

INSUFFICIENZA RENALE

Questa lezione è volta a descrivere l'approccio a pazienti Nefropatici che il medico può conoscere o meno: se si tratta di un pz con IRC, probabilmente sarò a conoscenza della sua storia clinica, mentre se si viene chiamati in consulenza, non si ha idea di cosa il paziente possa avere, e bisogna iniziare a ragionare.

La Nefrologia è ragionamento, in quanto il rene "non dà fastidio" e, tranne in casi particolari come la colica renale (Giordano positivo) o l'idronefrosi da Pielonefrite, il paziente può potenzialmente non essere a conoscenza di essere affetto da una patologia renale, e sviluppare una Insufficienza Renale Cronica di lunga durata. È la multidisciplinarietà ospedaliera che garantisce la giusta assistenza al paziente.

Per questo motivo da alcuni anni si sono iniziate a fare delle campagne di screening della funzione renale, in modo da venire a conoscenza di una insufficienza renale precocemente ed intervenire in tempo ("una creatinina non si nega a nessuno"). Inoltre esse sono volte a evidenziare un rapporto di interdipendenza tra la funzionalità e renale e quella cardiaca. Si parla di *Sindrome Cardio-Renale*, in quanto patologie cardiache quali scompenso sono dipendenti o causa di malfunzionamento dei reni, e perciò importanti da indagare.

Molti pazienti scambiano un dolore della colonna (lombalgia) per dolore renale.

NB! Non bisogna pensare che un valore anomalo di creatinina sia sinonimo di insufficienza renale.

Insufficienza Renale Acuta

Quadro sindromico caratterizzato da:

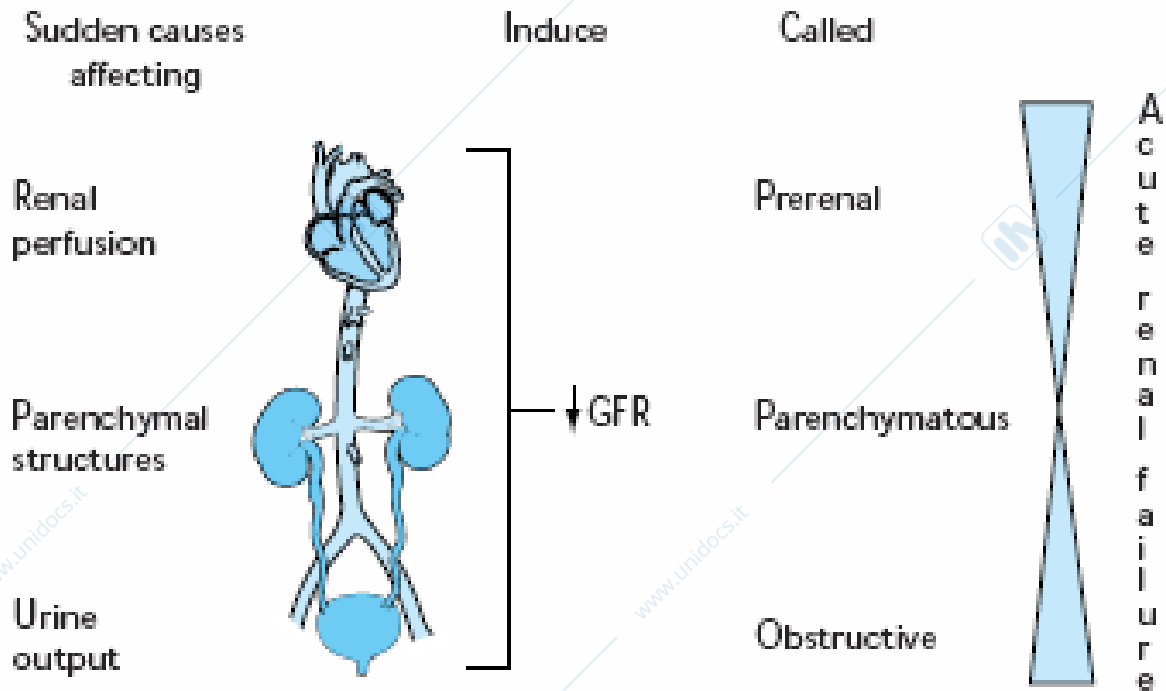
- Rapida riduzione della funzione renale (ore, giorni)
- Alterazioni metaboliche: accumulo prodotti catabolismo proteine
- Oliguria/Anuria

Bisogna indagarne la causa:

- Deficit di perfusione (emorragia, disidratazione, scompenso cardiaco, shock settico), causa di IRA pre-renale.
- Insulto a livello Parenchimale (conferma attraverso Biopsia), la cui causa può essere indagata attraverso l'Anamnesi (Antibiotici nefrotossici, recente indagine con Mezzo di Contrasto, Vasculite, Malattie Sistemiche a coinvolgimento Renale parenchimale)
- Ostruzione post- renale:
 - IPB o tumore prostatico per l'uomo;
 - Tumore ginecologico per la donna;
 - Colica da litiasi renale in pz monorene.

