

Fisiopatologia molecolare e cellulare del rene

Simone Baldovino (1, 2), Savino Sciascia (1, 2), Dario Roccatello(2), Elisa Menegatti(1)

1. *Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino*
2. *SCU Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino*

Didattica Basata sui Problemi: Caso clinico esemplare per lo studio della Fisiopatologia del Rene

La signora Irma di 37 anni si reca dal medico di base lamentando nausea e astenia. All'esame obiettivo la paziente presenta alcuni edemi declivi. In anamnesi risulta un riscontro di diabete mellito di tipo 2. Inoltre, la paziente riferisce due settimane prima una cistite (infezione della vescica) trattata con due tipi diversi di antibiotici di cui non ricorda il nome. Durante la settimana precedente la diuresi della paziente si è sensibilmente ridotta. Allarmato da questa situazione, il medico di famiglia ha prescritto alcuni esami (emocromo, esami ematochimici di base, esame delle urine, valutazione della creatinina). Dopo qualche giorno, la Signora Irma effettua il prelievo e ritira gli esami ematochimici che riportano quanto di seguito:

- Glicemia: 177 mg/dl (VN¹ 90-120 mg/dl)
- Emoglobina glicata: 8% (VN < 6%)
- Urea (BUN, Blood Urea Nitrogen): 57 mg/dl (VN 7-24 mg/dl)
- Creatinina 6,8 mg/dl (VN 0,8-1,2 mg/dl)
- Calcio: 7.4 mg/dl (VN 8,5-10,5 mg/dl)
- Sodio: 148 mEq/L (VN 135-145 mEq/L)

¹ VN= valori normali

- Potassio: 5,2 mEq/L (VN 3,5-4,5 mEq/L)
- Cloruri: 119 mEq/L (VN 95-108 mEq/L)
- CO2 sangue venoso: 14,0 mEq/L (VN 20-30 mEq/L)
- pH sangue venoso 7,33 (VN 7,38-7,42)

Dall'esame delle urine, emerge invece quanto segue:

- Proteinuria 0,5 g/dl (VN < 10 mg/dl)
- Peso specifico: 1,005 (VN 1,010-1,030)
- pH 5,0 (VN 5,5-6,5)
- Glucosio: presente 3+ (VN: assente)
- Emoglobina: presente 2+ (VN: assente)
- Esame del sedimento urinario: presenza di cilindri granulosi e contenenti cellule epiteliali tubulari (3-5 per LPMF²), leucociti 5-10 per HPMF³ (VN 0-1 per HPMF), eritrociti 5 -10 per HPMF (VN < 5 per HPMF), cellule epiteliali tubulari 25-50 per HPMF (VN 0-3 per HPMF).

La paziente porta gli esami al suo medico che la invia presso il pronto soccorso. I medici del pronto soccorso hanno contattato un nefrologo che ha prontamente ricoverato la paziente nel reparto di nefrologia.

I sintomi, i segni e i risultati degli esami di questa paziente sembrano indicare una grave patologia chiamata insufficienza renale acuta (IRA). L'insufficienza renale indica la perdita della funzione renale associata principalmente ad una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare. Più raramente l'insufficienza renale, soprattutto se acuta, può essere secondaria alla necrosi dei tubuli renali. È verosimile che in questo caso la paziente sia affetta da un'insufficienza renale acuta da necrosi delle cellule tubulari secondaria alla terapia antibiotica intrapresa due settimane prima. Anche il diabete mal controllato potrebbe aver contribuito all'insorgenza dell'insufficienza renale in questa paziente.

Domande-stimolo

- Che cosa sta accadendo alla signora Irma?
- Quali sono i sintomi che la signora Irma sta manifestando?
- Molti di questi sintomi sono legati alla funzionalità renale: quali sono le conoscenze che hai già appreso rispetto alla funzionalità del rene?

² LPMF, Low Power Microscopic Field, ovvero campo microscopico a basso ingrandimento

³ HPMF, High Power Microscopic Field, ovvero campo microscopico ad alto ingrandimento. Generalmente si utilizzano 400 ingrandimenti.

- Tra le altre, il rene ha la funzione di controllo dell'equilibrio acido-base: tra gli esami effettuati emerge il pH (venoso e urinario) e la CO₂ (venosa). Come potresti commentare i risultati di questi esami? Hanno una relazione con il quadro presentato dalla signora Irma?
- Ci sono aspetti nella sua storia che dovresti approfondire per comprendere meglio la sua situazione?
- Quali sono i dati ematochimici che ti allarmano di più e che possono essere correlati al problema della signora Irma?
- Da quale dato comprendi che la signora Irma aveva un diabete non controllato?
- Tra gli esami condotti vi è anche la creatinina che valuta la funzione glomerulare: quale è la sua rilevanza e quale indicazione ti offrono i risultati di questo esame?
- Tra gli esami condotti vi è inoltre anche il dato riferito alla glicosuria: quale significato potrebbe avere nella storia clinica della Signora Irma? Secondo te questo esame è stato effettuato su un campione di urine delle 24 ore o fresche? Quale è la differenza tra i due campioni?
- Come potrebbe evolvere la situazione della signora Irma? Per quale ragione secondo te è stata inviata in Pronto Soccorso e, quindi, ricoverata?

Indicazioni per l'analisi del caso. Sottolinea i dati che ritieni rilevanti; identifica le informazioni di cui non conosci il significato (ad esempio, insufficienza renale acuta) e approfondisci in autonomia il significato. Ipotizza le risposte alle domande prima di leggere il capitolo e verifica le tue risposte dopo lo studio. Per le domande alle quali non trovi risposta, confrontati con i compagni di corso e/o il docente.

Fisiopatologia della funzione renale.

Cenni di fisiologia della funzione renale

I reni sono due organi pari localizzati nello spazio retroperitoneale a lato della colonna vertebrale nello spazio compreso fra le vertebre T12 e L3. Ogni rene ha la forma simile ad un grosso fagiolo, pesa circa 150 grammi e misura circa 13 cm di lunghezza, 8 cm di larghezza e 3 cm antero-posteriormente. I reni ricevono circa il 20% della gittata cardiaca; in condizioni normali ricevono quindi un flusso di circa 1200 millilitri al minuto.

I reni producono l'urina e sono implicati in numerose funzioni fisiologiche che possono essere suddivise in due gruppi: eliminazione di sostanze tossiche e dei cataboliti terminali e mantenimento dell'omeostasi. La regolazione omeostatica è svolta dal rene sia direttamente sia mediante la secrezione di ormoni.

1. **Eliminazione di sostanze tossiche:**

- **escrezione dei cataboliti** (sostanze di scarto) del metabolismo delle proteine e degli acidi nucleici, quali l'urea, la creatinina e l'acido urico;
- *escrezione di tossine*, di numerosi farmaci e dei loro metaboliti.

2. **Regolazione diretta dell'omeostasi dell'organismo:**

- **equilibrio idro-elettrolitico** (quantità di acqua e concentrazione degli elettroliti nell'organismo);
- **bilancio acido-base.**

3. **Regolazione dell'omeostasi attraverso la produzione di ormoni:**

- **eritropoietina** che induce la produzione di globuli rossi nel midollo osseo;
- **1,25 diidro-colecalciferolo** o **calcitriolo**, è la forma attiva della vitamina D e regola l'omeostasi dell'osso e il metabolismo calcio-fosforo;
- **renina**, è implicata nell'attivazione dell'angiotensinogeno ad angiotensina e nella regolazione della perfusione renale e della pressione arteriosa;

Il rene è anche sottoposto alla **regolazione da parte di numerosi ormoni:**

- **l'arginin vasopressina (AVP, ADH)**, prodotta dall'ipofisi posteriore, regola il bilancio idrico;
- **l'aldosterone**, prodotto dal surrene, influenza il riassorbimento di sodio nel nefrone;

- il **paratormone** (PTH), prodotto dalle ghiandole paratiroidi, promuove il riassorbimento di calcio e l'escrezione di fosfati nel tubulo renale e induce la sintesi di calcitriolo.

L'unità funzionale del rene è chiamata **nefrone (figura 1)**. Ogni rene contiene dagli 800.000 a 1.500.000 nefroni.

Il nefrone è formato da due unità funzionali interconnesse, il **corpuscolo di Malpighi** e il **tubulo**. Il corpuscolo del Malpighi è a sua volta formato dal **glomerulo**, una massa di capillari con caratteristiche peculiari, e dalla **capsula di Bowman**. Il tubulo renale, costituito dal **tubulo prossimale**, l'**ansa di Henle** (branca discendente e branca ascendente) e dal **tubulo convoluto distale**.

Le funzioni del nefrone includono i processi di **filtrazione**, **riassorbimento** e **secrezione**.

