

Glomerulonefriti: ruolo del Mmg nel percorso diagnostico

La rarità e la paucità dei segni e sintomi con cui le glomerulonefriti si manifestano nelle fasi iniziali ne rendono difficile la diagnosi precoce. Per tale ragione è fondamentale una alleanza tra Mmg, per il sospetto clinico, e specialista nefrologo, per la conferma diagnostica e per la presa in carico precoce, particolarmente preziosa soprattutto in questo momento florido di innovazioni terapeutiche

Carmelita Marcantoni

Segretario Società italiana di nefrologia (Sin).

Responsabile Uosd di Nefrologia e dialisi, Ospedale San Marco. Aou Policlinico "G.Rodolico-San Marco", Catania

Le *glomerulonefriti* sono patologie renali di natura infiammatoria che colpiscono i glomeruli, le unità funzionali vascolari dei nefroni deputati alla filtrazione del sangue. L'infiammazione, spesso causata da depositi intraglomerulari di immunocomplessi o da risposte immunitarie anomale su base autoimmune o genetica, danneggia la membrana basale glomerulare che perde la sua funzione di barriera determinando il passaggio di eritrociti e proteine nelle urine e innescando una serie di meccanismi a cascata di natura infiammatoria e ormonali, che coinvolgono le altre strutture funzionali del nefrone e tutto il parenchima renale (tubuli, vasi e interstizio), determinando talora riduzione acuta della filtrazione glomerulare, ipertensione arteriosa, ritenzione idrica (*figura 1*).

Le *glomerulonefriti* sono per definizione *malattie rare*, ed è vero se valutate singolarmente, ma se considerate collettivamente, rendono ragione di un numero particolarmente elevato di pazienti. Se non diagnosticate e trattate tempestivamente, sono responsabili di evoluzione progressiva verso la insuffi-

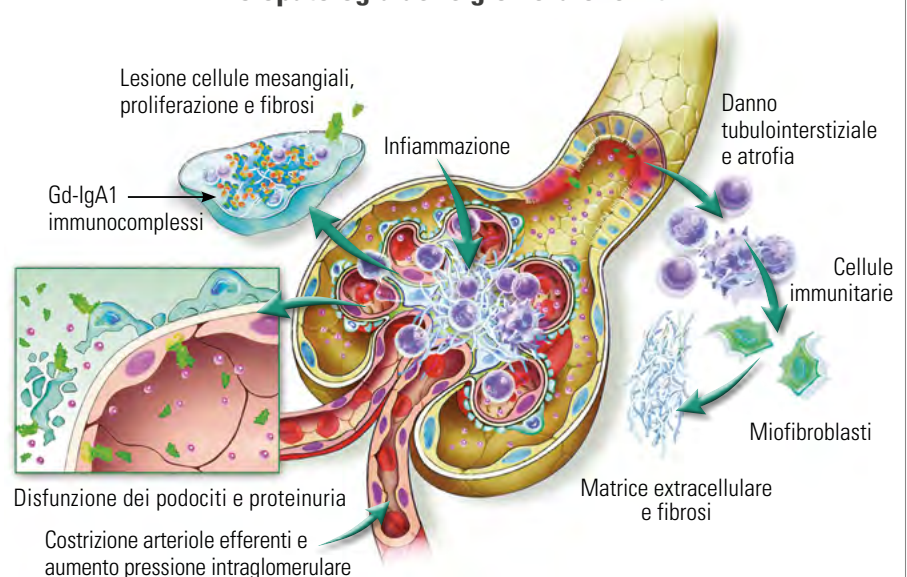
cienza renale cronica. I registri nazionali ed europei di malattia renale cronica in terapia sostitutiva identificano nelle **malattie glomerulari la terza causa di ingresso in dialisi dopo il diabete e l'ipertensione arteriosa**¹.

La rarità e la paucità dei segni e sin-

tomi con cui le *glomerulonefriti* si manifestano nelle fasi iniziali ne rendono difficile la diagnosi precoce. Per tale ragione, è fondamentale e necessaria una **alleanza tra Mmg** che formula il "sospetto clinico" e lo **specialista nefrologo** per la conferma diagnostica con biopsia

FIGURA 1

Fisiopatologia delle glomerulonefriti



Infiammazione glomerulare associata a depositi mesangiali intraglomerulari di immunocomplessi nella glomerulonefrite da IgA

renale e per la presa in carico precoce, particolarmente preziosa soprattutto in questo momento florido di innovazioni terapeutiche.

