

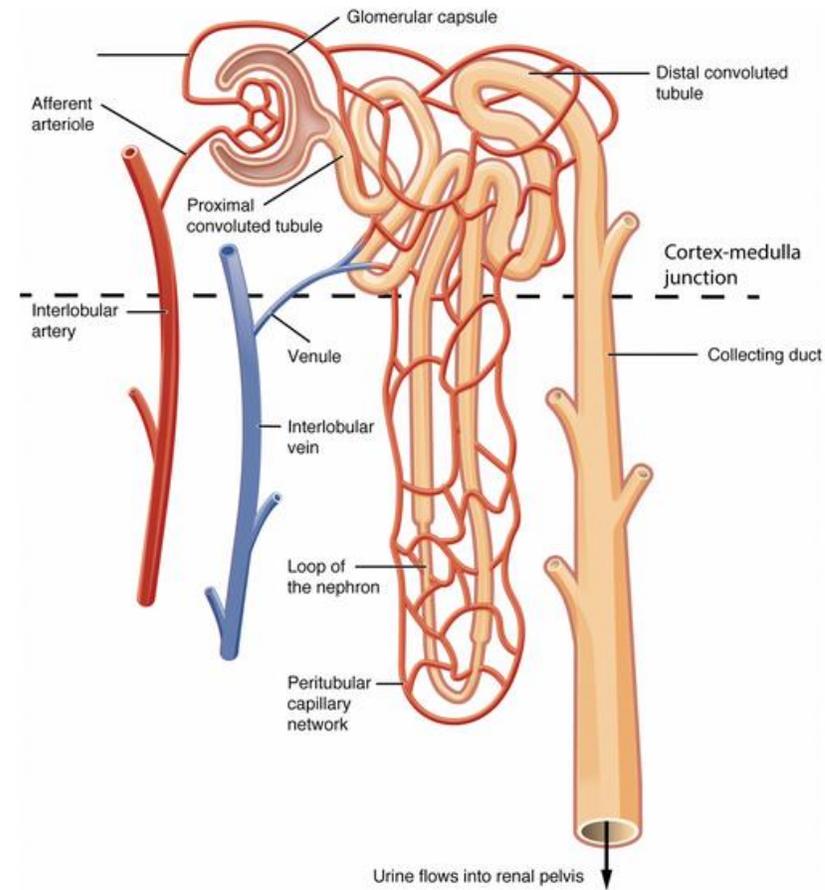
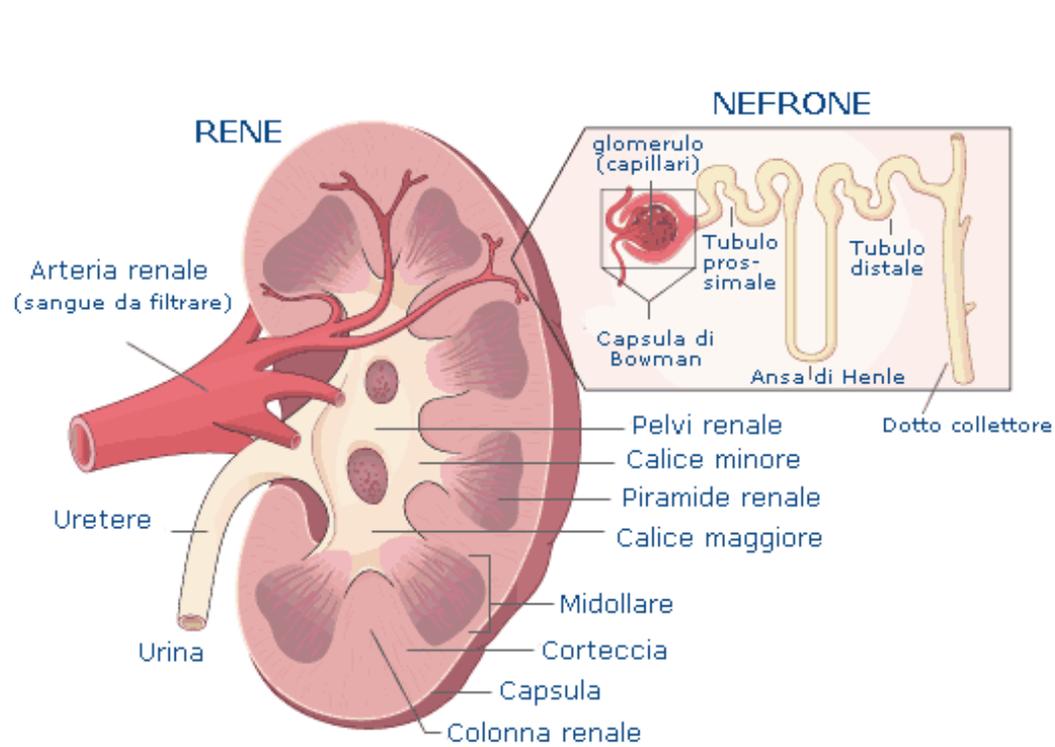


6. PATOLOGIA RENALE

I reni eliminano i prodotti di scarto del metabolismo, regolano l'omeostasi idrico-elettrolitica, il pH plasmatico, e svolgono anche funzioni endocrine. Le malattie renali sono associate al danno delle quattro maggiori componenti strutturali del rene: glomeruli, tubuli, interstizio, e vasi sanguigni.



Argomenti trattati. Valutazione della funzione renale. Classificazione delle malattie renali. Le glomerulopatie: la risposta del glomerulo al danno; eziopatogenesi delle malattie glomerulari e principali quadri clinici. Sindrome nefrosica e sindrome nefritica. Malattie tubulari e interstiziali. Malattie vascolari. La malattia renale cronica. Patologia infettiva dell'apparato urinario.

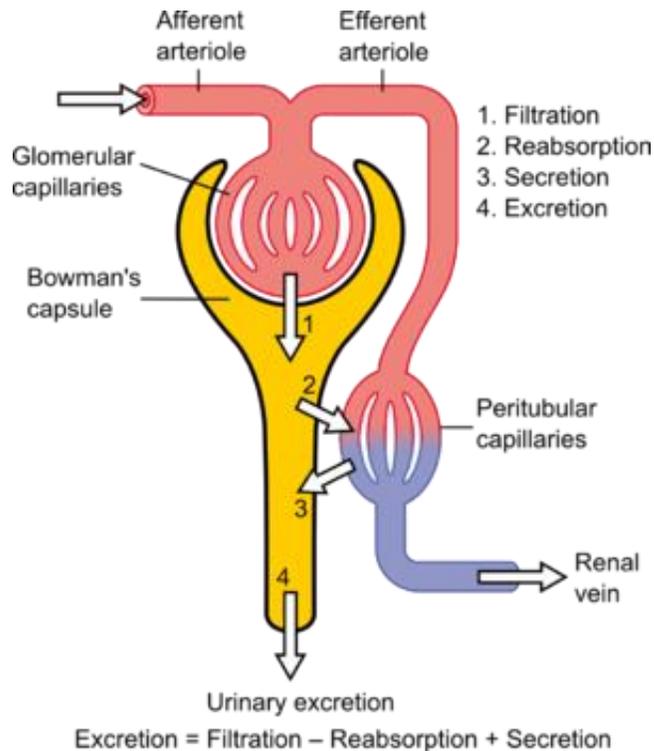


FUNZIONI RENALI

- **Filtrazione** del sangue ed eliminazione di prodotti azotati di scarto (urea) mediante produzione di un ultrafiltrato privo di proteine e di cellule.
- **Escrezione** regolata di H_2O , Na, K (omeostasi idro-elettrolitica) e regolazione dell'equilibrio acido-base.
- **Produzione** di ormoni (1,25 di-idrossi vitamina D, EPO) e di renina.

Flusso ematico renale e filtrazione

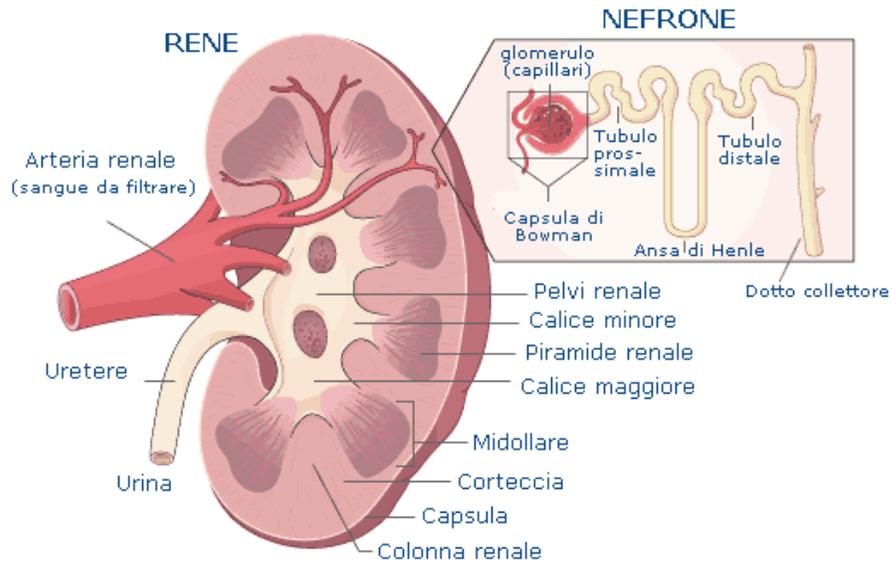
- Il flusso renale: $\approx 1 \text{ L/min}$, è distribuito dalle arteriole afferenti alla rete capillare glomerulare. Il sangue lascia i glomeruli con le arteriole efferenti, che alimentano i capillari peritubulari nella corticale e i *vasa recta* nella midollare. Si noti che l'a. efferente è interposta fra due letti capillari in serie, e contribuisce alla regolazione della pressione idrostatica in entrambi.
- Il gradiente di pressione idrostatica attraverso la parete capillare favorisce la filtrazione glomerulare, mentre la pressione oncotica intracapillare (le proteine non filtrate) si oppone alla filtrazione. Man mano che la pressione oncotica intracapillare aumenta andando verso l'art. efferente, la pressione di filtrazione arriva a zero.



