

Problematiche e protocolli nefrologici

Lorenzo Mirabile

Fisiologia renale

Le funzioni renali sono:

- Escrezione dei prodotti terminali del metabolismo (urea, creatinina, ac. Urico)
- Controllo della concentrazione dei soluti nei liquidi

Il meccanismo di eliminazione delle sostanze di rifiuto è rappresentato dalla filtrazione glomerulare e dalla secrezione tubulare, seguito da un riassorbimento tubulare delle sostanze utili, acqua ed elettroliti, secondo bilanci e gradienti.

I due reni contengono complessivamente due milioni di nefroni, ciascuno costituente un'unità funzionale autonoma.

Costituenti del nefrone:

- Glomerulo, dal quale è prodotto il liquido filtrato
- Tubulo, nel quale il liquido filtrato è trasformato in urina

La figura 1 mostra l'organizzazione morfo-funzionale del rene →

Il sangue entra nel glomerulo attraverso l'arteriola afferente e ne fuoriesce con l'arteriola efferente. Il glomerulo è formato da una rete capillare racchiusa nella capsula di Bowman.

La pressione del sangue nel glomerulo determina la filtrazione di liquido nella capsula di Bowman, il quale liquido, successivamente va nel tubulo prossimale (occupante, con il glomerulo, la porzione corticale del rene). Dal tubulo prossimale il liquido passa nell'ansa di Henle, situata nella midollare, la quale è costituita da una porzione discendente ed una porzione ascendente. La porzione discendente e la prima porzione dell'ascendente hanno pareti molto sottili e sono pertanto dette **segmenti sottili**. La porzione ascendente superiore ha pareti spesse e viene pertanto detta **segmento spesso** del ramo ascendente. Successivamente il liquido passa nel tubulo distale, situato nella corticale. Più tubuli distali convergono nel tubulo collettore, che si svuota nella pelvi renale, attraverso le papille, che protrudono, come formazioni coniche nei calici renali, che sono recessi della pelvi.

Nei tubuli si verifica il riassorbimento del 99% dell'acqua.

Tra i nefroni, distinguiamo unità corticali ed unità iuxtamidollari, secondo la loro posizione nel contesto della struttura renale. I primi hanno anse di Henle che restano

confinata nella struttura corticale, nei secondi queste si approfondiscono nella midollare, fino alle papille renali.

Attorno al sistema tubulare renale esiste una **rete di capillari peritubulari**, che raccoglie sangue proveniente dalle arteriole efferenti, che si svolge in prevalenza nella zona corticale, dalla quale tuttavia si dipartono i **vasa recta** che fiancheggiano le anse di Henle e vanno a svuotarsi nelle vene corticali, e che svolgono una importante funzione nel meccanismo di concentrazione interstiziale renale.

Figura 2 schema funzionale del nefrone.

Flusso ematico renale

Circa 1200 ml/min costituiscono il flusso su 70 kg di peso, questo rappresenta il 21% della portata cardiaca (5600ml/min).

Il nefrone ha due letti capillari → il glomerulo ed i capillari peritubulari, alimentati rispettivamente dall'arteriola afferente ed efferente.

L'arteriola efferente oppone una notevole resistenza, per cui il glomerulo è un sistema ad alta pressione ed i capillari peritubulari costituiscono un letto a bassa pressione.

- Il glomerulo rappresenta come l'estremo arteriolare dei capillari dei tessuti, determinando una continua filtrazione di liquido nella capsula di Bowman.
- Il sistema dei capillari peritubulari, a bassa pressione, funziona come l'estremo venulare tissutale, richiamando liquido all'interno dei capillari.
- I vasi retti si approfondano nella midollare, intorno all'ansa di Henle, poi risalgono nella corticale, prima di sboccare nelle vene. Svolgono una funzione fondamentale nel processo di concentrazione dell'interstizio, grazie al loro lento circolo ed all'elevato effetto oncotico.

Pressioni nel circolo renale

Figura 3

- A livello delle arterie arciformi → $P_{am} = 100 \text{ mmHg}$
- Arteriola afferente → produce una riduzione di P_{am} di 40 mmHg
- nel glomerulo = 60 mmHg
- Arteriola efferente → produce un crollo pressorio di altri 47 mmHg
- Nei capillari peritubulari = 13 mmHg

I capillari peritubulari si fanno carico del riassorbimento di circa 180 litri die di liquido riversato nell'interstizio da parte di tubuli.

MEMBRANA GLOMERULARE

Figura 4

E' costituita da tre strati

- **Endoteliale** del capillare, le cui cellule sono attraversate da migliaia di forellini detti **Fenestre**.
- **Membrana basale**, composta da un **reticolo di fibrille di collagene e peptitoglicani**: è altamente porosa .
- **Uno strato di cellule epiteliali esterno** , che produce delle digitazioni, che ricoprono la membrana basale, tali digitazioni formano i "**pori a fessura**" attraverso cui si attua l'ultrafiltrazione.

La struttura della membrana glomerulare non consente il passaggio di molecole di peso molecolare superiore a70.000 Dalton e diametro superiore ad 80 Angstrom.

La molecola di albumina , pur essendo inferiore a tali valori, non passa ,in quanto vi sono delle cariche elettrostatiche negative sulla superficie dei peptidoglicani e delle molecole proteiche che ingenerano repulsione elettrostatica e impediscono il passaggio.

Il filtrato glomerulare è praticamente uguale al plasma ma non contiene significative quantità di proteine.

VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE = 125 ml / min → totale die =180 litri/die

Urina prodotta = 0,5-1 ml/kg/ora

FRAZIONE DI FILTRAZIONE F.F. = FLUSSO PLASMATICO RENALE CHE DIVENTA FILTRATO GLOMERULARE. E' data dal rapporto tra volume del filtrato glomerulare e portata renale plasmatica $VFG/PRP = 125/650 = 0,19$

I fattori che determinano la filtrazione glomerulare sono:

1. La pressione all'interno dei capillari glomerulari, il cui valore medio ,come detto è 60 mmHg
2. La pressione nella capsula di Bowman = 18 mmHg
3. Pressione colloidale-osmotica media nei capillari glomerulari = - 32 mmHg

La pressione di filtrazione è uguale alla pressione glomerulare meno la somma della pressione capsulare + la pressione colloidale osmotica glomerulare = $60 - (18 + 32) = 10$ mmHg

Fattori che modificano la velocità di filtrazione

- Un aumento della pressione glomerulare e quindi del flusso, fa aumentare la filtrazione
- Vasocostrizione dell'arteria afferente → riduzione del flusso → riduzione pressione glomerulare → riduzione della velocità di filtrazione. Effetto contrario se vasodilatazione
- Vasocostrizione dell'arteria efferente → aumento della resistenza al deflusso ematico dal glomerulo → aumento della pressione glomerulare → aumento della filtrazione glomerulare. Tuttavia se il rallentamento di circolo è notevole si ingenera un aumento della concentrazione osmotica plasmatica e l'allungamento del tempo di presenza delle proteine plasmatiche per effetto della riduzione del flusso, aumenta il richiamo oncotico glomerulare, riducendo la filtrazione.

Filtrazione glomerulare e flusso glomerulare sono autoregolati

Sbalzi della pressione arteriosa anche sensibili non alterano la velocità di filtrazione dai normali 125ml/min.

Due meccanismi di feedback garantiscono l'autoregolazione della filtrazione glomerulare:

- Vasodilatazione art afferente
- Vasocostrizione art. efferente

La combinazione di questi meccanismi è detta **feedback tubuloglomerulare** e ha luogo nell'apparato iuxtaglomerulare

L'apparato iuxtaglomerulare è costituito dalla porzione del tubulo distale immediatamente a monte dell'ansa ascendente di Henle, il quale decorre nell'angolo tra arteriole afferente ed efferente. Le cellule che fanno parte dell'apparato sono scure, piene di granuli e con apparati di Golgi iperattivi, vengono dette **cellule iuxtaglomerulari**.

Figura 5

Feed back sull'arteriola afferente :

Se bassa velocità di filtrazione glomerulare → maggior riassorbimento di Na^+ e K^+ nell'ansa ascendente di Henle → ciò fa partire un segnale dalla macula densa che determina vasodilatazione dell'art. afferente → ciò incrementa la velocità del flusso e la pressione ematica nel glomerulo e quindi incrementa la velocità di filtrazione.

Feedback sull'arteriola efferente

Se bassa velocità di filtrazione glomerulare → riassorbimento ioni ansa ascendente di Henle → segnale dalla macula densa → liberazione di renina dalle cellule della macula → formazione di angiotensina II azione elettiva sull'arteriola efferente più che sull'afferente → aumento della pressione glomerulare → aumento della velocità di filtrazione

In caso di riduzione della pressione arteriosa inoltre, la minore escursione pulsatile dell'arteriola afferente induce la liberazione da parte dell'apparato juxtaglomerulare di renina, la quale agisce come enzima proteolitico, convertendo l' α -2 globulina in angiotensina I, dalla quale prende poi origine l'angiotensina II, potentissimo vasoconstrictore, in grado oltretutto di favorire la liberazione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. La renina agisce, come visto sulle arteriole efferenti determinando vasocostrizione, e quindi aumento della pressione di filtrazione. Attraverso l'aumento della angiotensina 2, si incrementa anche, come detto, la produzione di aldosterone, con stimolazione del riassorbimento di sodio (vedi avanti).

