokyo, Giappone), Kazumoto Iijima (Kobe, Giappone), Kenji Ishikura, (Sagamihara, Giappone), Kandai Nozu (Kobe, Giappone); ALANEPE: Nilzete Bresolin (Florianópolis, Brasile), Nilka De Jesus Gonzalez (San Juan, Porto Rico), Jaime Restrepo (Cali, Colombia); AFPNA: Ifeoma Anochie (Port Harcourt, Nigeria), Mignon McCulloch (Città del Capo, Sudafrica).

Gli autori desiderano inoltre ringraziare i seguenti esperti esterni: endocrinologi pediatrici: Agnes Linglart (Parigi, Francia), Dirk Schnabel, Berlino, Germania; pediatra generale: Adamu Sambo (Gloucestershire, Regno Unito) esperti di transizione: Marjo van Helden (Nijmegen, Paesi Bassi), Ben Sprangers (Leuven, Belgio); dietisti: Stefanie Steinmann (Hannover, Germania), Sheridan Collins (Sydney, Australia), Katie Byrne (Michigan, Stati Uniti) e rappresentanti dei pazienti: Clemens e Juliane Brauner (Hannover, Germania), Chandana Guha (Sydney, Australia), Stephane Serre (Tolosa, Francia).

#### Finanziamento

Finanziamento Open Access fornito dal Progetto DEAL. L'International Pediatric Nephrology Association ha lanciato, organizzato e finanziato questa iniziativa. Il finanziatore non ha avuto alcuna influenza sul contenuto della linea guida.

#### Conflitti di interesse

D.H. ha ricevuto contributi di ricerca da Kyowa Kirin e Amgen e ha ricevuto compensi come relatore e/o consulente da Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon e Chiesi. O.B. ha ricevuto compensi come relatore e/o consulente da Amgen, Chiesi, Novartis e Octapharma. Tutti questi compensi non erano correlati all'argomento di questa linea guida. M.V. ha ricevuto contributi di ricerca da Alexion e compensi come relatore e/o consulente da Alexion, Apellis, Chemocentrix, Novartis, Roche e Traverre. Questi non hanno influenzato il contenuto di questa linea guida. H.K. ha partecipato a studi clinici di Alexion, Amgen, Astellas, Bayer, Chong Kun Dang, Handok e Kyowa Kirin e ha ricevuto compensi come relatore e/o consulente da Alexion, Bayer, Chong Kun Dang, Handok e Kyowa Kirin. M.C. ha ricevuto compensi per consulenze da Novartis e borse di studio da Recordati. Gli altri autori non dichiarano conflitti di interesse.

#### RIFERIMENTI:

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 392:61-74
2. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2:880-890
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1997) Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 8:769-776

4. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, Pearl RJ, Chanchlani R, Licht CPB, Radhakrishnan S, Brooke J, Reddon M, Levin L, Aitken-Menezes K, Noone D, Parekh RS (2020) Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Rapporti Kidney Int* 5:426-434
5. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) (1982) Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 306:451-454
6. Rüth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ (2005) Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 147:202-207
7. Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S, Hagstrøm S, Rittig S (2019) Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol* 34:641-648
8. Marchel DM, Gipson DS (2021) Sopravvissuti adulti alla sindrome nefrosica idiopatica a esordio infantile. *Pediatria Nefrologica* 36:1731-1737
9. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F (2017) Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:332-345
10. Hahn D SS, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Terapia corticosteroidea per la sindrome nefrosica nei bambini. Banca dati Cochrane delle revisioni sistematiche 2020(8):CD001533
11. Gellermann J, Querfeld U (2004) Sindrome nefrosica frequentemente recidivante: trattamento con micofenolato mofetile. *Pediatr Nephrol* 19:101-104
12. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Farmaci immunosoppressori non corticosteroidi per la sindrome nefrosica sensibile agli steroidi nei bambini. Banca dati Cochrane delle revisioni sistematiche 4:Cd002290
13. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH (2001) Una meta-analisi del trattamento citotossico per la sindrome nefrosica frequentemente recidivante nei bambini. *Pediatr Nephrol* 16:271-282
14. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK (2017) Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* 21:143-151
15. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J (2021) Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100:753-779
16. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: La dichiarazione RIGHT. *Ann Intern Med* 166:128-132
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) Linee guida GRADE: 2. Inquadrare la domanda e decidere gli esiti importanti. *J Clin Epidemiol* 64:395-400
18. American Academy of Pediatrics (AAP) (2004) Classificazione delle raccomandazioni per le linee guida di pratica clinica. *Pediatria* 114:874-877
19. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D (2020) Raccomandazioni di

pratica clinica IPNA per la diagnosi e la gestione dei bambini con sindrome nefrosica steroideo-resistente. *Pediatr Nephrol* 35:1529-1561

20. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100:S1-s276
21. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN (2001) Conversione tra albumina misurata con verde bromcresolo e porpora bromcresolo nelle malattie renali. *Nephrol Dial Transplant* 16:1925-1929.
22. van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M (2019) The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int* 95:1514-151.
23. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Raccomandazioni di pratica clinica per il trattamento con ormone della crescita nei bambini con malattia renale cronica *Nat Rev Nephrol* 15:577-589.
24. Cole TJ, Lobstein T (2012) I cut-off internazionali estesi dell'indice di massa corporea (IOTF) per magrezza, sovrappeso e obesità. *Pediatr Obes* 7:284-294
25. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Valutazione e gestione della proteinuria e della sindrome nefrosica nei bambini: raccomandazioni di un gruppo di nefrologia pediatrica istituito in occasione della conferenza della National Kidney Foundation su proteinuria, albuminuria, rischio, valutazione, rilevamento ed eliminazione (PARADE). *Pediatrics* 105:1242-1249
26. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol* 25:1707-1710
27. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S, Webb H, Heselden M, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Levtchenko E, Vivarelli M (2021) Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol* 17:277-289
28. Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Hölttä T, Bockenhauer D, Bérody S, Levtchenko E, Vivarelli M, Webb H, Haffner D, Schaefer F, Boyer O (2020) Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Human Genet* 28:1368-1378
29. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362:629-639
30. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N (2015) Criterio di biopsia renale nella sindrome nefrosica idiopatica con ematuria microscopica all'esordio. *Pediatr Nephrol* 30:445-450
31. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 119:e907-919
32. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Hildebrandt F (2015) A single-gene cause in 29. 5% dei casi di sindrome nefrosica steroideo-resistente. *J Am Soc Nephrol* 26:1279-1289
33. Niaudet P, Gubler MC (2006) WT1 e le malattie glomerulari. *Pediatr Nephrol* 21:1653-166.
34. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, Loirat C, Ozaltin F, Hashmi S, Ulmer F, Cleper R, Ettenger R, Antignac C, Wiggins RC,