La filtrazione renale e la sua valutazione

- **azotemia:** concentrazione ematica dell'azoto ureico (prodotto di scarto del catabolismo proteico prevalentemente epatocitario).
- **GFR:** velocità di filtrazione glomerulare (=quantità di sangue filtrata/min). Una condizione di iperazotemia usualmente riflette una riduzione della GFR. La GFR viene stimata in base alla concentrazione ematica di creatinina, un metabolita prodotto dai muscoli in quantità proporzionale alla loro massa, ed escreto dai reni a velocità costante.

Classificazione delle malattie renali su base anatomica ed eziopatologica

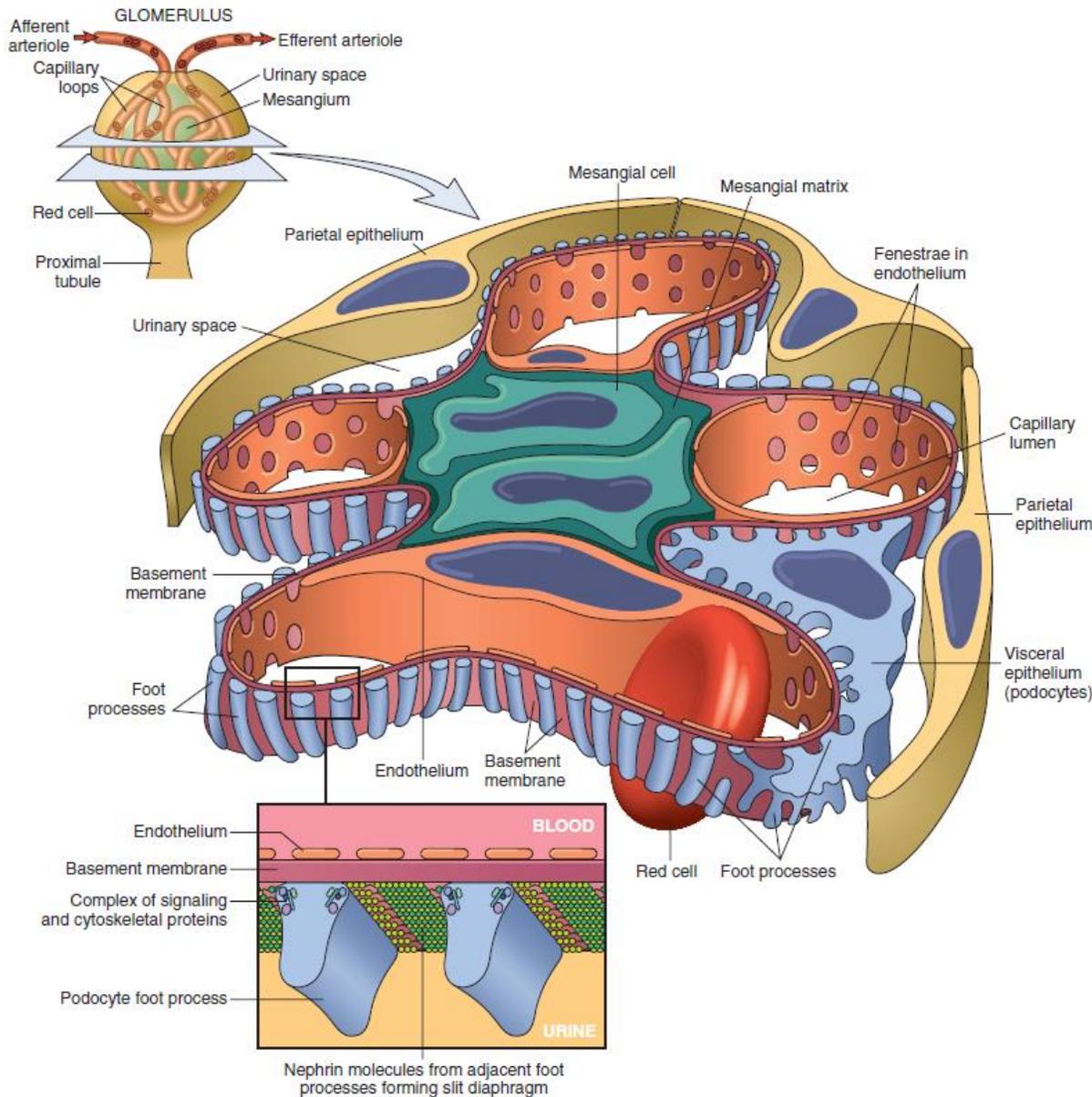


componente glomerulare → **glomerulopatie**: varie malattie, prevalentemente infiammatorie (glomerulonefriti), nella maggior parte dei casi associate a danno immuno-mediato.

componente tubulare e interstiziale → **malattie tubulo-interstiziali**. Due principali condizioni: danno tubulare acuto (ischemico/tossico), e nefrite tubulo-interstiziale (su base infettiva o immuno-mediata).

componente vascolare → **nefroangiosclerosi** (nel quadro dell'ipertensione arteriosa).

tutte le componenti → **malattie miste**. Quadro evolutivo delle patologie renali: le glomerulopatie evolvono compromettendo il sistema vascolare peritubulare, e quindi i tubuli; le tubulopatie determinano un aumento pressorio nello spazio urinario ed evolvono verso la sclerosi glomerulare.



Rete capillare e sistema di filtrazione

- **Cellule endoteliali fenestrate** (fenestrae, $\varnothing 70-100$ nm)
- **Membrana basale glomerulare** (MBG: collagene tipo IV, laminina, proteoglicani polianionici, varie glicoproteine). Formata da uno strato centrale più spesso (lamina densa) e due strati superficiali più sottili (lamina rara interna e lamina rara esterna).
- **Podociti**. Sintetizzano componenti della MBG, e hanno processi citoplasmatici (pedicelli) aderenti alla lamina rara esterna.
- **Diaframmi di filtrazione**. Principalmente costituiti da nefrina (glicoproteina transmembrana) e da proteine associate (podocina), hanno un ruolo fondamentale nella regolazione della permeabilità del sistema di filtrazione.

Caratteristiche funzionali del sistema di filtrazione

- *Permeabile ad H_2O e piccoli soluti, impermeabile a molecole di grandezza ≥ 70 kDa (albumina).*
- *La formazione del filtrato glomerulare dipende da un gradiente di pressione (pressione di filtrazione) che spinge il plasma a passare dall'interno dei capillari allo spazio urinario (alta pressione e shear stress).*
- *La pressione di filtrazione è uguale alla pressione idrostatica intracapillare meno la pressione idrostatica nello spazio urinario e la pressione oncica delle proteine plasmatiche.*

Cellule mesangiali. Cellule di derivazione mesenchimale, contrattili, con capacità di produrre ECM e vari mediatori in risposta a citochine; capaci di proliferare.

Epitelio parietale. Delimita lo spazio urinario, formando la capsula di Bowman, si continua con l'epitelio del tubulo prossimale.

GLOMERULOPATIE

- **Glomerulopatie primitive:** il processo patologico interessa i glomeruli renali in modo esclusivo o predominante; in molti casi, il processo è accompagnato da una rilevante risposta infiammatoria (da cui la comune denominazione di glomerulonefriti).
- **Glomerulopatie secondarie:** l'interessamento glomerulare è secondario a patologie vascolari (ad es. ipertensione), metaboliche (ad es. diabete), e malattie autoimmunitarie sistemiche (ad es. Lupus)

principali modificazioni patologiche delle strutture glomerulari (glomerulopatie primitive e secondarie)

Ipercellularità

Caratteristica prevalente nei processi infiammatori: l'aumento del numero di cellule può derivare da

- (a) proliferazione di cellule endoteliali e/o mesangiali
- (b) infiltrazione di leucociti (PMN, MØ).

Quando sono presenti sia (a) che (b):
proliferazione endocapillare.

- (c) formazione di semilune: proliferazione di cellule epiteliali parietali, e infiltrazione leucocitaria.

Ispessimento della membrana basale

(microscopia elettronica).

- (a) deposizione di materiale (soprattutto complessi immuni, ma anche altro materiale proteico) a livello della GBM: sul versante endoteliale, su quello epiteliale, o all'interno.
- (b) aumentata sintesi dei componenti della GBM.
- (c) formazione di un'ulteriore stratificazione, spesso subendoteliale.

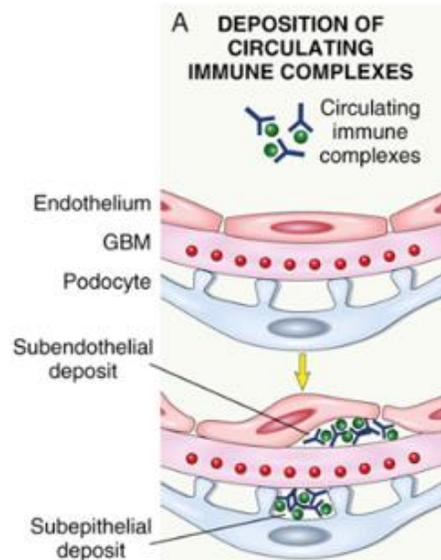
Ialinosi e sclerosi

La ialinosi è l'accumulo intraglomerulare di materiale omogeneo, rappresentato da proteine plasmatiche (generalmente è il risultato finale di varie forme di danno glomerulare). La sclerosi è la deposizione di fibre collagene all'interno del glomerulo, con possibile obliterazione del lume dei capillari.