Importante ricordare il fenomeno della diuresi a pressione : quando la pressione raddoppia (200 mmHg) La diuresi aumenta di ben sette , otto volte.

Stimolazione simpatica : le arteriole glomerulari sono dotate di ricca innervazione simpatica ,per cui sono sensibili alla stimolazione adrenergica , che può produrre riduzioni del volume di filtrazione.

Funzione dei capillari peritubulari

Il filtrato glomerulare viene modificato dall'epitelio tubulare che riassorbe il 99% dell'acqua ed elettroliti. Questi passano prima nell'interstizio poi nei capillari peritubulari e poi tornano al sangue.

Figura 6

Meccanismo di Starling → pressione nei capillari peritubulari = +13 mmHg
pressione oncotica nei capillari peritubulari = -32 (tot -19). **L'ultrafiltrazione glomerulare concentra le proteine nei capillari peritubulari**
Pressione nello spazio interstiziale = +6 , pressione colloidale osmotica del liquido interstiziale = -15 (tot - 9)

Pressione Capillare peritubulare = +13 - 32 = -19

} Totale -10

Pressione spazio interstiziale = +6 - 15 = -9

Pertanto si determina un gradiente verso il lume dei capillari di -10 mmHg che tende ad attirare liquidi dall'interstizio renale verso il torrente ematico, questo meccanismo è fondamentale per il mantenimento del sistema a controcorrente attivo a livello della midollare renale , tra vasa recta , ansa di Henle e tubuli collettori.

E' evidente che quanto maggiore è la concentrazione delle proteine plasmatiche , tanto più è efficace il meccanismo descritto , che di fatto diventa meno efficace in caso di iponchmia o disprotidemia. oppure in caso di aumento della pressione dei capillari peritubulari.

MECCANISMI DI RIASSORBIMENTO TUBULARE

I glomeruli riversano nella capsula di Bowman 170-180 litri die di ultrafiltrato , a fronte di un volume di urine giornaliero di 1-1,5 lt, con composizione completamente diversa. Pertanto il sistema tubulare opera una serie fondamentale di modifiche.

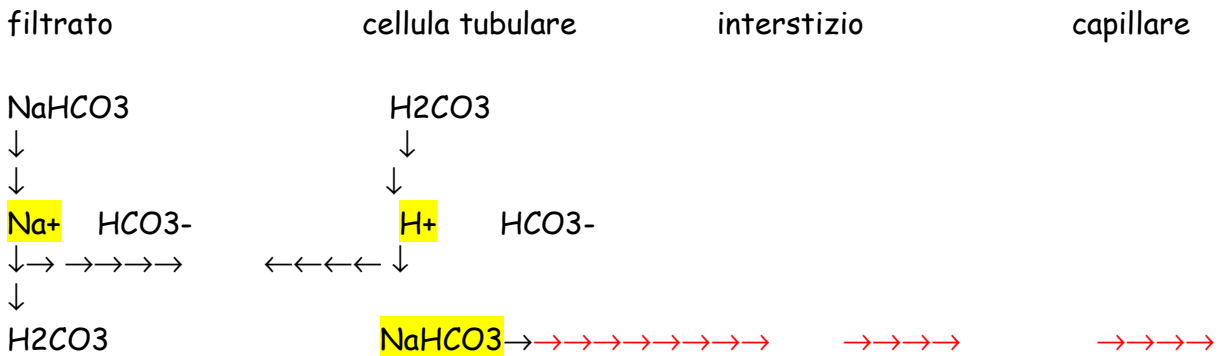
FISIOLOGIA DEL TUBULO PROSSIMALE

Sodio ed Acqua

A tale livello si ha il completo riassorbimento, mediante meccanismo attivo Atp dipendente , del glucosio.

Vengono inoltre riassorbiti i 7/8 dell'acqua, in conseguenza del riassorbimento attivo dei 7/8 del sodio, seguito secondariamente dall'anione Cloro per il mantenimento dell'elettroneutralità.

Altro meccanismo di riassorbimento del sodio, all'inizio del tubulo prossimale, è legato al sistema dell'anidrasi carbonica, che determina il riassorbimento di ioni sodio in conseguenza dell'escrezione di idrogenioni secondo il noto schema:



Riassorbimento dei bicarbonati e fosfati

Il pH resta inalterato nonostante il riassorbimento di acqua e sodio e questo grazie ad un paritario riassorbimento di NaHCO_3 ed NaH_2PO_4 grazie al noto sfruttamento dell'anidrasi carbonica.

ANSA DI HENLE - TUBULO DISTALE - MECCANISMO A CONTROCORRENTE

A livello del tubulo distale perviene un liquido nettamente ipotonico rispetto al plasma, esito di una diluizione nell'ansa di Henle. Solo nella parte terminale del tubulo il liquido diventa isotonic.

- **La branca ascendente dell'ansa** è sede di **riassorbimento attivo di sodio** e siccome il contenuto tubulare diviene ipotonico è evidente che tale tratto è impermeabile all'acqua. **Questo riassorbimento rende l'interstizio ipertonico.**
- **Il tratto discendente dell'ansa**, come detto è **permeabile all'acqua** ed impermeabile al sodio per cui all'estremo midollare dell'ansa si forma un liquido estremamente concentrato, disponibile alla successiva citata cessione attiva di sodio, a livello del tratto ascendente.
- **L'acqua liberata nell'interstizio dalla parte discendente viene rimossa di vasa recta secondo il meccanismo di Starling** descritto, per cui anche l'interstizio risulta estremamente concentrato.

Si ingenera così un sistema moltiplicatore di concentrazione a controcorrente, che coinvolge l'ansa di Henle ed i vasa recta e che determina una iperconcentrazione progressiva della midollare renale ed il riassorbimento di liquidi a livello dei tubuli collettori sotto l'azione della vasopressina ipofisaria (AVP o ADH). Negli stati di disidratazione la tonicità del liquido interstiziale aumenta e si ha la massima secrezione di ADH, per cui si forma un'urina fortemente ipertonica.

La concentrazione osmolare massima è di 1,4osm/lit(il plasma è0,3), oltre questa concentrazione non è possibile andare - i soluti richiedono un volume minimo per essere escreti→ volume obbligato.

Riassorbimento di sodio e cloro

Quotidianamente vengono filtrati circa 560 gr di Na⁺. I 7/8 di questa quantità vengono riassorbiti attivamente nei tubuli prossimali(490 gr) soltanto 70 gr arrivano all'ansa ascendente di Henle ed ai tubuli distali, ma la perdita con le urine è di 5 gr al dì, pertanto a tali livelli, vengono assorbiti altri 65 gr di sodio come assorbimento attivo nell'ansa ascendente Di Henle e sotto l'azione dell'aldosterone nel tubulo collettore.

- Le insufficienze cortico surrenaliche, acute e croniche, con ipoaldosteronismo determinano una cospicua perdita di sodio.
- Le sindromi da bassa gittata, le gravi insufficienze epatiche con turbe emodinamiche sono caratterizzate da ipercreazione di aldosterone e incremento del riassorbimento di sodio dai tubuli collettori.

-- Meccanismo di Goldblatt --

L'aldosterone è secreto nella zona glomerulare della corticale del surrene, sotto l'azione dell'angiotensina II. Il meccanismo è innescato dalla produzione di renina, dietro stimolazione indotta dalla riduzione dell'escursione pulsatile dell'arteriola afferente dell'apparato iuxtaglomerulare per ipotensione od edema interstiziale che induce compressione della struttura. L'angiotensina II è un potente stimolatore della liberazione di aldosterone e quindi della ritenzione di cloruro di sodio. Il riassorbimento di cloro decorre parallelo a quello del sodio.

Il tasso urinario di potassio deriva dall'attività secretoria dei tubuli contorti distali. I K⁺ e l'H⁺ competono per un meccanismo comune di trasporto. Pertanto l'escrezione di K⁺ viene favorita dall'alcalosi e la carenza di potassio aumenta l'eliminazione di H⁺.

In caso di perdita progressiva della massa nefronica, come nell'IRC, i nefroni residui si sobbarcano l'onere funzionale andando incontro ad ipertrofia compensato-

ria, con meccanismi adattativi che presuppongono un aumento di VFG nei nefroni superstiti.

Cio' si verifica grazie ad aumento del flusso plasmatico glomerulare per aumento della pressione arteriosa, in seguito a dilatazione della arteriola afferente e costrizione dell'efferente. Tale meccanismo ingenera un danno progressivo dei nefroni attivi, con glomerulosclerosi e proteinuria.