Zenker M, Hildebrandt F (2007) Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 23:1291-1297

35. Iványi B, Rácz GZ, Gál P, Brinyiczki K, Bódi I, Kalmár T, Maróti Z, Bereczki C (2018) Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency. *Pediatr Nephrol* 33:439-446

36. Ranganathan S (2016) Pathology of Podocytopathies Causing Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr* 4:32

37. Glenn D, Ocegueda S, Nazareth M, Zhong Y, Weinstein A, Primack W, Cochat P, Ferris M (2016) The global pediatric nephrology workforce: a survey of the International Pediatric Nephrology Association. *BMC Nephrol* 17:83

38. Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2007) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Banca dati Cochrane delle revisioni sistematiche*:Cd001533

39. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A (2015) Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 87:217-224

40. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, van der Heijden AJ, Nauta J (2013) Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:149-159

41. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K (2015) Uno studio multicentrico randomizzato indica che il trattamento iniziale con prednisolone per due mesi nella sindrome nefrosica infantile non è inferiore al trattamento di sei mesi. *Kidney Int* 87:225-232

42. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, Trompeter RS, Cummins C, Deeks JJ, Wheatley K, Ives NJ (2019) Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 365:l1800

43. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN (1997) Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relaps of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11:597-599

44. Li X, Li Z, Cheng Z (1994) Trattamento di bambini con sindrome nefrosica semplice mediante prednisone una volta al giorno. *Acta Academiae Medicinae Hubei* 15:386-388

45. Warshaw BL, Hymes LC (1989) Terapia giornaliera a dose singola e giornaliera a dose ridotta di prednisone per bambini con sindrome nefrosica. *Pediatrics* 83:694-699

46. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF (2021) Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy -short version of the updated German best practice guideline (S2e) - AWMF register no. 166-001, 6/2020 36:2971-2985

47. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) Documento di consenso della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINePe) sulla gestione della sindrome nefrosica nel bambino: Parte I - Diagnosi e trattamento del primo episodio e della prima ricaduta. *Ital J Pediatr* 43:41

48. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124:747-757

49. Deschenes G, Vivarelli M, Peruzzi L (2017) Variabilità dei criteri diagnostici e del trattamento della sindrome nefrosica idiopatica nei Paesi europei. *Eur J Pediatr* 176:647-654

50. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, Dagan A (2020) Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *Eur J Pediatr* 179:279-283
51. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, Okuhara K, Suehiro F, Ohshima Y, Mayumi M (2000) I ragazzi più grandi beneficiano di una terapia iniziale con prednisolone più alta per la sindrome nefrosica. Il West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 58:1247-1252
52. Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Matsell DG, Mammen C (2018) Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go? *Pediatr Nephrol* 33:1539-1545
53. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, Vaillancourt R, Wolfish N (2009) Il dosaggio del prednisone per peso o superficie corporea nei bambini con sindrome nefrosica: è equivalente? *Pediatr Nephrol* 24:1027-1031
54. Basu B, Bhattacharyya S, Barua S, Naskar A, Roy B (2020) Efficacia del regime di prednisolone basato sul peso corporeo rispetto all'area di superficie corporea nella sindrome nefrosica. *Clin Exp Nephrol* 24:622-629
55. Raman V, Krishnamurthy S, Harichandrakumar KT (2016) Regime di prednisolone basato sul peso corporeo versus regime di prednisolone basato sull'area di superficie corporea per l'induzione della remissione in bambini con sindrome nefrosica: uno studio clinico randomizzato, in aperto, di equivalenza. *Pediatr Nephrol* 31:595-604
56. Emma F, Montini G, Gargiulo A (2019) Equazioni per stimare la dose di prednisone utilizzando il peso corporeo. *Nefrologia Pediatrica* 34:685-688
57. Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, Liu Z, Liu Z, Wu X (2014) Uno studio clinico prospettico randomizzato sulla terapia con azitromicina per il trattamento di induzione dei bambini con sindrome nefrosica. *Eur J Pediatr* 173:509-515
58. Hoyer PF, Brodeh J (2006) Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 17:1151-1157
59. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, Höcker B, Hoyer PF, Kästner B, Kemper MJ, Konrad M, Luntz S, Querfeld U, Sander A, Toenshoff B, Weber LT (2018) Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open* 8:e024882
60. Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levtchenko E, Mathôt RAA, Florquin S, van Wijk JAE, Schreuder MF, Haverman L, Bouts AHM (2019) Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNs study). *BMJ Open* 9:e027011
61. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 44:61-98
62. Schijvens AM, Ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF (2019) Farmacologia e farmacogenetica del prednisone e del prednisolone in pazienti con sindrome nefrosica. *Pediatr Nephrol* 34:389-403
63. Jenkins JS, Sampson PA (1967) Conversione del cortisone in cortisolo e del prednisone in prednisolone. *Br Med J* 2:205-207
64. Rostin M, Barthe P, Houin G, Alvinerie M, Bouissou F (1990) Pharmacokinetics of prednisolone in children with the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:470-473
65. Gatti G, Perucca E, Frigo GM, Notarangelo LD, Barberis L, Martini A (1984) Farmacocinetica del prednisone e del suo metabolita prednisolone in bambini con

sindrome nefrosica durante la fase attiva e in remissione. *Br J Clin Pharmacol* 17:423-431

66. Rocci ML, Jr., Assael BM, Appiani AC, Edefonti A, Jusko WJ (1982) Effetto della sindrome nefrosica sull'assorbimento e sulla disposizione del prednisolone nei bambini. *Int J Pediatr Nephrol* 3:159-166

67. Mitchell JC, Counselman FL (2003) Un confronto del gusto di tre diverse preparazioni di steroidi liquidi: prednisone, prednisolone e desametasone. *Acad Emerg Med* 10:400-403

68. Regan TD, Lewis D, Norton SA (2006) Confronto del gusto delle sospensioni di corticosteroidi. *J Drugs Dermatol* 5:835-837

69. Singhal R, Pandit S, Dhawan N (2015) Deflazacort versus Prednisolone: Randomized Controlled Trial in Treatment of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Iran J Pediatr* 25:e510