Meccanismi di danno glomerulare, immuno(anticorpo)-mediato.

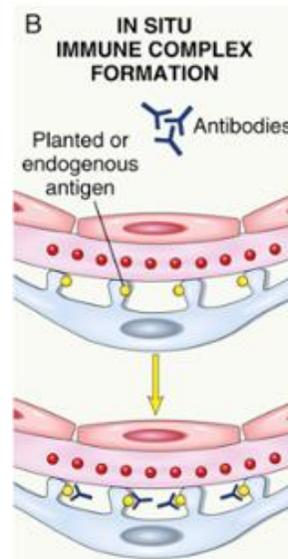
(A) Deposizione di immunocomplessi (IC) circolanti.

IC circolanti (ipersensibilità di tipo III), formatisi nel corso di disordini autoimmuni sistemici (ad es. Lupus), o successivamente a infezioni microbiche, possono depositarsi a livello sub-endoteliale, sub-epiteliale, o anche mesangiale (non mostrato).



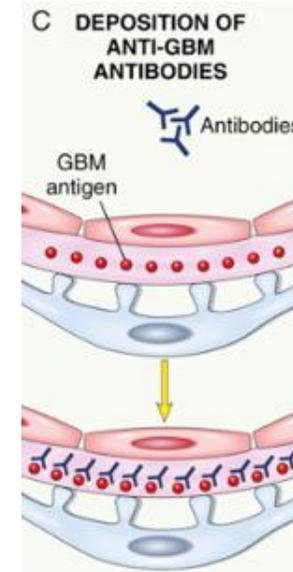
(B) formazione di IC in situ.

Ab circolanti riconoscono antigeni esogeni impiantati nelle strutture di filtrazione (podociti, come in figura, o GBM), o autoantigeni, e formano IC in situ.



(C) deposizione di Ab anti-GBM.

Autoanticorpi diretti contro componenti proteici della GBM (ipersensibilità di tipo II, antigeni su strutture fisse).



- Aumento di permeabilità della barriera di filtrazione → proteinuria
- Attivazione del Complemento, reclutamento leucocitario → danno infiammatorio

NB: In alcuni casi, ben documentati però solo in modelli sperimentali, anche cellule T e MØ sembrano coinvolti nella determinazione e nella progressione del danno glomerulare.

meccanismi e mediatori del danno glomerulare (danno infiammatorio)

CELLULE

- **PMN e MØ**, il più delle volte reclutati/attivati a seguito dell'attivazione del complemento (C5a), e attivati dall'ingaggio di recettori FcR: rilasciano proteasi e ROS (determinando danno cellulare), ed eicosanoidi (con azione pro-infiammatoria ed effetti emodinamici sulla GFR).
- **piastrine**: reclutate dall'attivazione/danno endoteliale, rilasciano eicosanoidi, fattori di crescita e altri mediatori che possono contribuire alla proliferazione cellulare.

MEDIATORI SOLUBILI

- **Sistema del complemento**
- **Eicosanoidi, NO, angiotensina ed endotelina**: coinvolti nelle modificazioni emodinamiche (e quindi nella GFR).
- **Citochine proinfiammatorie (IL1 e TNF), chemochine, fattori di crescita.**
- **Fibrina**: testimonia l'attivazione del sistema dell'emostasi.

Il danno a carico dei podociti

I podociti (che hanno capacità riparative e replicative limitate) sono spesso danneggiati nelle glomerulopatie, e la compromissione dei diaframmi di filtrazione è responsabile della proteinuria.

Prognosi e progressione delle glomerulopatie



(i) La severità del danno, (ii) la natura e la persistenza dell'antigene, e (iii) la risposta immunitaria dell'ospite influenzano l'andamento e la prognosi di una glomerulopatia, e l'eventuale progressione del processo morboso verso un quadro patologico caratterizzato da glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale (→ malattia renale cronica).



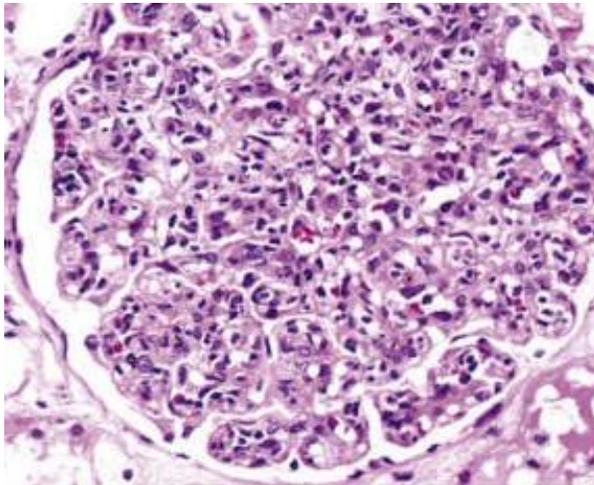
Le glomerulopatie, spesso asintomatiche nelle fasi iniziali, hanno come segni clinici distintivi la **proteinuria** (detta *massiva* o *nefrosica* se >3.5 g/24h) e l'**ematuria**.

Le glomerulopatie si presentano in quattro principali sindromi

denominazione	caratteristiche cliniche	processo patologico
Sindrome nefritica	Quadro generalmente acuto, con ematuria, oliguria, iperazotemia, proteinuria non nefrosica, edema e ipertensione.	Infiammazione glomerulare con danno endoteliale e infiltrazione leucocitaria
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Sindrome nefritica con rapido declino (giorni-settimane) della funzione renale.	Infiammazione glomerulare con proliferazione cellulare extracapillare (formazione di semilune).
Sindrome nefrosica	Proteinuria massiva (>3.5 g/24h), ipoalbuminemia, edema severo, iperlipidemia, lipiduria.	Danno glomerulare primitivo o secondario con alterazione delle strutture di filtrazione (MB, podociti).
Anomalia urinaria isolata	Ematuria asintomatica e/o proteinuria non nefrosica.	Alterazioni funzionali iniziali in varie glomerulopatie

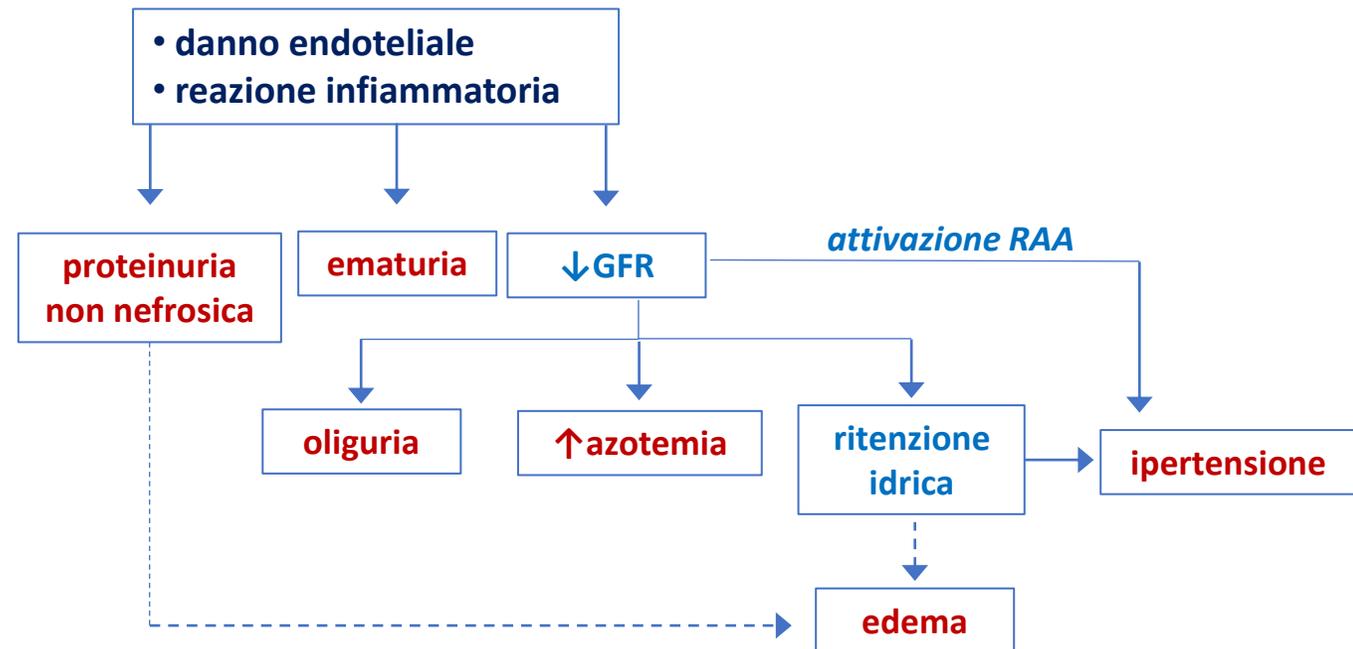
sindrome nefritica: sindrome generalmente ad esordio acuto caratterizzata da ematuria, con l'aggiunta di almeno una delle seguenti caratteristiche: oliguria, iperazotemia, ipertensione, proteinuria non nefrosica, con/senza edema.

caratteristiche patologiche



Danno endoteliale, e ipercellularità a cui concorrono sia la proliferazione cellulare sia l'infiltrazione leucocitaria.