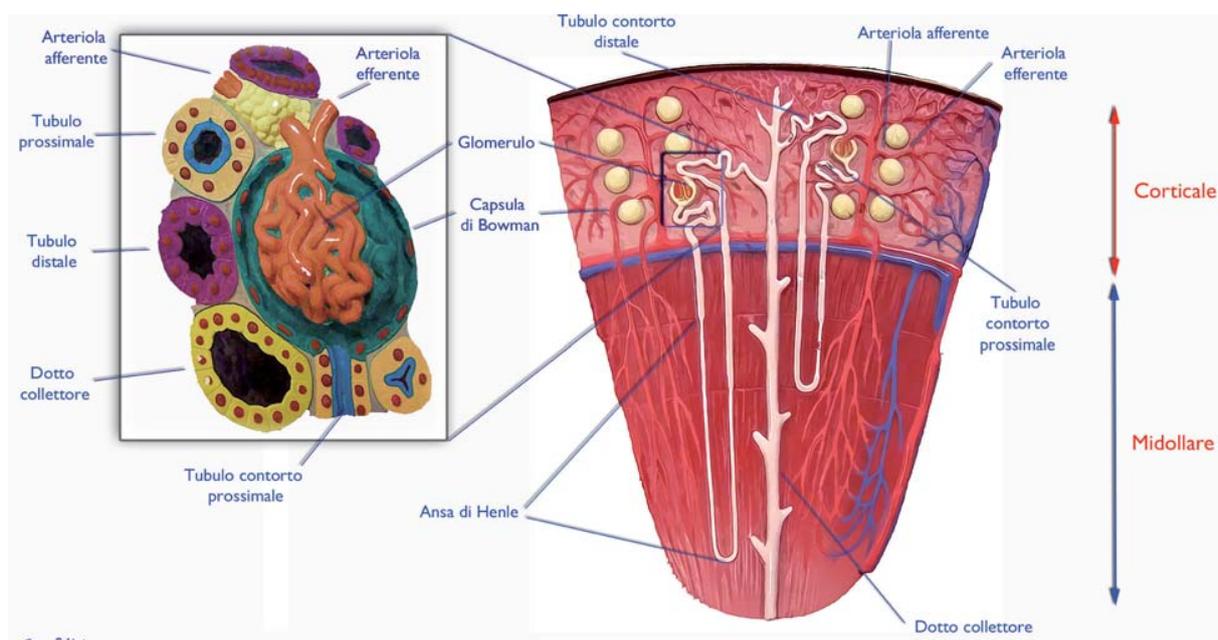


Figura 1: anatomia funzionale del nefrone

Funzione glomerulare

Il glomerulo è formato da capillari molto specializzati che filtrano il sangue lasciando fuoriuscire l'acqua e la maggior parte delle sostanze presenti nel plasma ma trattenendo quasi tutte le proteine.

Il corpuscolo del Malpighi costituisce l'unità filtrante elementare, permette il passaggio dell'acqua plasmatica e di sostanze a basso peso molecolare trattenendo le molecole con peso molecolare superiore a 40 kDa (la maggior parte delle proteine plasmatiche, ad includere l'albumina) e le cellule. Questo processo è definito "**ultrafiltrazione**". L'ultrafiltrato che si forma nello spazio esterno ai capillari glomerulari si chiama *preurina*. Normalmente i glomeruli producono un volume **150-200 litri di preurina** ogni giorno.

Il processo di filtrazione è governato dal *gradiente pressorio* che si stabilisce fra l'interno e l'esterno dei capillari glomerulari che sono rivestiti da un *endotelio fenestrato*. La *pressione di filtrazione netta* è data dalla differenza fra *pressione idrostatica* che favorisce il passaggio dell'acqua plasmatica dall'interno dei capillari agli spazi uriniferi) e *pressione oncotica*, sostenuta dalle proteine plasmatiche, che tende a trattenere l'acqua all'interno dei capillari.

$$\text{Pressione di filtrazione netta} = \text{Pressione idrostatica} - \text{pressione oncotica}$$

La **Velocità di Filtrazione Glomerulare** o **Glomerular Filtration Rate** in inglese (**VFG** o **GFR**) indica la velocità con cui si forma la preurina nel glomerulo. Normalmente la VFG viene stimata valutando la **clearance** di una sostanza presente nel plasma, ovvero il volume di plasma che è purificato da quella specifica sostanza in un'unità di tempo, esempio in un minuto.

Anche se fisiologicamente si assiste ad una riduzione della VFG con l'avanzare dell'età, delle riduzioni importanti sono sempre indicative di un'insufficienza renale.

Funzione tubulare

I tubuli renali svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base. Il riassorbimento di sodio, calcio, magnesio, fosfati, glucosio e aminoacidi e la secrezione di ioni idrogeno e potassio avviene in segmenti specializzati del tubulo renale.

L'ultrafiltrato formato nel corpuscolo del Malpighi passa nel tubulo dove hanno luogo i processi di riassorbimento e di secrezione che ne alterano pesantemente la composizione. Quindi, mentre il glomerulo è importante per eliminare le sostanze tossiche e i prodotti di scarto dell'organismo, il tubulo **riassorbe** sostanze importanti, quali *l'acqua*, il *sodio*, il *glucosio*, gli *aminoacidi* che altrimenti sarebbero persi con l'urina.

Il riassorbimento consiste nell'estrazione di sostanze presenti nel fluido intratubulare. Questi processi di trasporto sono governati dalla pressione idrostatica, dalla pressione oncologica, dalla diffusione e dal trasporto attivo.

Alcune sostanze, come il glucosio, gli aminoacidi e le proteine sono completamente riassorbite nel tubulo e non si trovano nelle urine in condizioni fisiologiche.

Alcuni dei processi di riassorbimento e di escrezione tubulare sono controllati da ormoni quali l'aldosterone che favorisce il riassorbimento attivo di sodio (e di acqua), e l'ormone antidiuretico (ADH), che regola il riassorbimento passivo di acqua.

A livello del tubulo avviene anche un minimo processo di *secrezione* dai capillari peritubulari al lume tubulare. La secrezione tubulare è principalmente un processo attivo limitato a poche sostanze, solitamente in eccesso e potenzialmente nocive.

Alla fine del processo oltre il **99% del volume liquido** quantità variabili dei soluti presenti nella preurina che si forma ogni giorno nei glomeruli sono *riassorbiti* dai tubuli; *ogni giorno* quindi un uomo adulto produce dagli **0,4 ai 2 litri di urina**.

Vascularizzazione del nefrone

I vasi presenti nel nefrone presentano numerose peculiarità che li distinguono da quelli presenti nel resto dell'organismo. I reni costituiscono infatti l'unico distretto dell'organismo in cui siano presenti due letti capillari successivi. Il primo è rappresentato dalla matassa glomerulare che forma un sistema altamente specializzato che funge da filtro selettivo. Il sangue giunge al glomerulo attraverso un'arteriola afferente e ne fuoriesce attraverso un'arteriola efferente che, a sua volta dà origine alla rete capillare peri-tubulare che, oltre a garantire la perfusione del tubulo, è implicata nel processo di riassorbimento e di secrezione. Il distretto capillare peri-tubulare viene drenato da venule che si raccolgono in vasi venosi di calibro progressivamente maggiore. Qualsiasi anomalia del flusso sanguigno renale, sia a livello delle arterie che delle vene, induce importanti alterazioni funzionali.

Eliminazione delle urine

L'urina prodotta a livello dei nefroni si raccoglie nella pelvi renale. Da qui raggiunge la vescica attraverso gli ureteri. Dalla vescica l'urina viene periodicamente espulsa all'esterno attraverso l'uretra che decorre attraverso il diaframma urogenitale formato da muscolatura striata sottoposta a controllo volontario. Il processo di emissione dell'urina è detto minzione e permette lo svuotamento periodico della vescica urinaria per mezzo di un riflesso automatico del midollo spinale che stimola la contrazione del muscolo detrusore della vescica. La minzione avviene approssimativamente otto volte nelle 24 ore (anche se la frequenza può essere molto variabile visto che si tratta di un processo con un controllo in parte volontario). Mediamente vengono eliminati dai 1200 ai 1500 ml di urine nelle 24 ore, anche se la quantità varia a seconda dell'introito di liquidi, dalla sudorazione, dalla temperatura ambientale e dalla presenza di vomito o diarrea.

Escrezione dei cataboliti e dei farmaci

Il rene è l'organo principale deputato all'eliminazione o **escrezione** dei **cataboliti**, le sostanze di scarto dell'organismo.

Il catabolita più importante del metabolismo delle *proteine* è **l'urea**; ogni giorno il fegato produce 25-30 g di urea che vengono poi escreti a livello del rene. L'urea viene escretata nelle urine per evitare che si accumulino nei tessuti.

L'**acido urico**, un prodotto catabolico del metabolismo degli acidi nucleici, in particolare delle purine, è anch'esso eliminato nelle urine.

Altri prodotti del catabolismo eliminati con le urine sono la **creatinina**, derivata dalla creatina, una molecola importante per il metabolismo energetico dei muscoli, i **fosfati** e i **solfati**. Inoltre il rene svolge un ruolo di primo piano nell'escrezione dei farmaci e dei loro metaboliti.

Controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico

In condizioni fisiologiche la quantità di elettroliti escreti dal rene ogni giorno è uguale alla quantità introdotta con la dieta. La quantità di acqua eliminata dal rene è invece minore rispetto a quella assorbita a livello intestinale poiché volumi variabili di acqua vengono persi attraverso la sudorazione e la respirazione (*perspiratio insensibilis*).