Secondo le linee guida, IRA viene definita con una delle seguenti situazioni:

- Aumento della creatininemia di 0.3 mg/dl (o 26.5 mmol/l) nell'arco di 48h
- Aumento della creatininemia di 1.5 volte rispetto al basale (conosciuto o presunto) per 7 giorni
- Oliguria (volume urine di 0.5 ml/kg/h) per 6 ore.



Secondo le linee guida, IRA viene definita con una delle seguenti situazioni:

- Aumento della creatininemia di 0.3 mg/dl (o 26.5 mmol/l) nell' arco di 48h
- Aumento della creatininemia di 1.5 volte rispetto al basale (conosciuto o presunto) per 7 giorni
- Oliguria (volume urine di 0.5 ml/kg/h) per 6 ore.

Si classificano in:

1. **IRA PRE-RENALE:** dipende da una deplezione del volume che raggiunge il rene
 - a. Reale perdita di volume (disidratazione, diarrea, vomito, emorragie, diuretici, sequestro extravascolare di liquidi per pancreatite, ustione, ipoalbuminemia)
 - b. Riduzione della quantità di sangue che riesce a raggiungere il rene:
 - i. riduzione della gittata cardiaca per malattie cardiologiche
 - ii. vasodilatazione sistemica in corso di sepsi o furto di sangue da sindrome epato-renale.
 - iii. vasocostrizione renale: può dipendere da farmaci come **l'amfotericina B** o la **ciclosporina A (CyA)**, **FANS**, **ACE-inibitori**, **antagonisti recettoriali dell'angiotensina II**, ma anche da **un'ipercalcemia** o da una **sindrome da iperviscosità come il mieloma**.
2. **IRA INTRINSECA**
 - a. Malattia glomerulare/microvascolare (glomerulonefriti, microangiopatia trombotica, CID, malattia ateroembolica)
 - b. Malattie interstiziale:
 - i. Allergica da farmaci: FANS, antibiotici β lattamici, PPI, allopurinolo sono quelli più frequentemente coinvolti. È necessaria un'esposizione di almeno 5-10 giorni affinché si manifestino i sintomi.
 - ii. Infettiva: streptococco, leptospirosi
 - iii. Infiltrativo: sarcoidosi, linfomi.
 - c. Malattia tubulare: la necrosi tubulare acuta (NTA) è la causa più frequente. Si caratterizza per lo sfaldamento delle cellule epiteliali che si accumulano in una matrice

proteica fisiologica inattiva (proteina di Tamm-Horsfall) a formare cilindri rilevabili nelle urine. Il danno tubulare può essere di diversa natura:

i. *Ischemico (NTA ischemica): può essere considerata una forma di IRA pre-renale. Se l'insulto ischemico non si ripristina precocemente, i tubuli vengono danneggiati prossimalmente con deplezione dell'ATP e dunque dei meccanismi di pompa ATP-dipendenti, perdita della polarità cellulare e formazione di ROS.*

ii. *Tossine esogene:*

1. *Mezzo di contrasto: è molto più comune nei pazienti con precedente malattia renale. Dà sia un danno tubulare diretto, sia mediato dalla vasocostrizione. La creatinina si innalza circa 24h dopo l'esposizione con picco a 3-5 gg. La sua azione è accentuata dalla deplezione di volume o dall'iperosmolarità del mezzo. La terapia prevede infatti l'idratazione e la sospensione di eventuali diuretici.*

Bicarbonato di sodio alla dose di 154 mEq/L somministrato 1 ora prima della somministrazione del contrasto a 3 mL/kg/h e proseguito 6 ore dopo la procedura a 1 mL/Kg/h è utile per neutralizzare la tossicità **Acetilcisteina** in 4 dosi orali di 1200 mg ad intervalli di 12 ore, con due somministrazioni prima dello studio con contrasto è utile

2. *Aminoglicosidi: è dovuta al danno diretto, ed è necessaria un'esposizione di almeno 5 giorni affinché si manifesti. Gli aminoglicosidi si caratterizzano per la capacità di inibire il riassorbimento di potassio e magnesio che, pertanto, devono essere rimpiazzati.*

Per evitare la tossicità da aminoglicosidi si devono distanziare gli intervalli di somministrazione del farmaco e si deve minimizzare la deplezione di volume.