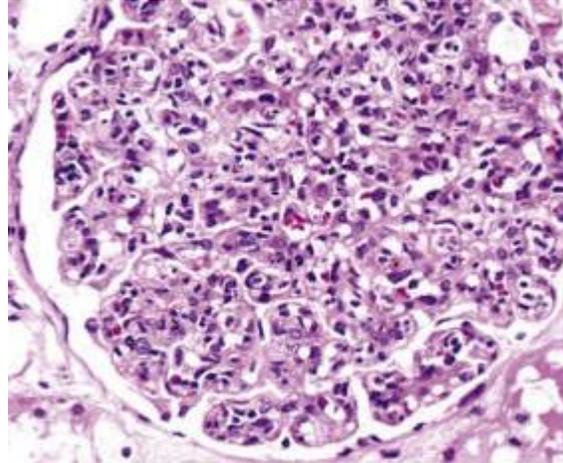
Caratteristiche patologiche, modificazioni fisiopatologiche e manifestazioni cliniche



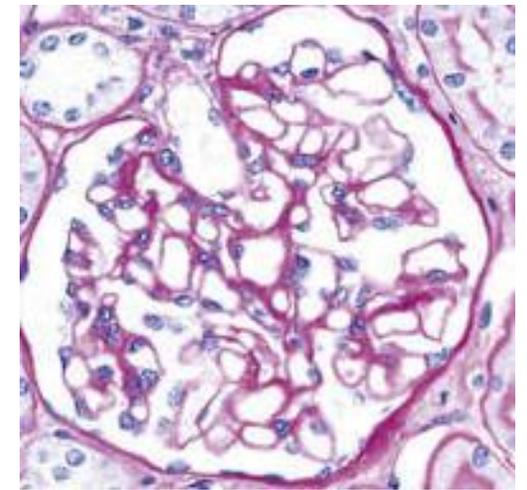
GFR, velocità di filtrazione glomerulare; RAA, renina-angiotensina-aldosterone

Principali malattie con sindrome nefritica

- **Glomerulonefrite acuta post-infettiva (o associata a infezione) (proliferativa).** Varie condizioni in cui la risposta immune diretta contro Ag microbici produce la formazione di immunocomplessi a livello glomerulare, con proliferazione cellulare glomerulare e infiltrazione leucocitaria.
 - **glomerulonefrite acuta post-streptococcica** (streptococchi β -emolitici, gruppo A, tipi 12, 4, 1). Gli antigeni (esotossina B) si impiantano a livello sub-endoteliale e si determina la formazione di immunocomplessi in situ. È possibile la dissociazione dei componenti, e la riformazione di immunocomplessi a livello sub-epiteliale. Anche immunocomplessi circolanti possono contribuire al danno.
 - **glomerulonefriti associate (occasionalmente) ad altre infezioni, batteriche (TBC, lue), virali (HCV, HBV, HIV, EBV, SARS-CoV-2), e parassitarie (malaria).**

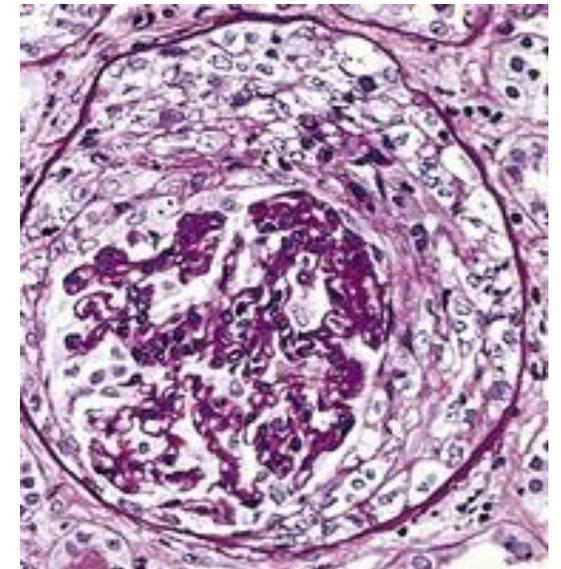


Glomerulonefrite acuta



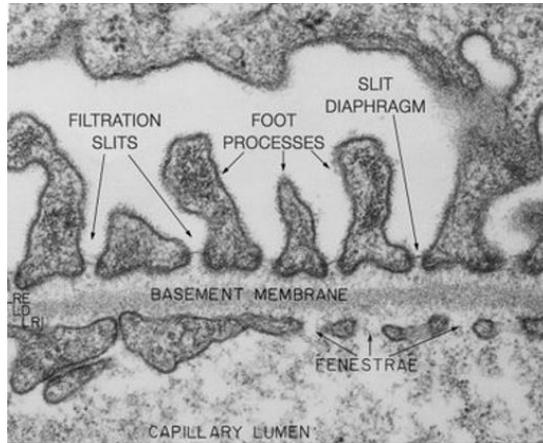
Glomerulo normale

- **Glomerulonefrite rapidamente progressiva.** Rapida (giorni) e severa compromissione della funzione renale con oliguria e iperazotemia, in generale caratterizzata da ipercellularità (MØ, e formazione di semilune per proliferazione dell'epitelio parietale).
 - **tipo 1, da anticorpi anti-MBG.** Auto-anticorpi diretti contro una porzione del collagene IV (in alcuni pazienti, gli Ab cross-reagiscono con la MB alveolare: sindrome di Goodpasture).
 - **tipo 2, da immunocomplessi.** Complicazione possibile di qualsiasi glomerulopatia da immunocomplessi.
 - **tipo 3 (pauci-immune).** Assenza di Ab anti-MBG o di immunocomplessi, ma in molti casi presenza di altri tipi di anticorpi circolanti.

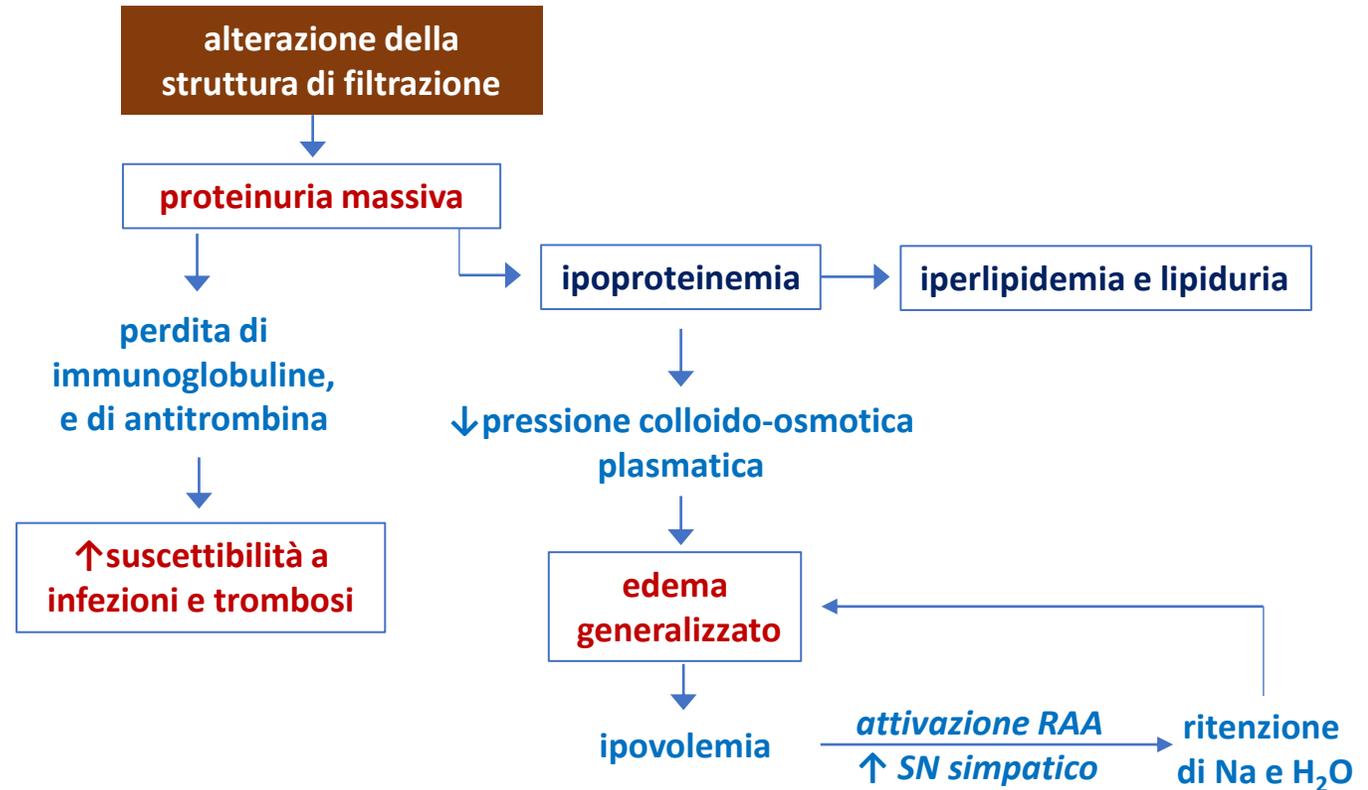


sindrome nefrosica: condizione caratterizzata da proteinuria massiva (≥ 3.5 g/24 h), ipoalbuminemia, (< 3 g/dL), edema generalizzato, iperlipidemia e lipiduria (1).

Caratteristiche patologiche, modificazioni fisiopatologiche e manifestazioni cliniche



Struttura di filtrazione (dal basso verso l'alto): lume capillare, endotelio fenestrato, MBG, pedicelli, e diaframmi di filtrazione.



(1) **Iperlipidemia e lipiduria:** i meccanismi alla base dell'iperlipidemia sono poco noti, si ipotizza un aumento compensatorio della sintesi epatocitaria di lipoproteine.

Le alterazioni della struttura di filtrazione responsabili della sindrome nefrosica variano in relazione all'età e alla distribuzione geografica

Nell'infanzia/adolescenza, la sindrome nefrosica è quasi sempre associata ad una glomerulopatia primitiva (nel 70% dei casi, alla malattia a lesioni minime).

