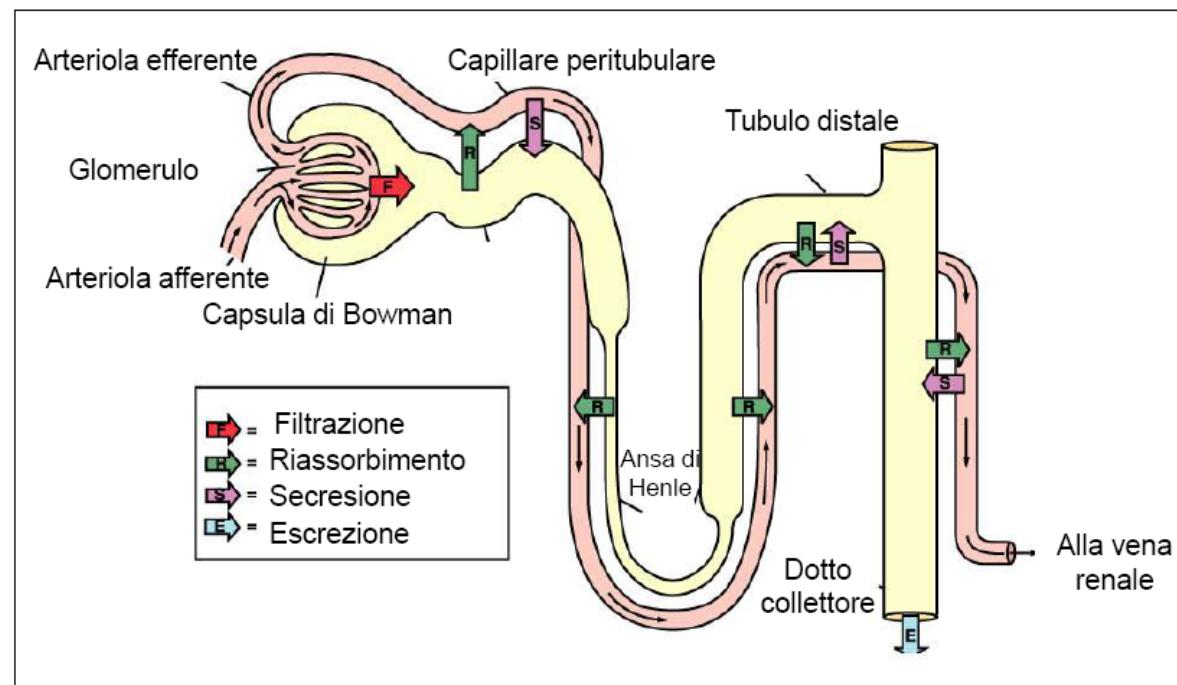


# I MARCATORI DI PATOLOGIA RENALE

I reni ricevono circa 1 litro di sangue al minuto, pari al 20% della gittata cardiaca.

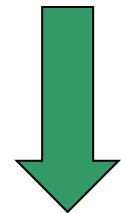
Nell'adulto i reni producono 1.6-1.8 litri di urina al giorno attraverso complessi processi di  
*Filtrazione glomerulare,*  
*Riassorbimento tubulare*  
*e Secrezione tubulare.*



Il sangue nel rene non solo viene filtrato, ma porta ossigeno e nutrienti e partecipa agli scambi metabolici con le cellule renali.

L' $H_2O$  ed i piccoli soluti, soprattutto gli elettroliti, attraversano facilmente il filtro che invece esclude la maggior parte delle proteine → **ultrafiltrazione** (volume ultrafiltrato: 180 litri/giorno).

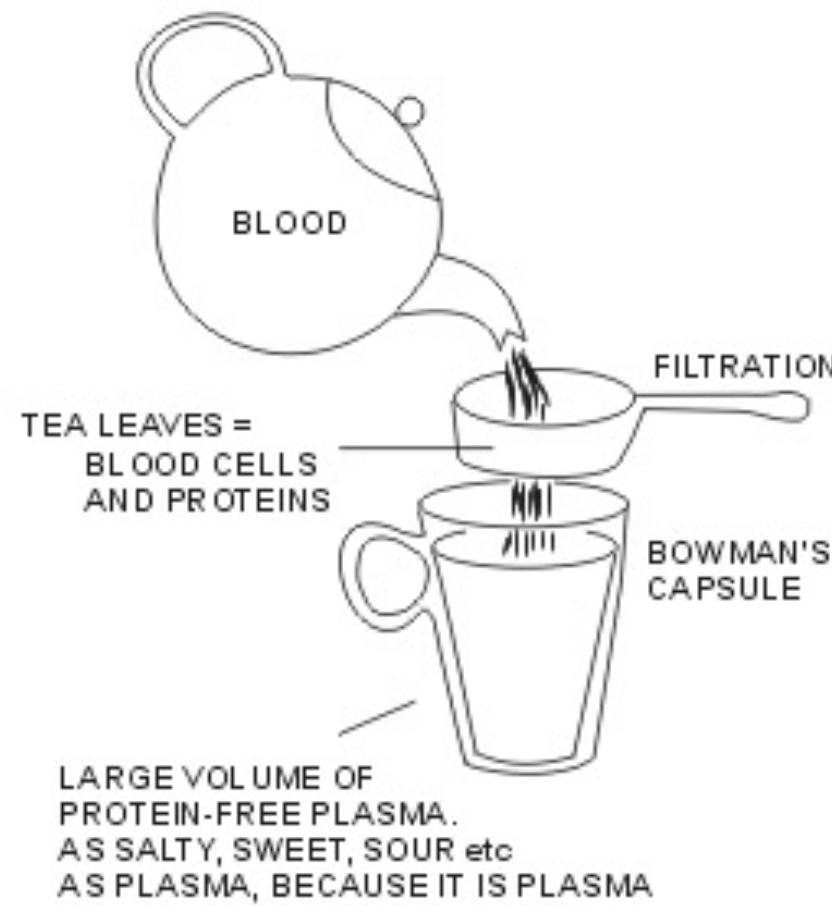
Ultrafiltrazione molto sensibile alla pressione arteriosa sistemica; è invece ostacolata dalla resistenza delle strutture filtranti del glomerulo (cell. endoteliali, memb. basale e cell. epiteliali)



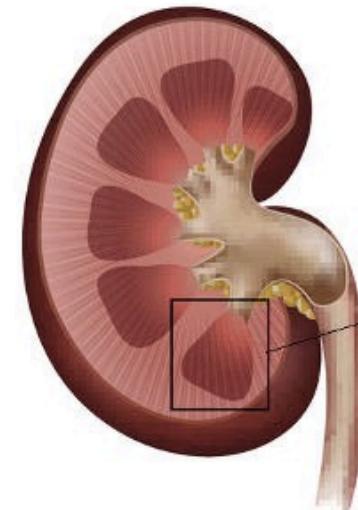
**Le cellule ematiche e la maggior parte delle proteine non passano nell'ultrafiltrato (precursore dell'urina)**

proteine totali eliminate con le urine (proteinuria fisiologica) <150 mg/die  
30 mg/die albumina