Inoltre con la perdita di nefroni funzionanti il meccanismo di Starling si modifica per garantire un aumento dell'allontanamento idrico necessario, per veicolare i soluti e scorie.

Le modalità con cui ciò si verifica sono imputabili a:

- 1) **aumento della pressione idraulica nei capillari peritubulari**, correlata alla ipertensione arteriosa della insufficienza cronica, che riduce il riassorbimento di liquidi
- 2) **la riduzione dell'albuminemia**, con inefficienza dell'effetto oncotico nel capillare peritubulare
- 3) **l'incremento dell'incrizione, da parte dell'atrio, del peptide natriuretico atriale (ANP)** che promuove la natriuresi per riduzione del riassorbimento nel tubulo collettore.

L'incremento dell'allontanamento idrico che così si verifica, consente l'eliminazione di soluti anche in caso di riduzione del VFG da 180 a 4 L/die come spesso si verifica nelle IRC.

Es.: se carico obbligato di soluti = 600 mmol/die e osmolarità urinaria = 300 mmol/L necessitano 2 L/die di acqua per allontanare i soluti. 2L costituiscono l' 1% su un VFG di 180 L e il 50% su un VFG di 4L/die. Inoltre il rene sano può concentrare da 40 a 1200 mosm rendendo normale, in condizioni di disidratazione, anche una diuresi di 500 ml/die.

Il rene con IRC non concentra oltre 300 mosm/L richiedendo pertanto 2L di volume urinario.

Pertanto il rene in IRC eliminerà urine iso o ipostenuriche e necessita di un buon supporto idrico giornaliero per l'allontanamento dei soluti.

Acidosi metabolica

Il pH arterioso resta stabile fino a quando il VFG non scende sotto il 30%.

L'acidosi metabolica, di fatto, non è conseguenza di una iperproduzione di acidi, ma di una riduzione numerica di nefroni funzionanti, con limitazione della produzione di NH₃ dalla glutamina e di HCO₃⁻ generato dalla cellule tubulari limitando pertanto il tamponamento degli H⁺ di provenienza tubulare.

Per sopperire a questa mancanza di basi, si sfruttano i sali alcalini dell'osso (fosfato di calcio e bicarbonato di calcio) sotto l'azione del paratormone. L'utilizzo di queste fonti determina l'osteodistrofia tipica dell'IRC e l'iperparatiroidismo secondario

A questo si associa la scarsa 25 idrossilazione della vitD con riduzione del riassorbimento intestinale di calcio e peggioramento dell'iperparatiroidismo secondario.

Si ricorda anche che il metabolismo del PTH avviene a livello renale e quindi è ridotto nell'IRC.

Insufficienza renale acuta

Caratterizzata da rapida riduzione del VFG ed accumulo di residui del metabolismo azotato. Frequente, non obbligatoria l'oliguria (< 400 ml die). Costante l'incremento dell'azotemia e della creatininemia, con diminuzione della clearance della creatinina.

L'IRA può complicare il quadro clinico di molte malattie suddivise in tre categorie:

1. Alterazioni della perfusione renale → IRA prerenale
2. Malattie del parenchima renale → IRA intrinseca
3. Malattie ostruttive delle vie escrettrici post-renali → IRA postrenale

IRA prerenale

Costituisce una risposta fisiologica all'ipoperfusione renale. E' rapidamente reversibile dopo ripresa del flusso sanguigno renale e della pressione di ultrafiltrazione glomerulare. IL TESSUTO PARENCHIMALE RENALE NON E' DANNEGGIATO, a meno che l'ipoperfusione non sia protratta e severa tanto da dare una lunga ischemia con danno renale organico. Può aggravare qualunque malattia che induca ipovolemia, riduzione della gittata cardiaca, vasodilatazione sistemica o vasocostrizione renale

CAUSE DI IRA PRERENALE

1. Ipovolemia da

- emorragie
- perdite di liquidi gastrointestinali vomito, drenaggi, diarrea

- eccessiva diuresi: diabete, diabete insipido, diuretici
 - sequestri di liquidi nello spazio extravascolare (pancreatite, traumi, ustioni, ipoalbuminemia)
2. **bassa gittata cardiaca** (malattie miocardiche, valvolari, pericardiche, aritmiche, tamponamento cardiaco, embolia polmonare, ventilazione meccanica con alta PEEP, ipertensione polmonare)
3. **discrepanza tra resistenze sistemiche e renali:**
- vasodilatazione sistemica da sepsi
 - vasocostrizione farmacologica(noradrenalina , adrenalina , amfotericina, ipercalcemia)
 - sindrome epato-renale
 - ipoperfusione da uso improprio di FANS e ACE inibitori

L'ipovolemia induce di fatti una serie di reazioni:

caduta della pressione sistemica media → ridotto stiramento dei barocettori arteriosi → attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina e della liberazione di ADH. Tutto ciò nel tentativo di preservare la perfusione cerebrale e cardiaca, mediante una vasocostrizione dei distretti non essenziali.

Se l'ipoperfusione è di lieve entità → la perfusione glomerulare e la pressione di ultrafiltrazione sono preservati mediante dilatazione dell'arteriola afferente (autoregolazione per riflesso miogenico locale, mediato da PGE₂) e/o costrizione dell'efferente (da angiotensina II). Nelle gravi ipoperfusioni questi meccanismi non sono sufficienti ed il VFG cade causando IRA prerenale .

Il sistema di autoregolazione è massimale ad una pressione arteriosa media di 80 mmHg.

Negli anziani, vasculopatici (nefroangiosclerosi ipertensiva, vasculopatia diabetica) anche pressioni più elevate non sono sufficienti a garantire un'adeguata portata renale

FANS ed ACE inibitori , come detto, possono scompensare un equilibrio precario.

IRA intrinseca

E' indotta da tutte le cause che producono necrosi tubulare acuta:

Cause di IRA intrinseca

1. Ostruzione dei vasi renali

Arteriosi → da placca aterosclerotica, , trombosi, embolia , aneurisma dissecato.

Venosi → trombosi, compressione.

2. Malattie del glomerulo e microcircolo renale

- Glomerulonefriti e vasculiti

- sindrome emolitico-uremica, porpora trombotica trombocitopenica, CID, gestosi,

3. necrosi tubulare acuta

] ischemica (come per iperazotemia prerenale)

] da tossine → esogene (mezzo di contrasto, ciclosporina, antibiotici come l'amikacina , paracetamolo).

 → endogene (Rabbdomiolisi, emolisi)

4. nefriti tubulointerstiziali

- allergiche(antibiotici, antiinfiammatori non steroidei, diuretici, captopril)

- infettive: batteriche, virali, fungine.

Fisiopatologia della necrosi tubulare su base ischemica

L'**ipoperfusione** induce un **danno ischemico** sulle cellule tubulari, il recupero funzionale richiede 1-2 settimane dalla normalizzazione della perfusione renale, tempo necessario per la rigenerazione delle cellule tubulari. Nelle forme più gravi e protratte , la necrosi è irreversibile.

Il decorso è caratterizzato da tre fasi

Inizio

Dura **ore o giorni**. Rappresenta il periodo iniziale dell'ipoperfusione renale, con evoluzione dell'insulto ischemico. In questa fase si ha riduzione del VFG per:

1. **riduzione della pressione di ultrafiltrazione glomerulare**

2. **arresto della progressione del flusso del filtrato glomerulare , all'interno dei tubuli, a causa dell'ostruzione tubulare creata dai cilindri, costituiti da detriti delle cellule tubulari ischemiche e cellule epiteliali tubulari stesse sfaldate.** L'epitelio tubulare appare , nei tratti colpiti, necrotico, con distacco della membrana basale ed occlusione dei lumi tubulari con cilindri , composti , come detto, da cellule epiteliali intatte o in degenerazione e detriti cellulari.

Il danno ischemico è più accentuato a livello della porzione terminale, midollare, del tubulo prossimale e a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle. Questi segmenti, sono sede di trasporto attivo di soluti ,ATP dipendente,(in particolare del Sodio, del quale si avrà perciò deplezione) hanno pertanto un elevato consumo di ossigeno e sono quindi particolarmente suscettibili al danno ischemico, anche in considerazione che sono situati nella zona midollare , che di base è già meno irrorata. Durante tale periodo, il ripristino della perfusione può limitare il danno renale.

Mantenimento

Dura **1-2 settimane**, durante le quali il danno renale è ormai stabilizzato, il VFG si stabilizza a circa 5-10 ml /min, l'emissione di urine è scarso. La correzione dell'emodinamica non migliora la situazione. In questa fase si instaura inoltre un meccanismo di vasocostrizione intrarenale persistente da feedback tubuloglomerulare → le cellule tubulari della macula densa rilevano l'incremento della quantità di sali in arrivo al tubulo distale, conseguenza del mancato riassorbimento tubulare più prossimale danneggiato e stimolano la costrizione delle arteriole afferenti, determinando una ulteriore compromissione della perfusione e della filtrazione glomerulare.