Malattia a lesioni minime: Glomeruli apparentemente normali, ma con «cancellatura» dei pedicelli presumibilmente causata da sostanze ignote presenti in circolo. Non si riscontrano immunocomplessi, ma il danno è ritenuto immuno-mediato. Condizione acuta, comune nella prima infanzia in associazione a infezioni respiratorie e a vaccinazione, a prognosi generalmente favorevole.

Nefropatia membranosa: La MBG è ispessita a causa dell'accumulo di immunoglobuline lungo il versante subepiteliale. Nell' 80% dei casi, auto-anticorpi diretti contro antigeni podocitari, e formazione di IC in situ. Il decorso è cronico, con prognosi variabile.

Glomerulosclerosi focale segmentaria: Danno dei podociti, di natura sconosciuta, con accumulo (limitato) di proteine di provenienza plasmatica. Nel tempo, alcuni glomeruli mostrano sclerosi parziale.
-forma primitiva (più comune nell'adulto)
-forma secondaria ad abuso di eroina, infezione da HIV
Il quadro clinico è generalmente severo, con ematuria e ipertensione; il 50% dei pazienti sviluppa insufficienza renale in 10 anni.

Nell'adulto, la sindrome nefrosica risulta da una glomerulopatia secondaria a malattie sistemiche.

- **Diabete (nefropatia diabetica)**
- **Amiloidosi**
- **Lupus (nefrite lupica).** Presente nel 50% dei pazienti affetti da Lupus, possono essere presenti depositi di IC subendoteliali, intramembranosi, subepiteliali o mesangiali a cui corrispondono ulteriori sotto-classificazioni. L'interessamento renale può quindi manifestarsi in vari modi: ematuria (anomalie urinarie isolate); sindrome nefritica; in alcuni casi più severi, glomerulonefrite rapidamente progressiva.



Altre glomerulopatie

Nefropatia da IgA

Forma piuttosto comune di glomerulonefrite (più frequente nei paesi asiatici), caratterizzata clinicamente da ematuria ricorrente e proteinuria moderata (sindrome nefritica).

Patogenesi. Associata a uno o più difetti della risposta immunitaria mucosale. Si ritiene che la concentrazione plasmatica di IgA anomale (difetti di glicosilazione) possa aumentare dopo esposizione ad agenti ambientali (infettivi e non), così portando alla formazione di immunocomplessi circolanti (autoanticorpi diretti contro le IgA anomale) che si depositano a livello del mesangio.

Glomerulonefrite membrano-proliferativa

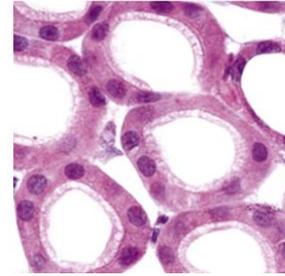
La deposizione di IC circolanti, o la formazione di IC in situ su Ag impiantati (ignoti) determinano infiltrazione leucocitaria e proliferazione mesangiale ed endoteliale.

Si presenta come sindrome nefrosica nel 50% dei casi, e nei casi restanti come proteinuria moderata, o come sindrome nefritica. L'evoluzione è variabile, spesso severa.

Malattie del tubulo e dell'interstizio



Nella maggior parte dei casi, un danno delle cellule tubulari coinvolge anche l'interstizio: malattie tubulo-interstiziali.



Classificazione eziopatogenetica, e corrispondenti quadri clinici

1. danno tubulare acuto tossico/ischemico



**danno renale acuto
(insufficienza renale acuta)**

2. malattie infiammatorie tubulo-interstiziali



nefrite tubulo-interstiziale

Danno tubulare acuto tossico/ischemico (in precedenza, necrosi tubulare acuta). Causa più comune di danno renale acuto/insufficienza renale acuta, spesso associato alla presenza di cellule tubulari morte, presenti in forma di «cilindri» nell'urina.

danno tubulare acuto ischemico

Il più delle volte, è conseguente a una ischemia transitoria di entrambi i reni nel quadro di:

- Ipotensione e shock (traumi severi, emorragie di grande entità, sepsi)
- Riduzione del flusso intrarenale (ipertensione cd maligna, vasculiti)

Vulnerabilità al danno ischemico



La funzione di riassorbimento tramite trasporto attivo implica un alto tasso metabolico e consumo di O₂.

danno tubulare acuto tossico

L'epitelio tubulare può essere esposto a vari agenti tossici

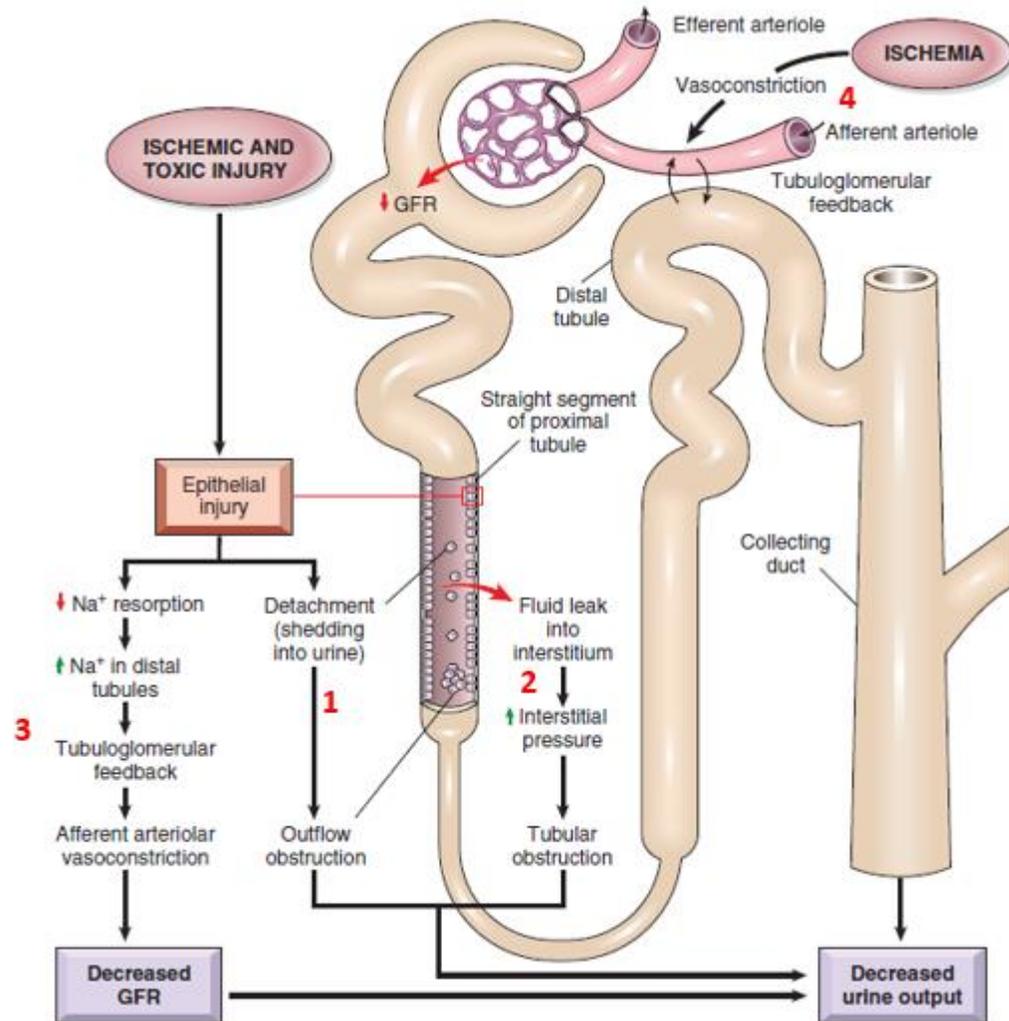
- esogeni (ad es. metalli pesanti, solventi organici, farmaci, mezzi di contrasto radiologico)
- endogeni (ad es. mioglobina, emoglobina, bile/bilirubina)

Vulnerabilità al danno tossico



- Esposizione ad agenti tossici a maggiore concentrazione intratubulare (riassorbimento dell'acqua)
- Alta concentrazione intracellulare di molecole riassorbite
- Ampia superficie finalizzata al riassorbimento, con sistemi di trasporto attivo ATP-dipendenti

Effetti del danno tossico o ischemico o sulle cellule tubulari, e patogenesi del danno renale acuto (insuff. renale acuta)



Nel danno renale acuto, l'oliguria e la riduzione della GFR hanno più origini

- 1.** Il danno/necrosi da agenti tossici o da ischemia determina il distacco delle cellule tubulari dalla membrana basale → **ostruzione del lume tubulare**.
- 2.** All'oliguria e alla riduzione della GFR contribuiscono l'**infiammazione tubulo-interstiziale** associata al danno e la **retrodiffusione tubulare**.
- 3.** Il danno delle cellule tubulari ne determina la perdita della polarità → redistribuzione delle proteine di membrana, in particolare Na/K ATPasi, → riduzione del riassorbimento di Na → aumento concentrazione Na nei tubuli distali → **attivazione del feedback tubulo-glomerulare** → vasocostrizione a. afferente → riduzione GFR.
- 4. Vasocostrizione intrarenale** (ischemia)
 - feedback tubulo-glomerulare**
 - attivazione RAA**. Nel caso di ridotta perfusione renale, il sistema RAA viene attivato dalla ↓Na al tubulo distale → vasocostrizione dell'efferente (finalizzata all'aumento della GFR) → ↓perfusione della rete capillare peritubulare → ↑ danno ischemico.
 - attivazione delle EC peritubulari** e sbilanciamento verso la vasocostrizione (endotelina vs NO e PGI₂).



qualche precisazione terminologica sulla **sindrome del danno renale acuto**
(tradizionalmente, insufficienza renale acuta)

Ischemia renale bilaterale (causa più comune), a sua volta secondaria a ipovolemia, ipotensione, insufficienza cardiaca (tradizionalmente, **insufficienza renale acuta pre-renale**).