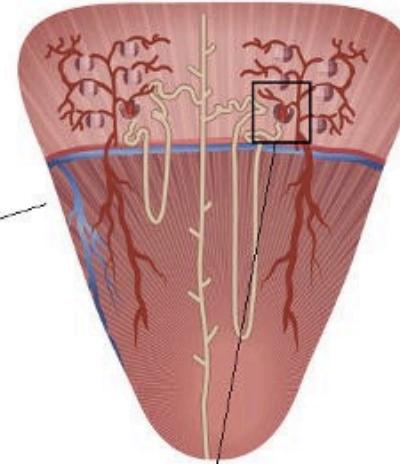
## 1. FILTRAZIONE



Rene

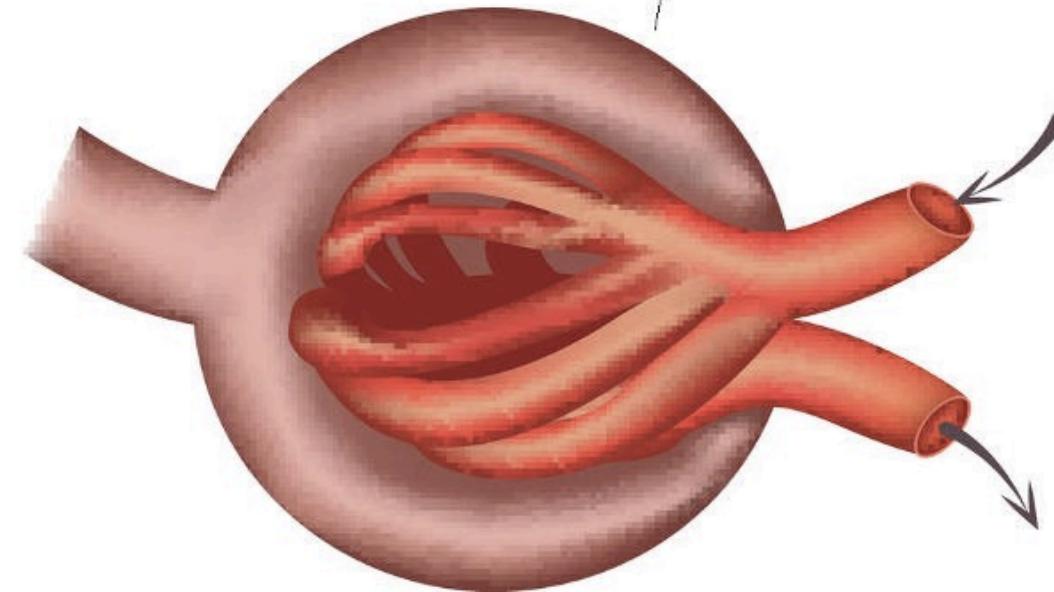


Nefrone

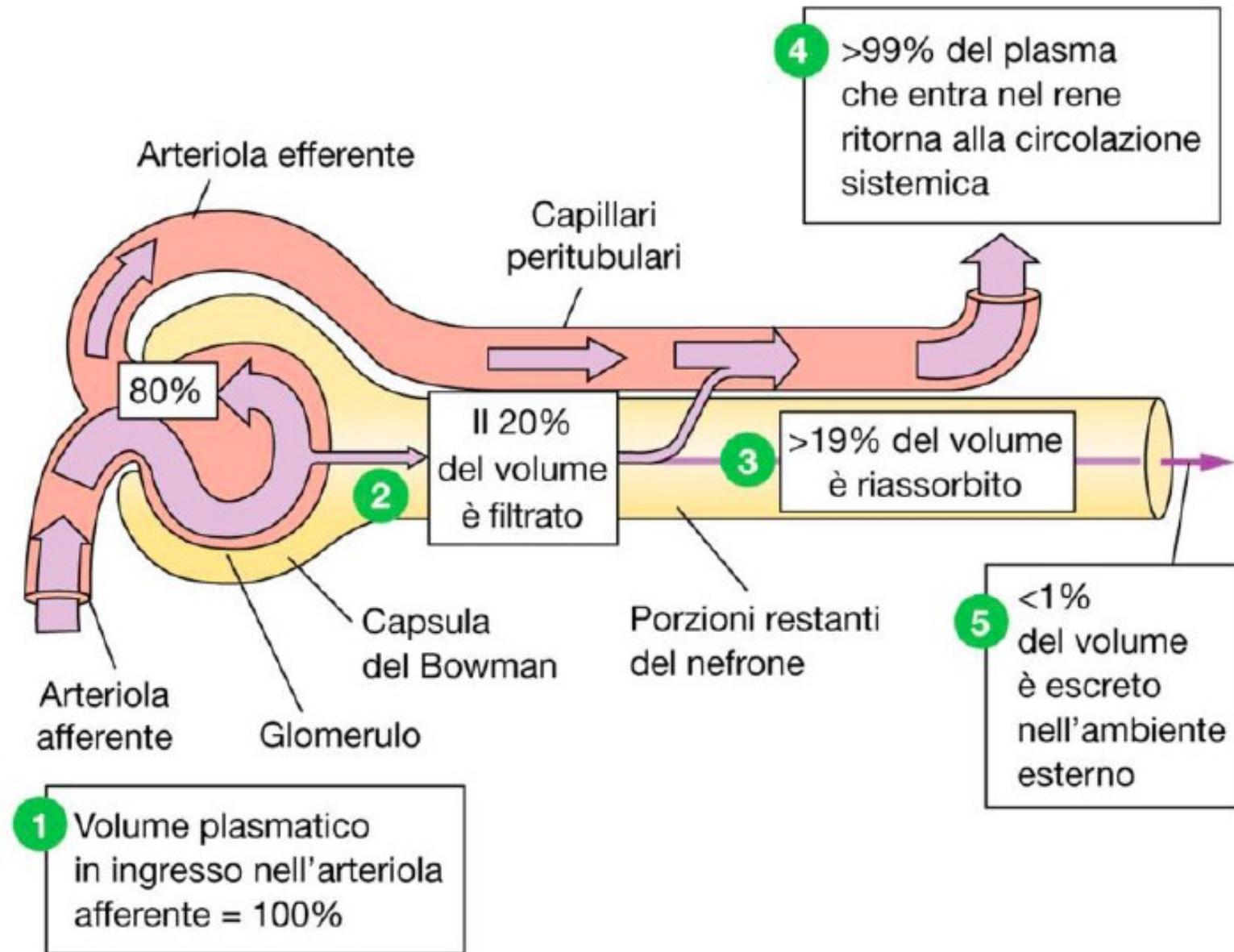


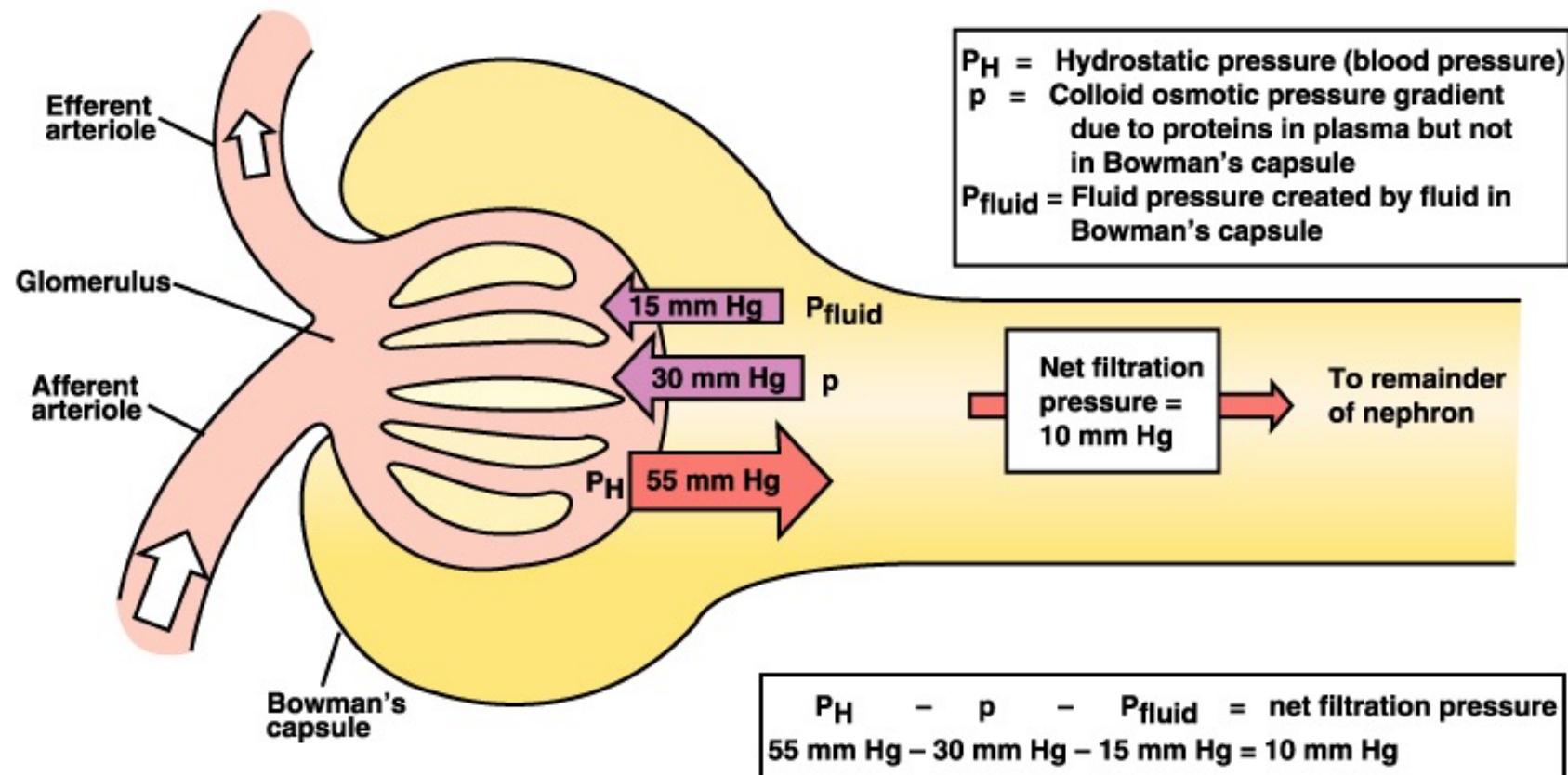
Il numero di **nefroni** per ciascun rene è di circa **1-1,5 milioni**, corrispondente al numero dei glomeruli

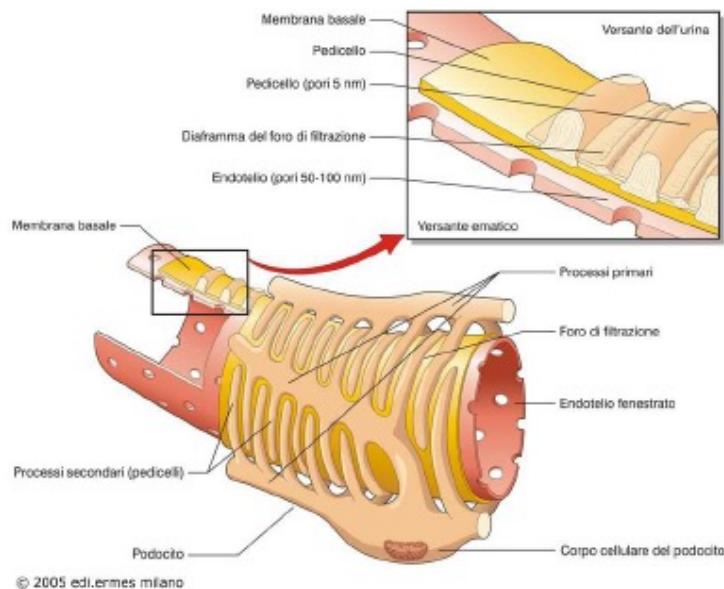
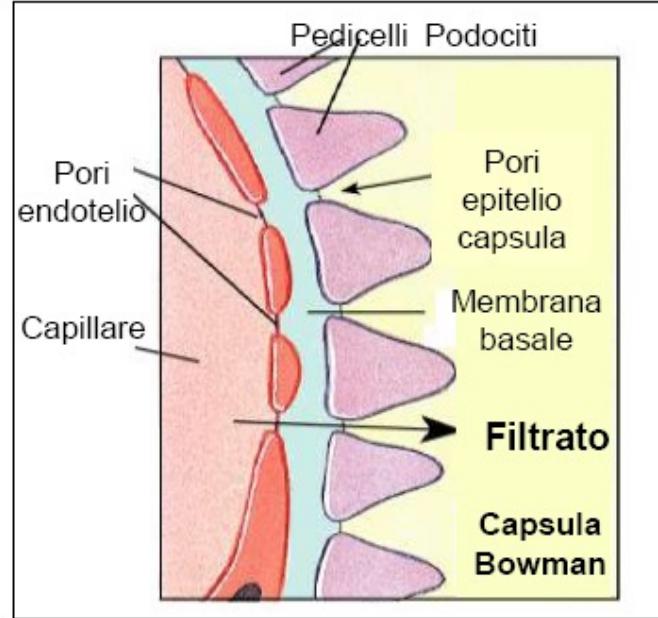
Glomerulo



## IL NEFRONE







## Membrana di filtrazione

Consente il passaggio di  $H_2O$  e soluti a basso peso molecolare ( $< 69$  kDa, albumina). Esercita azione selettiva in funzione delle dimensioni e cariche elettriche delle molecole. Filtrazione:

- libera per molecole raggio  $< 20\text{\AA}$
- variabile per molecole raggio  $20-42\text{\AA}$
- assente per molecole raggio  $> 42\text{\AA}$ .

### Formata da:

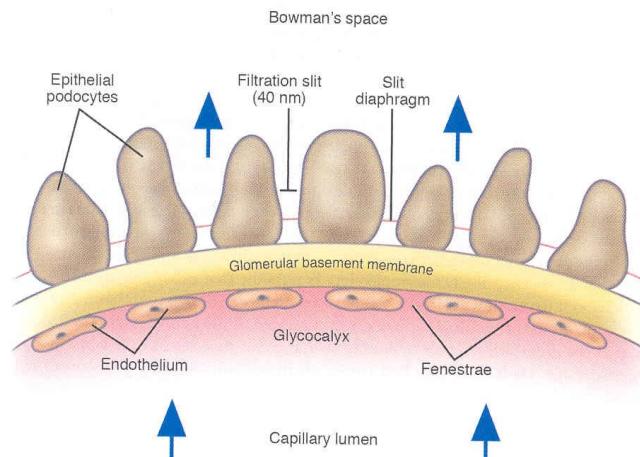
- **Endotolio capillare** (fenestrato, tappezzato da cariche negative fisse, che ostacolano il passaggio delle proteine plasmatiche, caricate negativamente)

- **Membrana basale glomerulare** (collagene e proteoglicani caricati negativamente) costituisce un'efficace barriera contro il passaggio delle proteine plasmatiche.

- **Strato viscerale della capsula di Bowman** (podociti, con processi terminali, pedicelli, che formano pori a fessura).