3. *Cisplatino e carboplatino: hanno un meccanismo affine ai precedenti con perdita di K⁺ e Mg⁺.*

iii. *Tossine endogene:*

1. *emoglobina, mioglobina: possono indurre un danno diretto da stress ossidativo e, essendo potenti inibitori dell'NO, vasocostrizione. La rabdomiolisi può dipendere da statine, da traumi da schiacciamento, da ischemie muscolari o esercizio muscolare intenso. L'emolisi segue soprattutto le trasfusioni. Emoglobinuria e mioglobinuria si devono sospettare quando di dipstick risultano positivi all'eme ma contengono pochi eritrociti. Nella rabdomiolisi i livelli di CPK sono superiori di almeno 10 volte rispetto al limite superiore di norma.*

2. *Iperuricemia: dipende da massiva lisi tumorale, soprattutto dopo chemio. Una somministrazione massiva di liquidi è fondamentale per rimpiazzare i liquidi persi con la necrosi muscolare.*

Se si stabilisce un flusso urinario valido si possono alcalinizzare le urine con bicarbonato di sodio (154 mEq/L) in tre fiale per aumentare la solubilità dei pigmenti.

3. **IRA POST-RENALE:** *è causato da un'ostruzione a qualunque livello a valle di collettori.*

a. *Ureterica: da calcoli, coaguli, materiale di sfaldamento della pupilla, cancro o da compressione esterna (ad esempio fibrosi retroperitoneale);*

b. *Collo della vescica: da vescica neurogena, ipertrofia prostatica, calcoli, cancro, coaguli*

c. *Uretra: strozzatura o valvole congenite.*

Affinché si manifesti una clinica suggestiva e un laboratorio significativo l'ostruzione deve essere bilaterale. La clinica sarà tipicamente un'oliguria o un dolore al fianco se l'idronefrosi si instaura rapidamente; il laboratorio mostrerà una variazione della creatinina. Quando si sospetta questa patologia è fondamentale un'ecografia renale per identificare un'idronefrosi. Il trattamento è la disostruzione con posizionamento immediato di un catetere se l'ostruzione è periferica e posizionamento di uno stent se l'ostruzione è superiore. Questo determinerà una diuresi post-ostruttiva.

Insufficienza Renale cronica

Riduzione **graduale e irreversibile** della funzione renale con una naturale tendenza **progressiva**. Ogni volta che si presenta un paziente con un valore alto di creatinina, è doveroso indagare su quali fossero i valori precedentemente riscontrati. Ogni anomalia va indagata o osservata nel tempo: un paziente che ieri presentava una creatinina di 1 mg/dL e tre giorni dopo una creatinina di 3 mg/dL, non ha con assoluta certezza una IRC, perciò lo si deve osservare nel tempo.

Alterazione irreversibile e di lunga durata della funzione renale. È suddivisa in 5 stadi sulla base del GFR:

I pazienti risultano asintomatici fino allo stadio 4-5 circa; tuttavia i sintomi legati alle complicanze della malattia si presentano già intorno allo stadio 3.

Questa stadiazione è importante in quanto, in assenza di altre indicazioni, solo nello stadio 5 (stadio uremico) è indicato l'inizio del trattamento dialitico.

Stadi IRC		
Stadio	Gravità	GFR (ml/min)
1	Danno renale iniziale	Normale (>90)
2	Lieve	60-89
3	Moderata	30-59
4	Grave	15-29
5	Uremia	< 15

Le cause di IRC in ordine di frequenza sono:

1. nefropatia diabetica
2. nefrosclerosi ipertensiva
3. glomerulonefriti
4. malattia nefrovascolare
5. altre

NB! Qualunque sia il danno iniziale, l'effetto che conduce ad un IRC è sempre lo stesso ovvero la riduzione dei nefroni è compensata da meccanismi di ipertrofia e iperfiltrazione che predispongono alla nefrosclerosi. A questa si aggiunge l'attivazione dei sistemi RAAS che incrementa il danno.