Sodio

Oltre il 99% del sodio filtrato dal glomerulo è riassorbito dai tubuli. Il sodio viene riassorbito assieme all'acqua per mantenere l'equilibrio osmotico. Grazie alla capacità di controllare la quantità di sodio, e quindi di acqua, riassorbita il rene riesce a *controllare il volume di fluidi presenti nell'organismo*. Nel caso venga escretata una quantità di sodio maggiore rispetto a quella ingerita l'organismo va incontro a disidratazione, in caso contrario avviene una ritenzione di liquidi.

La quantità di sodio escreta è controllata dall'*aldosterone*, un ormone prodotto nella corticale del surrene. Quando la concentrazione di aldosterone aumenta viene riassorbita una maggior quantità di sodio e di acqua a livello dei tubuli (figura 2).

La secrezione di aldosterone dal surrene è controllata dall'*angiotensina II* i cui livelli sono a loro volta controllati dalla *renina*, un enzima prodotto da cellule specializzate del rene.

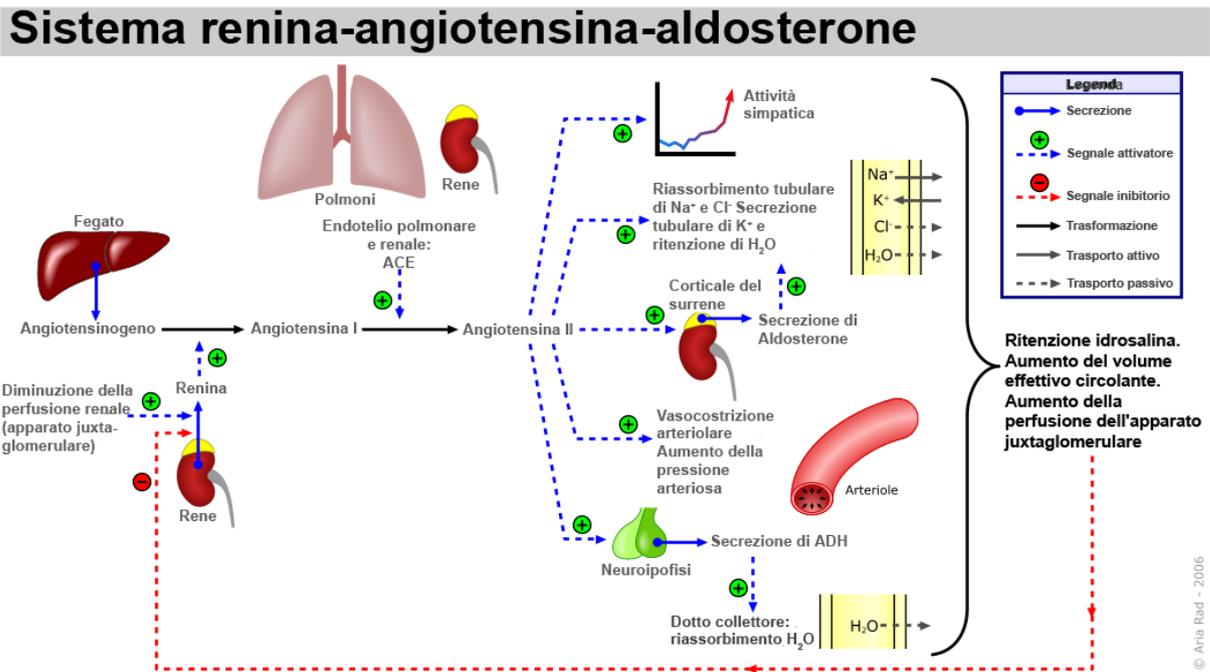


Figura 2: Fisiologia del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

Quando la pressione nelle arteriole renali si riduce, ad esempio in seguito a shock o disidratazione viene prodotta una maggior quantità di renina che induce una maggior sintesi di angiotensina II e conseguentemente di aldosterone che induce il riassorbimento di sodio e acqua nei tubuli e l'espansione del volume circolante e l'aumento della pressione arteriosa.

Potassio

Il potassio è lo ione più concentrato all'interno delle cellule; il 98% del potassio è infatti localizzato all'interno delle cellule. Più del 90% del potassio assunto ogni

giorno con la dieta è eliminato dai reni. L'aldosterone induce l'escrezione del potassio. Altri fattori che influenzano l'escrezione del potassio nel rene sono l'equilibrio acido-base, la quantità di potassio assunta con la dieta e la velocità del flusso di liquidi nel tubulo distale. In corso di insufficienza renale il potassio viene trattenuto dall'organismo provocando un rischio di morte per aritmie cardiache.

Acqua

Il rene svolge un'importante funzione di regolazione del volume sanguigno attraverso un'escrezione regolata dell'acqua; quando introduciamo molta acqua con l'alimentazione il rene ne elimina una quantità maggiore e le urine sono più diluite, al contrario quando introduciamo meno acqua le urine sono più concentrate e se ne produce un volume minore. In condizioni fisiologiche introduciamo 1-2 litri di acqua al giorno; circa 1200-1500 ml sono eliminati con le urine mentre il volume restante è eliminato tramite la "perspiratio insensibilis" e con le feci.

La concentrazione delle urine viene valutata misurando la loro **osmolalità**, ovvero la concentrazione di sostanze osmoticamente attive (elettroliti ed altre sostanze) presenti in 1 chilogrammo di urine ed il **peso specifico** delle urine, ovvero il peso di 1 litro di urine. L'ultrafiltrato glomerulare ha la stessa osmolalità del sangue (300 mOsm/Kg). A livello dei tubuli l'osmolalità varia da 50 a 1200 mOsm/Kg, a seconda del riassorbimento o della secrezione di acqua che a sua volta riflette la minor o maggiore idratazione dell'organismo. Quando una persona è disidratata o trattiene liquidi viene escreta una minor quantità d'acqua, le urine sono più concentrate e con una maggior osmolalità; al contrario quando si ha una maggior escrezione di acqua le urine sono diluite e con una minor osmolalità. Alcune sostanze quali il glucosio e le proteine, tendono a richiamare acqua e sono per questo definite *osmoticamente attive*; se sono presenti nelle urine, come accade nel diabete non controllato e nelle patologie proteinuriche, il paziente produce una maggior quantità di urine poco concentrate (**poliuria**).

Il peso specifico delle urine si comporta in modo simile alla loro osmolalità: quando l'introito di liquidi è ridotto il peso specifico aumenta mentre si riduce quando vengono introdotti più liquidi.

Il riassorbimento di acqua a livello dei tubuli è sottoposto ad un controllo da parte della **vasopressina**, un ormone secreto dall'ipofisi posteriore in risposta ai cambiamenti dell'osmolalità del sangue. Quando l'osmolalità del sangue aumenta viene prodotta una maggior quantità di vasopressina che a sua volta stimola il riassorbimento di acqua nel glomerulo. Quando l'osmolalità si riduce viene soppressa la produzione di vasopressina con una conseguente riduzione del riassorbimento tubulare di acqua ed un aumento del volume di urine prodotte.

Nei pazienti con patologie renali viene persa la capacità di modificare il peso specifico e l'osmolalità delle urine. Urine diluite con un peso specifico ridotto (uguale o inferiore a 1010) e un'osmolalità intorno alle 300 mOsm/L sono spesso i primi segni di insorgenza di una patologia renale.

Esempi di patologie che riducono il peso specifico e l'osmolalità delle urine sono il diabete insipido e le glomerulonefriti. Esempi di patologie che aumentano il peso specifico e l'osmolalità delle urine sono il diabete mellito e le sindromi nefrosiche.

Controllo dell'equilibrio acido-base

Il pH del sangue e dei tessuti deve essere lievemente basico (valori normali compresi fra 7,35 e 7,45) per permettere il corretto svolgimento delle reazioni metaboliche indispensabili alla vita.

Numerose sostanze acide sono prodotte dal metabolismo. L'anidride carbonica (CO₂) prodotta dal metabolismo energetico delle cellule viene trasformata in acido

carbonico dalla carbonico-anidraasi, in condizioni di metabolismo anaerobio i muscoli producono e rilasciano in circolo acido lattico, il catabolismo delle proteine produce acido fosforico e solforico, altre sostanze acide sono introdotte con la dieta.

L'acido carbonico può essere eliminato sotto forma di anidride carbonica dai polmoni, l'acido lattico può essere utilizzato dalle cellule per produrre energia e CO₂ mentre altri acidi come l'acido fosforico e l'acido solforico sono eliminati dal rene per evitare un abbassamento del pH dell'organismo che inibirebbe il funzionamento cellulare.

In condizioni fisiologiche una persona di 70 kg di peso elimina circa 70 mEq di acidi ogni giorno. Una parte di questi acidi viene escreta direttamente dal rene nelle urine che infatti presentano un pH di 4,5 (1000 Volte più acido del sangue). Altri acidi vengono invece eliminati nelle urine legati a delle sostanze che fungono da tampone: il tampone fosfati e lo ione ammonio (NH₃). In presenza di acidi lo ione ammonio produce ammoniaca (NH₄). I fosfati sono già presenti nel filtrato glomerulare mentre lo ione ammonio è prodotto dalle cellule dei tubuli renali. Grazie all'azione di questi tamponi il rene è in grado di eliminare importanti quantità di acidi senza che il pH delle urine sia ulteriormente ridotto.