# INDIPENDENTEMENTE DALLA CAUSA, O DAL FATTO CHE CI SIA O MENO UNA CAUSA INFETTIVA, **MALATTIE** CHE COLPISCONO I **GLOMERULI** PRENDONO IL NOME DI **GLOMERULONEFRITI**

**ULTRAFILTRATO = precursore urina**



**sangue**

## CAUSE

- Può essere una malattia di per sé (**glomerulonefrite primitiva o idiopatica**), ad esempio, la **nefropatia da IgA**
- Può far parte di una **malattia sistemica** (in particolare del diabete mellito o di malattie autoimmuni come il LES, o una vasculite, ecc.)
- Può essere **secondaria a un'infezione** (da streptococco\*, da stafilococco, da virus dell'epatite B o epatite C, ecc.) per formazione di **immunocompleSSI**

\*streptococco beta emolitico,  
batterio responsabile della scarlattina

#### 14.4.1. GLOMERULONEFrite DA IMMUNO-COMPLESSI

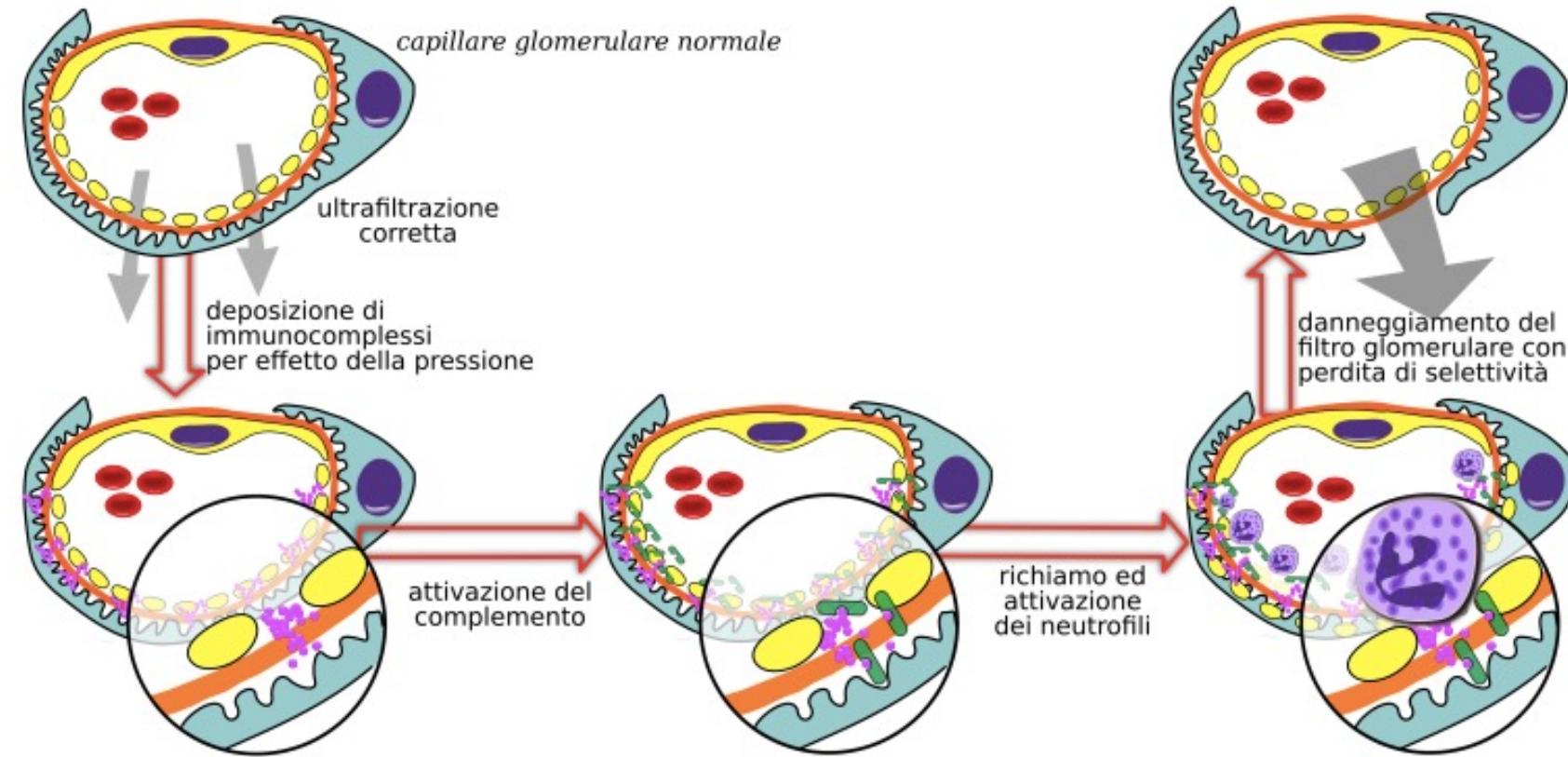
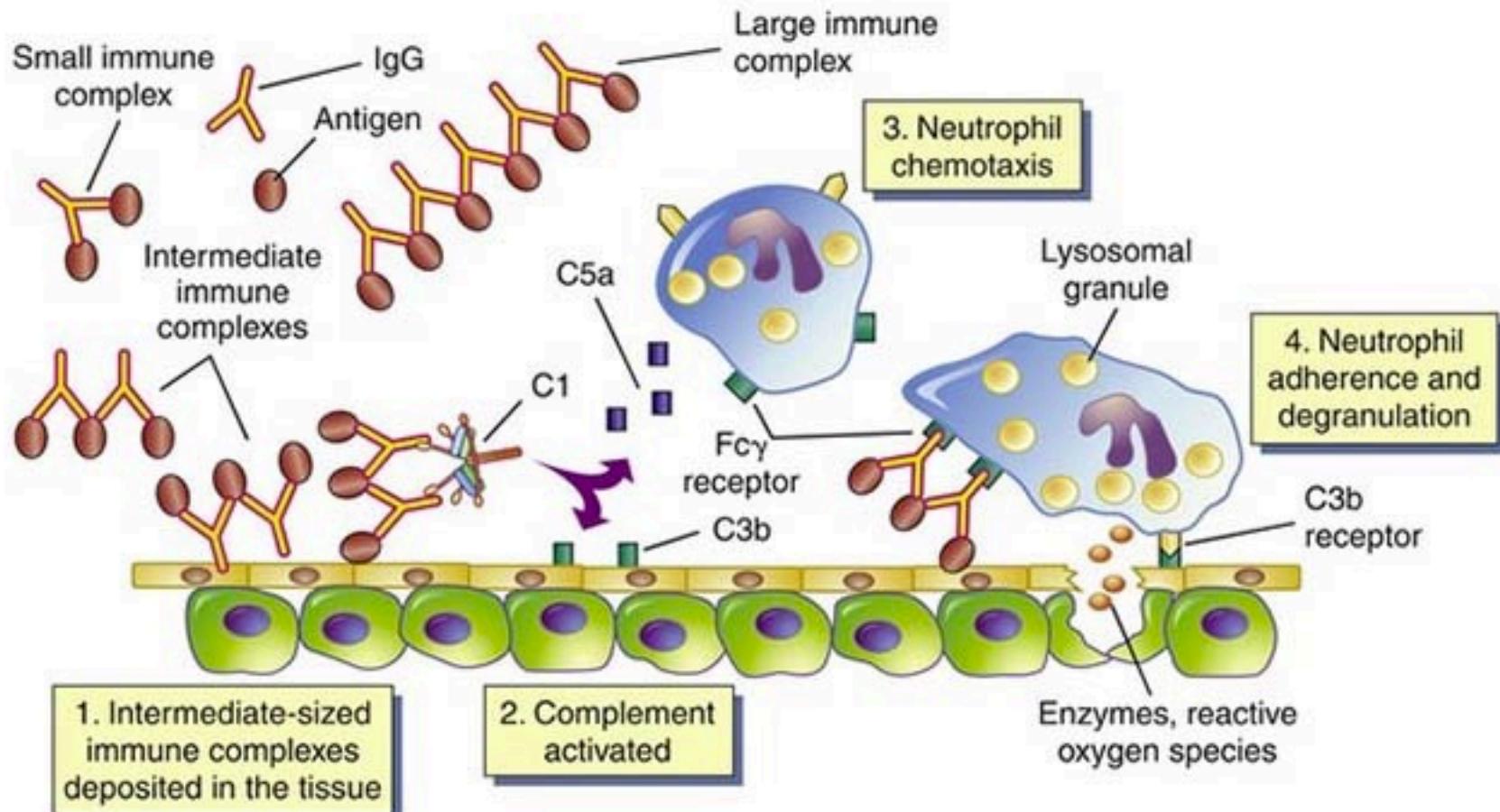


Figura 14.7. Glomerulonefrite da immuno-compleSSI.