Clinica: Se la diminuzione del GFR progredisce verso gli stadi 3 e 4, le complicanze cliniche e di laboratorio diventano più rilevanti; se il paziente arriva allo stadio 5 della MRC, le tossine si accumulano al punto tale da compromettere lo svolgimento delle attività quotidiane, lo stato di benessere, lo stato nutrizionale e l'equilibrio idroelettrolitico → sindrome uremica (da accumulo di tossine non eliminate).

Funzioni del rene

Funzioni

- Eliminano le scorie -prodotti di scarto-
- altre sostanze/farmaci introdotte nell'organismo



"Pulizia"



equilibrio

- Mantengono in equilibrio il contenuto corporeo di acqua, sali, acidi, bicarbonati e altre sostanze
- Eliminando l'acqua e i sali in eccesso
- Riducendo l'eliminazione in condizioni di carenza

Spesso i pz riferiscono di urinare e quindi pensano di non avere mai avuto problemi ai reni, non tenendo a mente che esistono altre funzioni che potrebbero invece essere venute meno:

- Funzione di pulizia (una delle principali), cioè eliminazione di prodotti di scarto, farmaci e inquinanti professionali (bisogna sempre chiedere al pz se ha assunto sostanze potenzialmente tossiche quali Levofloxacina o MdC);

- Mantenere l'equilibrio dei liquidi, elettroliti ed altre sostanze (sali, acidi, bicarbonati), eliminandole quando in eccesso e ritenendole quando carenti. Esempio di pz con ipoalbuminemia e edemi ingravescenti causati da aumento di infusione di liquidi somministrati per sopperire a vomito e diarrea da colite ulcerosa; trattato poi con diuretico e riduzione di somministrazione di liquidi;
- Regolazione della Pressione Arteriosa;
- Produzione di Ormoni (EPO);
- Produzione di Vitamina D fondamentale per l'assorbimento intestinale di calcio e per la calcificazione delle ossa (metabolismo osseo, lavorando insieme con il Paratormone che aiuta ad eliminare con le urine il fosforo in eccesso).

Valutazione della Funzione Renale

Nella valutazione della IRC, ci servono:

- Prelievo Ematico
- Esame Chimico-Fisico delle Urine + Sedimento urinario se si sospetta danno parenchimale
- A volte, ma non di routine, anche la raccolta delle 24h

Bisogna richiedere:

1. Creatinina e Azotemia
2. Calcolo del filtrato glomerulare (per conoscere lo stadio di Insufficienza Renale)
3. Potassio, Calcio e Fosforo per indagare la funzione metabolica
4. PTH, Vit D e Magnesio (spesso ridotto in pz con Insufficienza Renale)
5. Acido Urico
6. Hb (per l'anemia da deficit di EPO)
7. Esame delle Urine, concentrandosi su reperti anomali di:
8. Hb
9. Sedimento (ormai la maggior parte dei laboratori lo fa con la "macchinetta")
10. Albumina o proteinuria delle 24h, dipende dalle patologie: in un pz diabetico dovrò indagare il suo compenso glicemico, oppure se vi è un pz dislipidemico, la sindrome metabolica può dare problemi anche a livello renale.
11. Pressione Arteriosa
12. Eco addome per valutare le dimensioni dei reni, la presenza di una possibile ostruzione con conseguente idronefrosi e dilatazione delle vie escretrici.

Con questi dati io sono già in grado di valutare bene un pz che devo seguire per IRC.

Per quanto riguarda le **indicazioni**, io posso utilizzare questo algoritmo(in basso), valido per la maggior parte dei pazienti:

- Dieta Iposodica, in quanto molto probabilmente il pz sarà Iperteso
- Controlli Periodici di PA
- Evitare di / Non effettuare esami strumentali con Mezzo di Contrasto Iodato (in base al grado di IRC)
- Evitare di / Non assumere farmaci antidolorifici diversi da Tachipirina e Coefferalgan
- Assumere adeguato apporto idrico (1-1,5 L di acqua al giorno).

Data	Creat	Azot	EPI	MDRD	Uric.	K	Ca	P	Mg	PTH	VitD	Altro

Data	glic	HbA1c	Col/hdl/ldl	Tg	Hb/Ht	Sid/ferit	VES	PCR	Note

Esame urine:

Data	pH	Ps	Hb	Prot	Ester/Nitr	Sedimento	Album	Prot24h	UC

Data	Esame	Referto
	Ecografia addome	

ESAME OBIETTIVO:

Data	PA mmHg	Peso Kg	BMI	EO

INDICAZIONI

Praticare dieta iposodica,

Effettuare controlli della pressione arteriosa (PA ottimale < 135/85 mmHg), prendere nota dei valori e portarli in visione al prossimo controllo.

