

33. Fisiopatologia renale

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

33. Fisiopatologia renale.....	1057	33.3. L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA.....	1065
33.1. ANATOMIA FUNZIONALE DELL'APPARATO URINARIO.....	1059	33.3.1. Esiti dell'insufficienza renale acuta.....	1065
33.1.1. Schema funzionale del rene.....	1059	33.3.2. Cause dell'insufficienza renale acuta (IRA).....	1066
33.1.2. Sistema urinario.....	1060	33.4. L'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.....	1067
33.1.3. Il nefrone.....	1060	33.4.1. Classificazione dell'insufficienza renale cronica.....	1067
33.1.4. Attività di elaborazione dell'urina.....	1061	33.4.2. Conseguenze dell'insufficienza renale cronica.....	1068
33.1.5. Attività metabolica del rene.....	1061	33.4.3. Alterazioni metaboliche dell'insufficienza renale cronica.....	1068
33.2. DANNI RENALI.....	1062	33.4.4. Principali cause dell'insufficienza renale cronica.....	1069
33.2.1. Principali sindromi di insufficienza renale.....	1063	33.5. FARMACI E VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE.....	1070
33.2.2. Le sindromi da insufficienza renale parziale.....	1064	33.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1071



33.1. Anatomia funzionale dell'apparato urinario

33.1.1. SCHEMA FUNZIONALE DEL RENE

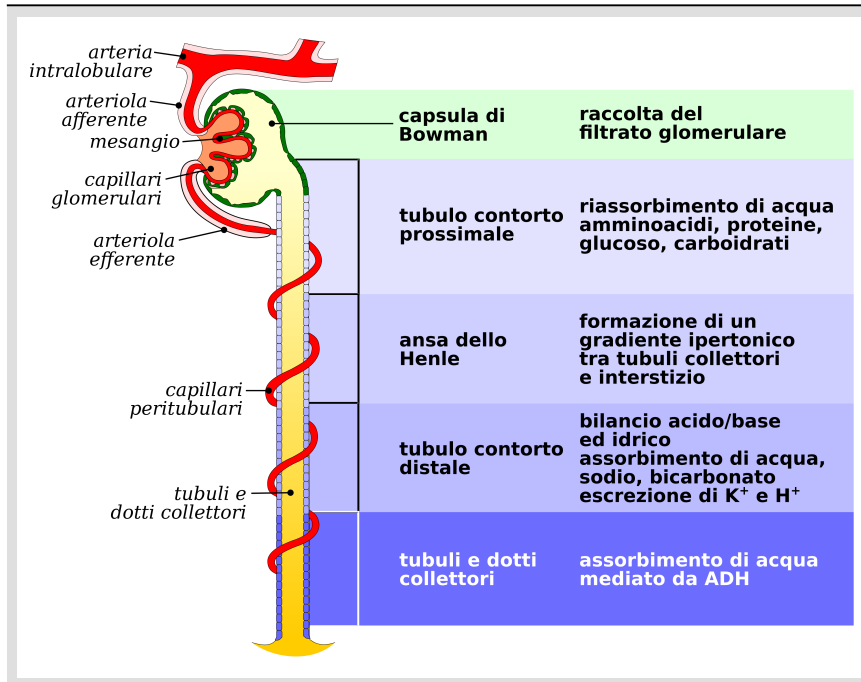


Figura 33.1. Schema funzionale del rene.

Da Stevens, (1995), ridisegnato
ADH: antidiuretic hormone, ormone antidiuretico

33.1.2. SISTEMA URINARIO



Il sistema urinario può essere suddiviso in vie urinarie superiori e vie urinarie inferiori

- le vie urinarie superiori comprendono il rene, che è responsabile dell'ultrafiltrazione del sangue e del mantenimento dell'omeostasi idrica ed elettrolitica
- le vie urinarie inferiori comprendono il sistema pelvi-caliceale, gli ureteri, la vescica e l'uretra, che sono responsabili della raccolta, del trasporto, della conservazione e dell'eliminazione finale delle urine

33.1.3. IL NEFRONE




Il rene è composto da numerose unità morfo-funzionali che lavorano in parallelo: i **nefroni**. Il prodotto finale è dato perciò dalla somma dell'attività delle singole unità


Le componenti principali del nefrone sono:

- i vasi sanguigni pre-glomerulari, che hanno la responsabilità di fornire sangue al glomerulo
- il glomerulo, che è un sistema capillare altamente specializzato. La membrana basale dell'epitelio di rivestimento è fusa a quella dell'endotelio e costituisce il filtro renale
- i tubuli contorti prossimali riassorbono selettivamente varie componenti del filtrato glomerulare
- l'ansa di Henle contribuisce a creare un gradiente di concentrazione ionica nella midollare del rene
- il tubulo distale è responsabile del bilancio acido-base e del riassorbimento del sodio e del potassio
- i tubuli e i dotti collettori, che sono responsabili del riassorbimento finale di acqua tramite l'ADH
- i vasi post-glomerulari hanno due funzioni principali: riforniscono di sangue ossigenato l'epitelio tubulare e prendono parte al mantenimento dell'omeostasi. Ioni, acqua e altre piccole molecole attraversano le parti tubulari e duttali del nefrone e dei vasi post-glomerulari. I capillari post-glomerulari (peri-tubulari) sono quindi in stretta associazione con il sistema tubulare e duttulare


33.1.4. ATTIVITÀ DI ELABORAZIONE DELL'URINA


 Il glomerulo è responsabile della funzione di filtrazione dell'urina, e trattiene le proteine e le altre macromolecole presenti nel sangue. La proprietà di filtrare selettivamente deriva dalla struttura e dalla carica ionica della membrana basale glomerulare (*glomerular basement membrane*, GBM)

La neutralizzazione dei siti anionici della membrana provoca perdita di selettività, anche se la struttura delle membrane è sostanzialmente conservata


 I sistemi tubulare e duttulare sono responsabili del riassorbimento del glucosio e degli amminoacidi filtrati dal glomerulo, del riassorbimento selettivo dell'acqua sotto il controllo dell'ADH (*antidiuretic hormone*, ormone antidiuretico), e del riassorbimento e della secrezione di sodio, potassio, calcio, fosfato e ioni idrogeno


33.1.5. ATTIVITÀ METABOLICA DEL RENE

 L'**eritropoietina** è secreta dal rene ed è essenziale per la normale produzione di eritrociti da parte del midollo


 La **renina** è secreta dall'apparato iuxta-glomerulare ed è responsabile dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'aumento dell'angiotensina II causa:


- vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa
- aumento della secrezione di aldosterone da parte della corticale della surrene

 Trasformazione ed attivazione della **vitamina D**


 Il rene produce anche altri metaboliti (prostaglandine etc.) che regolano la funzione renale e circolatoria


33.2. Danni renali


 Le malattie glomerulari sono provocate da alterazioni della struttura, mentre le malattie tubulari sono causate da alterazioni metaboliche

 Dal punto di vista funzionale:

- l'attività del glomerulo è condizionata principalmente dall'integrità della sua struttura
- l'attività del tubulo renale dipende soprattutto dall'attività metabolica delle cellule epiteliali di rivestimento

 La funzione glomerulare tende a essere alterata da malattie che danneggiano l'architettura strutturale (la struttura della membrana basale, dell'endotelio, dell'epitelio e del mesangio); la funzione tubulare invece è compromessa da danni metabolici alle cellule tubulari (es.: ipossia o tossine)

 Dato che sia le funzioni glomerulari sia quelle tubulari dipendono da un adeguato afflusso di sangue, l'alterazione del flusso danneggia entrambe le funzioni

 Se è alterata la funzione di una parte del nefrone, compaiono alterazioni secondarie in altre parti, a causa delle strette correlazioni strutturali e funzionali che legano tra loro tutte le componenti

 I reni hanno considerevoli riserve funzionali, purché i nefroni danneggiati vengano esclusi dalla filtrazione

L'insufficienza renale si manifesta quando il processo ha escluso un numero di nefroni tale da compromettere la capacità compensatoria dei nefroni residui

33.2.1. PRINCIPALI SINDROMI DI INSUFFICIENZA RENALE

Tabella 33.66: Sindromi da insufficienza renale

Forma	Parziale/totale: meccanismo	Effetti
Sindrome nefrosica	parziale: aumento della permeabilità glomerulare	grave perdita di proteine con le urine, con conseguente ipo-albuminemia ed edema
Sindrome nefritica	parziale: insufficienza della perfusione glomerulare (di solito transitoria)	aumento della pressione sanguigna e dell'azotemia, ematuria, edema modesto
Insufficienza renale acuta	totale: insufficienza acuta della perfusione glomerulare e insufficienza dell'epitelio tubulare (spesso reversibile)	oliguria/anuria, ritenzione di azoto (uremia), acidosi, ritenzione di potassio
Insufficienza renale cronica	totale: insufficienza cronica irreversibile del nefrone con insufficienza sia glomerulare sia tubulare	ritenzione di azoto (uremia), ritenzione di idrogenioni (acidosi), ritenzione di potassio, riduzione dell'eritropoietina, alterazione del metabolismo della vitamina D

33.2.2. LE SINDROMI DA INSUFFICIENZA RENALE PARZIALE



L'insufficienza renale parziale colpisce solo alcune componenti della funzione renale. Ci sono due tipi principali di insufficienza renale parziale:


● la sindrome nefritica

- la sindrome nefritica è frutto di un'alterazione della struttura glomerulare dovuta a una proliferazione cellulare reattiva. Ne seguono:
 - una riduzione del flusso ematico glomerulare (che provoca una riduzione della produzione di urina o **oliguria**)
 - la perdita con le urine di eritrociti dai glomeruli danneggiati (**ematuria**) e la ritenzione di prodotti di rifiuto (**uremia**)
 - la riduzione del flusso ematico attiva il sistema renina-angiotensina, con ritenzione di fluido e modica ipertensione

● la sindrome nefrosica


- la sindrome nefrosica è frutto di alterazioni della membrana basale glomerulare, o mesangio
- Il glomerulo perde la capacità di trattenere selettivamente le proteine plasmatiche
- ne consegue la perdita con le urine di grandi quantità di proteine, soprattutto di albumina (**proteinuria**) e la riduzione della concentrazione delle proteine del plasma (**ipo-albuminemia**), con formazione di **edema**
- suscettibilità alle infezioni per i bassi livelli di immunoglobuline e di complemento
- tendenza alla trombosi per l'aumento dei livelli di fibrinogeno nel sangue
- iper-lipidemia per la riduzione dei livelli delle apo-lipoproteine del siero

33.3. L'insufficienza renale acuta

 L'insufficienza renale acuta è una forma di insufficienza renale totale in cui la maggior parte dei nefroni cessa contemporaneamente di funzionare. Clinicamente:


- si osserva una grave riduzione della produzione di urina (oliguria), o addirittura la cessazione (anuria)
- si manifestano rapidamente squilibri del bilancio idro-elettrolitico e insufficienze di eliminazione delle scorie, essendo ben poca la capacità di compenso metabolico
- aumento della kaliemia, acidosi metabolica e ritenzione di materiali azotati con uremia

33.3.1. ESITI DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA


 Spesso l'insufficienza renale acuta è reversibile, purché la causa del danno venga rimossa. La normale struttura del rene può essere ripristinata per rigenerazione degli elementi danneggiati, e in particolare per rigenerazione delle cellule epiteliali tubulari

Nei casi in cui la necrosi renale sia stata grave e generalizzata il recupero può risultare impossibile

33.3.2. CAUSE DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)

 L'IRA (insufficienza renale acuta) si distingue in:


- pre-renale, caratterizzata da una riduzione del flusso ematico al rene
- renale, da malattia del rene
- post-renale, da blocco al deflusso dell'urina

 L'**IRA pre-renale** è determinata più comunemente da:

- shock
- disidratazione
- ustioni


 L'**IRA renale** è causata più comunemente da:

- malattie glomerulari: un danno immuno-mediato dei glomeruli è una causa di glomerulonefriti
- malattie tubulari o interstiziali da danno ipossico, tossico e infettivo dell'epitelio tubulare
- disturbi vascolari che causano insufficienza della perfusione dei reni (es.: lo shock ipo-volemico)

 L'**IRA post-renale** è causata più comunemente da:

- ostruzioni ureterali
- ipertrofia prostatica

33.4. L'insufficienza renale cronica


 L'insufficienza renale cronica (IRC) è una forma di insufficienza renale totale causata dalla progressiva distruzione di singoli nefroni su un lungo arco di tempo

Mano a mano che i nefroni vengono distrutti la funzione renale è progressivamente alterata. Tuttavia, diversamente da quanto accade nell'insufficienza renale acuta, in questo caso può esserci un compenso metabolico

33.4.1. CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA


Tabella 33.67: Classificazione dell'insufficienza renale cronica. VFG: volume del filtrato glomerulare

stadio	descrizione	VFG (mL/min/1.73 m ²)
2	lieve riduzione del VFG	60-89
3	moderata riduzione del VFG	30-59
4	severa riduzione del VFG	15-29
5	insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

 La classificazione dell'insufficienza renale cronica è basata sui valori di VFG (volume di filtrato glomerulare)

Considerato che il calcolo diretto del VFG mediante la *clearance* della creatinina è poco pratico e spesso impreciso, nella pratica clinica si ricorre a metodi indiretti che utilizzano delle formule matematiche per stimare il VFG

33.4.2. CONSEGUENZE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

 Tra le principali conseguenze dell'insufficienza renale cronica vanno ricordate

- la ritenzione progressiva di metaboliti azotati (uremia)
- l'insufficienza progressiva della funzione tubulare

L'insufficienza tubulare provoca una precoce incapacità di concentrare l'urina (poliuria) e altera l'omeostasi biochimica (con ritenzione di sale e di acqua, acidosi metabolica compensata, e altri disturbi elettrolitici e, in particolare, l'iper-kaliemia). La ritenzione di sodio e di acqua possono causare ipertensione