Una vasculite sistemica e una glomerulonefrite da complessi possono essere il risultato della deposizione di complessi immuni a livello delle pareti vasali e dei glomeruli renali; il complemento attivato dalle immunoglobuline che compongono tali complessi può infatti scatenare una risposta infiammatoria acuta che porta al danneggiamento delle pareti vasali o dei glomeruli, con conseguente trombosi, danno ischemico e formazione di tessuto cicatriziale

# MECCANISMO DI DANNO DA IMMUNO COMPLESSI



- **Proteinurie fisiologiche**

(0,09-0,15 g/die)

- **Proteinurie lievi**

(0,15-1 g/die)

- **Proteinurie medie**

(1 - 3 g/die)

- **Proteinurie intense**

(> 3 g/die)

**La presenza di proteinuria è caratteristica delle malattie glomerulari**

**PROTEINURIA**

*Presenza di proteine nelle urine*

$> 0.15 \text{ g/die}$

La presenza di proteinuria >3 gr/die è indicativa di **SINDROME NEFROSICA**.

La **SINDROME NEFROSICA** non è una malattia vera e propria, ma un insieme di sintomi che possono essere causati da malattie che danneggiano il sistema di filtrazione dei reni, i glomeruli.

Si accompagna a **ipoalbuminemia, edemi, ipertensione, iperlipidemia**.

# Sindrome nefrosica

Infiammazione e danno glomerulare



Gravi alterazioni di permeabilità



Proteinuria = significativa perdita di proteine con le urine → si può notare la presenza di schiuma nelle urine



Iipoproteinemia (o ipoprotidemia o ipoalbuminemia) = riduzione delle proteine nel sangue (in particolare di albumina, la proteina plasmatica più abbondante)



Riduzione della pressione oncotica (o colloidosmotica) del plasma + lipiduria da iperlipidemia causata dallo stimolo sulla sintesi di lipoproteine a livello epatico e dalla perdita urinaria di alcuni fattori che regolano l'omeostasi dei lipidi (es: lipoproteina lipasi)



Spostamento di liquidi negli spazi extracellulari → comparsa di edemi + Ipoolemia + Riduzione della pressione sanguigna