Sintesi ormonale

Eritropoietina

A livello del rene sono presenti delle cellule specializzate sensibili alla concentrazione di ossigeno. Quando la tensione di ossigeno nel sangue si riduce queste cellule rilasciano eritropoietina, un ormone che stimola il midollo osseo ematopoietico a produrre globuli rossi.

Vitamina D

I reni sono anche implicati nella conversione della vitamina D nella sua forma attiva, l'1,25-didrossicolecalciferolo o calcitriolo (vitamina D3). La vitamina D3 è indispensabile per il mantenimento del bilancio calcio-fosforo e per il metabolismo dell'osso.

Renina

La renina è un enzima prodotto da vasi specializzati presenti nel rene, i cosiddetti "vasa recta" deputati al monitoraggio continuo della pressione arteriosa.

Quando i vasa recta evidenziano una riduzione della pressione delle cellule specializzate secernono la renina. La renina converte l'angiotensinogeno ad angiotensina I (figura 2). L'angiotensina I raggiunge quindi i capillari polmonari dove è convertita in angiotensina II che induce una vasocostrizione ed un aumento della pressione arteriosa. Quando i vasa recta riconoscono l'aumento della pressione arteriosa la secrezione di renina viene bloccata. L'alterazione di questo meccanismo di feed-back negativo è una delle principali cause di ipertensione arteriosa. Diversi farmaci antiipertensivi agiscono inibendo l'attivazione dell'asse renina-angiotensina.

Cenni di fisiopatologia renale

Le manifestazioni cliniche delle malattie renali sono polimorfe: i reni svolgono infatti, oltre alla funzione escretoria, numerose funzioni metaboliche.

Per quanto riguarda le possibili *cause di patologia renale* è possibile distinguere:

1. Patologie renali secondarie ad un **ridotto apporto di sangue quali**, ad esempio, la stenosi delle arterie renali o l'ipoafflusso da scompenso cardiaco. Queste forme coinvolgono primitivamente il glomerulo, ma, per effetto del

- particolare assetto della vascolarizzazione del nefrone che rende la circolazione peri-tubulare dipendente dal volume di sangue che raggiunge i glomeruli, possono secondariamente coinvolgere il tubulo;
2. Patologie determinate da un **danno primitivo del glomerulo**. Il danno glomerulare può derivare da cause **immunomediata** (come nelle **glomerulonefriti primitive o secondarie a malattie autoimmuni sistemiche**), **tossiche** o **dismetaboliche** (come nel diabete);
 3. Patologie conseguenti ad un **danno primitivo del tubulo**. Il disordine può essere *congenito* (come in alcune patologie associate ad anomalie dei canali e delle pompe di membrana delle cellule tubulari) oppure *acquisito* come in alcune *patologie immunomediata* (ad esempio la sindrome di Sjogren), o ad *eziopatogenesi tossica* (quali si possono determinare con l'impiego di mezzi di contrasto iodato, antibiotici amino glucosidici, cisplatino);
 4. Patologie **primitivamente interstiziali**, quali le *nefriti interstiziali*;
 5. Patologie secondarie ad un **danno misto**, ovvero che colpisce sia il glomerulo che il tubulo che l'interstizio, come nella tossicità da *farmaci antiinfiammatori non steroidei*, da *ciclosporina* o da *litio*;
 6. Patologie primitivamente **microvascolari**, come le sequele di un'*ipertensione arteriosa inveterata*, le *micropoliangiiti idiopatiche sistemiche* o rene-limitate, la *sindrome emolitico-uremica*
 7. Patologie delle **vie urinarie**, quali la **calcolosi**, le **ostruzioni prostatiche** o le **infezioni del tratto urinario** (cistiti, prostatiti, uretriti) e le **pielonefriti**, ovvero le infezioni del rene;
 8. **Patologie oncologiche** che possono colpire principalmente il rene, la vescica e la prostata;
 9. **Patologie congenite del rene e delle vie urinarie** (indicate dalla sigla inglese *CAKUT*, *Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract*) quali il rene

a ferro di cavallo, la malattia policistica, la nefronoftisi, il rene a spugna midollare (malattia di Cacchi-Ricci);

Le patologie glomerulari possono anche essere classificate in base alle modalità di insorgenza del danno. È possibile **distinguere forme ad insorgenza acuta** (insufficienza renale acuta, più spesso secondaria ad un danno tossico o ischemico), **forme croniche** (la maggior parte delle nefropatie glomerulari e tubulo-interstiziali) e ad **insorgenza rapidamente progressiva** (ad esempio le glomerulonefriti extracapillari, in cui l'evento infiammatorio del glomerulo è così devastante da produrre la rottura della barriera di filtrazione e la fuoriuscita nella capsula di Bowman di fibrina, di cellule epiteliali e di monociti.

Le cause di alterazione della funzione renale possono essere **primitive** (ovvero legate ad un danno primitivo del rene o delle vie urinarie) o **secondarie** a *malattie extrarenali*, ad esempio epatiche o cardiache, o a *disordini* degenerativi, metabolici o immunomediati *sistemici* quali ad esempio *l'aterosclerosi, il diabete mellito, il Lupus Eritematoso Sistemico.*

Le **patologie che colpiscono il tubulo** possono essere *primitive*, generalmente di origine genetica, o *secondarie* (soprattutto a glomerulopatie primitive, come nella glomerulosclerosi focale e segmentaria, ma anche a patologie sistemiche, come la Sindrome di Sjogren, le miopatie con rilascio di mioglobina, le amiloidosi sistemiche, l'abuso di diuretici). Le patologie tubulari sono poi suddivise in forme focali, che coinvolgono specifici segmenti del tubulo, e in forme generalizzate che coinvolgono il tubulo nella sua interezza.

La corretta distinzione fra cause primitive e secondarie e la precisa identificazione del segmento interessato dal danno sono indispensabili per istituire una terapia specifica.

Parametri di valutazione della funzione renale ed esame delle urine

Il miglior indicatore della funzione renale globale è fornito dalla valutazione della **velocità di filtrazione glomerulare (VFG)** o, in inglese, Glomerular Filtration Rate (**GFR**) ovvero dalla quantità di sangue che viene completamente depurata nell'unità di tempo mediante il processo di filtrazione. La valutazione della VFG può essere effettuata determinando la **clearance**, ovvero la depurazione di una sostanza presente nel plasma eliminata per sola filtrazione glomerulare.

Generalmente la VFG è pari a **140 mL/min** nell'adulto sano; la VFG è però molto influenzata dalle dimensioni dell'individuo e viene quindi generalmente normalizzata rapportandola ad una superficie corporea di $1,73\text{m}^2$. Le unità di misura con cui viene quindi espressa la VFG **sono mL/min/1,73 m²**.

È anche possibile valutare altre funzioni del rene, quali l'**attività endocrina** (produzione di eritropoietina e di calcitriolo) o la **capacità di riassorbimento tubulare**.

Infine un esame molto importante che ci permette di valutare la presenza di eventuali danni renali, soprattutto a livello del glomerulo è rappresentato dall'**esame delle urine** che può essere effettuato su un campione di **urine fresche** del mattino o su di un campione raccolto in un periodo di tempo specifico, generalmente 24 ore.

Valutazione della funzione glomerulare

La valutazione della VFG viene effettuata analizzando la **clearance renale** di una specifica sostanza esogena (introdotta dall'esterno), quale ad esempio l'**inulina**, oppure endogena (prodotta dal nostro organismo). La **clearance della creatinina** endogena è quella maggiormente utilizzata in clinica per stimare il GFR. Un'altra sostanza che può essere utilizzata per valutare la clearance renale è l'**urea**.

Creatinina sierica o creatininemia

Valori normali **Creatininemia (sCr)**: donna adulta: 0,5 - 1,0 mg/dL; uomo adulto: 0,7 - 1,2 mg/dL

La concentrazione di creatinina nel plasma o nel siero di definisce **creatininemia**.

La creatinina (Cr) è una molecola che deriva dal catabolismo della creatina, una molecola deputata all'accumulo di energia di rapido utilizzo nei muscoli. I soggetti con notevoli masse muscolari producono quindi una quantità maggiore di creatinina. L'immissione in circolo di creatinina nei soggetti sani è costante nel tempo.

L'eliminazione della creatinina avviene principalmente a livello del glomerulo renale⁴.

Le concentrazioni di creatinina nel siero dipendono quindi dalla produzione (massa muscolare e presenza di eventuale necrosi delle cellule muscolari) e dall'eliminazione glomerulare.

La creatinina rappresenta quindi un indicatore abbastanza affidabile della VFG. Generalmente la creatininemia raddoppia con una riduzione della VFG del 50%. Ad esempio un incremento della creatininemia in un individuo da un valore basale di 0,55 mg/dL ad un valore 1,1 mg/dL, sebbene ancora nei limiti di norma per un adulto, indica una riduzione del 50% della massa renale funzionante.