Meno frequentemente, **patologie renali glomerulari** (ad es. GN rapidamente progressiva), **vascolari** (trombosi), **tubulo-interstiziali** (danno tubulare acuto ischemico/tossico; nefrite tubulo-interstiziale) (denominazione tradizionale: **insufficienza renale acuta renale**). (*)

**Si noti che in assenza di un adeguato trattamento, una insufficienza renale acuta pre-renale evolve nella condizione di insufficienza renale acuta renale.*

Patologie ostruttive delle vie urinarie (denominazione tradizionale: **insufficienza renale acuta post-renale**).

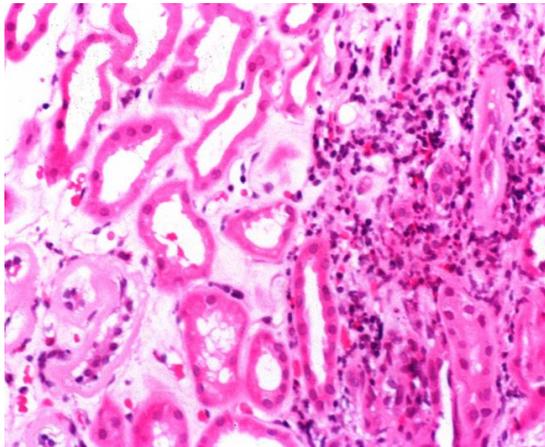
Sindrome del danno renale acuto
rapido (ore-giorni) declino della funzione di filtrazione, con iperazotemia e oliguria (<400 mL/24h).

Malattie infiammatorie tubulo-interstiziali: nefrite tubulo-interstiziale acuta e cronica

Nefrite tubulo-interstiziale acuta

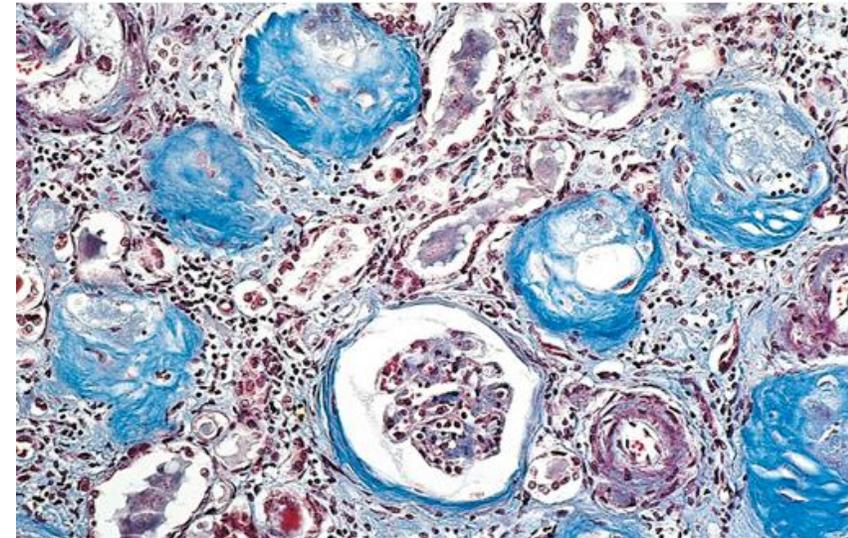
- **da cause infettive** (generalmente enterobatteri), spesso con coinvolgimento della pelvi renale (pielonefrite, vedi infezioni delle vie urinarie).
- **da farmaci**: antibiotici, FANS, inibitori della pompa protonica, e altri farmaci possono causare un danno tubulo-interstiziale con meccanismo immuno-mediato (ipersensibilità di tipo I e IV). I farmaci implicati, secreti dalle cellule tubulari, possono legarsi a proteine cellulari modificandole e innescando una risposta immunitaria.

Quadro clinico. Nei casi meno severi, sintomatologia iniziale scarsa, o poliuria (difetto del riassorbimento tubulare di H₂O e Na). Nei casi più severi, danno renale acuto, con rapido declino della funzione di filtrazione, iperazotemia e oliguria (<400 mL/24h), in assenza di segni nefritici o nefrosici.



Nefrite tubulo-interstiziale cronica

- Quadro fibrotico, progressione di patologie tubulo-interstiziali acute. L'interessamento glomerulare (glomerulosclerosi) è molto più frequente rispetto alla nefrite interstiziale acuta; possibile evoluzione in malattia renale cronica.



Malattia renale cronica: i glomeruli sono rimpiazzati da collagene (blu), diffusa fibrosi interstiziale.

Malattie vascolari del rene

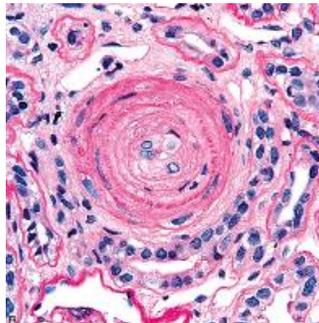
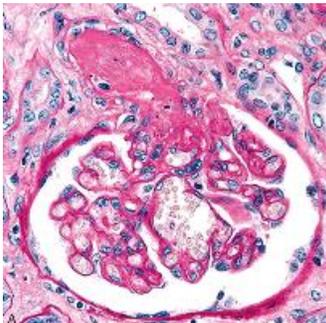
Nefroangiosclerosi (e necrosi fibrinoide)

Sclerosi delle piccole arterie e delle arteriole renali associata all'ipertensione, con ispessimento della media e restringimento del lume. Nei vasi più piccoli, **arteriolosclerosi ialina** (deposito intraparietale di proteine plasmatiche fuoriuscite dal circolo).

- **Patogenesi:** Le alterazioni sono causate dalla condizione di disfunzione/danno endoteliale associata all'ipertensione, e all'attivazione piastrinica.
- **Conseguenze:** variabile riduzione della GFR, e proteinuria moderata.

necrosi fibrinoide: variante più severa della nefroangiosclerosi, si verifica nei casi di ipertensione cd «maligna» (>200/120 mm Hg). All'ispessimento della parete vascolare contribuisce la proliferazione di cellule della media **arteriolosclerosi iperplastica**, e si può determinare l'obliterazione dei vasi.

- **Conseguenze:** possibile danno renale acuto.



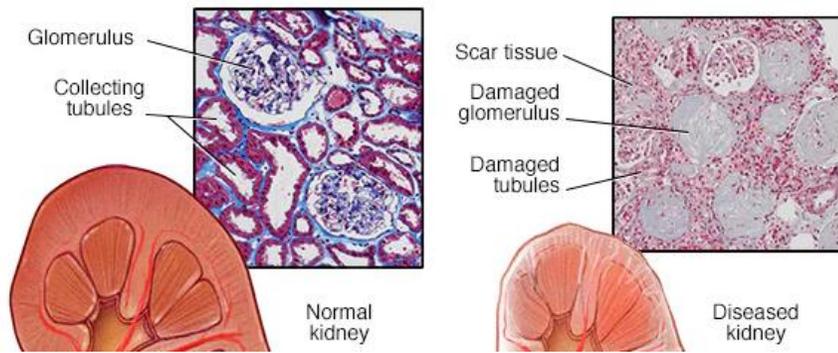
Necrosi fibrinoide dell'arteriola afferente glomerulare (a sn), e arteriolosclerosi iperplastica (a dx).

Microangiopatie trombotiche

Gruppo di condizioni primitive e secondarie (fra queste ultime, l'ipertensione maligna), caratterizzate dalla formazione di trombi a livello dei piccoli vasi, anemia emolitica (detta microangiopatica), e danno renale (non sempre).

- **Sindrome emolitico-uremica da tossina shiga (HUS)**
- **Sindrome emolitico-uremica atipica**
- **Porpora trombotica trombocitopenica**
- **Microangiopatia trombotica da farmaci**

Il meccanismo generale delle microangiopatie trombotiche è incentrato sul danno endoteliale e sull'attivazione piastrinica, con conseguente trombosi. Le conseguenze cliniche dipendono dalla severità delle alterazioni vascolari.



Malattia renale cronica

Caratteristiche generali

Possibile esito di qualsiasi malattia renale, responsabile di una progressiva perdita di nefroni associata a fibrosi e quadro ingravescente di difetto della funzione renale fino alla necessità di dialisi/trapianto.