Evitare di/Non effettuare esami strumentali con mezzo di contrasto iodato.

Evitare di/Non assumere farmaci antidolorifici che non siano TACHIPIRINA e COEFFERALGAN.

Assumere adeguato apporto idrico (1-1.5 litri di acqua al giorno).

Vi sono alcune malattie con coinvolgimento renale che possono compromettere una condizione di IRC:

- Ipertensione Arteriosa
- Diabete
- Arteriosclerosi
- Obesità
- Dislipidemia

Altre proprie del rene sono:

- Glomerulonefrite
- Nefropatie Interstiziali
- M. Renali Ereditarie

Alcune di queste possono dare IRA e poi Cronicizzare.

GFR Calculators: Serum Creatinine and Cystatin C (2012) (With SI Units)

4 variable MDRD Study Equation, CKD-EPI Creatinine Equation (2009), CKD-EPI Cystatin C Equation (2012) and CKD-EPI Creatinine-Cystatin C Equation (2012) (with SI Units)
using standardized serum creatinine, age, race, gender and serum cystatin C

programmed by Stephen Z. Fadem, M.D., FACP, FASN
and Brian Rosenthal

Serum creatinine
 mg/dL µmol/L

Serum Cystatin C (mg/L)

NOTE: CKD-EPI GFR is only valid with serum creatinine methods are traceable to IDMS

Age years

Race
 African American All other races*

Gender
 Male Female

TRACEABLE TO IDMS (What is this?)
 No Yes

EQUATION:

CKD-EPI CREATININE (2009) **VALUE:**
 CKD-EPI CYSTATIN C (2012) (mL/min/1.73 m²)
 CKD-EPI CREATININE-CYSTATIN C (2012) **21**

MDRD STUDY EQUATION: **19**
 in a 40 year old Non African American male.

Chronic kidney disease (GFR less than 60 or kidney damage for at least three months)

Per calcolare il filtrato, non bisogna usare la formula Cockcroft-Gault, ma la MDRD o la CKD-EPI, dal momento che quest' ultime sono molto simili fra di loro rispetto alla prima.

$$VFG \text{ maschile} = \frac{(140 - \text{età}) \cdot \text{Peso}}{(72 \cdot \text{creatinina sierica})}$$

$$VFG \text{ femminile} = \frac{(140 - \text{età}) \cdot \text{Peso}}{(72 \cdot \text{creatinina sierica})} \cdot 0,85$$

Figura 1 La Cockcroft-Gault deve essere considerata solo in mancanza della possibilità di usare le altre due, in quanto include il peso del pz, che è una variabile che potrebbe alterare il risultato.

Indicazioni alla Dialisi

- Iperpotassiemia grave non controllata
- Acidosi Metabolica severa
- Iperazotemia marcata (induce alterazioni a livello cognitivo)
- Sovraccarico di volume con pericolo di EPA (Edema Polmonare Acuto) → questa è una indicazione assoluta.

Esistono vari tipi di dialisi:

- Emodialisi: in urgenza, non avendo una fistola, è utilizzato un CVC.
- Dialisi Peritoneale → non c'è un circuito extra-corporeo del sangue, indicata in terapia intensiva e in pz ipotesi, con problemi emodinamici (Post-intervento di Cardiochirurgia, shock settico). Non ci sono indicazioni assolute e per certi versi sembrerebbe molto più vantaggiosa delle altre tipologie di dialisi; tuttavia in Italia non è molto utilizzata.

In Spagna vige un efficiente sistema di Trapianti: ogni regione ha la propria lista di trapianti, ma la buona comunicazione che sussiste fra le varie strutture garantisce efficienza e buon supporto per i

pazienti. Inoltre lo stato spagnolo acconsente a trapiantare anche pz più anziani, con l'unico vincolo che essi ricevano un trapianto da un soggetto della medesima età.

Da qui in poi la Prof ha esposto 7 casi clinici, per stimolare gli studenti al ragionamento clinico.

Caso clinico 1: IRA pre-renale da IPB

Paziente di 61 anni.

Da molti mesi il paziente aveva cominciato a notare nicturia e riduzione della velocità del flusso urinario, ma non si è mai sottoposto a controlli sanitari.