Recupero

Caratterizzata dalla rigenerazione delle cellule tubulari e da un graduale ritorno del VFG a livelli normali. **Tale fase può essere complicata da poliuria**, per il mancato recupero delle funzioni di riassorbimento dei soluti e dell'acqua, da parte delle cellule tubulari.

Fisiologia della necrosi tubulare acuta su base nefrotossica

Farmaci e tossine responsabili vedi pag.10

Ovviamente i soggetti con precedente insufficienza renale cronica, i paz. Vasculopatici e gli anziani, sono più vulnerabili all'ipovolemia ed esposizione a tossine.

Nefropatia da Mezzi di contrasto e ciclosporina → le modalità del danno renale insorgono, come nell'IRA prerenale, con abbassamento acuto del flusso ematico renale e del VFG, la necrosi tubulare può evidenziarsi nei casi più gravi. In genere con il recupero del flusso si ha anche il recupero, nel giro di 3-5 giorni, della funzione renale. In 24 -48 ore si osserva l'incremento dell'azotemia e della creatininemia. E' più frequente nei soggetti già affetti da IRC, insufficienza cardiaca, diabete mellito, ipovolemia. La sindrome è dose correlata. Il mediatore della vasocostrizione renale è l'endotelina.

L'amikacina e gli altri aminoglicosidici sono responsabili di necrosi tubulare, anche a dosaggi e livelli ematici giusti.

L'amfotericina è anch'essa potenziale agente lesivo , attraverso un meccanismo di vasocostrizione renale ed un danno diretto sull'epitelio del tubulo prossimale.

L'emoglobina e la mioglobina, da emolisi e rabdomiolisi, sono responsabili di IRA per effetto tossico sulle cellule epiteliali tubulari, inducendo la formazione di cilindri intratubulari oppure per inibizione dell'attività dell'ossido nitrico, con vasocostrizione renale, che scompensa una ipoperfusione renale borderline.

Iperazotemia POSTRENALE

E' causata da ostruzione delle vie urinarie. Perché si instauri IRA è necessario che siano ostruiti ambedue i reni, perché il singolo rene è in grado di assolvere da solo la funzione di depurazione. Cause : ostruzione uretrale od ureterale bilaterale.

ITER DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO

1. Identificazione dell'IRA
2. Identificazione della causa di IRA
3. Eliminazione dell'insulto scatenante(tossine o ipotensione)
4. Istituzione della terapia specifica
5. Prevenzione e trattamento delle complicanze dell'uremia

Valutazione clinica ,laboratoristica e strumentale dell'insufficienza renale acuta

La creatinina plasmatica subisce alterazioni differenti, a seconda del tipo di patologia renale:

1. Nelle forme prerenali si verificano livelli fluttuanti, in parallelo con la funzione emodinamica.
2. Nelle forme ischemiche e tossiche il valore della creatinina sale di 2-3 punti al giorno, raggiungendo il picco tra il 5 ed il 10 giorno.

IPERKALIEMIA, IPERFOSFOREMIA, IPOCALCEMIA, IPERURICEMIA,
 INCREMENTO CK (MM), SUGGERISCONO RABDOMIOLISI,
 ANEMIA IN ASSENZA DI EMORRAGIE PRESUPPONE EMOLISI
 L'IPEREOSINOFILIA E' TIPICA DELLE NEFRITI ALLERGICHE, MA ANCHE
 DELLE FORME TROMBOEMBOLICHE

Valutazione della clearance della creatinina per l'identificazione della funzione renale:

$$Cl_{Cr} = \frac{U_{Cr}(mg/dl) \times Vol\ urine\ 24\ ore}{P_{Cr}(mg/dl) \times 1440 (=1ml \times 60kg \times 24h)}$$

Insufficienza renale prerenale

Segni clinici :

- da deplezione di volume → sete, vertigini in ortostasi, ipotensione ortostatica, tachicardia, ridotta PVC, secchezza delle mucose
- da ridotto volume circolante → insufficienza cardiaca, insuff. Epatica, shock settico , ecc.
- terapia con FANS od ACE inibitori

segni urinari:

molto importanti per la diagnostica differenziale con l'IRA su base ischemica o nefrotossica.

- **La frazione di escrezione del Sodio urinario(FeNa)**, costituisce l'indice più attendibile per la distinzione tra IRA prerenale ed ischemica o tossica

$$Fe\ Na = \frac{U\ Na \times P\ Cr}{P\ Na \times U\ Cr} \times 100$$

$$P_{Na} \times U_{Cr}$$

La F_{eNa} è < 1 nell'IRA prerenale , > 1 nell'IRA ischemica o nell'uso di furosemide.

- La concentrazione del sodio urinario è < 10 mmol/lit , mentre nelle forme ischemico-tossiche è $>$ a 20 mmol/lit.
- Il peso specifico urinario è superiore a 1018 nelle prerenali, inf a 1015 nelle ischemico-tossiche
- Il sedimento urinario contiene
 1. nelle forme prerenali cilindri ialini, privi di cellule mentre
 2. nelle intrinseche, da necrosi tubulare, i cilindri son granulosi ,contenenti cellule tubulari. In quest'ultima le urine contengono anche microematuria e lieve proteinuria(<1 gr die) di origine tubulare(da alterato riassorbimento delle proteine liberate dalle cellule tubulari necrotiche).
 3. La presenza di cilindri eritrocitari è tipica del danno glomerulare acuto.
 4. La presenza di cilindri leucocitari e granulosi non pigmentati, presuppone una nefrite interstiziale .
 5. cilindri granulosi di grosse dimensioni depongono per una malattia renale cronica .
 6. L'eosinofilia ($> 5\%$ dei leucociti nelle urine) consegue a nefrite interstiziale allergica e a IRA su base atero tromboembolica.
 7. La proteinuria ,se $<$ ad 1 gr die è tipica delle necrosi tubulari- incapacità da parte del tubulo danneggiato di riassorbire le proteine filtrate ed escrezione di detriti cellulari(proteinuria tubulare). Se invece la proteinuria è $>$ a 1 gr die è correlata ad un danno della barriera di ultrafiltrazione glomerulare=PROTEINURIA GLOMERULARE.
Bilirubinuria = segno di sindrome epato-renale

Insufficienza renale organica

A. da ischemia o tossiemia

segni clinici della forma ischemica: emorragia recente, arresto cardiaco, ipotensione protratta, importante intervento chirurgico con grosse perdite idrico-emorragiche.

Segni clinici della tossiemia esogena: introduzione recente di mezzi di contrasto, antibiotici nefrotossici, farmaci antitumorali

Tossiemia endogena: anamnesi suggestiva per rhabdomiolisi(=convulsioni, traumi)

Segni urinari

Forma ischemica: cilindri **granulosi** o epitelii tubulari,
Fe Na > 1%

U Na > 20 mmol/l

PS < 1015

Se Tossici esogeni: come forma ischemica

Se Tossici endogeni: presenza di sangue nelle urine

Segni laboratoristici da tossiemia endogena:

traumatica=

Iperkalemia, iperfosfatemia, ipocalcemia, aumento mioglobinemia, CK,

emolitica=

iperkaliemia, ipocalcemia, plasma rosato, positivo per Hb, anemia

lisi tumorale=

iperkaliemia, iperfosfatemia(da lisi tumorale), picco monoclonale plasmatico(mieloma), iperuricemia.

B. Malattie dei grossi vasi renali

1. trombosi dell'arteria renale →

storia di fibrillazione atriale o recente infarto miocardico → dolore lombare o addominale

I reperti urinari sono caratterizzati da **proteinuria lieve, a volte ematuria.**

Il laboratorio evidenzia **aumento della LDH**, con transaminasi normali

Per la diagnostica è dirimente l'angiografia renale

2. malattia atero-embolica →

età superiore a 50 anni, recenti interventi sull'aorta, vasculopatia, ipertensione, noduli sottocutanei.

I reperti urinari sono caratterizzati da eosinofilia.

Tipico il reperto ematico di eosinofilia ed ipocomplementemia.

Spesso opportuna la biopsia renale.

3. trombosi della vena renale →

si accompagna alla sindrome nefrosica o embolia polmonare, presenta **proteinuria, ematuria.**

Indagine dirimente → cavografia

C. **Malattia dei piccoli vasi renali e dei glomeruli**

1. Glomerulonefrite/vasculite -vedi-

2. sindrome emolitico-uremica "

3. ipertensione maligna. "

D. **Malattia acuta tubulo interstiziale**

1. nefrite interstiziale allergica

2. pielonefrite acuta bilaterale → caratterizzata da leucocituria, batteriuria, ematuria.

Problematiche peculiari in corso di IRA

L'IRA determina alterazioni dell'omeostasi del sodio, potassio, acqua, calcio, fosforo, magnesio ed induce acidosi metabolica ed anemizzazione. Inoltre, non essendo possibile l'allontanamento ottimale delle scorie del metabolismo azotato, può svilupparsi sindrome uremica.