L'armamentario terapeutico del nefrologo, rappresentato dalla tradizionale terapia steroidea e classica immunosoppressiva, si è infatti recentemente arricchita di trattamenti innovativi che colpiscono in maniera più precisa e selettiva specifici target biologici ritenuti importanti nei meccanismi patogenetici delle malattie glomerulari.

Dal sospetto alla diagnosi

Le *glomerulonefriti* possono essere primitive o secondarie ad altre condizioni patologiche (infezioni, malattie sistemiche come quelle reumatologiche o ematologiche, ecc); possono avere un andamento acuto, subacuto o cronico. Possono manifestarsi con urine schiumose (segno di proteinuria), urine scure o color coca cola (segno di ematuria), edemi agli arti inferiori o alle palpebre e al viso ed incremento ponderale per contrazione della diuresi (segno di ritenzione idrica), riscontro di alterati valori pressori, astenia o altri disturbi sistemici aspecifici. *Quando sintomatiche*, la presenza di anomalie all'esame delle urine (microematuria/macroematuria; e/o proteinuria Upcr ≥ 0.2 mg/mg o 20 mg/mmol) persistenti ad un secondo controllo dopo circa due settimane in assenza di infezione delle vie urinarie, oppure la presenza di alterazioni della creatininemia, rappresentano indicazione precisa ad indirizzare il paziente allo specialista nefrologo per l'approfondimento diagnostico che può includere la biopsia renale (*tabella 1*).

L'**esame istologico** è l'esame diagnostico **gold standard** che permette di confermare la diagnosi e di caratterizzare le lesioni patologi-

che, permettendo di individuare la giusta terapia.

Purtroppo, la maggior parte delle malattie glomerulari come per esempio la Glomerulonefrite da IgA, la forma più frequente di glomerulopatia, rimane *asintomatica* fin dall'esordio o sviluppa un andamento cronico, diventando sintomatica quando il danno renale è diventato irreversibile e la biopsia mostra lesioni di sclerosi glomerulare e fibrosi interstiziale) non più aggredibili dalla terapia.

Quindi, **punto principale del percorso diagnostico** delle glomerulonefriti, come di tutte le malattie rare, è **porre il sospetto di malattia**. È fondamentale imparare a riconoscere segni e sintomi che messi insieme funzionano da campanelli di allarme.

Trattandosi di patologie ad esordio prevalente in età adolescenziale/giovanile, si raccomanda di valutare con attenzione nel giovane adulto la eventuale familiarità per nefropatie o per anomalie urinarie note, la presenza di manifestazioni renali anche sfumate e sistemiche, un attento esame fisico obiettivo e l'esecuzione di pochi ma fondamentali esami nel sangue e nelle urine per identificare anomalie.

In assenza di test di screening urinari di massa, è importante puntare sulla consapevolezza della popolazione generale e sulla formazione dei Mmg.

La Società italiana di nefrologia (Sin) ha intrapreso diverse azioni che hanno come obiettivo la definizione dei percorsi preventivi diagnostico terapeutici assistenziali (il Ppdt della malattia renale cronica approvato dalla conferenza Stato Regioni nell'aprile 2025); la formazione dei medici della medicina generale attraverso un programma nazionale di aggiornamento professionale nel prossimo triennio; l'avvio di un programma di screening

della malattia renale cronica (Mrc) nella popolazione adulta a rischio (55-75 anni, con diabete, ipertensione arteriosa, obesità) negli ambulatori di Mmg, con l'auspicio che la collaborazione virtuosa tra Mmg e nefrologi favorisca l'individuazione di nuovi casi di malattia renale cronica attualmente non diagnosticati, meritevoli di cura e trattamento di prevenzione di progressione verso la dialisi.