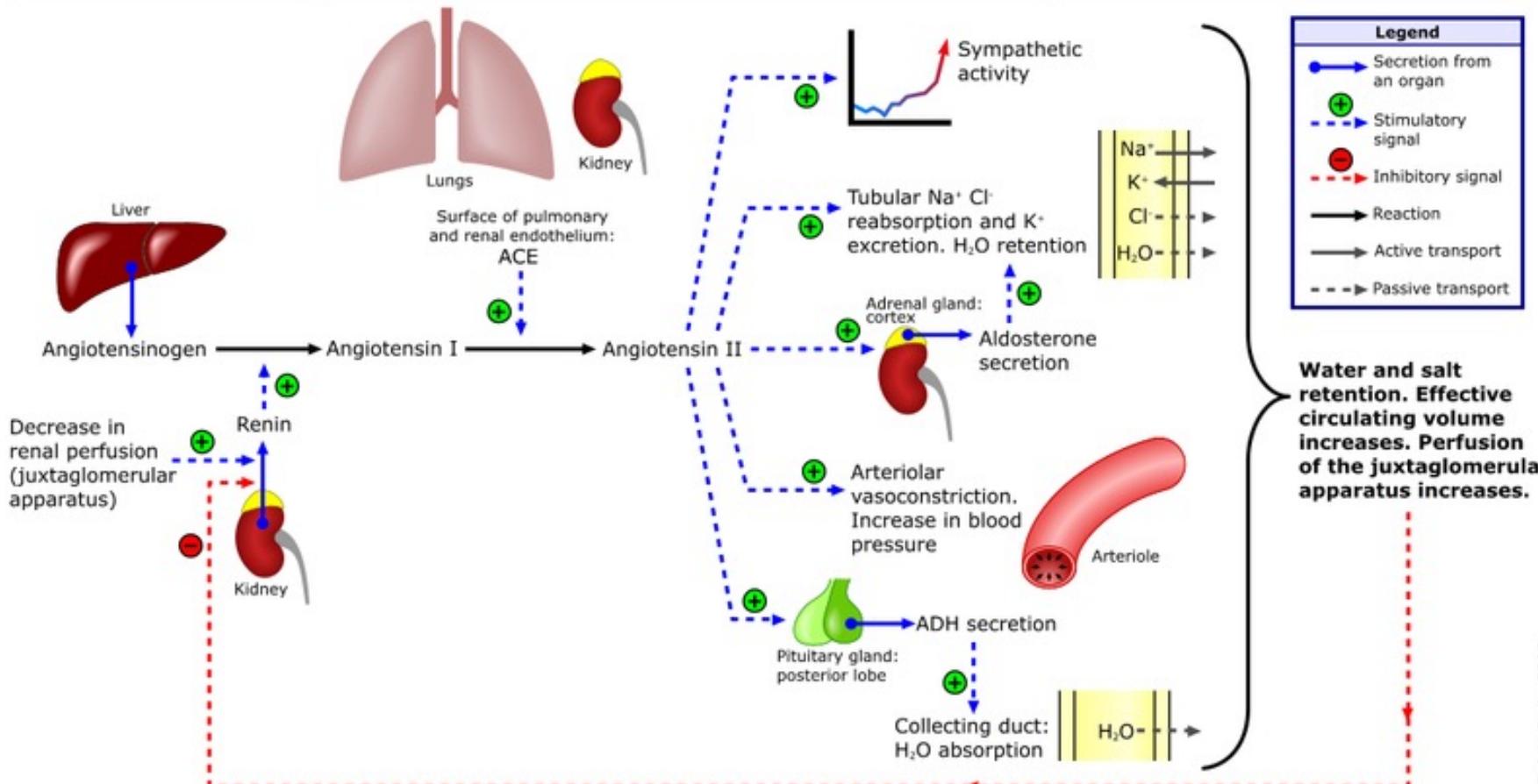


Riduzione della pressione di perfusione renale

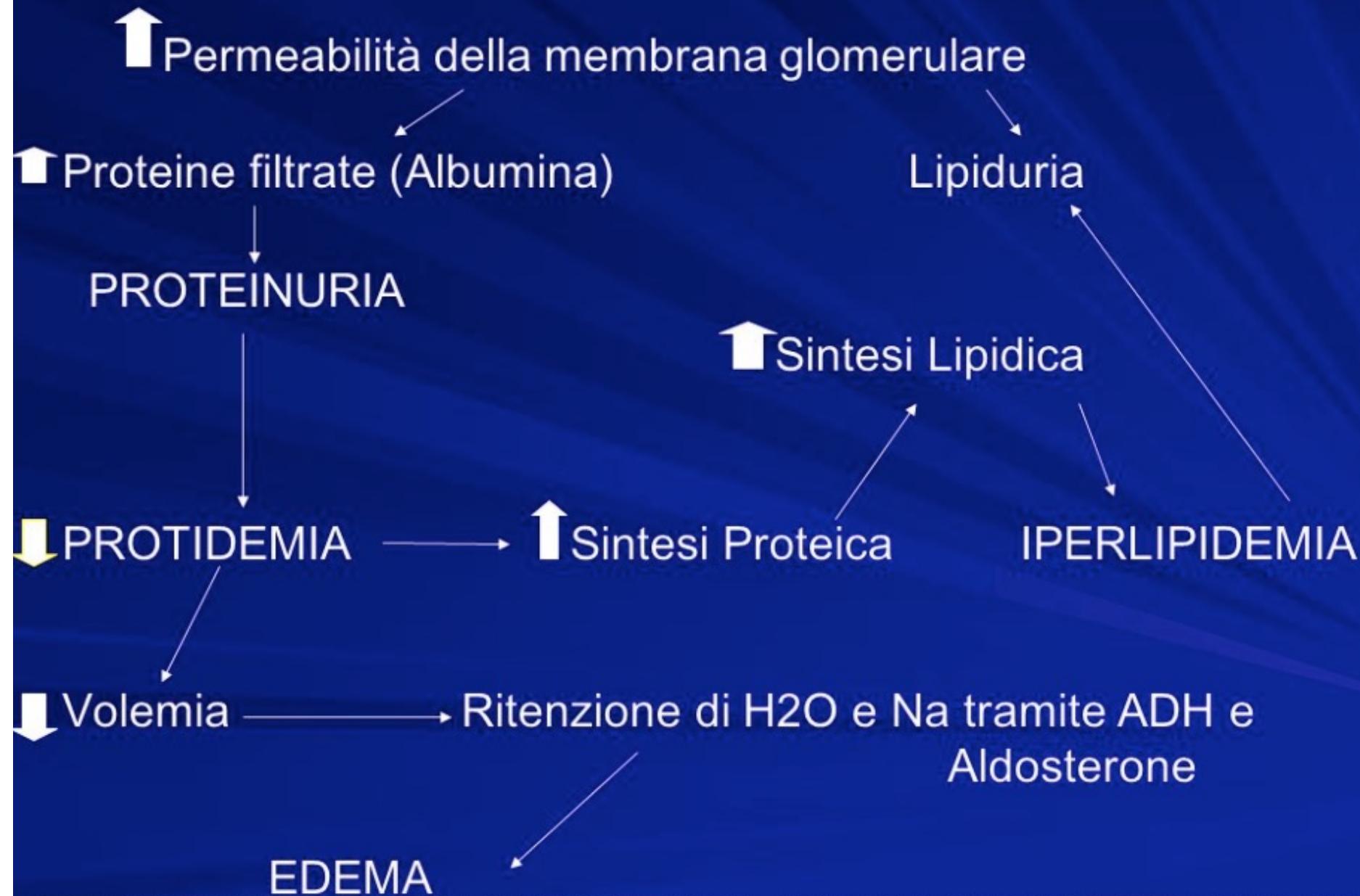


Aumentata secrezione di renina → Attivazione del sistema renina-angiotensina + Aumentato rilascio di aldosterone e di ADH → ritenzione idrosalina + Ipertensione lieve → Aggravamento degli edemi e aumento della pressione idrostatica nel glomerulo, aumento del processo di filtrazione → usura dei nefroni per sovraccarico funzionale

# Renin-angiotensin-aldosterone system



# Fisiopatologia clinica

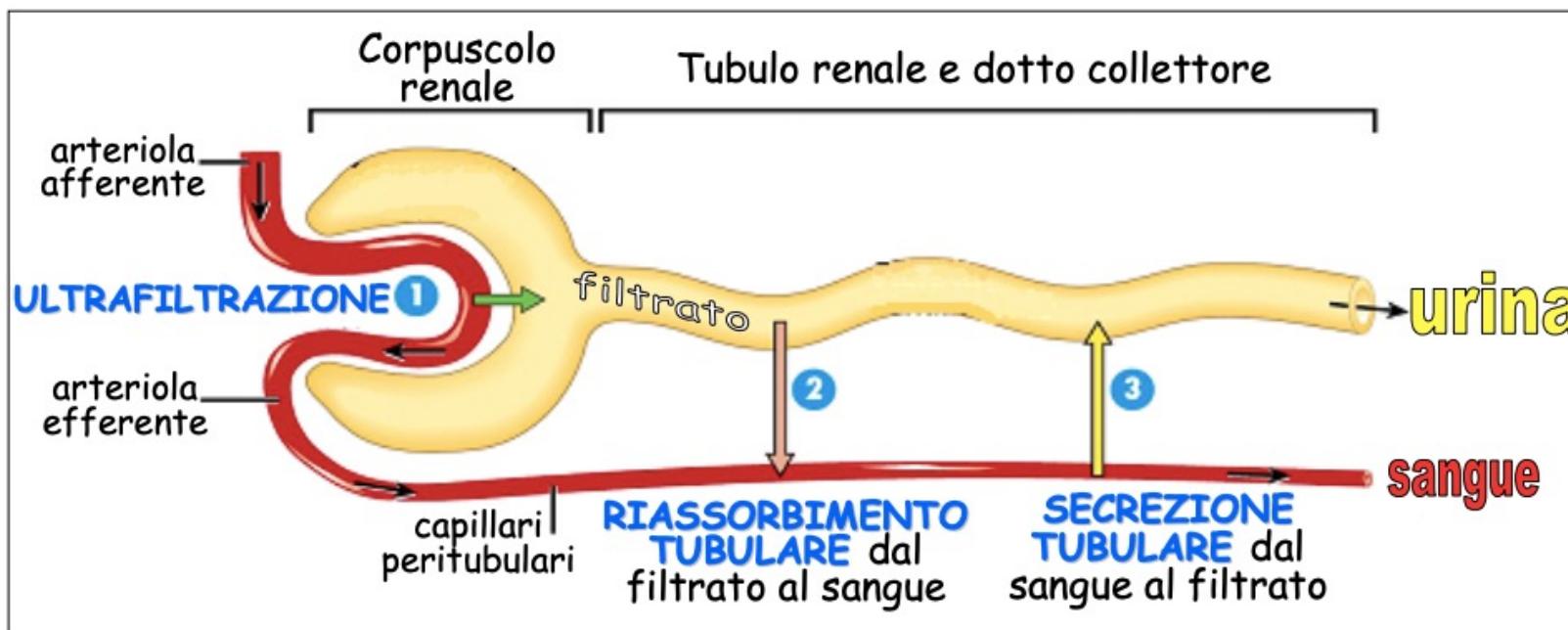


La formazione dell'**urina** deriva da tre processi:

**1. Ultrafiltrazione Glomerulare**

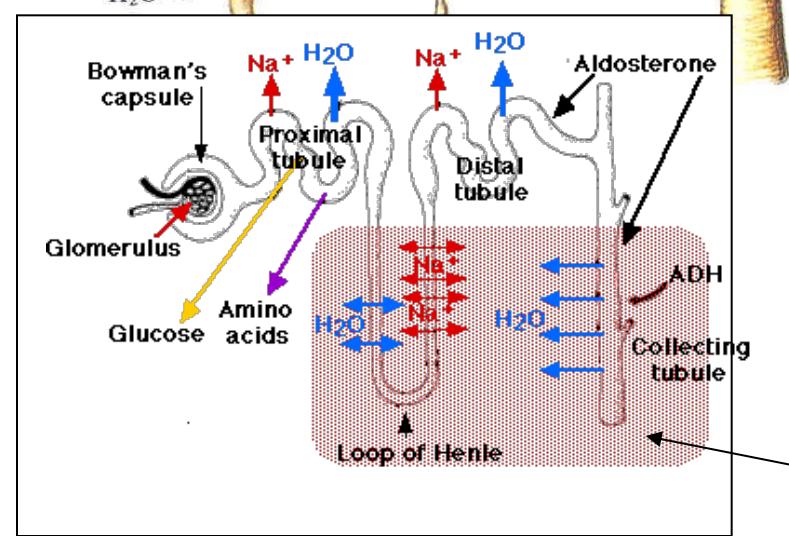
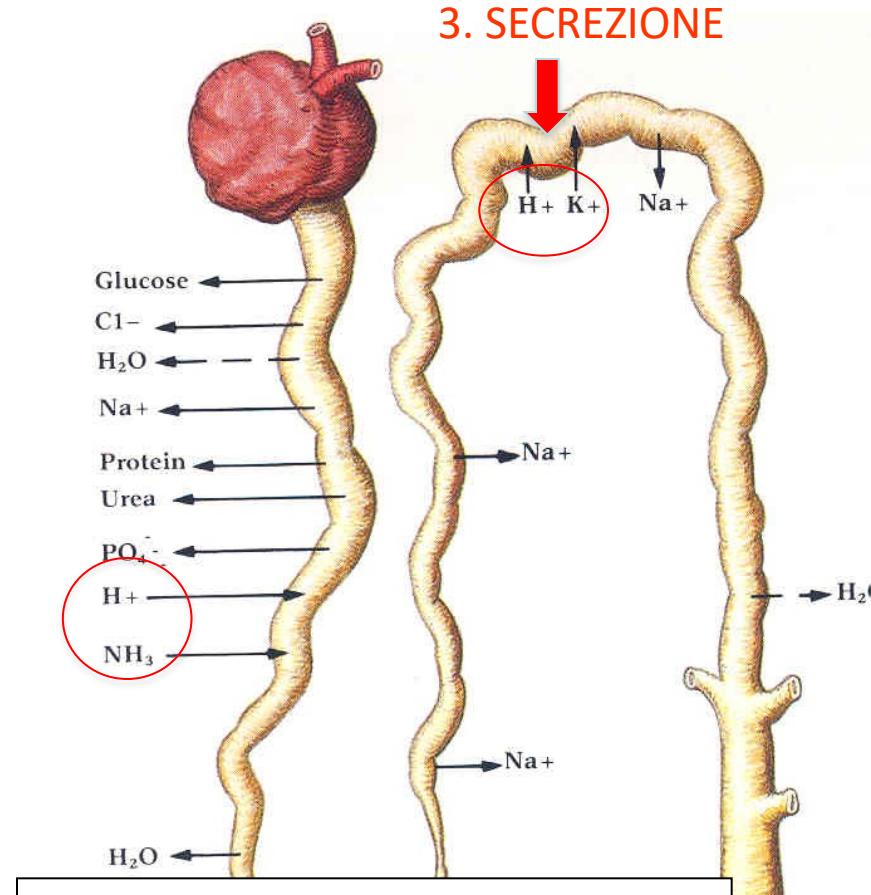
**2. Riassorbimento Tubulare**

**3. Secrezione Tubulare**



La maggior parte dei farmaci, a eccezione di quelli legati alle proteine plasmatiche, attraversa il filtro glomerulare liberamente

La filtrazione glomerulare rappresenta al massimo il 20% del flusso plasmatico renale, pertanto l'80% circa del farmaco arrivato al glomerulo entra nei capillari peritubulari del tubulo prossimale. Qui i farmaci vengono trasferiti al lume tubulare da due sistemi di trasporto indipendenti e relativamente non selettivi.



**2. RIASSORBIMENTO** ad opera delle cellule del tubulo.

TUBULO PROSSIMALE: riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$ , glucosio, aa, urati, calcio, proteine, oltre a grandi quantità di elettroliti (sodio, cloro e bicarbonato).

ANSA DI HENLE: riassorbimento di sodio e  $\text{H}_2\text{O}$ .

TUBULO DISTALE: regolazione + fine del bilancio di alcuni elettroliti.

DOTTO COLLETTORE: ulteriore riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$ .



**MIDOLLARE: ambiente ipertonico**

per il riassorbimento attivo di elettroliti che avviene nell'ansa di Henle

## SECREZIONE TUBULARE

Nei **tubuli renali**, i processi di *secrezione tubulare* avvengono principalmente in due sedi:

### 1. Tubulo prossimale

- È il segmento dove avviene la maggior parte della secrezione.
- Qui vengono secreti nel lume tubulare:
  - Ioni come  $H^+$ ,  $NH_4^+$
  - Metaboliti endogeni (**creatinina**, alcuni acidi e basi organiche)
  - **Farmaci ed altre sostanze esogene** (es. penicillina, diuretici)

### 2. Tubulo distale e dotto collettore

- Intervengono soprattutto nella **regolazione fine** della secrezione, sotto controllo ormonale.
- Vengono secreti:
  - $H^+$  (regolazione dell'equilibrio acido-base)
  - $K^+$  (controllato dall'aldosterone)

## FISIOPATOLOGIA dei DANNI A CARICO DELLE CELLULE TUBULARI

- Il rene ha il più elevato apporto ematico (circa 3.5 ml/g/min contro circa 0.07 ml/g/min della maggior parte degli organi ad eccezione del polmone)
- Gli agenti in circolo vi giungono quindi circa 50 volte più che in altri tessuti
- Quando l'ultrafiltrato viene concentrato la superficie delle cellule tubulari è esposta a concentrazioni di sostanze tossiche da 300 a 1000 volte superiori a quelle del plasma
- I meccanismi di secrezione tubulare (dai capillari peritubulari al lume del tubulo prossimale) separano i farmaci dalle proteine di trasporto che proteggono dalla tossicità
- Il trasporto transcellulare espone l'interno della cellula alle sostanze tossiche
- Il rene ha un elevato consumo di  $O_2$  e glucosio per cui è vulnerabile a composti che interferiscono con i meccanismi energetici (es. Cianuro)

# CAUSE DI DANNO A CARICO DELLA FUNZIONE TUBULARE

## DANNO DA IPOSSIA

### ISCHEMIA DA SHOCK O DA OSTRUZIONE VASCOLARE

ASPIRINA (in soggetti con ridotta perfusione renale, il blocco della sintesi di PGE che consegue all'azione dell'analgesico sulla COX1, non permette il funzionamento del meccanismo compensativo su base vasodilatatoria che garantisce un costante flusso di sangue al rene in caso di ipovolemia)\*

## TOSSICITA' DIRETTA ALLE CELLULE DELL'EPITELIO TUBULARE

METALLI PESANTI (mercurio, arsenico, bismuto, cadmio)

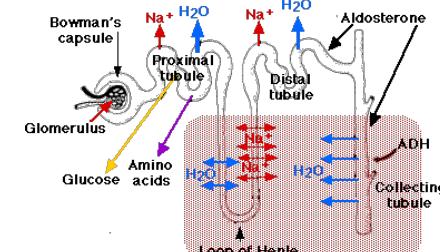
AGENTI DI CONTRASTO

SOLVENTI ORGANICI (tetrachloruro di carbonio)