1. **Alterazione dell'omeostasi idrica**, espansione del volume extracellulare è una conseguenza della ridotta escrezione di acqua e sodio nell'anuria ed oliguria.
→ **forme lievi**: incremento ponderale, rantoli polmonari basali, aumento PVC, edemi declivi,
→ **forme gravi**: edema polmonare, alterazioni neurologiche, convulsioni, coma
Attenzione alle multiple somministrazioni endovenose
2. **Iperkaliemia**, complicanza frequente dell'IRA. IL potassio aumenta di circa 0.5 mmol/lit die nell'oligo-anuria, ciò **in seguito a ridotta escrezione** del potassio ingerito o infuso **ed al suo rilascio da parte delle cellule tubulari danneggiate**. **L'acidosi aggrava l'iperkaliemia per la fuoriuscita di questo dalle cellule, necessaria per favorire l'ingresso di H⁺**. Particolarmente rapido è l'incremento del K⁺ in corso di rhabdomiolisi, emolisi, lisi tumorale. L'iper K⁺ inferiore a 6 mmol/lit è asintomatica, oltre questo livello si determinano alterazioni elettrocardiografiche ed eventualmente emodinamiche
3. **Acidosi metabolica**: indotta dal metabolismo proteico nella misura di 50 - 100 mmol di acido al dì e, in condizioni normali, escreto a livello renale, con i meccanismi già descritti. L'acidosi può essere ancora più severa se si associano altri meccanismi di produzione di H⁺, quali: chetoacidosi diabetica, digiuno protratto, ipoperfusione tissutale generalizzata, con acidosi lattica, malattie epatiche, sepsi.
4. **Iperfosfatemia**: complicanza quasi costante di IRA, si sviluppa nei pazienti ipercatabolici o in seguito a rhabdomiolisi, emolisi o lisi tumorale.
5. **Ipocalcemia**: vedi sopra, (pag. 8) - → la grave ipocalcemia può provocare crampi muscolari, convulsioni, allungamento del QT all'ECG.
6. **Anemia**: determinata da → emodiluizione, ridotta eritropoiesi, emolisi, ridotta sopravvivenza delle emazie.

7. **Infezione**: complica il 50-90% dei casi e determina la maggior parte dei decessi in rianimazione. Indotta, probabilmente, da un difetto della risposta immunitaria. Le possibili vie di ingresso sono molteplici: CVC, VAM, catetere vescicale
8. **Alterazioni cardiache**: aritmie, infarto, embolia polmonare.
9. Gastrite ed ulcera da stress
10. Sindrome uremica

La fase di guarigione è spesso contraddistinta da diuresi cospicua da deficit delle funzioni di riassorbimento tubulare, per incompetenza residua delle cellule tubulari, dopo la sofferenza ischemico-necrotica.

Terapia

Fondamentale la prevenzione, soprattutto per le forme prerenali, ischemiche e nefrotossiche. Bisogna effettuare un buon monitoraggio:

- Della funzione cardiaca
- Del volume intravascolare
- Dei farmaci potenzialmente nefrotossici in base alla clearance

Evitare nei PZ con ipovolemia o nelle forme nefrovascolari

- Diuretici
- Inibitori delle cicloossigenasi (costrizione arteriola afferente)
- ACE inibitori (vasodilatazione arteriola efferente), ed altri vasodilatatori

Questi farmaci potrebbero convertire un'insufficienza prerenale in ischemica

Consigliabile l'alcalinizzazione nelle forme di rabdomiolisi, per attenuare gli effetti dei metaboliti acidi

Terapia dell'insufficienza prerenale:

→ Reintegro volêmico in base alla tipologia dei fluidi persi (sangue, albumina, cristalloidi, elettroliti). È importante che il reintegro sia effettuato monitorizzando

la PVC ed eventualmente, la PCP. Particolarmente complesso il reintegro nella sindrome epato-renale.

→ Trattamento aggressivo farmacologico e strumentale (IAB) dell'insufficienza cardiaca, adeguando la monitorizzazione alle esigenze.

Terapia dell'insufficienza renale intrinseca:

- IRA ischemica: ripristino delle alterazioni emodinamiche e della perfusione renale.
- Nell'IRA correlata alle sostanze nefrotossiche, interrompere la somministrazione, **se rabdomiolisi o emolisi** → buona idratazione, alcalinizzazione urinaria, dialisi o emodiafiltrazione veno venosa continua.

Problematiche particolari

- **Se ipervolemia**
 - a) restrizione dell'apporto di acqua e sali
 - b) alte dosi di diuretici dell'ansa (es. furosemide)
 - c) ultradiafiltraz. Se falliscono le precedenti terapie

- **Se iperkaliemia:**
 - 1) Restrizione dell'introito di potassio
 - 2) Resine a scambio ionico

- Kay exalate (sodio polistirene sulfonato) →

dosi orientative: **Adulti** per os: 15 gr (1 bustina) ogni 6-8 ore - diluire ogni gr in 4-5 ml di acqua o soluz. Glucosata al 10% - per via rettale, alla stessa diluizione, se vomito o ileo paralitico o in associazione alla via rettale, per abbassare più rapidamente i livelli di K⁺, 30 gr in acqua o glucosata al 10% una sola volta al dì.

Dosi orientative nei bambini: per os 1 gr /kg die attacco, mantenimento 0,5 gr /kg die se rifiutata o impossibile la via orale utilizzare la via rettale con eguali dosi.

Nei neonati, solo per via rettale, 0,5-1 gr /kg die.

E' opportuno ricordare che oltre all'azione selettiva sul potassio è efficace anche su altri elettroliti (magnesio, calcio oltre che sullo ione ammonio).

Attenzione al carico di sodio che comporta la somministrazione.

Lo scambio indotto è pari a 1 mEq per gr somministrato.

Il periodo in cui si esplica l'azione è di circa 12 ore, meno se in azione combinata rettale ed orale.

- 3) Glucosio al 33% + insulina (33 U.I in 500 ml)

- 4) NaHCO_3 : L^+H^+ fuoriesce dalle cellule ed il K^+ entra
- 5) Calcio gluconato: 10 ml al 10%(1gr)
- 6) Dialisi oppure CVVHDF

- **Se acidosi metabolica:** a) trattare per pH inferiore a 7.2 e bicarbonato sierico inf a 15 mmol/lit , b) **non somministrare più di 0,6 gr/kg di aminoacidi essenziali evitare i lipidi e somministrare la maggior parte di calorie come carboidrati.**
- **Se iponatremia** : a) restrizione dell'introito di acqua libera, b) evitare l'uso di soluzioni ipotoniche(glucosate)
- **Se iperfosfatemia:** restrizione dell'apporto di fosfato, b)chelanti del fosforo(idrossido di alluminio,carbonato di calcio).
- **Ipocalcemia** : calcio gluconato 10-20 ml al 10% oppure porre in infusione 2→6mg /kg/h di Ca Cl, fino al raggiungimento della calcemia ottimale
- **Se iperuricemia:** non trattare se acido urico inferiore a 15 mg/dl
- **Indicazione alla dialisi:** a) sovraccarico di volume resistente alla terapia medica, b)iperkaliemia o acidosi resistenti alla terapia, c)Dialisi profilattica se Urea > 100-150 mg/dl oppure creatinina superiore a6-8 mg/dl
- **Se anemia** emotrasfusione oppure eritropoietina
- **Se sanguinamento** del pz. uremico : desmopressina sec schema, , correzione dell'anemia, dialisi.

Ricordarsi sempre di modificare la dose degli antibiotici in funzione della clearance ed evitare ACE inibitori, inibitori della ciclo-ossigenasi.

Cronicizzazione dell'Insufficienza renale

Nonostante la notevole capacità di recupero renale dopo un danno acuto, un insulto più prolungato può essere causa di progressiva ed irreversibile distruzione nefronica. I nefroni superstiti vanno incontro ad ipertrofia compensatoria con iperfiltrazione di adattamento che si attua attraverso l'incremento delle pressioni capillari e del flusso glomerulare. Questi adattamenti sono tuttavia sfavorevoli , in quanto predispongono alla sclerosi dei glomeruli residui.

Cause principali di IRC:
diabete mellito,
ipertensione arteriosa,
glomerulonefriti.

L'effetto finale della grave insufficienza della massa nefronica è il deficit di funzionamento di quasi tutti gli organi ed apparati→ UREMIA . L'uremia costituisce l'insieme delle problematiche metaboliche , endocrine , elettrolitiche , ematologiche, cardiovascolari e neurologiche associati all'insuff. renale grave.

Gravità del quadro in rapporto alla percentuale di nefroni residui:

- 35-50% = riserva funzionale diminuita, paziente asintomatico
- 20-35% = iperazotemia, relativamente asintomatica, riserva funzionale gravemente compromessa, per cui situazioni particolari, quali: infezione, disidratazione, farmaci nefrotossici, ecc., possono scompensare.
- < 20% = insufficienza renale sintomatica , Uremia.

