

33. Fisiopatologia renale

I edizione

In collaborazione con il prof. Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

33. Fisiopatologia renale.....	1	33.2.2. Le sindromi da insufficienza renale parziale.....	8
33.1. ANATOMIA FUNZIONALE DELL'APPARATO URINARIO.....	3	33.3. L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA.....	9
33.1.1. Schema funzionale del rene.....	3	33.3.1. Esiti dell'insufficienza renale acuta.....	9
33.1.2. Sistema urinario.....	4	33.3.2. Cause dell'insufficienza renale acuta (IRA).....	10
33.1.3. Il nefrone.....	4	33.4. L'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.....	11
33.1.4. Attività di elaborazione dell'urina.....	5	33.4.1. Classificazione dell'insufficienza renale cronica.....	11
33.1.5. Attività metabolica del rene.....	5	33.4.2. Conseguenze dell'insufficienza renale cronica.....	11
33.2. DANNI RENALI.....	6	33.4.3. Alterazioni metaboliche dell'insufficienza renale cronica.....	12
33.2.1. Principali sindromi di insufficienza renale.....	7	33.4.4. Principali cause dell'insufficienza renale cronica.....	12
		33.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	13



33.1. Anatomia funzionale dell'apparato urinario

33.1.1. SCHEMA FUNZIONALE DEL RENE

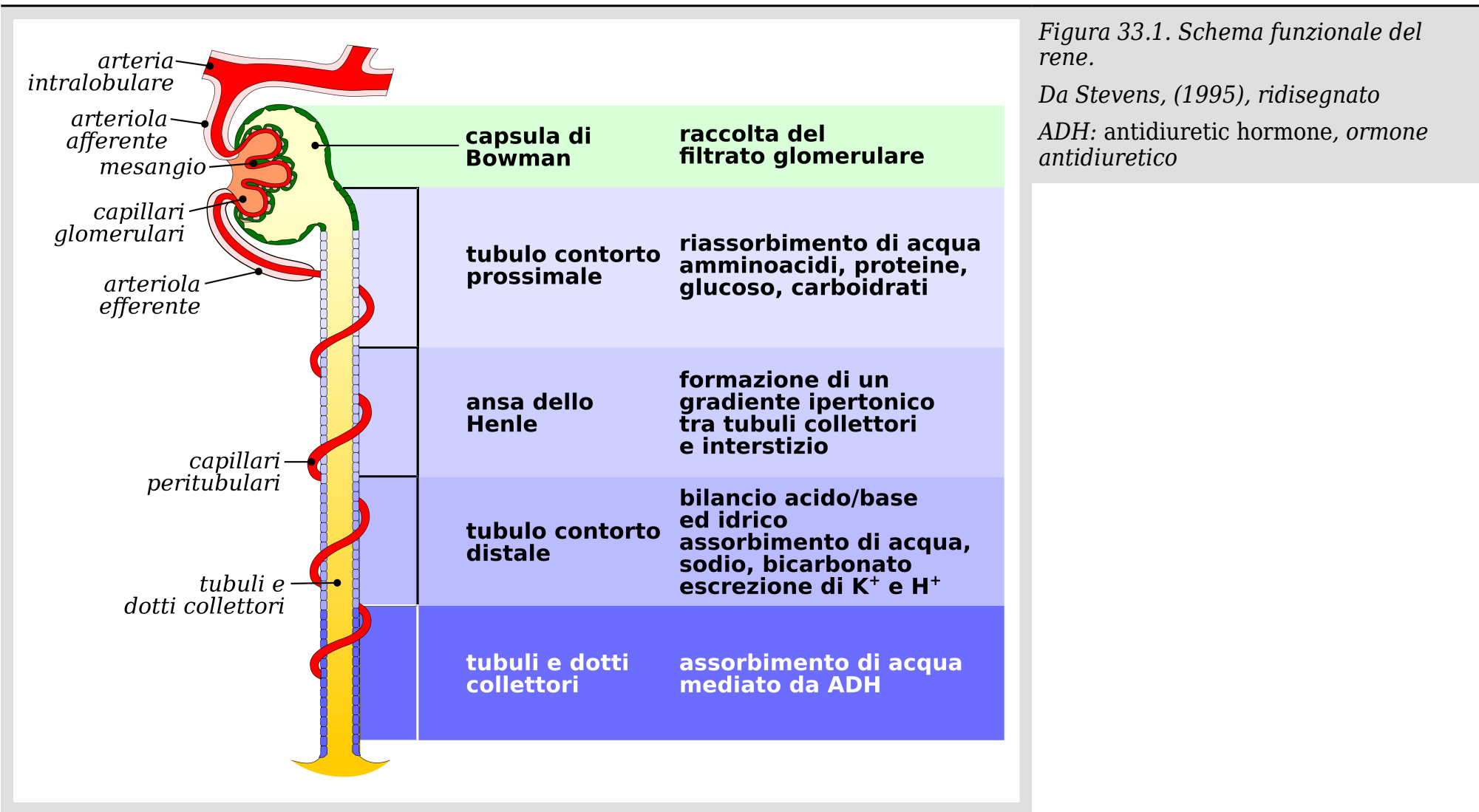



Figura 33.1. Schema funzionale del rene.


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 di 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 duttare
-


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 33.1: 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* ipovolemico)
-



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 33.2: 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

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. *Principali fonti utilizzate*

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