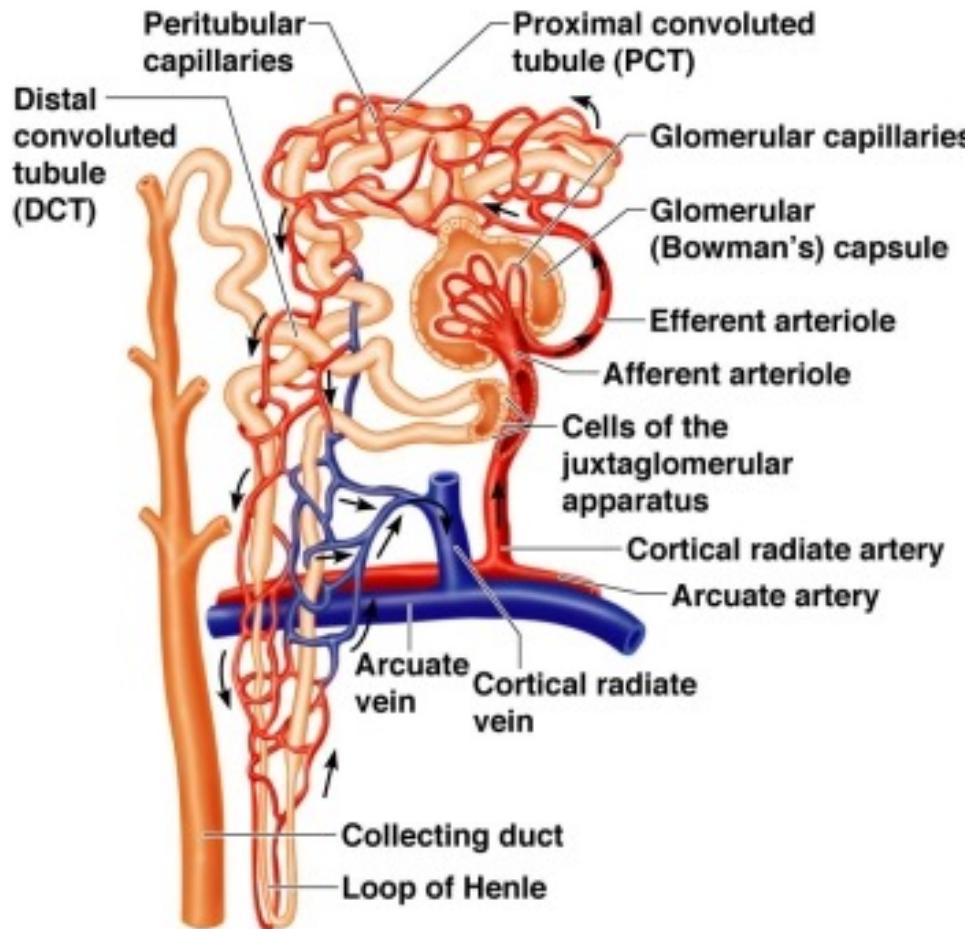
AMINOGLICOSIDI (es. Gentamicina)

CICLOSPORINE (immunosoppressivo, usato per prevenire rigetto dei trapianti)

\*Siccome il flusso sanguigno raggiunge prima la regione corticale del rene e poi quella midollare (più profonda), quest'ultima risente maggiormente del ridotto flusso sanguigno - vedi ulteriore spiegazione su ruolo prostaglandine a livello renale nella diapositiva successiva.



In condizioni normali le prostaglandine (PG) renali non giocano un ruolo di rilievo nel mantenimento del flusso renale, ma nei soggetti anziani o nei pazienti ipovolemici, le PG vasodilatanti sintetizzate dal rene (PGE2 e PGI2) giocano un ruolo importante nel mantenere il flusso della midollare renale. Il blocco della ciclossigenasi (COX) può portare all'inibizione di questo meccanismo e ridurre così il flusso renale.



## PROTEINURIA

Aumento dell'escrezione urinaria di proteine, di grande importanza da un punto di vista clinico.

La maggioranza delle proteine presenti nell'urina è di **origine plasmatica**.

## Principali proteine plasmatiche identificate nelle urine normali

Prealbumina<sup>64 65</sup>

Albumina<sup>6 65</sup>

Alfa-1-sieromucoide<sup>69 65</sup>

Alfa-1-lipoproteina<sup>65</sup>

Transferrina<sup>64 65</sup>

Beta-1-A-globulina<sup>64 65</sup>

Fibrinogeno<sup>65</sup>

Ceruloplasmina<sup>65</sup>

Aptoglobina<sup>64 65 67</sup>

Alfa-2-macroglobulina<sup>65</sup>

Alfa-2-lipoproteina<sup>70</sup>

Gamma-A-globulina<sup>65</sup>

Gamma-G-globulina<sup>6 14 65</sup>

Ba-alfa-2-glicoproteina o  $\alpha_1$ -HS-glicoproteina<sup>68 137</sup>

Zn-alfa-2-glicoproteina<sup>65</sup>

Componente gruppo specifico Gc<sup>65</sup>

Beta-1-B-globulina, emopexina<sup>65</sup>

Beta-1-E-globulina<sup>65</sup>

**Contenuto “fisiologico” di proteine nelle urine:  
circa 10-15 mg/dl.**

La proteinuria normale è costituita per 1/2 - 2/3 da globuline ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e piccole quantità di  $\beta$  e di  $\gamma$ , transferrina, ceruloplasmina, aptoglobina); per il resto da albumina, proteine delle vie urinarie, mucoproteine di Tamm-Horsfall\*, enzimi.

\*mucoproteina di Tamm-Horsfall: secreta dalle cellule epiteliali del tubulo distale

**PROTEINURIA TRANSITORIA:** presenza non costante di proteine nelle urine. Si verifica in condizioni fisiologiche in relazione ad **alterazioni transitorie emodinamiche** come in conseguenza di attività fisica prolungata o sforzi pesanti, gravidanza, il freddo intenso, la febbre, lo stress emotivo.

**PROTEINURIA CLINICA:** contenuto proteico nelle urine > 30 mg/dl (in singolo dosaggio) confermato dal dosaggio totale nelle 24 h.

In base alla composizione si parla di proteinuria GLOMERULARE, TUBULARE, MISTA E DA SOVRACCARICO.

**Proteinuria GLOMERULARE:** riflette un danno alla barriera glomerulare. Sono presenti tipicamente proteine plasmatiche di PM>60KDa, che vengono normalmente trattenute dalla barriera glomerulare. Vasta gamma di molecole eterogenee per dimensioni, carica e funzioni biologiche che costituiscono la maggioranza delle proteine plasmatiche (albumina, IgG...).

**Proteinuria TUBULARE:** riflette l'incapacità del tubulo di riassorbire le proteine che in genere sono quelle a basso peso molecolare, PM<55 KDa (beta 2 microglobulina, alfa 1 microglobulina, lisozima, etc). Vengono filtrate liberamente dal glomerulo ed in condizioni fisiologiche vengono riassorbite dal tubulo.

**Proteinuria MISTA:** si parla di proteinuria mista quando si verifica un'associazione di proteinuria tubulare e glomerulare, con presenza di proteine a basso, medio ed alto peso molecolare contemporaneamente.

**Proteinuria da SOVRACCARICO:** per patologie extra-renali (es. mioglobina da trauma muscolare e catene leggere IgG da mieloma); aumento enorme nel plasma e nell'ultrafiltrato che causa la saturazione dei meccanismi di riassorbimento tubulare.