UREMIA - BIOCHIMICA

I tossici uremici sono costituiti dai prodotti catabolici delle proteine e degli aminoacidi, in quanto sono eliminati dal rene. Grassi e soprattutto zuccheri sono eliminati anche dagli uremici. La concentrazione dell'urea non è correlata obbligatoriamente ai sintomi dell'uremia. Essa tuttavia può essere causa di anoressia , vomito , cefalea.

Delle tossine uremiche , alcuni prodotti del metabolismo delle proteine e degli aminoacidi, come l'**ac guanidinosuccinico**, derivato della guanidina , sono responsabili della ridotta funzione piastrinica e delle relative **turbe emocoagulative**.

Anche i livelli di **alcuni ormoni proteici** aumentano , con il progredire dell'insufficienza renale , con gravi ripercussioni generali → **paratormone, insulina, glucagone ormone somatotropo**.

UREMIA - FUNZIONE CELLULARE

Le tossine uremiche determinano una alterazione dell'attività cellulare con importanti modifiche della composizione dei liquidi e degli elettroliti.

In pratica **le cellule, a causa delle tossine uremiche, non sono più in grado di garantire lo scambio di Na^+ e K^+ per il mantenimento dell'elettronegatività interna.**

La pompa del sodio come noto trasferisce ioni Na^+ all'esterno della cellula , contro gradiente, per mantenere il potenziale elettronegativo(L'interno della cellula è più ricco di K^+ e più povero di Na^+ , rispetto all'esterno).

Questo meccanismo è dispendioso e richiede energia ed ossigeno e viene a modificarsi in corso di uremia , con aumento del Na intra cellulare e riduzione dell'extra cellulare(**iposodiemia paradossa**), **aumento compensativo del K^+ extra cellulare e diminuzione dell'intracellulare** , questo meccanismo si associa al meccanismo compensativo dell'acidosi per ingenerare iperkaliemia -vedi sopra.

Per tali presupposti la somministrazione di Na^+ esogeno potrebbe aggravare la situazione , incrementando la quota endocellulare di quest'ultimo .

UREMIA - EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO

- **Elevata concentrazione di sodio intracellulare con iperidratazione osmotica endocellulare**
- **Riduzione del potassio endocellulare ed aumento extra cellulare, per i due descritti meccanismi , con resistenza all'azione di trasporto endocellulare dell'insulina**
- **Espansione del volume idrico extra cellulare** , risolto insieme con l'intracellulare, con la terapia dialitica e riacquisizione del "peso corporeo secco".

UREMIA E METABOLISMO

Con lo sviluppo della sintomatologia uremica (anoressia, nausea, vomito, diarrea), i pazienti vanno incontro ad una malnutrizione calorico-proteica con bilancio azotato negativo, depauperamento dei depositi di grasso e diminuzione della massa magra (o peso secco) ed aumento della massa idrica.

Ipotermia : Correlata al grande dispendio energetico cellulare per il mantenimento in funzione della pompa del sodio. Migliora con la dialisi

Metabolismo dei carboidrati: si osserva una incapacità a metabolizzare un carico esogeno di glucosio ,nonostante l'incremento dell'insulinemia, correlato al deficit di catabolizzazione renale dell'insulina (l'altro meccanismo è epatico con formazione di C peptide). Trattasi quindi di un difetto dipendente da:

- Resistenza periferica all'insulina
- Acidosi metabolica ed incremento di ormoni controinsulari

Con il procedere dell'IRC diminuisce l'eventuale fabbisogno di insulina per una minore sua degradazione

Metabolismo proteico: la malnutrizione calorico proteica da uremia , comporta un accentuato catabolismo degli ac. Grassi e delle proteine, con accumulo di radicali bicarboniosi e di radicali acidi difficilmente smaltibili , sia per il deficit di riserve energetiche (si ricorda che il ciclo dell'urea richiede energia) sia per la capacità renale di allontanare i prodotti terminali del catabolismo proteico.

L'IRC può essere considerata quindi un'intolleranza alle proteine. La ritenzione di prodotti terminali dell'ipercatabolismo azotato è la maggiore responsabile della disfunzione organica che si manifesta con i segni dell'uremia.

Metabolismo lipidico: nell'uremia è comune il reperto di ipertrigliceridemia. **L'incremento della lipogenesi ad opera dell'insulina** può contribuire ad incrementare la sintesi di trigliceridi. **La lipoproteinlipasi**, che scinde i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi, **è estremamente carente nell'uremia** e nemmeno la dialisi sopperisce a questo difetto.

Queste alterazioni del metabolismo lipidico giustificano l'insorgenza di arteriosclerosi prematura nell'uremico , anche se in dialisi.

In definitiva, in considerazione di quanto esposto, la **dieta dell'IRC deve essere iposodiemica e ipoproteica(0.6 mg/kg/die max) ed anche i lipidi vanno limitati.**

L'eccessiva somministrazione di sale contribuisce alla genesi o aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, dell'ipertensione, dell'edema, dell'ascite.

Rara, per quanto esposto l'ipernatremia.

L'iperpotassiemia può essere indotto sia dall'acidosi, sia dalla carenza energetica della pompa del sodio e va trattata con bicarbonato, in caso di acidosi, con insulina, destrosio secondo i noti schemi e con le resine scambiatrici (vedi sopra).

SINTOMI DELL'UREMIA

L'insufficienza renale cronica porta ad una disfunzione multiorgano. L'aumento dei livelli di azotemia e creatininemia si presentano tardivamente ma sono sempre presenti nell'IRC. I reni si mostrano radiologicamente di volume ridotto.

La dialisi riduce l'importanza di molte delle disfunzioni correlate all'IRC, ma non di tutte e crea alcune problematiche aggiuntive, quali:

crampi muscolari, ipotensione, aritmie, prurito, epatite, leucopenia, splenomegalia ed ipersplenismo, ecc.

Alterazioni ossee e del metabolismo fosfo-calcico

L'osteodistrofia renale e le malattie del metabolismo osseo comprendono patologie ossee quali l'osteomalacia, l'osteite fibroso cistica e la ridotta crescita ossea nei bambini. Queste manifestazioni si rilevano radiologicamente nel 35% ed istologicamente nel 90% di questi pazienti.

Per il meccanismo dell'ipocalcemia vedi pag 8.

Il miglior trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, consiste nel ridurre la fosfatemia con restrizione dietetica oppure con l'uso di chelanti dei fosfati, come il calcio carbonato ed il calcio acetato e bilanciando opportunamente il calcio nel dialisato, in modo da sopprimere l'ipertrofia paratiroidea.

Alterazioni cardiovascolari e polmonari

La **ritenzione di liquidi** nell'uremia determina insufficienza cardiaca congestizia ed edema polmonare, spesso presenti anche in assenza di iperidratazione e con pressioni intracardiache e capillari polmonari normali. Questa condizione è correlata ad **umentata permeabilità della membrana alveolo-capillare (come nell'ARDS)** e porta a congestione vascolare peri ilare ed un quadro radiologico ad ali di farfalla. Questa imbibizione edematosa polmonare risponde bene all'ultrafiltrazione.

Ipertensione

Correlata al **sovraccarico di liquidi**, può risolversi con la dialisi.

In alcuni casi l'**iper reninemia** mantiene lo stato ipertensivo, nonostante la restrizione idrica e l'ultrafiltrazione., in questi casi è opportuno associare farmaci ipotensori.

Un'ipertensione protratta può essere causa di ipertrofia ventricolare sinistra o di miocardiopatia dilatativa.

Frequente , anche in trattamento dialitico, la **precoce insorgenza di arteriosclerosi**, con manifestazioni coronariche, cerebrovascolari e vascolari periferiche. Questo è determinato dalla iperlipidemia, associata all'intolleranza al glucosio, alle calcificazioni metastatiche vascolari e miocardiche e all'ipertensione.

Alterazioni ematologiche

Costante l'anemia normocromica, normocitica, correlata alla depressione dell'eritropoiesi per effetto

- 1. Degli effetti delle sostanze tossiche sul midollo**
- 2. Per ridotta sintesi di eritropoietina renale**

La somministrazione di eritropoietina normalizza il quadro , dimostrando come questa sia la causa della problematica.

La situazione si accentua in dialisi per l'uso di eparina ed il sequestro di sangue nei circuiti di dialisi.

Se l'ematocrito scende sotto il 30% è opportuna la somministrazione di eritropoietina con il seguente schema:

- 1. Dose iniziale= 25/50 UI/Kg per tre volte alla settimana**
- 2. Possibili incrementi del dosaggio dopo 8-12 settimane di trattamento, monitorando l'Ht ogni due settimane**

DURANTE IL TRATTAMENTO è FREQUENTE L'INCREMENTO DEI VALORI PRESSORI

Alterazioni dell'emostasi

E' tipica dell'IRC la tendenza al sanguinamento ed all'allungamento del tempo di sanguinamento, correlato ad una **diminuita attività del fattore piastrinico 3**(causata dall'accumulo di acido guanidinosuccinico- vedi sopra).