70. Agarwal I GJ, Moses PD, Mathew L, Prashanth P. (2010) Studio clinico randomizzato aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza del deflazacort rispetto al prednisolone nella sindrome nefrosica idiopatica (abstract no: 558). *Pediatr Nephrol* 2010;(9):1906

71. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P (1997) Uno studio controllato di deflazacort nel trattamento della sindrome nefrosica idiopatica. *Pediatr Nephrol* 11:418-422

72. Lee EC, Kim GA, Koo JW (2014) Necrolisi epidermica tossica associata alla terapia con deflazacort nella sindrome nefrosica. *Kidney Res Clin Pract* 33:222-225

73. Saxena I, Kapoor S, Gupta RC (2013) Detection of proteinuria in pregnancy: comparison of qualitative tests for proteins and dipsticks with urinary protein creatinine index. *J Clin Diagn Res* 7:1846-1848

74. Robert CF, Mauris A, Bouvier P, Rougemont A (1995) Screening della proteinuria con acido solfosalicilico: vantaggi del metodo per il monitoraggio delle consultazioni prenatali in Africa occidentale. *Soz Präventivmed* 40:44-49

75. Dissanayake VH, Morgan L, Broughton Pipkin F, Vathanan V, Premaratne S, Jayasekara RW, Seneviratne HR (2004) Il test di coagulazione termica delle proteine nelle urine - un utile test di screening per la proteinuria in gravidanza nei Paesi in via di sviluppo: uno studio di validazione del metodo. *BJOG* 111:491-494

76. Penagos JAV TJ, Jaramillo JDL, Marulenda NLG, Gallego JG (2011) Uso dell'acido solfosalicilico nella rilevazione della proteinuria e sua applicazione ai problemi di ipertensione in gravidanza. *IATREIA* 2011;24(3):259-266

77. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Fattori di rischio per la nefrotossicità da ciclosporina A in bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1409-1416

78. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrology (APN) (1979) Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Un rapporto della "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet* 1:401-403

79. Kainth D, Hari P, Sinha A, Pandey S, Bagga A (2021) Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:225-232

80. Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, Materassi M, Lugani F, Benetti E, Morello W, Molino D, Mattozzi F, Pennesi M, Maringhini S, Pasini A, Gianoglio B, Pecoraro C, Montini G, Murer L, Ghiggeri GM, Romagnani P, Vivarelli M, Emma F (2021) I risultati dello studio randomizzato controllato PROPINE suggeriscono che il tapering del trattamento con prednisone per le ricadute della

sindrome nefrosica steroideo-sensibile non è necessario nei bambini. *Kidney Int* 99:475-483

81. Schijvens AM, Dorresteijn EM, Roeleveld N, Ter Heine R, van Wijk JAE, Bouts AHM, Keijzer-Veen MG, van de Kar N, van den Heuvel L, Schreuder MF (2017) **REducing STERoids in Relapsing Nephrotic syndrome: the RESTERN study- protocol of a national, double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority intervention study.** *BMJ Open* 7:e018148

82. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Prajapati H, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N (2021) **Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone during Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children with Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: Lo studio clinico randomizzato PREDNOS 2.** *JAMA Pediatr* (3):236-243.

83. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS (2008) **L'aumento della dose di prednisolone durante le infezioni virali riduce il rischio di ricaduta nella sindrome nefrosica: uno studio randomizzato controllato.** *Arch Dis Child* 93:226-228

84. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A (2011) **Daily Corticosteroids Reduce Infection-associated Relapses in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial.** *Clin J Am Soc Nephrol* 6:63-69

85. Mattoo TK, Mahmoud MA (2000) **L'aumento dei corticosteroidi di mantenimento durante l'infezione delle vie respiratorie superiori riduce il rischio di ricaduta nella sindrome nefrosica.** *Nephron* 85:343-345

86. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, Abeyagunawardena S, Illangasekera YA, Karunadasa UI, Trompeter RS (2017) **Brevi cicli di prednisolone giornaliero durante le infezioni delle vie respiratorie superiori riducono la frequenza delle ricadute nella sindrome nefrosica infantile.** *Pediatr Nephrol* 32:1377-1382

87. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995) **Empirical evidence of bias. Dimensioni della qualità metodologica associate alle stime degli effetti del trattamento negli studi controllati.** *JAMA* 273:408-412

88. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP (1998) **Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?** *Lancet* 352:609-613

89. Moorani KNKKMARA (2003) **Infections in children with nephrotic syndrome.** *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(6):337-339

90. Christian MT, Webb NJA, Woolley RL, Afentou N, Mehta S, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Finlay ER, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N (2022) **Prednisolone giornaliero a basso dosaggio per prevenire la ricaduta della sindrome nefrosica sensibile agli steroidi nei bambini con infezione del tratto respiratorio superiore: RCT PREDNOS2.** *Health Technol Assess* 26:1-94

91. Elzouki AY, Jaiswal OP (1988) **Terapia a lungo termine con prednisone a piccole dosi nella sindrome nefrosica infantile frequentemente recidivante. Effetto sulla remissione, sulla crescita staturale, sull'obesità e sul tasso di infezioni.** *Clin Pediatr* 27:387-392

92. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, Sunderam KR (1992) **Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome.** *Pediatr Nephrol* 6:247-250

93. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A (2019) **Efficacia del prednisolone a basso dosaggio giornaliero rispetto a quello a giorni alterni nella**

sindrome nefrosica frequentemente recidivante: studio randomizzato controllato in aperto. *Pediatr Nephrol* 34:829-835

94. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N (2014) Monitoraggio della ciclosporina C2 per il trattamento della sindrome nefrosica frequentemente recidivante nei bambini: studio multicentrico randomizzato di fase II. *Pediatr Nephrol* 9:271-278

95. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M (2008) Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 73:1167-1173

96. Niaudet P (1992) Confronto tra ciclosporina e clorambucile nel trattamento della sindrome nefrosica idiopatica steroide-dipendente: studio multicentrico randomizzato e controllato. *Società francese di nefrologia pediatrica. Pediatr Nephrol* 6:1-3

97. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, Fu H, Du L, Liu A (2012) Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 27:2073-2079

98. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB (2006) Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 21:1848-1854

99. Tojo S (1994) Valutazione clinica della ciclosporina nel trattamento della sindrome nefrosica; uno studio multicentrico in doppio cieco. *Ren Dial* 37:565-608

100. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M (2010) Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 25:3956-3962

101. Niaudet P, Broyer M, Habib R (1991) Trattamento della sindrome nefrosica idiopatica con ciclosporina A nei bambini. *Clin Nephrol* 35 Suppl 1:S31-36

102. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M (2005) Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 20:2433-2438

103. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H (1990) Trattamento con ciclosporina in bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 4:474-477

104. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H (1993) Trattamento a lungo termine con ciclosporina in bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 7:249-252

105. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N (1999) Trattamento biennale con ciclosporina in bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 13:33-38

106. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M (2012) Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1576-1583

107. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23:2013-2020

108. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:1689-1697

109. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Efficacia comparativa di micofenolato mofetile e ciclosporina in bambini con sindrome nefrosica a ricadute frequenti [abstract]. *Nefrologia pediatrica* 31:1852-1853
110. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, Liu A, Shu Q, Du L (2016) Valutazione del micofenolato mofetile o del tacrolimus in bambini con sindrome nefrosica steroideo-sensibile ma frequentemente recidivante o steroideo-dipendente. *Nefrologia (Carlton, Vic)* 21:21-27
111. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K (2013) Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 172:513-518
112. Morgan C, Sis B, Pinsk M, Yiu V (2011) Fibrosi interstiziale renale in bambini trattati con FK506 per la sindrome nefrosica. *Nephrol Dial Transplant* 26:2860-2865
113. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P (2012) Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 27:235-241
114. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W (2006) Il tacrolimus per la sindrome nefrosica infantile steroideo-dipendente è migliore della ciclosporina A? *Nephrol Dial Transplant* 21:1761-1763
115. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N (2002) Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61:1801-1805
116. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y (2006) Fattori di rischio indipendenti per la nefropatia cronica indotta dalla ciclosporina nei bambini con sindrome nefrosica. *Arch Dis Child* 91:666-670
117. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H (2010) Benefits of once-daily administration of cyclosporine a for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 220:183-186
118. Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M (2008) Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23:2531-2536
119. Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dötsch J (2006) Diabete mellito insulino-dipendente transitorio in bambini con sindrome nefrosica idiopatica steroideo-dipendente durante il trattamento con tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 21:958-961
120. David-Neto E, Araujo LP, Feres Alves C, Sumita N, Romano P, Yagyu EM, Nahas WC, Ianhez LE (2002) Una strategia per calcolare l'area della ciclosporina A sotto la curva di concentrazione temporale nel trapianto renale pediatrico. *Pediatr Transplant* 6:313-318
121. Filler G (2005) Come deve essere monitorata la terapia con ciclosporina A microemulsionata (Neoral®) nei pazienti con sindrome nefrosica? *Nephrol Dial Transplant* 20:1032-1034
122. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M (2004) Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:494-498
123. Abeyagunawardena ATRS (2006) Intravenous pulsed vs oral Cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome (abstract no: COD.PP 54). *Pediatr Nephrol* 2006;21(10):1535
124. Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C, Deschênes G, Baudouin V (2011) Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:927-932

125. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF (2003) Ciclofosfamide nella sindrome nefrosica steroide-sensibile: esito e prospettive. *Pediatr Nephrol* 18:661-664
126. Zagury A, de Oliveira AL, de Moraes CA, de Araujo Montalvão JA, Novaes RH, de Sá VM, Monteiro de Carvalho Dde B, Matuck T (2011) Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:915-920
127. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignon V, Bendeddouche S, Afroukh-Hacini N, Cochat P, Llanas B, Decramer S, Ranchin B (2010) Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 26:178-184
128. Bajeeer IA, Khatri S, Tresa V, Hashmi S, Mubarak M, Lanewala AA (2018) Histopathological Spectrum and Short-Term Outcome of Treatment with Cyclophosphamide in Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 28:436-439
129. Kyrieleis HAC, Levchenko EN, Wetzels JFM (2007) Long-Term Outcome after Cyclophosphamide Treatment in Children with Steroid-Dependent and Frequently Relapsing Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 49:592-597
130. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, El-Desoky SM (2020) Rituximab versus ciclofosfamide come primo agente steroid-sparing nella sindrome nefrosica infantile frequentemente recidivante e steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 35:1445-1453
131. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. (1993) Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8:1326-1332
132. Sandhu J, Bhat D, Dhooria GS (2021) Terapia orale con ciclofosfamide in 100 bambini con sindrome nefrosica sensibile agli steroidi: esperienza di un Paese in via di sviluppo. *Pediatr Nephrol* 36:2759-2767
133. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119:366-369
134. Pooni PA, Bhargava S, Kakkar S, Gill KS, Rivkees SA, Crawford JD (1988) Il rapporto tra attività gonadica e danno gonadico indotto dalla chemioterapia. *Pediatr Nephrol* 259:2123-2125
135. Clowse MB, McCune WJ (2021) Tossicità generale della ciclofosfamide nella malattia reumatica. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com>. Consultato il 13 agosto 2020
136. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J (1986) Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 46:331-333
137. Wang CL, Wang F, Bosco JJ (1995) Insufficienza ovarica nel trattamento orale con ciclofosfamide per il lupus eritematoso sistemico. *Lupus* 4:11-14
138. Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Prem K, Michael AF, Vernier RL (1977) Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr* 91:385-394
139. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, Massella L, Emma F, Niaudet P, Cornelissen EAM, Schurmans T, Raes A, van de Walle J, van Dyck M, Gulati A, Bagga A, Davin JC (2018) Uno studio clinico

randomizzato indica che il levamisolo aumenta il tempo alla ricaduta nei bambini con sindrome nefrosica idiopatica sensibile agli steroidi. *Kidney Int* 93:510-518

140. Donia AF, Ammar HM, El-Agroudy Ael B, Moustafa Fel H, Sobh MA (2005) Long-term results of two unconventional agents in steroid-dependent nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 20:1420-1425

141. Sural S, Pahari D, Mitra K, Bhattacharya S, Mondal S, Taraphder A (2001) Efficacia del levamisolo rispetto alla ciclofosfamide e agli steroidi nella sindrome nefrosica a cambiamento minimo (MCNS) frequentemente recidivante (FR). *J Am Soc Nephrol* 12:126A

142. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A (2019) Efficacia e sicurezza del micofenolato mofetile rispetto al levamisolo nella sindrome nefrosica a ricadute frequenti: uno studio randomizzato controllato in aperto. *Kidney Int* 95:210-218

143. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S (2014) Efficacia del levamisolo nei bambini con sindrome nefrosica frequentemente recidivante e steroide-dipendente. *Ind Pediatr* 51:371-373