Clearance della creatinina (Cr-GFR)

Valori normali **Clearance della creatinina (Cr-GFR)**: Donna adulta: 90 e 130 ml/min; Uomo adulto: 95 e 140 ml/min

⁴ Una minima quantità di creatinina è eliminata a livello dei tubuli.

Il GFR può essere stimato con la valutazione della **clearance della creatina** (Cr-GFR). Il Cr-GFR viene indicato in millilitri/minuto (mL/min) ed indica i millilitri di sangue che vengono completamente depurati dalla creatinina in 1 minuto.

Il calcolo del Cr-GFR viene effettuato confrontando la concentrazione di creatina nel siero (sCr) e la quantità totale di creatina eliminata con le urine nelle 24 ore.

$$Cr - GFR = \frac{[concentrazione\ creatinina\ urinaria] \times volume\ urinario}{[concentrazione\ creatinina\ sierica]}$$

Per un calcolo esatto della clearance della creatinina occorre che le urine siano raccolte correttamente nelle 24 ore e che venga indicato il volume di urine prodotto.

Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)

È anche possibile stimare la velocità di filtrazione glomerulare (**estimated Glomerular Filtration Rate** o **eGFR**) avendo a disposizione un solo parametro di laboratorio, ovvero il dosaggio della creatinemia, e delle informazioni di base sul paziente (peso, età, sesso, gruppo etnico di appartenenza). Nel tempo sono state sviluppate diverse formule più o meno precise per il calcolo dell'eGFR quali la formula di Cokroft-Gault o la MDRD.

Di seguito viene riportata la formula di Cokroft-Gault:

$$eGFR (ml/min) = \frac{140 - età (anni) \times peso\ corporeo (kg)}{72 \times creatinina (mg/dl)}$$

Nel caso si tratti di una donna il risultato va moltiplicato per 0,85

Le informazioni relative al sesso, all'età, al peso ed al gruppo etnico di appartenenza⁵ servono a stimare la massa muscolare e quindi della produzione di creatinina. Queste formule non possono essere applicate nei bambini e negli anziani, nei soggetti con un'insufficienza renale acuta, nei soggetti con una grave insufficienza renale già nota.

Limitazioni connesse all'uso della Cr-GFR e dell'eGFR

Il calcolo della Cr-GFR è strettamente connesso alla valutazione precisa della creatinina escreta nelle urine nelle 24 ore; è quindi indispensabile raccogliere tutte le urine e segnalare correttamente il volume totale prodotto nelle 24 ore.

A causa della piccola quota di creatinina escreta dai tubuli sia il Cr-GFR sia la valutazione dell'eGFR possono portare ad una sovrastima della funzione renale nei pazienti affetti da grave insufficienza renale.

Urea e azoto ureico (BUN)

Valori normali : 7-18 mg/dL (nei pazienti sopra i 60 anni di età 8-20 mg/dL)

L'urea è un indicatore della funzione glomerulare meno utilizzato rispetto alla creatinina in quanto la concentrazione nel sangue è influenzata oltre che dalla funzione glomerulare, dalla funzione epatica (l'urea è il prodotto finale azotato del metabolismo delle proteine ed è prodotta nel fegato), dall'assunzione di proteine con la dieta, dalla necrosi tessutale, da variazioni del volume circolante e dalla funzionalità tubulare (una quota non indifferente di urea è escreta dai tubuli).

⁵ Il gruppo etnico viene considerato nella formula MDRD.

Valutazione della funzione tubulare

A differenza di quanto accade con la VFG per la valutazione della funzione glomerulare non esistono dei test che permettano di quantificare la funzionalità tubulare. I test che permettono lo studio della funzione tubulare sono basati sulla valutazione del peso specifico delle urine e sulla concentrazione di specifiche sostanze (ioni, aminoacidi, glucosio) nelle urine.

Esame delle urine, urocultura, urine delle 24 ore

L'esame delle urine rappresenta uno dei pochi esami di laboratorio che può essere svolto direttamente dall'infermiere. L'esame delle urine fornisce importanti informazioni sulla funzione renale e su patologie sistemiche quali il diabete mellito.

In primo luogo è importante interrogare il paziente su eventuali alterazioni della minzione, ad includere l'aumentata frequenza e l'urgenza minzionale, la difficoltà ad urinare (*disuria*), il dolore ad urinare (*stranguria*), l'*incontinenza urinaria*, l'*enuresi*; occorre poi valutare la quantità di urine prodotte nelle 24 ore: si parlerà di **poliuria** nel caso sia aumentata, di **oliguria** nel caso sia ridotta a meno di 400 ml al giorno, di **anuria** nel caso sia inferiore a 50 ml al giorno.

È possibile analizzare due tipi di campioni di urine:

- **Urine fresche**; in un paziente non cateterizzato generalmente si raccoglie il mitto intermedio⁶ della prima minzione del mattino. Occorre che il paziente effettui una corretta igiene intima prima della raccolta, che non tocchi le pareti interne del

⁶ La raccolta del mitto intermedio consiste nel raccogliere in un contenitore un campione di urina dopo aver scartato il primo getto.

contenitore in cui sono raccolte le urine e che, nel caso sia una donna allarghi le grandi labbra durante la raccolta. Nel paziente cateterizzato il prelievo di urine va effettuato a monte del sacchetto di raccolta. Le urine fresche possono essere utilizzate per effettuare un esame *chimico-fisico delle urine*, una valutazione del *sedimento urinario* e un'*urocultura* per la ricerca e l'identificazione di batteri o miceti, la valutazione della carica batterica e della loro sensibilità agli antibiotici.

- **Urine raccolte in uno specifico periodo di tempo** (generalmente **24 ore**). Occorre istruire il paziente non cateterizzato a raccogliere tutte le urine prodotte nelle 24 ore dell'esame; la prima minzione del periodo non deve essere raccolta in quanto queste urine sono state prodotte dal rene in un periodo precedente a quello della raccolta, al contrario l'ultima minzione deve essere raccolta. Le urine devono essere raccolte in un contenitore graduato pulito, anche se non sterile. È importante che venga riportato con precisione il volume di urine prodotte e che il contenitore venga agitato prima di prelevare il campione da inviare in laboratorio. Le urine delle 24 ore vengono utilizzate, assieme a dei prelievi ematici per la valutazione delle *clearance renali*, della *proteinuria delle 24 ore* e per valutare *l'ecrezione urinaria di sostanze che generalmente sono riassorbite dai tubuli* (es. amminoacidi, sodio, potassio, glucosio).

Esame chimico fisico delle urine

L'analisi macroscopica delle urine permette di valutare l'eventuale presenza di una macroematuria (le urine saranno rosse), di una piuria (le urine appariranno torbide per la presenza di leucociti) o di altre anomalie nell'aspetto.

Valutazione del colore delle urine

1. Trasparenti o giallo pallide: urine diluite per uso di diuretici, consumo di alcol, diabete insipido, glicosuria, eccessiva assunzione di liquidi, insufficienza renale

2. Giallo carico o lattescenti: piuria o infezioni
3. Giallo brillante: il paziente potrebbe aver assunto delle preparazioni contenenti vitamine
4. Rosa o rosse: emoglobinuria, ematuria (secondaria a patologia renale, calcoli, tumori del rene, delle vie urinarie, della vescica o della prostata, interventi chirurgici), perdite mestruali, alimentazione (barbabietole, more), farmaci (fenitoina, rifampicina, fenotiazine, cascara e senna)
5. Blu, verde acqua: coloranti (blu di metilene), infezioni da pseudomonas, farmaci (amitriptilina, triamtirene, fenilsalicilati)
6. Arancioni, ambra: urine concentrate per disidratazione, febbre, presenza di bilirubina coniugata (indicativa di ittero), carotene, farmaci (fenazopiridina, nitrofurantoina, sulfasalazina, nitrofurantoin, sulfasalazine, docusato, tiamina)
7. Marroni o nere: presenza di emazie, urobilinogeno o bilirubina coniugata (indicano la presenza di un ittero non colestatico), melanina (indica la presenza di un melanoma), porfirine (associate a patologie del metabolismo dell'emergenza chiamate porfirie), urine molto concentrate, farmaci (cascara e senna, metronidazolo, preparati a base di ferro, chinino, metildopamina, nitrofurantoina).

È anche possibile valutare **l'odore** delle urine che potrebbe essere indicativo di un'infezione (odore di ammoniaca), di una chetoacidosi (odore di frutta marcia) o di particolari anomalie congenite del metabolismo (ad esempio odore di pesce).

L'esame delle urine viene poi completato dalla valutazione delle principali **caratteristiche chimico-fisiche** utilizzando dei "**dip-stick**" (figura 3), ovvero degli stick in plastica che vanno immersi nelle urine del paziente. Le sostanze che ricoprono i dip-stick cambiano colore a seconda delle sostanze che sono presenti nelle urine del paziente.