La desmopressina ad alte dosi - vedi schema- è in grado di correggere questa turba

Aumentata sensibilità alle infezioni: legata all'inefficienza funzionale leucocitaria.

Alterazioni neuromuscolari: perdita di memoria , ottundimento, insonnia, crampi, nell'uremia terminale → asterixis.

Nel paziente dializzato da tempo → demenza dialitica.

La rapida riduzione dell'azoto ureico può essere causa di squilibrio dialitico .

Una dialisi scorretta può ingenerare edema cerebrale, per repentine variazioni dell'osmolarità plasmatica.

Alterazioni gastrointestinali

Alito uremico (per trasformazione dell'urea in ammoniaca nella saliva)

Ulcera peptica

Incremento degli anticorpi contro l'epatite C

Alterazioni dermatologiche

Ecchimosi, disidratazione, depositi di Ca cutaneo da iperparatiroidismo, con lesioni da grattamento, colorito giallastro della cute per depositi di urocromi.

Terapia

- Dieta iposodiemica, ipoproteica (max 0,6 gr/kg/die).
 - Controllo ipertensione → ACE inibitori, specie nella forma diabetica, diuretici, alfa-beta bloccanti.
 - Bicarbonato di sodio o calcio carbonato per l'acidosi
 - Destrosio + insulina o resine per l'iperpotassiemia
 - Chelanti del fosforo, calcio e Vit.D per l'iperparatiroidismo
 - Se nonostante tutto l'uremia si aggrava → dialisi ed incrementare sensibilmente l'apporto calorico proteico, per la malnutrizione da dieta ed uremia.
-

Terminologia del danno glomerulare

Glomerulopatia acuta = lesione glomerulare che si instaura in giorni

Glom. Rapidamente progressiva = si instaura in settimane

Glomerulopatia cronica = in mesi od anni

Lesioni focali = coinvolgono meno del 50% dei glomeruli

Lesioni diffuse = coinvolgono più del 50% dei glomeruli

Lesioni segmentarie = interessano parte del sistema glomerulare

Lesioni globali = interessano tutto il sistema glomerulare (endotelio+ mesangio+ epitelio tubulare)

Si parla di **lesione proliferativa** quando vi è un aumento di cellule nel glomerulo, correlato a **infiltrazione leucocitaria** o **proliferazione di cellule residenti**. La proliferazione di cellule glomerulari residenti può essere **intracapillare**, se interessa endotelio o mesangio, **extra capillare** se interessa le cellule dello spazio di Bowman (forme crescentiche o semilune).

Si definisce **membranosa**, la glomerulonefrite che interessa la membrana basale (GBM:glomerular basement membrane) determinando un suo ispessimento

Sedimento urinario attivo o nefritico= è caratterizzato dalla presenza di globuli rossi, cilindri eritrocitari, leucociti e proteinuria non nefrosica (<3gr die).

Sindrome nefrosica = glomerulopatia con proteinuria >3/3.5 gr die.

Adattamento compensatorio alla perdita di nefroni:

consiste in una risposta adattativa di iperfiltrazione dei nefroni superstiti. Anche se appropriata, a breve termine, negli anni i nefroni superstiti sviluppano glomerulosclerosi focale segmentaria e poi globale, che si manifesta con proteinuria, ipertensione ed insuff. renale progressiva. Lo stimolo alla glomerulosclerosi è determinato dalla ipertensione nel capillare glomerulare. E' possibile ridurre la sclerosi glomerulare utilizzando ACE inibitori, che producono una riduzione della pressione endocapillare.

Glomerulonefrite acuta e G.N. rapidamente progressiva

Clinica

Esordio improvviso (giorni), insufficienza renale acuta ed oliguria (< 400ml die).

Infiltrazione di cellule infiammatorie e proliferazione di cellule glomerulari residenti, che determinano :

- ostruzione del lume del capillare glomerulare
- riduzione del flusso renale ematico
- riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate=GFR)

A causa del ridotto GFR e dell'aumento del riassorbimento tubulare di sale ed acqua , si determina espansione del volume extracellulare, edema ed ipertensione.

Nel sedimento urinario, a causa della lesione della parete capillare glomerulare, si riscontrano(**SEDIMENTO NEFRITICO**):

cilindri eritrocitari, globuli rossi , a volte ematuria macroscopica, leucociti, proteinuria inferiore a 3,5 gr die

Istologia

Trattasi di una forma nefritica proliferativa.

Inizialmente vi è una infiltrazione di neutrofili e monociti, successivamente una **proliferazione di cellule endocapillari(= endoteliali e mesangiali)**. Le **forme gravi sono diffuse** a tutti i glomeruli, le forme meno gravi sono **focali** (meno del 50% dei glomeruli interessati). Nelle **forme lievi è coinvolto solo il mesangio**

NELLE GLOMERULONEFRITI RAPIDAMENTE PROGRESSIVE O SUBACUTE,

l'insufficienza renale si sviluppa in settimane , le caratteristiche cliniche e del sedimento sono analoghe: Il quadro istologico è invece contraddistinto dalla presenza , nella maggior parte dei glomeruli, di semilune, localizzate nello spazio di Bowman e costituite da proliferazione di cellule dell'epitelio parietale (**glomerulonefrite con semilune**).

Diagnosi differenziale dei modelli di G.nefrite

Importante la diagnosi precoce , che viene eseguita mediante biopsia.

La microscopia ad immunofluorescenza identifica tre modelli di disposizione delle immunoglobuline, che identificano tre categorie diagnostiche:

1. depositi granulari di immunoglobuline segno di **glomerulonefrite da immunocomplessi**
2. depositi lineari, lungo la membrana basale glomerulare (GBM), di immunocomplessi, tipici della **malattia da anticorpi anti GBM**
3. scarsità o assenza di immunoglobuline → **glomerulonefrite paucimmune**

La maggior parte delle g.nefriti (>70%) è del primo tipo, la paucimmune costituisce meno del 30%, la forma paucimmune rappresenta meno dell'1%.

Tre marker sierologici consentono la diagnosi ,evitando talora la biopsia:

- il livello di C3 plasmatico, basso nelle forme da immunocomplessi
- il livello di anticorpi anti GBM, alto nelle malattie da anticorpi antiGBM
- il livello di anticorpi anti citoplasma dei neutrofili, alto nelle forme paucimmuni

1° tipo → glomerulonefrite da immunocomplessi

Può essere:

1. idiopatica
2. risposta a uno stimolo antigenico → postinfettiva (es.post streptococcica)
3. parte di una malattia sistemica da immunocomplessi(nefrite lupica, porpora di schonlein-henoch)

Glomerulonefrite post streptococcica

Prototipo delle post infettive. Principale causa di sindrome nefritica acuta.

Insorge circa 10 giorni dopo una faringite o due settimane dopo un'infezione cutanea(impetigine) da ceppi nefritogeni di streptococco beta emolitico di gruppo A.

La malattia conferisce immunità duratura, rare le recidive o le reinfezioni. Oggi meno frequente, a causa della tempestiva terapia antibiotica.

Clinica

Si presenta come sindrome nefritica acuta con insufficienza renale acuta, oligurica. Frequenti i casi lievi, con sintomatologia sfumata.

Sintomi: cefalea, malessere, inappetenza, nausea, vomito ematuria macroscopica, dolore al fianco ed alla schiena , da rigonfiamento della capsula renale, ipervolemia, edemi, ipertensione.

Sedimento urinario

Di tipo nefritico: eritrociti, cilindri eritrocitari, leucociti, proteinuria non nefrosica.

Laboratorio

Creatininemia ↑ , livelli di C3 ↓, C4 normale. Il complemento ritorna normale in 6-8 settimane. Antistreptolisina O ↑ dopo 7 gg ,picco dopo 1 mese,ritorno alla normalità dopo 4 mesi. La terapia antibiotica precoce riduce il picco anticorpale.

Istologia

E' una forma proliferativa, diffusa, alla microscopia elettronica → depositi nelle aree sottoendoteliale , mesangiale e sottoepiteliale. La reazione infiammatoria inizia dai depositi sottoendoteliali e mesangiali, che attivano il complemento ed innescano il reclutamento di leucociti, monociti e macrofagi, che eliminano tali depositi, lasciando intatti i depositi sottoepiteliali(= Humps=gobbe), responsabili di proteinuria.

Anche altre infezioni, virali, batteriche , fungine e parassitarie possono comportarsi alla stessa maniera . tipica la forma da endocardite batterica, da infezione stafilococcica dello shunt ventricolo-peritoneale

Terapia

- Antibioticoterapia tempestiva per 10-15 giorni
- Diuretici
- Antiipertensivi

Prognosi eccellente nei bambini, negli adulti può residuare compromissione renale.