Da 20 giorni lamenta iscuria paradossa. Da 5 giorni si sono manifestati dolori addominali diffusi, subcontinui, di intensità moderata-severa, ingravescenti. Alvo chiuso alle feci, aperto ai gas; progressiva disappetenza e nausea.

A. P. → Diabete mellito tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina) con buon compenso glicometabolico.

Nel 1975 diagnosi di MGUS.

A. F. → Padre morto per cirrosi epatica. Madre ipertesa e diabetica, deceduta per stroke. Tre fratelli e due sorelle in buona salute.

EO. → Obesità. Peso 103.1, Altezza 169.5. BMI 34. PA 170/120 mmHg. FC 80 bpm. FR 14/m. TC 36.5°C.

Azione cardiaca ritmica. Addome globoso e espanso per adipe, diffusamente dolorabile. Presenza di globo vescicale il cui margine superiore è 5 cm sopra l'ombelicale trasversa. Peristalsi presente.

EDAR → Prostata aumentata di volume (dimensioni arancia) di consistenza aumentata. Non edemi.

Posizionamento Catetere vescicale: diuresi (3000+150+250) 3350 cc. il giorno del ricovero. 6000 cc e 8000 cc i giorni successivi. Ciò è causa di Ematuria macroscopica "ex vacuo".

Laboratorio all'ingresso → **Creatinina 9.4, azotemia 288**, Na 147, K 5.9, Glicemia 89, Hb 10.9, Ht 30.8, GB 11300, Piastrine 293000. Elettroforesi proteica: Proteine totali 9.1, Albumina 45.3, alfa1gl 3.4, alfa2 11.7, Beta 10.5, gammagl 29.1. VES 96. Urinocoltura negativa.

EGA: pH 7.419, pCO2 35.1, pO2 82.4, HCO3 22.8, EB -1.9. Sat O2 96.4.

Ecografia prostatica TR → prostata aumentata di dimensioni. IPB.

Laboratorio alla dimissione → Creatinina 1.9, azotemia 63, K 4.2, Hb 10.1, Ht 29.4. Glicemia 76.

Indicazioni: Intervento chirurgico di prostatectomia radicale. Eseguito un mese dopo.

Esame istologica: dimensioni 8.5 x 5.5 x 3.5. Diagnosi istologica: Iperplasia prostatica benigna.

Diagnosi → IRA ostruttiva da IPB

Commenti

- In presenza di creatinina alta bisogna subito sospendere la metformina perché può dare acidosi lattica. Prima si diceva che con una creatinina di 1.5 bisognava sospendere la metformina senza considerare il GFR, ma ancora oggi è aperto il dibattito; in generale la metformina può essere mantenuta fino ad un GFR pari a 30ml/min, tuttavia al Campus si sospende prima di arrivare a tali valori.
- Il caso non è difficile, ma nessuno (tranne "l'affascinante" Costantino <3) si era accorto dell'iscuria paradossa: il pz aveva il globo vescicale (il fondo vescicale arrivava 5 cm superiormente alla linea ombelicale trasversa!) causato da IPB, ma riferiva di urinare.
- Inoltre il quadro iniziale comprendeva dolore addominale diffuso e alvo chiuso, che indirizzavano verso la diagnosi di ostruzione intestinale.
- Con dei valori così alti di creatinina, il pz dovrebbe iniziare subito la dialisi, ma il caso clinico è di un pz del Longoni ed allora ancora non avevano il macchinario per la dialisi per cui il pz è stato cateterizzato. Il drenaggio delle urine deve essere fatto molto lentamente, per evitare il rischio di macroematuria ex vacuo, come appunto successe al pz.
- L'esame obiettivo va sempre fatto: se 10 gg prima qualcuno lo avesse palpato e avesse riconosciuto il globo vescicale, forse la creatinina non sarebbe salita tanto.
- Nei giorni successivi il pz urina più di 10 L, perché 1) risolta l'ostruzione, il rene risponde con una poliuria dopo giorni di oliguria; 2) probabilmente era stato idratato molto precedentemente.

Caso clinico 2: IRA su IRC da FANS (pz con rene grinzo)

Paziente di 79 anni candidata ad intervento di protesi ginocchio sinistro.

APP → Ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e osteoporosi.

Esami di laboratorio di preospedalizzazione del 28.01.16 → creatinina 2.07, EPI 22 ml / min /1.73m², azotemia 155, glicemia 114, K 4.1, Ca 9.5, ferritina 14, acido folico 15.5, vitB12 376, Sideremia 55, Transferrina 3.07, Hb 12, Hct 36.3.