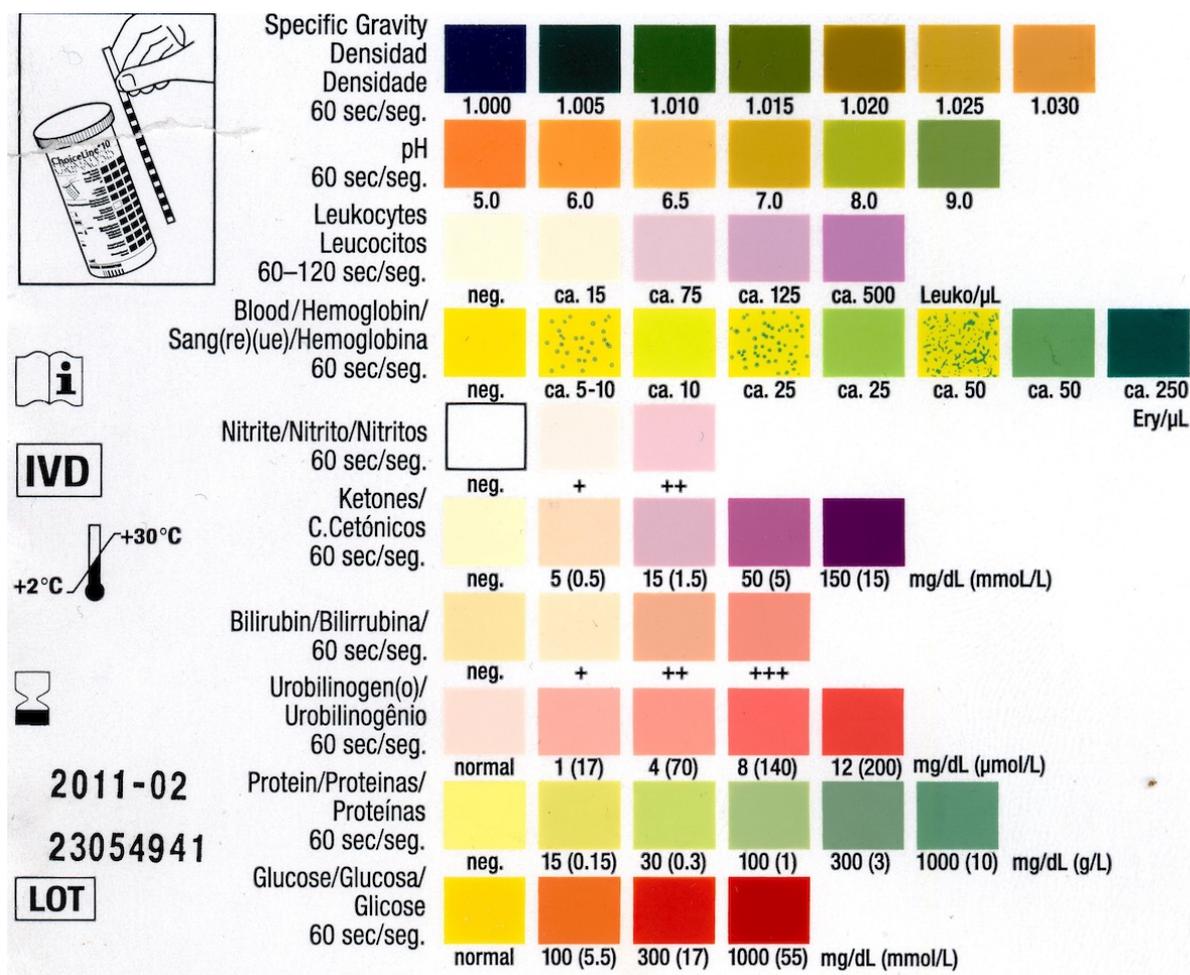


Figura 3: esempio di Dip-Stick per la valutazione chimico-fisica delle urine

È quindi possibile confrontare i diversi colori per ottenere una valutazione semi-quantitativa di diversi parametri urinari:

- pH;
- peso specifico;
- presenza di glucosio (glicosuria);
- corpi chetoni (chetonuria);
- presenza di proteine, principalmente albumina (proteinuria);

- presenza di emoglobina (emoglobinuria), può indicare o la presenza di eritrociti nelle urine (ematuria) oppure un'emolisi intravascolare con conseguente fuoriuscita di emoglobina nelle urine. Il test può essere positivo anche in presenza di mioglobinuria secondaria a una necrosi muscolare massiva;
- nitriti (la presenza di nitriti è indicativa di un'infezione urinaria);
- esterasi leucocitaria (la presenza di esterasi leucocitaria è indicativa della presenza di globuli bianchi e quindi di infezione o infiammazione renale);
- bilirubina coniugata e urobilinogeno: la presenza di bilirubina coniugata e di urobilinogeno è indicativa di ittero;

La valutazione chimico-fisica delle urine deve poi essere completata dall'esame microscopico del sedimento urinario dopo centrifugazione che permette di rilevare la presenza di eritrociti (ematuria), globuli bianchi (leucocituria), cilindri (cilindruria), cristalli (cristalluria), pus (piuria), e batteri (batteriuria). La presenza di queste anomalie è indicativa della presenza di patologie renali, delle vie urinarie o vescicali; in particolare:

- calcoli renali (ematuria);
- patologia infiammatoria, generalmente autoimmune (ematuria, leucocituria, cilindruria ematica o leucocitaria);
- infettiva (batteriuria, leucocitaria, ematuria);
- tumorale (ematuria).

Vengono di seguito analizzati le principali anomalie che è possibile osservare all'esame chimico-fisico e microscopico delle urine.

Glicosuria

In condizioni fisiologiche tutto il glucosio presente nella preurina viene riassorbito dal tubulo. Quando la concentrazione di glucosio nel sangue supera i 180

mg/dL i tubuli non sono in grado di riassorbire tutto il glucosio presente nella preurina; in questi casi è quindi possibile ritrovare del glucosio nelle urine (*glicosuria*). Le principali cause di glicosuria sono il diabete mellito non controllato e la gravidanza.

Ematuria

In condizioni fisiologiche, circa 1 milione di globuli rossi passa nelle urine ogni giorno; analizzando il sedimento al microscopio si osservano da uno a tre globuli rossi per campo microscopico ad alto ingrandimento (400x). La presenza di un numero maggiore di globuli rossi è definita ematuria ed è indicativa o di una contaminazione secondaria a perdite mestruali o di una patologia dei reni e delle vie urinarie. Le cause più comuni comprendono infezioni acute (cistiti, uretriti, prostatiti), calcoli renali e neoplasie; in questi casi quando si osservano i globuli rossi al microscopio appaiono normali e non danneggiati (ematuria isomorfa). Nel caso si abbia invece un'ematuria secondaria a un'inflammazione dei glomeruli renali (glomerulonefrite) si osserverà la presenza di globuli rossi danneggiati e alterati a causa del passaggio attraverso i tubuli renali (ematuria dismorfica); si potrà anche osservare la presenza di cilindri ematici, formati da una proteina prodotta fisiologicamente dal tubulo (proteina di Tamm-Horsfall) e dai globuli rossi di origine glomerulare e, nei casi più gravi di cilindri che includeranno anche dei globuli bianchi (cilindri leucocitari). Altre cause di ematuria, generalmente isomorfa, includono malattie sistemiche, come ad esempio disturbi della coagulazione e l'uso di farmaci anticoagulanti quali il Coumadin e l'eparina.

Proteinuria

Valori normali: **Proteinuria 24 ore**: < 150 mg

Generalmente le proteine non sono presenti nelle urine, tuttavia piccole quantità di proteine con un ridotto peso molecolare, quali ad esempio l'albumina e la

proteina di Tamm-Horsfal, possono essere trovate nelle urine in maniera transitoria. Una proteinuria transitoria inferiore a 150 mg/24 ore è considerata normale e non richiede ulteriori indagini; cause comuni di proteinuria transitoria sono la febbre, l'esercizio fisico intenso e la posizione ortostatica prolungata.

Al contrario una proteinuria persistente o di entità maggiore è indicativa di un danno renale, più frequentemente a livello dei glomeruli.

La concentrazione di proteine nelle urine non deve superare i 10 mg/dL su di un campione di urine del mattino.

Negli adulti una proteinuria superiore a 1 g al giorno è considerato clinicamente molto significativa. Una perdita urinaria maggiore di 3,5 g di proteine al giorno è suggestiva di una sindrome nefrosica.

Nei bambini si considera elevato livello di escrezione urinaria di proteine > 4 mg/m²/ora, mentre si può definire come proteinuria in range nefrosico quella > 40 mg/m²/ora.

Un esame mediante dip-stick (che può rilevare una proteinuria da 30 a 1000 mg/dL) rappresenta solo un test di screening poiché il risultato è influenzato dalla concentrazione delle urine, dal pH, dalla presenza di ematuria o di mezzi di contrasto radiologici. In questo sistema semiquantitativo, la proteinuria è classificata come:

- assente;
- presente in tracce (da 10 a 20 mg / dL);
- 1+ (30 mg / dL);
- 2+ (100 mg / dL)
- 3+ (300 mg /dL);
- 4+ (1.000 e 2.000 mg / dL).