2° Tipo → malattia da anticorpi anti membrana basale -GBM- glomerulare

malattia autoimmune, nella quale gli anticorpi sono diretti contro il collagene della membrana basale e dell'alveolo polmonare. Determina nefrite ed emorragia polmonare. E' molto rara- 0.5 per milione-

Terapia

Plasmaferesi fino a che non sono più evidenziabili anticorpi anti GBM-1-2 settimane

Poi immunosoppressione con

- Glucocorticoidi 1 mg /kg/die
- Ciclofosfamide 2-3 mg /kg /die

Prognosi buona se terapia tempestiva.

Sindrome nefrosica

Insieme di problematiche renali ed extrarenali caratterizzate da :

proteinuria > 3,5 gr die, ipoalbuminemia, edema, iperlipidemia, lipiduria, ipercoagulabilità.

proteinuria, determinata da → alterazioni della membrana basale GBM, alterazioni dei podociti delle cellule epiteliali

l'ipoalbuminemia → è una diretta conseguenza della proteinuria

l'edema → è presumibilmente correlato all'ipoalbuminemia, che riduce la pressione oncologica intravascolare, provocando passaggio di liquidi nell'interstizio. La volemia si riduce determinando una stimolazione del sistema renina - angiotensina - aldosterone nonché l'incremento di Vasopressina (ADH) ed inibendo la liberazione dell'ormone natriuretico atriale. Questi compensi favoriscono la ritenzione renale di sali ed acqua per ristabilire la volemia ed innescano un ulteriore passaggio di liquidi verso l'interstizio, stante la situazione di iponchìa.

Iperlipidemia → conseguenza dell'aumento della sintesi epatica di lipoproteine, aggravata dalla perdita urinaria di proteine leganti i lipidi. Può accelerare l'arteriosclerosi e la progressione della malattia renale.

Ipercoagulabilità → è multifattoriale . possibili cause:

- Aumentata perdita urinaria di antitrombina III
- Alterati livelli ed attività delle proteine C ed S

- Iperfibrinogenemia da aumentata sintesi epatica e ridotta fibrinolisi
- Aumentata aggregabilità piastrinica

Per questa problematica i pazienti con sindrome nefrosica sono predisposti a trombosi venose ed arteriose, a trombosi della vena renale , ad embolia polmonare.

La trombosi acuta della vena renale si manifesta con dolore improvviso al fianco, o all'addome, macroematuria e varicocele sinistro (la vena testicolare destra drena in vena cava inf., mentre la sinistra drena nella vena renale)

La trombosi della vena renale ha , nella nefrosi, una incidenza del 40%

EZIOLOGIA

LA SINDROME NEFROSICA E' LA CONSEGUENZA DI QUALSIASI MALATTIA SIA IN GRADO DI ALTERARE LA STRUTTURA DELLA GBM O DEI PODOCITI.

Sei malattie sono responsabili di oltre il 90% dei casi di sindrome nefrosica :

1. **Malattia a lesioni minime**
2. **Glomerulosclerosi focale segmentaria**
3. **Glomerulonefrite membranosa**
4. **Glomerulonefrite membranosa-proliferativa**
5. **Nefropatia diabetica**
6. **Amiloidosi**

Per la diagnosi è fondamentale la biopsia, che possa guidare terapia e prognosi.

1. **Malattia a lesioni minime (minimal change disease MCD)**

Responsabile dell'80% delle sindromi nefrosiche al di sotto dei 16 anni e del 20% nell'età adulta.

Alla microscopia ottica la struttura glomerulare appare normale, alla microscopia elettronica si osserva la distruzione dei pedicelli delle cellule epiteliali viscerali.

L'eziologia , il più delle volte idiopatica, è spesso correlata ad infezioni respiratorie o episodi allergici.

Terapia

Il 90% dei bambini ed il 50% degli adulti ha una remissione della malattia dopo 8 settimane di terapia steroidea.

Dose prednisone = 1,5 mg / kg / die per 4 settimane seguito da 1 mg/kg/ a giorni alterni x altre 4 settimane.

Il 50% dei casi recidiva alla sospensione della terapia steroidea, in questi casi bisogna far seguire un ciclo di ciclofosfamide a 2-3mg/kg die per altre 8-12 settimane.

Possibile anche ,in alternativa alla ciclofosfamide , un trattamento con ciclosporina .

2. Glomerulosclerosi focale segmentaria con ialinosi(Focal and segmental glomerulosclerosis **FSGS**)

Lesione patognomonica è la sclerosi con ialinosi, che interessa porzioni(segmentaria)

Di meno del 50% dei glomeruli (focale).E' responsabile del 25% delle sindromi nefrosiche dell'adulto e del 15% del bambino.

La FSGS può insorgere in corso di molte malattie sistemiche e in corso di ipertensione intraglomerulare protratta, secondaria a perdita di nefroni , per qualunque causa.E' la potenziale conseguenza , a lungo termine, della perdita di massa nefronica, dovuta ad esempio all'agenesia renale monolaterale,all'ablazione renale monolaterale parziale o totale, alla nefropatia da reflusso, alla nefrite interstiziale, ecc.

La manifestazione clinica è quella della sindrome nefrosica (66%) o della proteinuria non nefrosica (34%), associata ad ipertensione, insufficienza renale lieve e sedimento urinario patologico , contenente globuli rossi e leucociti.

Terapia

Rare le remissioni spontanee, prognosi renale sfavorevole.

Possibile miglioramento con terapia steroidea, se protratta per 16-24 settimane(prednisone ai dosaggi descritti sopra)

3. Glomerulonefrite membranosa

E' la causa più comune di sindrome nefrosica idiopatica nell'adulto(30-40%), rara nel bambino(<5%).E' caratterizzata da un ispessimento diffuso della GBM, con depositi di IgG e C3 che vengono inglobati nella membrana , senza segni di flogosi o proliferazione cellulare. La patogenesi è probabilmente immunologica e si sviluppa in concomitanza con infezioni, come l'epatiteB o con malattie sistemiche come il lupus.

5 Nefropatia diabetica

Complica il 50% dei casi di diabete mellito.

La lesione glomerulare è costituita dalla glomerulosclerosi, dovuta ad ispessimento della GBM ed ampliamento del mesangio, correlato all'aumento della matrice extracellulare, dipendente dall'ipertensione intraglomerulare e dall'effetto diretto dell'iperglicemia sulle cellule mesangiali.

I fattori emodinamici svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi → il VFG (GFR) aumenta per l'aumento della volemia, in correlazione con l'iperglicemia, ciò induce dilatazione dell'arteriola afferente ed aumento della pressione di ultrafiltrazione glomerulare. Vi è una aumentata produzione di peptide natriuretico atriale da parte dei miociti cardiaci, per compensare l'ipervolemia, e questo innesca la vasodilatazione dell'arteriola afferente, aumentando ulteriormente la pressione intraglomerulare ed il GFR. Il persistere dell'ipertensione glomerulare provoca ispessimento della GBM, glomerulosclerosi ed alterata funzione della barriera di filtrazione. La vascolarizzazione renale mostra segni di aterosclerosi, da iperlipemia, ed arteriosclerosi ipertensiva.

Dopo 5 anni di ipertensione ed iperfiltrazione glomerulare, si instaura microalbuminuria, come segno di lesione della membrana basale e dopo altri 5 anni si instaura proteinuria conclamata.

Terapia della nefropatia diabetica

Due cardini:

1. controllo metabolico della glicemia
 2. Controllo della pressione arteriosa sistemica e della pressione del capillare glomerulare. Questo secondo obiettivo si realizza con l'uso degli ACE inibitori, che rappresentano i farmaci di elezione perché riducono la pressione sistemica e l'ipertensione glomerulare, mediante l'inibizione dell'azione dell'angiotensina II sulla vascolarizzazione sistemica e sulle arteriole efferenti glomerulari.
-

TERAPIA DELLA SINDROME NEFROSICA

1. Trattamento della forma specifica (vedi sopra)

2. Restrizione delle proteine nella dieta
3. ACE inibitori, per i meccanismi descritti in caso di ipertensione glomerulare ,per ridurre il danno glomerulosclerotico da ipertensione ed iperfiltrazione
4. FANS per lo stesso motivo precedente , grazie al loro effetto di costrizione dell'arteriola afferente. Attenzione! per tale motivo questi farmaci sono in grado di ingenerare insufficienza renale acuta
5. Riduzione dell'apporto di sali , per ridurre l'edema . Non rimuovere più di 1 kg die per la possibile deplezione endovascolare causa possibile di insufficienza renale prerenale.
6. Inutile la somministrazione di albumina , in quanto eliminata in 24 ore
7. Utili i farmaci ipolipemizzanti, per ridurre la progressione dell'aterosclerosi della scoagulazione.
8. indicati gli anticoagulanti se presenti fenomeni trombo-embolici vascolari, previo controllo dell'AtIII , ed eventualmente dopo il posizionamento di un filtro cavale, se si conferma lapresenza di trombosi vascolari profonde agli arti inferiori.

Malattie tubulointerstiziali 17 76
Danni renali di origine vascolare17 81
Acidosi tubulare renale17 90