Porta in visione esami del 15.12.15 che mostravano → creatinina 1.10, EPI 48 ml/min/1.73m², azotemia 68/50, K 5.2, P 4. Hb 11.4, Hct 33.4

EO → Condizioni generali buone. PA 140/90 mmHg. Non edemi.

In attuale terapia con Lansoprazolo, Rytmonorn, Coaprovel, Lobivon, Cardioaspirina, Adronat e Dibase.

All'età di 40 anni riscontro di rene piccolo sinistro, seguita per i primi anni da specialista Urologo ma non ricorda di aver valori alterati di funzione renale.

La paziente riferisce di assumere OKI (1 bustina al giorno da diversi giorni) e ha aggiunto in terapia Diuresix perchè riferiva contrazione della diuresi (non è stato detto nelle altre consulenze di Preospedalizzazione).

Diagnosi: Insufficienza renale cronica, stadio 3b in paziente con rene grinzo sinistro, peggiorata verosimilmente per assunzione cronica di FANS. **IRA su IRC**. La paziente deve sospendere OKI (sostituirlo con Paracetamolo)

Commenti:

1) Alla vista degli esami della pre-ospedalizzazione, bisogna subito chiedere: o **Esame della creatinina precedente**, per verificare se si tratti di un rialzo acuto o cronico: precedentemente aveva valori abbastanza normali e compatibili con la sua età.

o **Farmaci:**

- Coaprovel (sartanico) e ACEi assunti da sempre, che però non le avevano mai dato problemi.
- Coaprovel (idroclorotiazide e irbesartan): l'idroclorotiazide dovrebbe essere sospeso nel pz con IRC e sostituito con furosemide. Tuttavia la pz stava bene quindi non lo sostituiamo.
- Osteoporosi: Alendronato (Bifosfonato). I Bifosfonati sono controindicati a partire da un GFR pari a 30 ml/min.
- FANS

o **Età di insorgenza della FA** (nel sospetto di ateroembolia): cronica

o **Mezzi di contrasto**

o **Patologie renali pregresse** (nessuno aveva fatto questa domanda prima di arrivare al nefrologo) → riferisce di avere un rene piccolo, non funzionante.

2) I pz con gonalgia soffrono molto, usano stampelle, e abusano di **FANS**: probabilmente questi avrebbero ridotto la diuresi della pz, inducendo il medico di famiglia a prescriberle un secondo diuretico, Diuresix. Questi tre elementi avranno verosimilmente aggravato la funzione dell'unico rene rimasto alla signora, incrementandole la creatinina e riducendole il filtrato a 22 ml/min/1.73m².

Si tratta di un caso, molto frequente, di IR acuta sub-cronica da FANS, i quali alle volte possono condurre i pz alla dialisi, condizione non sempre reversibile.

Caso clinico 3: IRA pre-renale da disidratazione per vomito

Donna di 73 anni

Da tre mesi, disappetenza e vomito postprandiale, con carattere ingravescente. Perdita di peso (~ 15 Kg).

Comorbidità → Diabete mellito di tipo 2 in trattamento con glibenclamide e metformina; Ipertensione in trattamento con verapamil e amlodipina

Laboratorio → Emocromo: Hb 13.8, GR 4860000, Ht 42. GB 13.400, Piastrine 234000. VES 40. Glicemia 231, Creatininemia 8, Azotemia 212, acido urico 15. Na 124, K 2.4, Cl 63, Ca 9.3.

Es. Urine → Ps 1020, pH acido, Proteine 100. Sedimento 4 GB

EGA → **pH 7.67**, pCO₂ 35.9, pO₂ 74.8, HCO₃ 42.9, AG 20.5, K 2.4, Cl 63

EO → Mucose e cute disidratate. Attività cardiaca aritmica. Dolorabile la regione ipogastrica

PA 120/80, FC 84, FR 20. Peso 46 Kg.

ECG → Ritmo sinusale (84 bpm) interrotto da frequenti battiti ectopici sopraventricolari con cadenza bigemina. Ripolarizzazione ventricolare da ipokaliemia.

EGDS → Esofago: mucosa del 1/3 distale iperemica, con erosioni giunzionali e longitudinale. Stomaco: ristagno de succo-bile. Duodeno: Stenosi angolo duodeno-digiunale (Treitz).