Esiste il rischio concreto che alcune fasce di età (adolescenziale e giovane adulto) vengano escluse dai programmi di screening per Mrc. In attesa di programmi di prevenzione più ampi, appare doveroso impegnarsi nella ricerca di percorsi alternativi per individuare pazienti con nefropatia in fase iniziale;

TABELLA 1

Possibili manifestazioni delle glomerulonefriti

- Urine schiumose (segno di proteinuria)
- Urine scure o color coca cola (segno di ematuria)
- Edemi agli arti inferiori o alle palpebre e al viso, incremento ponderale per ritenzione idrica
- Alterati valori pressori
- Astenia
- Altri disturbi sistemici aspecifici

Quando sintomatiche

- la presenza di anomalie all'esame delle urine (microematuria/macroematuria; e/o proteinuria Upcr ≥ 0.2 mg/mg o 20 mg/mmol) persistenti ad un secondo controllo dopo circa due settimane in assenza di infezione delle vie urinarie

oppure

- la presenza di alterazioni della creatininemia

rappresentano indicazione precisa ad indirizzare il paziente allo specialista nefrologo per approfondimento diagnostico

per esempio verificando che l'esame urine standard o meglio l'Acr (rapporto albuminuria/creatininuria) su campione estemporaneo delle urine del mattino sia tra gli esami obbligatori da eseguire in quelle categorie di giovani "sani" nell'ambito della medicina preventiva scolastica, dello sport, del lavoro.

Biopsia renale e scelta dell'approccio terapeutico

Le glomerulonefriti possono manifestarsi con segni e sintomatologia simili (anomalie urinarie, sindrome nefrosica, sindrome nefritica, insufficienza renale rapidamente progressiva, insufficienza renale cronica) ma essere caratterizzate da quadri istologici ed evoluzione differenti. Per queste ragioni la biopsia renale svolge un indispensabile ruolo diagnostico, prognostico e terapeutico. Sebbene associata a possibili rischi di minime complicanze emorragiche, l'agobiopsia renale percutanea è una procedura condotta in modalità ecoguidata, con una tecnica ormai standardizzata, affidabile e sicura, che viene eseguita presso le Unità operative di Nefrologia con expertise.

Con la **biopsia renale** è possibile identificare con certezza il tipo di glomerulonefrite a cui corrispondono meccanismi patogenetici che rappresentano i target delle terapie innovative; di caratterizzare le lesioni istologiche, se acute o croniche, e quindi con carattere di potenziale reversibilità se appropriatamente trattate.

In assenza di una corretta tipizzazione istologica non è possibile trattare in maniera appropriata e mirata il paziente affetto da glomerulonefrite. Al di là degli steroidi e di alcuni classici immunosoppressori che trovano ancora uno spazio nella gestione clinica del paziente affetto da glomerulonefrite, la at-



tuale rivoluzione terapeutica è rappresentata dai numerosi nuovi farmaci che agiscono su target ben precisi del meccanismo patogenetico di queste patologie (iptacopan, pegcetacoplan, atacicpet, sibeprenlimab, avacopan, budesonide, eculizumab, ravulizumab, voclosporin, belimumab, ecc). Il maggior numero di nuovi farmaci, presto disponibili in Italia, è stato sviluppato e testato con studi clinici molto incoraggianti nei confronti della glomerulonefrite da IgA (*figura 2*) la forma più frequente di patologia glomerulare ad esordio giovanile, ad andamento generalmente cronico e progressivo verso la fase avanzata con necessità di dialisi in una fascia di età ancora significativamente precoce, inferiore rispetto ai soggetti affetti da altre

glomerulonefriti (età media 52 anni vs 58 anni) o ai soggetti affetti da nefropatia diabetica o nefroangiosclerosi (74 anni)²⁻³.

Inoltre, le novità di trattamento riguardano non solo i farmaci cosiddetti eziopatogenetici. Diversi studi clinici hanno infatti dimostrato anche nelle glomerulonefriti che la terapia di supporto rappresentata tradizionalmente dai Raasi è stata potenziata dagli Sglt2i e dalle molecole anti endotelina A (sparsentan, atrasentan).

In una fase così entusiasmante dal punto di vista dell'innovazione terapeutica, è arrivato il momento di fare alleanza e accelerare sui percorsi di prevenzione e di diagnosi precoce e di combattere l'inerzia terapeutica, nemica del progresso della salute.

BIBLIOGRAFIA

1. ERA Annual report 2023. <https://www.era-online.org/research-education/era-registry/annual-reports/>
2. Abd ElHafeez S, Kramer A, Arici M, et al. Incidence and outcomes of kidney replacement therapy for end stage kidney disease due to primary glomerular disease in Europe. Findings from the EraRegistry. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39: 1449-60.
3. Wong K, Ptcher D, Braddon F et al. RaDaR consortium. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis in UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet* 2024; 403: 1279-89.