Quantità minime ma persistenti di albumina nelle urine sono associate alla nefropatia diabetica ed al danno renale secondario ad ipertensione. Per questo motivo, le persone diabetiche sono sottoposte a screening per valutare l'escrezione minimale di albumina, nota anche come microalbuminuria. La microalbuminuria non può essere valutata mediante dip-stick che non rilevano correttamente concentrazioni di proteine inferiori a 30 mg/dL.

Le cause di proteinuria persistente comprendono malattie glomerulari, neoplasie, malattie del collagene, il diabete mellito, l'ipertensione non controllata, la preeclampsia (una grave complicazione della gravidanza), l'ipotiroidismo, l'insufficienza cardiaca, l'esposizione a metalli pesanti, e l'uso di farmaci, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Valutazione della capacità di concentrazione delle urine

Per esprimere la concentrazione delle urine si valuta l'**osmolalità urinaria** che indica il numero di particelle osmoticamente attive (elettroliti e altre molecole) disciolte in un chilogrammo di urine. L'osmolalità normale delle urine è compresa fra 300 e 1100 mOsm/kg; dopo 12 ore di restrizione idrica il range di normalità si restringe fra 500 e 850 mOsm/kg.

Un modo più semplice per valutare la capacità di concentrazione del rene è la valutazione del **peso specifico delle urine**. Questo test permette di comparare il peso di un volume di urine con il peso di un volume analogo di acqua distillata che è pari a 1000 grammi. In situazioni di normalità il peso specifico delle urine è compreso fra 1010 e 1025. I fattori che possono influenzare una corretta misurazione del peso specifico delle urine sono la presenza di mezzo di contrasto radioopaco (utilizzato per effettuare particolari esami radiologici), la glicosuria, la proteinuria, l'effettuazione dell'esame su urine refrigerate. Il metodo più utilizzato per misurare il peso specifico delle urine è rappresentato dai dipstick per l'effettuazione dell'esame

chimico-fisico delle urine. Qualora occorra effettuare una misura più precisa si utilizzano dei refrattometri.

La perdita della capacità di concentrazione delle urine è una delle prime manifestazioni di insufficienza renale.

Principali patologie del rene e delle vie urinarie

Le malattie renali possono presentarsi come disordine monoorganico, come accade nelle glomerulonefriti idiopatiche o nelle tubulopatie congenite, oppure in un contesto sistemico come nel caso del lupus eritematoso o del diabete mellito. Le principali sindromi che coinvolgono il rene e le vie urinarie sono:

1. **Insufficienza renale**, caratterizzata da una riduzione della capacità di filtrazione del rene che può essere acuta o cronica. L'insufficienza renale può essere isolata o associarsi alle altre sindromi renali. La forma più grave di insufficienza renale viene definita **sindrome uremica**;

2. **Patologie glomerulari**

- **Sindrome nefritica**, caratterizzata da ipertensione, edemi, proteinuria, ematuria (con eritrociti polimorfi), cilindri eritrocitari, insufficienza renale di grado variabile;
- **Sindrome nefrosica**, caratterizzata da edemi, proteinuria (> 3,5 g/24 ore), ipoalbuminemia (< 3g/dl), frequentemente accompagnati dalla presenza di lipidi nelle urine (lipiduria), iperlipidemia, ipercoagulabilità, ipogammaglobulinemia;
- **Glomerulonefrite rapidamente progressiva**, caratterizzata da insufficienza renale rapidamente progressiva con sedimento urinario spesso di tipo nefritico ed ipertensione arteriosa;

- **Anomalie urinarie isolate**, caratterizzate da ematuria e/o proteinuria isolate o associate a insufficienza renale;
- 3. **Calcolosi renale**, è caratterizzata dalla formazione di calcoli di diverso tipo nel bacinetto renale. Lo spostamento dei calcoli nel bacinetto e nell'uretere provoca un dolore lombare sordo o una colica renale ed ematuria (con eritrociti monorfi). Il segno di Giordano (dolore violento indotto dalla percussione con il taglio della mano della loggia renale del paziente) è generalmente positivo.
- 4. **Infezioni delle vie urinarie**, si tratta generalmente di infezioni batteriche che possono interessare la vescica (**cistite**), gli ureteri e i reni (**pielonefrite**). Sono caratterizzate dalla presenza di urine torbide o ematiche (nel caso della *cistite emorragica*), batteriuria, leucocituria, difficoltà ad urinare (*disuria*), dolore ad urinare (*stranguria*), emissione frequente di piccole quantità di urina (*pollachiuria*). Possono anche essere presenti febbre, brividi e dolore lombare (nel caso si abbia un interessamento degli ureteri o dei reni).

Insufficienza renale

Il rene riesce a mantenere una VFG sufficiente anche in presenza di un danno, a prescindere dall'eziologia, in quanto i nefroni residui manifestano un'iperfiltrazione ed un'ipertrofia compensatorie. Grazie a questi meccanismi compensatori il peggioramento della funzione renale rimane a lungo asintomatico fino a quando non compaiono dei segni evidenti ma tardivi di insufficienza renale quali l'oliguria (riduzione della quantità di urine prodotte) e gli edemi agli arti inferiori. Come precedentemente indicato anche i parametri di laboratorio quali i livelli plasmatici di urea e creatinina iniziano ad aumentare solo quando la VFG sia ridotta del 50%. L'iperfiltrazione e l'ipertrofia dei nefroni residui portano però ad una progressiva riduzione della funzione renale. Infatti l'aumento della pressione nei glomeruli, secondario

all'iperfiltrazione, danneggia i capillari inducendo una sclerosi dei glomeruli, dapprima focale e segmentaria e successivamente globale.

Le cause principali di insufficienza renale sono:

1. Ridotta perfusione sanguigna di uno o di entrambi i reni (**insufficienza renale pre-renale**). Possibili cause sono:
 - Scompenso cardiaco
 - Disidratazione
 - Shock
 - Stenosi delle di una o di entrambe le arterie renali
2. Danno dei glomeruli, dei tubuli o di entrambi (**insufficienza renale propriamente detta**). Possibili cause sono:
 - Necrosi tubulare acuta
 - Patologie infiammatorie dei glomeruli (Glomerulonefriti)
3. Ostruzione all'escrezione dell'urina (**insufficienza renale post-renale**). Possibili cause sono:
 - Ostruzioni a livello vescicale, uretrale o di entrambi gli ureteri, ad esempio per tumori, calcoli, ecc.

L'insufficienza renale può presentarsi in diverse forme:

1. **Insufficienza renale acuta (IRA)**: in questo caso si assiste ad una riduzione del GFR in meno di 48 ore
2. **Insufficienza renale cronica (IRC)**: in questo caso si assiste ad un lento declino del GFR

3. **Insufficienza renale terminale** (o **sindrome uremica**⁷): in questo caso il GFR è talmente ridotto che occorre ricorrere ad una terapia sostitutiva (dialisi) o al trapianto di rene per permettere la sopravvivenza del paziente. Clinicamente i pazienti lamentano anoressia, astenia, prurito, nausea, vomito e alterazioni della sensibilità periferica (disestesie).

Recentemente è stata introdotta una **classificazione** dell'insufficienza renale (**K/DOQI**) che considera diversi stadi:

- Stadio 1 Nefropatia con GFR normale (≥ 90 ml/min/1,73 m²)
- Stadio 2 Insufficienza renale iniziale (GFR 89-60 ml/min/1,73 m²)
- Stadio 3 Insufficienza renale moderata (GFR 59-30 ml/min/1,73 m²)
- Stadio 4 Insufficienza renale severa (GFR 29-15 ml/min/1,73 m²)
- Stadio 5 Uremia terminale GFR < 15 ml/min/1,73 m². Lo stadio 5 di insufficienza renale corrisponde alla *sindrome uremica*.

L'insufficienza renale cronica non si manifesta sintomatologicamente fino agli stadi più avanzati. È quindi importante effettuare degli screening che permettano di identificare le principali cause di IRC, il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa non controllata. Nei pazienti affetti da queste patologie occorre monitorare nel tempo l'eventuale comparsa di insufficienza renale o di danno glomerulare con il controllo della creatinemia, della proteinuria o della microalbuminuria (vedi i paragrafi relativi).

Fra i primi sintomi che possono far sospettare un'IRC occulta vanno segnalati *l'astenia, la dispnea, l'intolleranza agli sforzi*. Tutti questi sintomi sono secondari

⁷ In inglese questo stadio è chiamato End Stage Renal Disease (ESRD).

all'anemia normocitica che si viene a instaurare nel paziente con IRC per la ridotta produzione di eritropoietina.

Patologie glomerulari

Le patologie che colpiscono il glomerulo possono essere primitive, come accade nelle glomerulonefriti idiopatiche, o secondarie a malattie sistemiche quali, ad esempio, il diabete mellito o il Lupus Eritematoso Sistemico. Nonostante un ampio spettro di possibili quadri eziologici ed istologici, la presentazione clinica delle *glomerulopatie* (dove prevalgono gli aspetti degenerativi) e delle *glomerulonefriti* (caratterizzate da aspetti flogistici) appare relativamente ristretta:

- **sindrome nefritica** acuta o cronica
- **sindrome nefrosica**
- **sindrome mista nefrosica e nefritica**
- **sindrome rapidamente progressiva** con possibile sviluppo di un'insufficienza renale anche terminale entro tre mesi
- **anomalie urinarie ematuriche e/o proteinuriche** (a valori sub-nefrosici) con o senza insufficienza renale,
- **IRA** (molto raramente)

Sindrome nefritica

Un'*ematuria con emazie polimorfe e cilindri eritrocitari* all'esame del sedimento associata a proteinuria lieve o moderata, *edemi* da ritenzione di acqua e di elettroliti, *ipertensione* e riduzione di entità variabile del filtrato glomerulare definiscono il quadro della sindrome nefritica.