144. Moorani KN, Zubair AM, Veerwani NR, Hotchandani HJ (2020) Efficacia del levamisolo nei bambini con sindrome nefrosica frequentemente recidivante e steroide-dipendente presso un centro di cura terziario di Karachi. *Pak J Med Sci* 36:1193-1198

145. Chen SY, Wu CY, Tsai IJ, Tsau YK (2010) Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome: emphasized on treatment effect. *Nefrologia (Carlton, Vic)* 15:336-339

146. Sümegi V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S (2004) Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:1354-1360

147. Fu LS, Shien CY, Chi CS (2004) Levamisole in bambini affetti da sindrome nefrosica sensibile agli steroidi con frequenti ricadute e/o dipendenza da steroidi: confronto tra l'uso quotidiano e quello a giorni alterni. *Nephron Clin Pract* 97:c137-141

148. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S (2017) Efficacia del levamisolo a dosi più elevate nel mantenimento della remissione nella sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 32:1363-1367

149. Kiruba Samuel EM, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S (2017) Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *Ind Pediatr* 54:831-834.

150. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K (2007) Uno studio prospettico sull'uso del micofenolato mofetile nei bambini con sindrome nefrosica ciclosporina-dipendente. *Pediatr Nephrol* 22:71-76

151. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T (2009) Terapia con micofenolato mofetile per la sindrome nefrosica steroide-dipendente dell'infanzia dopo ciclosporina a lungo termine: esperienza prolungata in un singolo centro. *Clin Nephrol* 72:268-27.

152. Benz MR, Ehren R, Kleinert D, Müller C, Gellermann J, Fehrenbach H, Schmidt H, Weber LT (2019) Generazione e validazione di una strategia di campionamento limitata per monitorare l'esposizione all'acido micofenolico nei bambini con sindrome nefrosica. *The Drug Monit* 41:696-702

153. Pawinski T, Kunicki PK, Sobieszczanska-Malek M, Gralak B, Szlaska I (2009) Una strategia di campionamento limitata per stimare l'area sotto la curva dell'acido micofenolico in pazienti adulti sottoposti a trapianto di cuore e trattati con ciclosporina concomitante. *J Clin Pharm Ther* 34:89-101

154. van Gelder T, Berden JHM, Berger SP (2014) To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transplant* 30:560-564
155. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B (2002) Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Chimica clinica* 48:517-525
156. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC (2007) Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22:2059-2065
157. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK (2013) Outcome della sindrome nefrosica steroideo-dipendente grave trattata con micofenolato mofetile. *Pediatr Nephrol* 28:93-97
158. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B (2020) La sicurezza e l'efficacia del micofenolato mofetile in bambini e adolescenti con sindrome nefrosica steroideo-dipendente: uno studio monocentrico. *Clin Kidney J* 13:179-183
159. Nandi M, Mandal SK, Samanta M, Majhi A, Das MK (2019) Efficacia del micofenolato mofetile come agente di mantenimento della remissione nella sindrome nefrosica idiopatica infantile. *Ind J Nephrol* 29:34-41
160. Kapoor K, Saha A, Kaur M, Dubey NK, Upadhyay AD (2017) Micofenolato sodico per i bambini con sindrome nefrosica frequentemente recidivante o dipendente da steroidi. *Ind Pediatr* 54:885-886
161. Mouyis M, Flint JD, Giles IP (2019) Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: Una revisione sistematica e un'analisi delle prove pubblicate. *Semin Arthritis Rheuma* 48:911-920.
162. Kuypers DRJ, Van Mieghem T, Meijers B, Claes K (2016) Raccomandazioni aggiornate dei produttori e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sull'uso del micofenolato acido. *Transplant* 100:e50-e51
163. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD (2019) Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 7:178
164. Chan EY, Tullus K (2021) Rituximab nei bambini con sindrome nefrosica steroideo-sensibile: alla ricerca del regime ottimale. *Pediatr Nephrol* 36:1397-1405.
165. Bhatia D, Sinha A, Hari P, Sopory S, Saini S, Puraswani M, Saini H, Mitra DK, Bagga A (2018) Rituximab modula le sottopopolazioni di linfociti T e B e l'escrezione urinaria di CD80 nei pazienti con sindrome nefrosica steroideo-dipendente. *Pediatr Res* 84:520-526
166. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y (2022) Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 33:401-419
167. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y (2014) Rituximab per la sindrome nefrosica infantile, complicata, frequentemente recidivante o dipendente da steroidi: uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. *Lancet* 384:1273-1281
168. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk J, Zhang SY, Henique C, Pawlak A, Audard V, Ollero M, Guignon V, Sahali D (2018) NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimm* 88:91-102
169. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dallera N, Sica F, Belingheri M, Scolari F, Ghiggeri GM (2011)

Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome: Uno studio controllato randomizzato. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1308-1315

170. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, Shin JI, Cho MH, Lee JH, Park YS, Ha IS, Cheong HI, Kim SY, Lee SJ, Kang HG (2018) Efficacia e sicurezza del rituximab nella sindrome nefrosica ad insorgenza infantile e difficile da trattare: Uno studio multicentrico in aperto in Corea. *Medicina* 97:e13157

171. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F (2018) Efficacia di Rituximab vs Tacrolimus nella sindrome nefrosica pediatrica dipendente da corticosteroidi: Uno studio clinico randomizzato. *JAMA Pediatr* 172:757-764

172. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM (2015) Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 26:2259-2266

173. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, Prunotto M, Ghiggeri GM (2020) Rituximab per la sindrome nefrosica steroide-dipendente a dosi molto basse nei bambini: uno studio randomizzato controllato. *Pediatr Nephrol* 35:1437-1444

174. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM (2021) Rituximab vs micofenolato mofetile a basso dosaggio nelle recidive di sindrome nefrosica steroide-dipendente in bambini e giovani adulti: Uno studio clinico randomizzato. *JAMA Pediatr* 175:631-632

175. Fujinaga S, Hirano D, Mizutani A, Sakuraya K, Yamada A, Sakurai S, Shimizu T (2017) Predittori di ricaduta ed esito a lungo termine in bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente dopo trattamento con rituximab. *Clin Exp Nephrol* 21:671-676

176. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA, Maisin A, Couderc A, Niel O, Baudouin V, Deschênes G (2019) Effetto di diversi regimi di rituximab sulla deplezione delle cellule B e sul tempo alla ricaduta in bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 34:253-259

177. Lim ZRS, Teh KL, Das L, Arkachaisri T (2021) Neutropenia dopo Rituximab in malattie pediatriche non maligne: serie di casi e revisione della letteratura. *Singapore Med J*. doi: 10.11622/smedj.2021188

178. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF (2016) Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 35:2457-2462.

179. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J (2012) Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM* 105:545-550

180. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K (2020) Sia la dose di rituximab che l'immunosoppressione di mantenimento nella sindrome nefrosica steroide-dipendente/frequentemente recidivante hanno effetti importanti sugli esiti. *Kidney Int* 97:393-401

181. Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, Rocca S, Massella L, Gargiulo A, Lo Russo A, Capponi C, Cotugno N, Porzio O, Onetti Muda A, Palma P, Emma F, Vivarelli M (2019) Prolonged Impairment of Immunological Memory After Anti-CD20 Treatment in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Immunol* 10:1653

182. Chan EY-h, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, Chan C-Y, Colucci M, Dorval G, Dossier C, Drovandi S, Ghiggeri GM, Gipson DS, Hamada R, Hogan J, Ishikura K, Kamei K, Kemper MJ, Ma AL-t, Parekh RS, Radhakrishnan S, Saini P, Shen Q, Sinha R, Subun C, Teo S, Vivarelli M, Webb H, Xu H, Yap HK, Tullus K (2022) Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: Uno studio internazionale. *J Am Soc Nephrol* 33:1193-1207
183. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K (2011) Terapia di mantenimento con micofenolato mofetile dopo rituximab in pazienti pediatriche con sindrome nefrosica steroide-dipendente. *Pediatr Nephrol* 26:1823-1828
184. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in due pazienti pediatriche con sindrome nefrosica allergica al rituximab. *Pediatr Nephrol* 32:181-184
185. Ravani P, Colucci M, Bruschi M, Vivarelli M, Cioni M, DiDonato A, Cravedi P, Lugani F, Antonini F, Prunotto M, Emma F, Angeletti A, Ghiggeri GM (2021) Anticorpi monoclonali anti-CD20 umani o chimerici per bambini con sindrome nefrosica: A Superiority Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 32:2652-2663
186. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr., Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, Barron BA, Gordillo PG, Hallman N, Tiddens HA (1970) Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. Un rapporto per lo studio internazionale delle malattie renali nei bambini. *Lancet* 1:959-961
187. Wang C-s, Travers C, McCracken C, Leong T, Gbadegesin R, Quiroga A, Benfield MR, Hidalgo G, Srivastava T, Lo M, Yadin O, Mathias R, Araya CE, Khalid M, Orjuela A, Zaritsky J, Al-Akash S, Kamel M, Greenbaum LA (2018) Adrenocorticotrophic Hormone for Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:1859-1865
188. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S (2000) A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 58:317-324
189. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA (1995) Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 346:148-152
190. Bockenhauer D (2013) Over- o underfill: non tutti gli stati nefrosici sono creati uguali. *Pediatr Nephrol* 28:1153-1156
191. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) La sindrome nefrosica: patogenesi e trattamento della formazione di edema e delle complicanze secondarie. *Pediatr Nephrol* 29:1159-1167
192. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 53:1111-1117
193. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with alone diuretics--a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:907-913
194. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Jain A, Mattoo TK (2007) Serum osmolal gap in patients with idiopathic nephrotic syndrome and severe edema. *Pediatrics* 119:e1404-1407
195. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I (2009) Pressione arteriosa in bambini con sindrome nefrosica a variazione minima durante l'edema e dopo la terapia steroidea: l'influenza dell'ipertensione essenziale familiare. *Kidney Blood Press Res* 32:258-262
196. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guilliani BP, Aggrawal KC (2018) Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol* 22:1157-1162

197. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP (2019) Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 7:287
198. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E (1990) Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 10 Suppl 1:76-80
199. ISKDC (1981) La sindrome nefrosica primaria nei bambini. Identificazione dei pazienti con sindrome nefrosica da minimo cambiamento dalla risposta iniziale al prednisone. Un rapporto dell'International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 98:561-564
200. Gabban NIAI AE, Abd HN (2010) Sindrome nefrosica e ipertensione. *Iraqi J Comm Med* 2010; 4:271-276
201. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM (2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
202. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) Linee guida 2016 della Società Europea dell'Ipertensione per la gestione dell'ipertensione arteriosa nei bambini e negli adolescenti. *J Hypertens* 34:1887-1920
203. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, Sodhi KS, Singh P, Mittal BR, Das R, Rawat A, Singh S (2014) Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol* 18:803-813
204. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, Mahan JD, Smoyer WE (2009) Epidemiologia e fattori di rischio per le complicanze tromboemboliche della sindrome nefrosica infantile: uno studio del Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC). *J Pediatr* 155:105-110, 110.e101
205. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE (2012) Epidemiologia e fisiopatologia della malattia tromboembolica associata alla sindrome nefrosica. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:513-520
206. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Complicazioni tromboemboliche in bambini con sindrome nefrosica in Bulgaria (1974-1996). *Nefrologia pediatrica* 15:74-78
207. Zaffanello M, Franchini M (2007) Il tromboembolismo nella sindrome nefrosica infantile: una complicanza rara ma grave. *Ematologia* 12:69-73
208. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Associazione di infezioni e tromboembolismo venoso in bambini ospedalizzati con sindrome nefrosica. *Pediatr Nephrol* 34:261-267
209. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 29:989-997
210. (1984) Sindrome nefrosica a variazione minima nei bambini: decessi durante i primi 5-15 anni di osservazione. Rapporto dello Studio Internazionale delle Malattie Renali nei Bambini. *Pediatria* 73:497-501
211. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr* 169:73-76
212. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatria* 81:849-856

213. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *Am J Dis Child* 136:732-736
214. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) La gestione non immunosoppressiva della sindrome nefrosica infantile. *Pediatr Nephrol* 31:1383-1402
215. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V (2019) Incidenza e fattori di rischio per le infezioni maggiori nei bambini ospedalizzati con sindrome nefrosica. *J Bras Nephrol* 41:526-533
216. Feinstein EI, Chesney RW, Zelikovic I (1988) Peritonitis in childhood renal disease. *Am J Nephrol* 8:147-165
217. Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK (1995) Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9:431-434
218. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL (2002) Predittori di peritonite in bambini con sindrome nefrosica. *Nefrologia pediatrica* 17:678-682
219. Teo S, Walker A, Steer A (2013) Spontaneous bacterial peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 49:1069-1071
220. Manta M, Singh S (2019) Recidive associate a infezioni in bambini con sindrome nefrosica: Uno studio di esito a breve termine. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 30:1245-1253
221. Yetgin S, Gur A, Saatci U (1980) Immunità non specifica nella sindrome nefrosica. *Acta Paediatr Scand* 69:21-24
222. Matsell DG, Wyatt RJ (1993) Il ruolo di I e B nella peritonite associata alla sindrome nefrosica dell'infanzia. *Pediatr Res* 34:84-88
223. Tain YL, Lin G, Cher TW (1999) Spettro microbiologico della setticemia e della peritonite nei bambini nefrosici. *Pediatr Nephrol* 13:835-837
224. Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W (1991) Primary peritonitis in childhood nephrotic syndrome: a changing trend in causative organisms. *J Med Assoc Thailand* 74:502-506
225. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in pazienti con sindrome nefrosica resistente agli steroidi. *N Engl J Med* 356:2751-2752
226. HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children (2013). Linee guida per la prevenzione e il trattamento delle infezioni opportunistiche nei bambini esposti all'HIV e con infezione da HIV. Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani. Disponibile all'indirizzo <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. *Pneumocystis jirovecii*, ultimo aggiornamento 6 novembre 2013. Accesso a dicembre 2020 [Tabella di dosaggio *Pneumocystis jirovecii*, p.32].
227. HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (2019). Linee guida per la prevenzione e il trattamento delle infezioni opportunistiche negli adulti e negli adolescenti con HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association e Infectious Diseases Society of America. Disponibile all'indirizzo <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. *Pneumocystis jirovecii*, ultimo aggiornamento 28 marzo 2021. Accesso a dicembre 2020
228. BMJ Best Practices: Karim MYBBP (2018) Secondary Hypogammaglobulinemia. <http://bestpractice.bmj.com>, consultato il 21 marzo 2018 (aggiornamento 14 novembre 2021: Barmetter S).
229. Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, Bonato I (2021) Vaccini e ricadute di malattia nei bambini con sindrome nefrosica. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:937-938

230. Ishimori S, Kamei K, Ando T, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Ishikura K (2020) Influenza virus vaccination in children with nephrotic syndrome: insignificant risk of relapse. *Clin J Am Soc Nephrol* 24:1069-1076
231. Fernandes P, Jorge S, Lopes JA (2010) Recidiva della sindrome nefrosica dopo l'uso del vaccino contro l'influenza pandemica A (H1N1) del 2009. *Clin Exp Nephrol* 56:185-186
232. Klifa R, Toubiana J, Michel A, Biebuyck N, Charbit M, Heidet L, Krid S, Krug P, Salomon R, Boyer O (2019) La vaccinazione antinfluenzale tra i bambini con sindrome nefrosica idiopatica: un'indagine sulle pratiche. *BMC Nephrol* 20:65
233. Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K (2021) La vaccinazione contro il virus dell'influenza nella sindrome nefrosica pediatrica riduce significativamente il tasso di ricadute e l'infezione da virus dell'influenza, come valutato in un'indagine a livello nazionale. *Sci Rep* 11:23305
234. Tanaka S, Saikusa T, Katafuchi Y, Ushijima K, Ohtsu Y, Tsumura N, Ito Y (2015) Serologic response after vaccination against influenza (A/H1N1)pdm09 in children with renal disease receiving oral immunosuppressive drugs. *Vaccino* 33:5000-5004
235. Tran CL, Selewski DT, Oh GJ, Troost JP, Massengill SF, Al-Akash SI, Mahesh S, Amin R, Ashoor IF, Chanchlani R, Kallash M, Woroniecki RP, Gipson DS (2020) Pediatric Immunization Practices in Nephrotic Syndrome: Una valutazione delle conoscenze dei fornitori e dei genitori. *Front Pediatr* 8:619548
236. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P (2020) Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortality Wkly Rep* 69:130-132
237. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S (2018) Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* 196:217-222.e211
238. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA (2003) Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 142:145-148
239. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, Chanchlani R, Pradhan S, Raina R, Marks SD (2021) Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child* 106:1058-1065
240. Friburgo M, Cioni M, Ghiggeri G, Cantarelli C, Leventhal JS, Budge K, Bin S, Riella LV, Colucci M, Vivarelli M, Angeletti A, Perin L, Cravedi P (2021) CyTOF-Enabled Analysis Identifies Class-Switched B Cells as the Main Lymphocyte Subset Associated With Disease Relapse in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Arch Dis Child* 12:726428
241. Finkel KC (1961) Mortalità da varicella in bambini che ricevono adrenocorticosteroidi e adrenocorticotropina. *Pediatria* 28:436-441
242. Falliers CJ, Ellis EF (1965) Corticosteroidi e varicella. Esperienza di sei anni in una popolazione asmatica. *Arch Dis Child* 40:593-599
243. Dowell SF, Bresee JS (1993) Varicella grave associata all'uso di steroidi. *Pediatria* 92:223-228
244. American Academy of Pediatrics (2012) Infezioni da varicella-zoster. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases 29th ed* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics:2012:2774-2089

245. Amministrazione FaD (2012) La FDA approva VariZIG per ridurre i sintomi della varicella. Silver Spring, MD: Food Drug Admin 2012
246. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Somministrazione di immunoglobulina per la varicella zoster (VARIZIG) fino a 10 giorni dopo l'esposizione alla varicella in donne in gravidanza, partecipanti immunocompromessi e neonati: Esiti della varicella e risultati di sicurezza di un ampio programma ad accesso allargato e in aperto. *PLoS One* 14:e0217749
247. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Profilassi con aciclovir della varicella nei bambini con malattia renale che ricevono steroidi. *Pediatr Nephrol* 14:305-308
248. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Profilassi orale con aciclovir della varicella dopo un contatto intimo. *Pediatric Infectious Dis J* 16:1162-1165
249. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733
250. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L (2020) Definizione dell'epidemiologia di Covid-19 - Studi necessari. *N Engl J Med* 382:1194-1196
251. Emmi G, Bettioli A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, Vaglio A, Prisco D (2020) SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev* 19:102575
252. Angeletti A, Drovandi S, Sanguineri F, Santaniello M, Ferrando G, Forno R, Cipresso G, Caridi G (2020) COVID-19 in bambini con sindrome nefrosica in immunosoppressione cronica anti-CD20 *Clin J Am Soc Nephrol* 15:1494-1495
253. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G (2022) COVID-19 e sindrome nefrosica idiopatica nei bambini: revisione sistematica della letteratura e raccomandazioni da un'area altamente colpita. *Pediatr Nephrol* 37:757-764
254. El-Mashad GM, El-Hawy MA, El-Hefnawy SM, Mohamed SM (2017) Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 93:142-147
255. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A (2003) Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 41:1163-1169
256. Lettgen B, Jeken C, Reiners C (1994) Influenza dei farmaci steroidei sulla densità minerale ossea nei bambini con sindrome nefrosica. *Pediatr Nephrol* 8:667-670
257. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 174:911-917
258. Mishra OP, Meena SK, Singh SK, Prasad R, Mishra RN (2009) Bone mineral density in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Ind J Pediatr* 76:1237-1239
259. Esbjörner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmér M (2001) Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 90:1127-1130
260. Moon RJ, Gilbert RD, Page A, Murphy L, Taylor P, Cooper C, Dennison EM, Davies JH (2014) I bambini con sindrome nefrosica hanno un'area ossea maggiore ma una densità minerale ossea volumetrica simile a quella dei controlli sani. *Bone* 58:108-113

261. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA (2004) Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 351:868-875
262. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M (1995) Contenuto minerale osseo in bambini nefrosici in terapia a lungo termine con prednisone a giorni alterni. *Clin Pediatr* 34:234-236
263. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, Blydt-Hansen T, Clarson C, Filler G, Hay J, Hebert D, Lentle B, Matzinger M, Midgley J, Moher D, Pinsk M, Rauch F, Rodd C, Shenouda N, Siminoski K, Ward LM (2012) Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporosi Int* 23:751-760
264. Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, Bell L, Clarson C, Couch R, Cummings EA, Filler G, Grant RM, Grimmer J, Hebert D, Lentle B, Ma J, Matzinger M, Midgley J, Pinsk M, Rodd C, Shenouda N, Stein R, Stephure D, Taback S, Williams K, Rauch F, Siminoski K, Ward LM (2014) Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. *Osteoporosi Int* 25:627-637
265. Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R (1995) Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9:278-281
266. Barragry JM, France MW, Carter ND, Auton JA, Beer M, Boucher BJ, Cohen RD (1977) Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet* 2:629-632
267. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB (2005) Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 20:56-63
268. Banerjee S, Basu S, Sengupta J (2013) Vitamin D in nephrotic syndrome remission: a case-control study. *Pediatr Nephrol* 28:1983-1989
269. Biyikli NK, Emre S, Sirin A, Bilge I (2004) Biochemical bone markers in nephrotic children. *Nefrologia pediatrica* 19:869-873
270. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, Sinha R, Sen A, Sengupta J (2020) Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatr Nephrol* 35:447-454
271. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R (2006) Trattamenti profilattici con calcio e vitamina D in bambini con sindrome nefrosica trattati con steroidi. *Pediatr Nephrol* 21:350-354.
272. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS (2014) Calcio e vitamina D per l'osteoprotezione nei bambini con sindrome nefrosica di nuova insorgenza trattati con steroidi: uno studio prospettico, randomizzato, controllato e interventistico. *Pediatr Nephrol* 29:1025-1032
273. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A (2005) Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 20:1598-1603
274. Gargiulo A, Bettini C, Lo Russo A, Emma F, Banerjee S (2017) L'effetto della supplementazione di vitamina D e calcio nella sindrome nefrosica pediatrica sensibile agli steroidi. *Pediatr Nephrol* 32:2063-2070
275. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W (2016) Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 101:394-415

276. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R (2016) Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 104:1039-1051
277. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakaloglu S, Fischer DC, Bishop N, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Haffner D, Klaus G, Schmitt CP (2017) Raccomandazioni di pratica clinica per la terapia con vitamina D nativa nei bambini con malattia renale cronica di stadio 2-5 e in dialisi. *Nephrol Dial Transplant* 32:1098-1113
278. Basu S, Sen A, Sengupta J, Abu Bakar K, Khalil K, Lim YN, Yap YC, Appadurai M, Sidhu S, Lai CS, Anuar Zaini A, Samingan N, Jalaludin MY (2020) Adrenal Insufficiency in Children With Nephrotic Syndrome on Corticosteroid Treatment. *Pediatr Nephrol* 8:164
279. Furst DE, Saag KG (2021) La sospensione dei glucocorticoidi. UpToDate <https://www.uptodate.com>. Consultato il 20 dicembre 2021.
280. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria e omeostasi dell'albumina nella sindrome nefrosica: effetto dell'assunzione di proteine con la dieta. *Nutr Rev* 54:337-347
281. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP (1972) Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 81:251-258
282. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS (1985) Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370
283. Lewis MA, Baildom EM, Davies N, Houston IB, Postlethwaite RJ (1988) Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Follow-up a lungo termine. *Contributo Nephrol* 67:226-228
284. Takeichi S, Tazawa M, Morooka M, Minowa S, Yasaki T (1997) [Studio di follow-up a lungo termine di bambini con sindrome nefrosica a cambiamento minimo]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 39:155-160
285. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P (2003) Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 41:550-557
286. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajzkowska M, Kilis-Pstrusinska K, Jakubowska A, Szczepaniak M, Pawlak-Bratkowska M, Tkaczyk M (2014) Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 81:166-173
287. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, Hagemann R (2019) The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 23:676-688
288. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ (1989) Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1:255-259
289. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, van den Heuvel BL, Wetzels JF, Levtchenko EN (2009) Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1593-1600
290. Motoyama O, Iitaka K (2007) Altezza finale nei bambini con sindrome nefrosica sensibile agli steroidi. *Pediatr Int* 49:623-625
291. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ (2004) The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:744-74.

292. Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, Takada T, Tanizawa T, Miyawaki T (2001) Influenza della terapia corticosteroidica prolungata sull'esito della sindrome nefrosica steroido-responsiva. *Am J Nephrol* 21:362-367
293. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF (2011) Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 26:1753-1757
294. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN (2010) Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 14:603-613
295. Watson AR (2000) Non conformità e trasferimento dall'unità di trapianto pediatrica a quella per adulti. *Nefrologia pediatrica* 14:469-472
296. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M (2013) KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 62:403-441
297. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, Wetzels JFM, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Rovin BH (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:268-280
298. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:281-295
299. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K (2014) Il problema della transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti nei pazienti con sindrome nefrosica sensibile agli steroidi (SSNS): un sondaggio tra gli esperti. *Clin Exp Nephrol* 18:939-943
300. Schwartz GJ, Work DF (2009) Misurazione e stima del GFR nei bambini e negli adolescenti. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1832-1843
301. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629-637