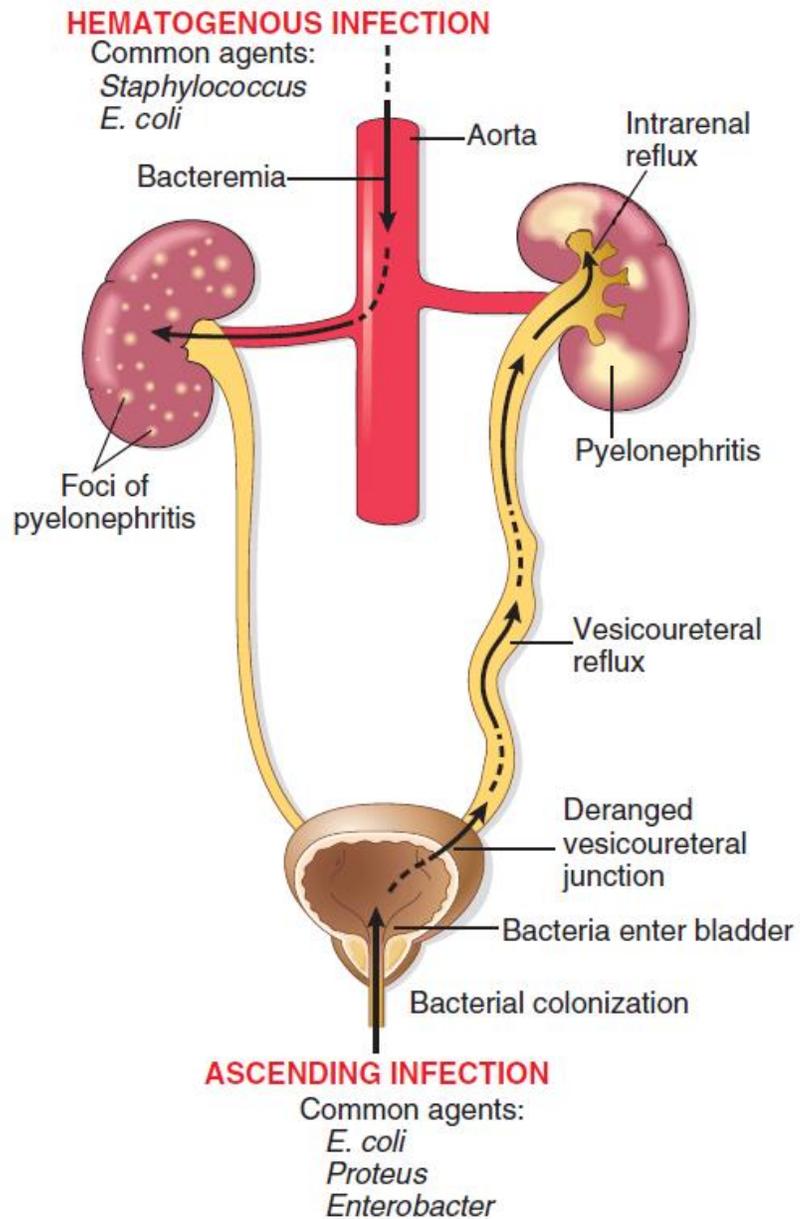
Patologia molto comune, le cause più frequenti sono:

- **Diabete mellito:** può determinare un danno diretto ai piccoli vasi (nefropatia diabetica) e promuovere alterazioni aterosclerotiche.
- **Iperensione:** determina il quadro della nefroangiosclerosi.
- Pielonefrite
- **Altre** (rene policistico, glomerulopatie, ostruzione delle vie escretrici)

Modificazioni fisiopatologiche. La MRC è classificata in stadi (1-5), sulla base del riscontro laboratoristico di danno renale (ad es. proteinuria, ematuria), della progressiva riduzione della GFR, e delle conseguenze associate fino ad arrivare al quadro terminale della necessità di dialisi/trapianto.

Manifestazioni cliniche

- **Bilancio idro-elettrolitico:** negli stadi iniziali (1-3), un iperfunzionamento dei nefroni residui determina poliuria e nicturia; negli stadi successivi, si manifesta ritenzione idrica. Nelle fasi più avanzate, la ridotta escrezione di Na contribuisce all'ipertensione. L'incapacità di eliminare potassio può determinare iperpotassiemia, con effetti aritmogeni.
- **Equilibrio acido-base:** la compromissione della capacità di eliminare acidi e di riassorbire bicarbonato può determinare acidosi metabolica.
- **Metabolismo calcio-fosforo:** ipocalcemia (da insufficiente attivazione della vit. D e compromissione dell'assorbimento intestinale di Ca e della deposizione ossea) e iperfosfatemia (la riduzione della GFR determina una ridotta escrezione di fosfato). L'ipocalcemia e l'iperfosfatemia determinano un iperparatiroidismo secondario. Nelle fasi finali, le alterazioni di Ca e P determinano alterazioni ossee.
- **Anemia:** legata alla riduzione della produzione di EPO.
- **Alterazioni neurologiche, e alterazioni metaboliche:** legate verosimilmente alle «tossine uremiche» (insieme di sostanze biologicamente attive e capaci di determinare danno, di norma escrete dai reni).



Infezioni delle vie urinarie

In ~ 90% dei casi causate da bacilli gram- della flora intestinale.

- vie urinarie basse: uretrite, cistite, prostatite.
- vie urinarie alte: pielonefrite e ascesso renale.

Vie di infezione

- **via ematogena:** poco comune
- **via ascendente:** più frequente, sequenza di infezione uretrale, vescicale, reflusso vescico-ureterale, e reflusso intrarenale, con pielonefrite e nefrite tubulo-interstiziale.

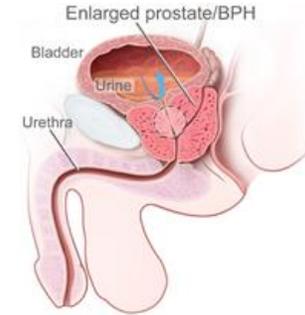
Caratteristiche epidemiologiche

- infezioni nosocomiali
- infezioni associate a calcoli o altre anomalie renali
- infezioni spontanee, extraospedaliere, in assenza di alterazioni delle vie urinarie

Infezioni delle vie urinarie per via ascendente

Fattori fisiologici

- Ingresso in vescica di microrganismi residenti nel vestibolo vaginale e/o in zona perianale.
- Gravidanza (ultimi mesi): compressione meccanica dell'uretere da parte dell'utero.
- Disturbi della minzione associati all'invecchiamento:
 - Cistocele (donne pluripare)
 - Ipertrofia prostatica



Fattori patologici

- Ostacolo al deflusso di qualsiasi natura e ristagno di urina:
 - calcolosi urinaria: ostacolo al deflusso e danno uroteliale.
 - patologie malformative e acquisite (ad es. diabete): alterazioni urodinamiche.
- Esami medici: La valutazione anatomica o funzionale dell'apparato urinario spesso richiede una valutazione endoscopica, con aumento del rischio infettivo.

Cause più frequenti

E. Coli (80%): via ascendente dalla zona perineale all'uretra distale, vescica, ureteri, e rene. Più frequente nella donna per motivi anatomici, in tutte le condizioni di manovre mediche, e di stasi delle vie urinarie; la frequenza aumenta nell'uomo oltre 50 anni per la frequente ipertrofia prostatica.

Stafilococco saprofitico: 10-15%, sesso femminile.

Adenovirus: raro

Principali fattori patogenetici (via ascendente)

Colonizzazione dell'uretra distale: fattori anatomici

Colonizzazione della vescica: fattori anatomici e manovre strumentali.

Cistite: uno svuotamento incompleto associato a ostacolo al deflusso o a disfunzioni della minzione facilita la proliferazione microbica.

Reflusso vescico-ureterale: un'insufficienza della valvola vescico-ureterale –su base congenita o neurogena acquisita- determina un reflusso che può risalire fino al rene; il reflusso è comune nei bambini con infezione del tratto urinario (30% dei casi).

Segni e sintomi

- **disturbi della minzione:** pollachiuria, disuria, tensione sovrapubica.
- **segni sistemici:** generalmente assenti. La presenza di febbre alta, nausea, vomito indica un interessamento parenchimale renale (pielonefrite).

Patologie renali: quadro riassuntivo dei principali quadri clinici

quadro clinico	processo patologico	segni e sintomi
Sindrome nefritica	Inflammatione glomerulare con danno endoteliale e infiltrazione leucocitaria	Quadro generalmente acuto, con ematuria, oliguria, iperazotemia, proteinuria non nefrosica, edema e ipertensione.
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Inflammatione glomerulare con proliferazione cellulare extracapillare (formazione di semilune)	Sindrome nefritica con rapido declino (giorni-settimane) della funzione renale.
Sindrome nefrosica	Danno glomerulare primitivo o secondario con alterazione delle strutture di filtrazione (endotelio, MB, podociti)	Proteinuria massiva (>3.5 g/24h), ipoalbuminemia, edema severo, iperlipidemia, lipiduria.
Anomalia urinaria isolata	Alterazioni funzionali iniziali in varie glomerulopatie	Ematuria asintomatica e/o proteinuria non nefrosica (tipica presentazione della nefropatia da IgA)
Danno renale acuto	Danno acuto del tessuto renale: il più delle volte, danno tubulare acuto; meno frequentemente, danno glomerulare (ad es. GN rapidamente progressiva), vascolare (trombosi), o interstiziale.	Insufficienza renale acuta: rapido (ore-giorni) declino della funzione di filtrazione, con iperazotemia e oliguria (<400 mL/24h).
Malattia renale cronica	Quadro evolutivo fibrotico delle malattie renali	Insufficienza renale cronica: condizione progressiva, spesso a lungo asintomatica; nella fase finale, perdita irreversibile della funzione renale e necessità di dialisi/trapianto.
1) Uretrite, Cistite, Prostatite 2) Pielonefrite, Ascenso renale	Rispettivamente, Infezioni delle basse vie urinarie basse (1) e Infezioni delle alte vie urinarie (2).	Disturbi della minzione (vie urinarie basse); segni sistemici di infezione (vie urinarie alte).

Materiale integrativo

-funzione renale nel mantenimento della concentrazione osmotica

-la filtrazione glomerulare e la sua regolazione

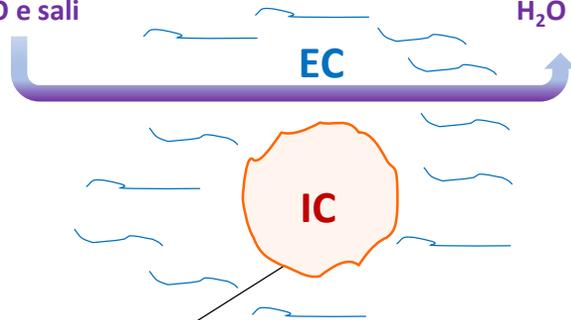
Gli ambienti IC ed EC devono avere, e mantenere, la stessa concentrazione osmotica.

Considerando che la membrana plasmatica è facilmente attraversata dall'H₂O ma non dagli ioni, è necessario controllare le conseguenze legate a variabile assunzione o perdita di H₂O e sali.