33.4.3. ALTERAZIONI METABOLICHE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

 L'insufficienza dell'attivazione renale della vitamina D causa un iper-paratiroidismo secondario e alterazioni dell'osso (osteodistrofia renale)

La distruzione del parenchima renale causa anemia per riduzione dei livelli di eritropoietina e per un effetto soppressivo diretto dell'uremia sul midollo osseo eritropoietico

L'uremia può alterare anche la funzione delle piastrine e causare tendenza all'emorragia

33.4.4. PRINCIPALI CAUSE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

☞ Parecchie malattie possono causare insufficienza renale cronica. Tutte provocano una distruzione lenta, progressiva, irreversibile e generalizzata di nefroni (glomeruli e tubuli)

Le cause principali dell'insufficienza renale cronica sono

- rene policistico
- le malattie vascolari (ipertensione di lunga durata, diabete mellito)
- le malattie dei glomeruli (glomerulonefrite e malattia glomerulare diabetica)
- le malattie dei tubuli e dell'interstizio (alterazioni infettive, tossiche e ostruttive dei tubuli e delle papille renali)

☞ Diversamente da molti casi di insufficienza renale acuta, l'insufficienza renale cronica non è reversibile, perché c'è stata distruzione di nefroni

33.5. Farmaci e velocità di filtrazione glomerulare

☞ I farmaci non solo sono influenzati nella loro efficacia dalla funzionalità renale, ma spesso la modificano, provocando una diversa e non voluta funzionalità renale

Figura 33.2. Meccanismi intra-renali di autoregolazione del GFR (glomerular filtration rate, velocità di filtrazione glomerulare) in presenza di diminuita perfusione causata da farmaci

In alto a sn.: condizioni normali

In alto a dx.: risposta auto-regolatoria ad una diminuita pressione di perfusione nell'ambito delle variazioni fisiologiche

- una pressione di filtrazione normale viene mantenuta con una vasodilatazione afferente ed una vasocostrizione efferente: il filtrato glomerulare viene mantenuto

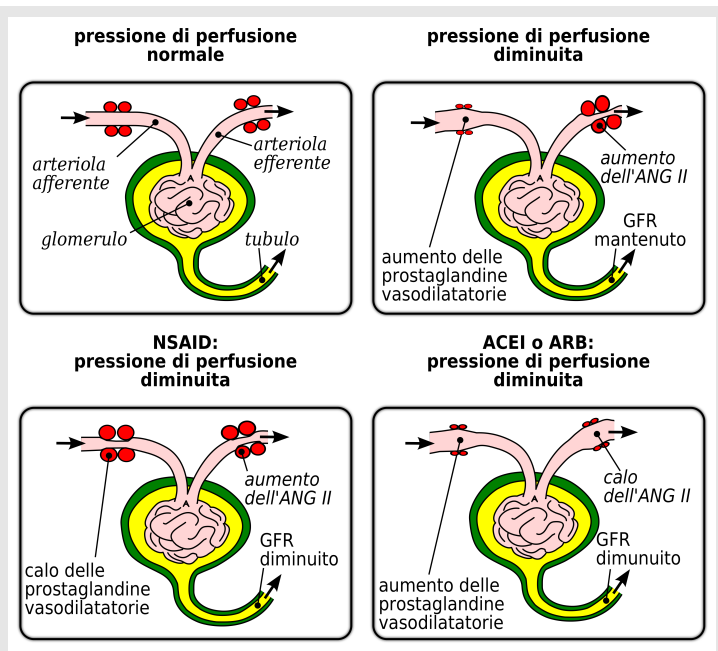
In basso a sn.: ridotta pressione di perfusione in presenza di NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs)

- la perdita di prostaglandine vasodilatatorie aumenta la resistenza afferente con conseguente calo della pressione di filtrazione glomerulare e diminuzione del filtrato

In basso a dx.: ridotta pressione di perfusione in presenza di ACEI (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) o ARB (angiotensin-receptor blocker)

- la perdita di ANG II (angiotensin II) riduce la resistenza efferente con calo della pressione di filtrazione glomerulare e diminuzione del filtrato

Liberamente tratto da: Abuelo (2007)



33.6. Principali fonti utilizzate

Abuelo, J.D. (2007) Normotensive ischemic acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 357, 797-805

Bargman, J.M., Skorecki, k. (2008) Chronic kidney disease. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1761-1771

George, A.L. Jr, Neilson, E.G. (2008) Cellular and molecular biology of the kidney. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1741-1748

Harris, R.C., Neilson, E.G. (2008) Adaptation of the kidney to renal injury. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1748-1752

Lui, K.D., Chertow, G.M. (2008) Acute renal failure. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp.1752-1761

Stevens, A., Lowe, J. (1995) *Pathology*. Times Mirror Intl. Pub., London