La sindrome nefritica può presentarsi a qualsiasi età con un decorso acuto o cronico ed è la manifestazione clinico-laboratoristica di una *glomerulonefrite*, ovvero un'*infiammazione glomerulare* primitiva o secondaria. La *glomerulonefrite post-infettiva* è il prototipo delle forme acute di sindrome nefritica. La glomerulonefrite membranoproliferativa rappresenta un tipico esempio di presentazione clinica in sindrome nefritica cronica.

Sindrome nefrosica

La **sindrome nefrosica** è caratterizzata da una proteinuria uguale o superiore a 3,5 g/24 ore (o in maniera corrispondente il rapporto proteinuria/creatininuria maggiore di 3). Una proteinuria di tale entità supera abitualmente le capacità di sintesi epatica di albumina inducendo una condizione di ipoalbuminemia (albuminemia < 3 g/dl) e di ipoproteinemia (proteinemia totale < 6 g/dl). In conseguenza della riduzione di proteine nel plasma si riduce anche la pressione oncotica intravascolare con la conseguente formazione di edema tissutale.

La sindrome nefrosica si definisce pertanto con la triade **proteinuria superiore a 3,5 g/24 ore, ipoalbuminemia, edemi**. Vi si associano abitualmente *iperlipemia* con *ipercolesterolemia* conseguenza dell'incremento di acidi grassi non legati all'albumina e dell'incremento della sintesi di lipoproteine nel fegato, *ipercoagulabilità* da aumentata produzione epatica dei fattori di coagulazione, ed *ipogammaglobulinemia* soprattutto a carico delle IgG di peso molecolare relativamente basso. In conseguenza di tutte queste alterazioni i pazienti affetti da sindrome nefrosica presentano un rischio aumentato di sviluppare complicanze cardiovascolari, trombosi (soprattutto venose), infezioni.

La sindrome nefrosica può presentarsi a qualsiasi età ma ha una maggior prevalenza nei bambini di età compresa fra 1 anno e mezzo e 4 anni. Nelle fasce di età

inferiori i maschi sono colpiti maggiormente delle femmine mentre con il crescere dell'età la prevalenza è uguale nei due sessi.

La sindrome nefrosica può essere causata da patologie renali primitive (90% dei casi nell'età evolutiva). Le forme secondarie, più frequenti nell'adulto e nell'anziano, sono invece più spesso associate a diabete mellito, al lupus eritematoso sistemico, alle amiloidosi, ad infezioni da HBV, HCV ed HIV ed alla preeclampsia, una grave complicanza della gravidanza.

Una delle caratteristiche peculiari della sindrome nefrosica è la presenza di lipidi nelle urine. I lipidi possono ritrovarsi all'interno dei cilindri oppure essere liberi nelle urine. In quest'ultimo caso possono essere riassorbiti dalle cellule dell'epitelio tubulare. Quando queste cellule sono presenti nelle urine hanno un aspetto peculiare, ben evidenziabile utilizzando un'illuminazione brillante del microscopio, e vengono dette "corpi grassi ovali". È anche possibile evidenziare colesterolo libero nelle urine o all'interno dei corpi grassi ovalari. Se osservato con il microscopio polarizzatore il colesterolo presenta un tipico aspetto a croce di Malta

La funzione renale nell'anziano

Fisiologicamente si assiste ad una riduzione della VFG con l'avanzare dell'età, tuttavia delle riduzioni importanti sono sempre indicative di un'insufficienza renale. In base all'attuale sistema di classificazione (K/DOQI) circa il 30% dei soggetti di età superiore a 65 anni risulterebbe essere affetto da una IRC. Di questi soggetti, solo una minoranza presenta proteinuria e meno dello 0,1% all'anno andrà incontro allo sviluppo di una sindrome uremica. Quest'enorme proporzione di soggetti etichettati come malati va quindi interpretata con estrema attenzione.

In particolare è importante effettuare una valutazione dell'anamnesi farmacologica: spesso gli anziani assumono una politerapia che include numerosi farmaci

neurotossici (ad esempio antiinfiammatori) che potrebbero precipitare l'evoluzione verso una ESRD. Inoltre l'età influenza l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione dei farmaci aumentando ulteriormente il rischio di reazioni avverse, ad includere i danni renali.

L'assunzione di liquidi da parte degli anziani è spesso ridotta con una conseguente riduzione della produzione di urine ed una maggior ritenzione di cataboliti (urea e creatinina) e di altre sostanze tossiche eliminate dal rene.

I pazienti anziani sono anche a maggior rischio di scompenso cardiaco che riduce la perfusione renale con una conseguente insufficienza renale pre-renale e inoltre deve essere trattato riducendo l'introito di liquidi.

Monitoraggio del trapianto renale

L'effettuazione di un trapianto renale richiede numerose valutazioni di laboratorio ad includere esami di istocompatibilità e di immunoematologia (per valutare la compatibilità dell'organo trapiantato con il ricevente), di biochimica clinica, ematologici, immunologici e virologici. I risultati dei test di laboratorio favoriscono il corretto appaiamento del ricevente con il donatore, forniscono delle informazioni sul rischio del trapianto e permettono di monitorare il paziente. I principali problemi connessi al trapianto di reni sono il **rigetto dell'organo trapiantato** e l'**aumentato rischio di infezioni** e di **tumori secondari all'immunosoppressione**. La presenza di un rigetto d'organo può essere valutata sia con metodi invasivi (*biopsia renale*) che con metodi non invasivi che possano identificare i pazienti a rischio.

Valutazioni pretrapianto

Prima del trapianto, nel donatore e nel ricevente viene esclusa la presenza di infezioni, in particolare da citomegalovirus, in quanto una riacutizzazione dell'infezione post-trapianto aumenta il rischio di rigetto. Viene valutata la compatibilità ABO e degli antigeni HLA-A, B e DR. Il trapianto viene infatti usualmente effettuato in pazienti con una piena compatibilità ABO con il donatore e con la miglior compatibilità HLA possibile. Viene inoltre effettuata nel ricevente una ricerca di anticorpi anti-HLA, eventualmente sviluppati in corso di gravidanza o in seguito a trasfusioni di sangue o per precedenti trapianti. Nel caso siano presenti anticorpi anti HLA il rischio di rigetto iperacuto in presenza di incompatibilità HLA è aumentato. Un ruolo importante sembra avere l'antigene di istocompatibilità legato al cromosoma Y (H-Y); è stata infatti osservata una maggior incidenza di rigetto nelle donne che hanno ricevuto un trapianto da un donatore di sesso maschile rispetto a quelle che lo hanno ricevuto da un donatore di sesso femminile.

Sono stati infine suggeriti dei test che dovrebbero permettere di valutare l'attivazione del sistema immunitario del ricevente nelle fasi pre-trapianto permettendo di prevedere il rischio di un rigetto acuto.

Monitoraggio della funzione renale post-trapianto

Il monitoraggio della funzione renale post-trapianto si basa sulla determinazione della creatinina sierica. Il dosaggio della creatinina a 6 e a 12 mesi dal trapianto è predittivo dell'emivita dell'organo. Di per sé comunque la creatinina ha una scarsa specificità e sensibilità: viene piuttosto utilizzata come indicatore della necessità di effettuare una biopsia, che rappresenta il gold standard per la diagnosi di rigetto.

Proprio per ovviare alle difficoltà legate alla biopsia renale e alla scarsa sensibilità e specificità della creatininemia (e dell'eGFR) si sono ricercati dei marcatori in

grado di permettere una diagnosi precoce del rigetto acuto, in particolare sono state indagate alcune molecole rilasciate dai linfociti T citotossici attivati.

Ulteriori marcatori di rigetto sono stati ricercati nelle urine. Una delle proteine urinarie che meglio correlano con il danno tubulo-interstiziale secondario a rigetto o a nefrotossicità da immunosoppressori è la Beta2-microglobulina (B2-m), una proteina di 11.7 kDa legata in maniera non covalente con le molecole HLA di classe I. La B2-m viene filtrata dal glomerulo e riassorbita dal tubulo prossimale. Il danno tubulo-interstiziale riduce il riassorbimento di B2-m aumentandone i livelli urinari e indicando la necessità di una biopsia renale per valutare il danno d'organo.

Occorre infine monitorare costantemente i dosaggi plasmatici dei farmaci immunosoppressori sia per controllare che rientrino nel range terapeutico sia per testare la compliance del paziente. La ridotta aderenza alla terapia immunosoppressiva rappresenta infatti una delle principali cause di rigetto acuto.