Assunzione variabile di H₂O e sali

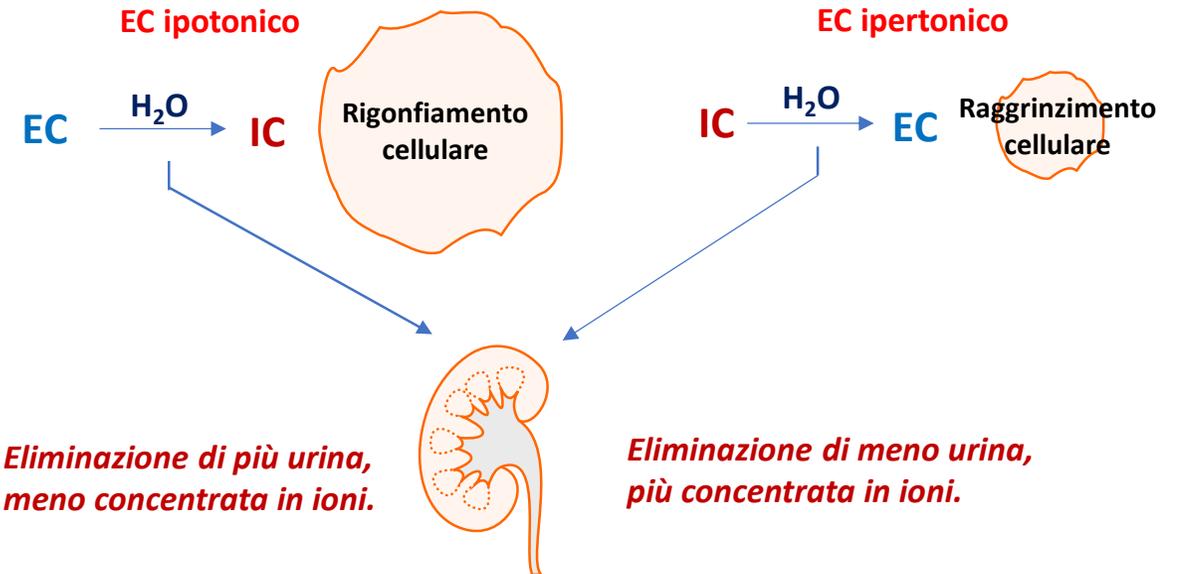
Perdita variabile di H₂O e sali



Membrana plasmatica permeabile all'H₂O, e poco/per niente agli ioni.

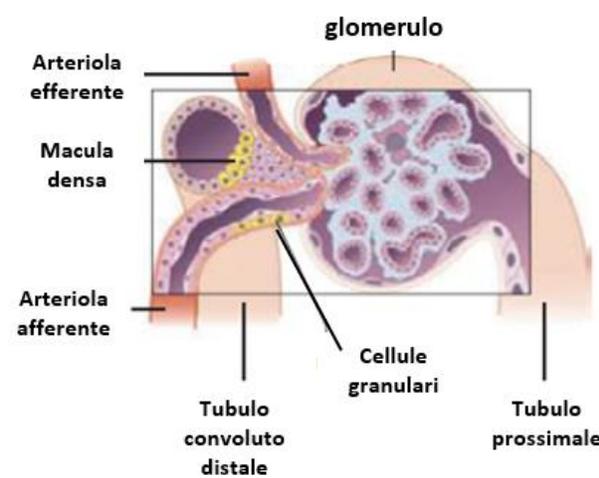
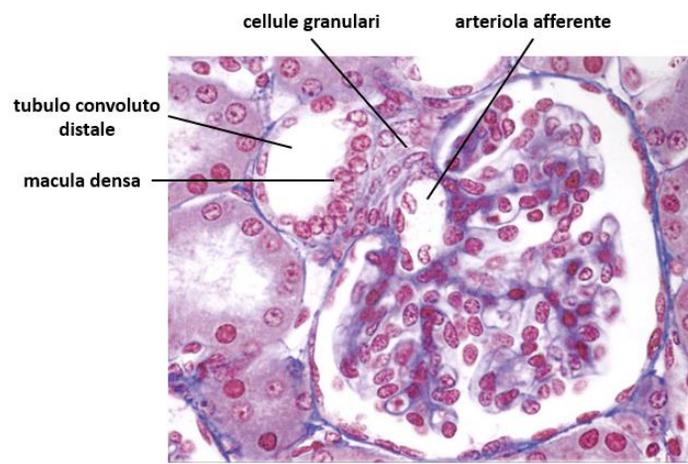
La funzione renale nel mantenimento della concentrazione osmotica

Infatti, un'eccessiva perdita o un'eccessiva introduzione di H₂O e sali potrebbero determinare:



Mantenimento della concentrazione osmotica!





Filtrazione glomerulare, regolazione.

La **velocità di filtrazione glomerulare, GFR**, dipende **(1)** dalla pressione arteriosa (PA), e quindi dalla pressione nell'arteria renale, **(2)** da meccanismi locali di autoregolazione (riflesso miogeno, e apparato iuxtaglomerulare), e **(3)** da fattori sistemici. **Nell'insieme, 1-3 agiscono sul tono delle arteriole afferente ed efferente allo scopo di mantenere costanti il flusso ematico renale e la GFR in un range pressorio compreso fra 80 e 170 mmHg.**

2. Meccanismi locali di autoregolazione

Riflesso miogeno (arteriola afferente). La parete vascolare risponde all'aumento pressorio rilevando il proprio stiramento: attivazione dei canali del Ca sensibili allo stiramento → aumento del Ca (dal liquido extracellulare) nei miociti → contrazione → vasocostrizione.

Regolazione da parte dell'apparato iuxtaglomerulare. Struttura costituita da cellule epiteliali specializzate del tubulo convoluto distale (**macula densa**) e da cellule muscolari specializzate dell'arteriola afferente (**cellule granulari** o **iuxtaglomerulari**): L'app. iuxtaglomerulare è posto in corrispondenza del polo vascolare glomerulare, e la sua principale funzione è di regolare la pressione capillare glomerulare e la velocità di filtrazione mediante il feedback tubulo-glomerulare e la secrezione di renina.

-feedback tubulo-glomerulare: a livello del tubulo convoluto distale, le cellule epiteliali specializzate della macula densa rilevano la velocità del flusso intratubulare e la [Na] al suo interno: quando questi parametri aumentano (segno di $\uparrow PA - \uparrow GFR$), le cellule della macula densa rilasciano ATP, che viene convertito in adenosina nello spazio extracellulare. A sua volta, l'adenosina ha azione paracrina sulle cellule granulari della parete dell'arteriola afferente determinandone la contrazione. La conseguente riduzione del flusso di sangue nei capillari glomerulari riduce la velocità di filtrazione glomerulare mantenendola costante anche in condizioni di aumentata PA. Allo stesso tempo, le cellule glomerulari riducono la secrezione di renina. Il TGF è stimolato da AG-II e da ROS, inibito da NO.

-renina-Angiotensina II (AG-II). Nel caso in cui la [Na] intratubulare sia ridotta, come conseguenza di $\downarrow PA - \downarrow GFR$, le cellule della macula densa riducono la produzione di ATP/adenosina così determinando il rilasciamento dell'afferente. In più, le cellule della macula densa inducono le cellule granulari ad aumentare la secrezione di renina. La renina converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, e ACE converte angiotensina I in AG-II. AG-II produce una vasocostrizione dell'arteriola efferente determinando un aumento della pressione idrostatica intracapillare e il mantenimento della GFR anche nella condizione di ridotta PA.

3. Fattori sistemici.

- Il controllo nervoso della GFR è affidato a neuroni simpatici che innervano sia l'arteriola afferente che quella efferente. La stimolazione simpatica, mediata da adrenalina, provoca vasocostrizione soprattutto dell'afferente. Di conseguenza, una forte attivazione del simpatico (emorragia, disidratazione) contrae l'afferente (più di quanto non contragga l'efferente), riducendo GFR e complessivamente la perfusione renale (si conserva così la volemia).

- Il controllo endocrino è affidato: (i) all'adrenalina circolante (vedi sopra i suoi effetti), e (ii) all'angiotensina II, che vasocostringe soprattutto le efferenti, per cui aumenta la GFR. Questi segnali sono controbilanciati da PG (PGE_2 , PGI_2) che vasodilatano soprattutto le afferenti, e da NO, con aumento della GFR. L'azione endocrina si esplica anche a livello dei podociti e delle cellule mesangiali. La contrazione o il rilasciamento di queste ultime, collocate negli spazi circostanti i capillari glomerulari, modifica l'area della superficie disponibile per la filtrazione. I podociti, invece, modificano le dimensioni delle fessure di filtrazione; se queste si allargano, aumenta la superficie di filtrazione, quindi si innalza anche la velocità di filtrazione glomerulare.

Cap. 7

1. Glomerulopatie: definizione e patogenesi, conseguenze sulla funzione renale, e principali quadri clinici.
2. Glomerulopatie: definizione, meccanismi molecolari e cellulari implicati nel danno glomerulare, caratteristiche morfologiche.
3. Danno immuno-mediato e glomerulopatie: meccanismi, ed evoluzione del processo patologico.
4. Sindrome nefritica: definizione, quadro patologico e caratteristiche fisiopatologiche.
5. Sindrome nefrosica: definizione, quadro patologico e caratteristiche fisiopatologiche.
6. Eventi lesivi a carico dell'epitelio tubulare e conseguenze fisiopatologiche.
7. Sindrome del danno renale acuto (insufficienza renale acuta): definizione, basi patologiche e caratteristiche fisiopatologiche.
8. Malattia renale cronica: definizione, caratteristiche fisiopatologiche, principali manifestazioni cliniche.
9. Infezioni delle basse vie urinarie: cause, meccanismi patogenetici, caratteristiche cliniche.