Si pone il sospetto di una compressione "ab extrinseco"!

Markers tumorali → Ca 19,9 2582,6 (vn < 24U/ml); CEA 12,3 vn < 4 ng/ml); Ca 125 40.7 (vn < 30 U/ml).

TAC → processo espansivo neofornato di circa 5 cm coda pancreatica

Diagnosi → Neoplasia della coda del pancreas con secondarismi polmonari ed epatici. Insufficienza renale acuta prerenale da disidratazione per vomito.

Commenti

- Calcolando il GFR secondo la formula CKD-EPI, è pari a 5 ml/min/ 1.73 m² quindi la pz si trova allo stadio 5 di IRC, **stadio uremico**.
- Già attraverso anamnesi (vomito e calo ponderale) ed esami di laboratorio (valori aumentati da verosimile emococoncentrazione, con deplezione di potassio e cloro, a causa del vomito), è possibile porre l'ipotesi diagnostica di disidratazione da vomito.
- L'EGA è suggestivo di Alcalosi Metabolica Ipocloremica e Ipokaliemica, a causa della deplezione di acidi ed elettroliti causata dal vomito (in caso di problema renale parenchimale, invece, avrei trovato una acidosi metabolica).
- Quando l'IRA è pre-renale o post-renale, a differenza della parenchimale, trattando la causa è possibile risolvere la nefropatia.
- Una volta posta la diagnosi, è necessario indagare la causa del vomito persistente e della cachessia:

1. Visitare sempre la pz, anche se l'avete già vista: pressione arteriosa, palpazione (nei cachettici spesso si sente la massa tumorale)

2. ECG → segni dell'Ipokaliemia

3. Esami Ematici

4. Idratare e ripristinare il Potassio; sospendere la Metformina anche se vomitando è come se non l'assumesse. →Terapia: idratazione, correzione iperglicemia ed elettroliti.

5. Esami Strumentali di I Livello → EGDS

6. Markers Tumorali → il **CA19.9** elevato ci indirizza più verso un K Pancreas

7. Esami Strumentali di II Livello → TC **senza** MDC, in quanto la signora aveva 8 mg/dL di Creatinina → in questo caso ha svelato non solo il K della Coda del Pancreas, ma anche le metastasi a Polmone e Fegato.

[La Risonanza Magnetica ha un mezzo di contrasto paramagnetico non nefrotossico, ma che è comunque controindicato in pz con IRC, in quanto, molto raramente, può portare ad una Fibrosi Sistemica (a livello di rene, cute e fegato), nel caso del rene Fibrosi Nefrogenica.

Oggi esiste però il Gadolinio, che sembra essere molto più sicuro e privo di questa complicanza: una RM con Gadolinio è indicata nei bambini o, in assenza di altre alternative meno costose, anche in adulti con IRC.]

[I casi clinici 4 e 5 sono stati soltanto accennati a lezione in quanto già discussi al 4' anno; pertanto riporto la parte spiegata l'anno scorso].

Caso clinico 4: IRA SU IRC da nefrotossicità.

Pz di 82 proveniente dal PS.

Il paziente è affetto da IRC (creatininemia 1.3 mg/dl all'ingresso), Diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa

Per ascesso dentario sinistro era stata somministrata *terapia antibiotica con Claritromicina e Amoxicillina Clavulanico per 10 giorni con scarso beneficio*

Sottoposto a *TC del massiccio facciale con mdc confermava ascesso dentario.*

Terapia in atto: Insulina, Clexane, Furosemide, Maalox, Piperacillina-tazobactan.

Funzione renale in progressivo peggioramento da due-tre giorni (IRA su IRC?).

Laboratorio 13.09.12: Creatininemia 6.1, azotemia 138, K 3.9, Cl 96, Fosfati 5.5, Ca 8.2, Hb 10.9. Urine: ndr.

EGA. pH 7.39, pO₂ 74.8, pCO₂ 33.4. K 4. HCO₃ 21.6, EB -3.7. Lac 6.

EO: Condizioni generali scadute. Obesità. Edema scrotale. Pastosità pretibiale. Diuresi conservata.

Ecografia renale: Reni in sede, nei limiti dimensionali e con spessore parenchimale conservato, con fine e diffusa ipoecogenicità corticale come per quadro di insufficienza renale cronica. Non dilatazione delle cavità calico-pieliche bilateralmente. Vescica non distesa, in relazione alla presenza di catetere vescicale endoluminale.

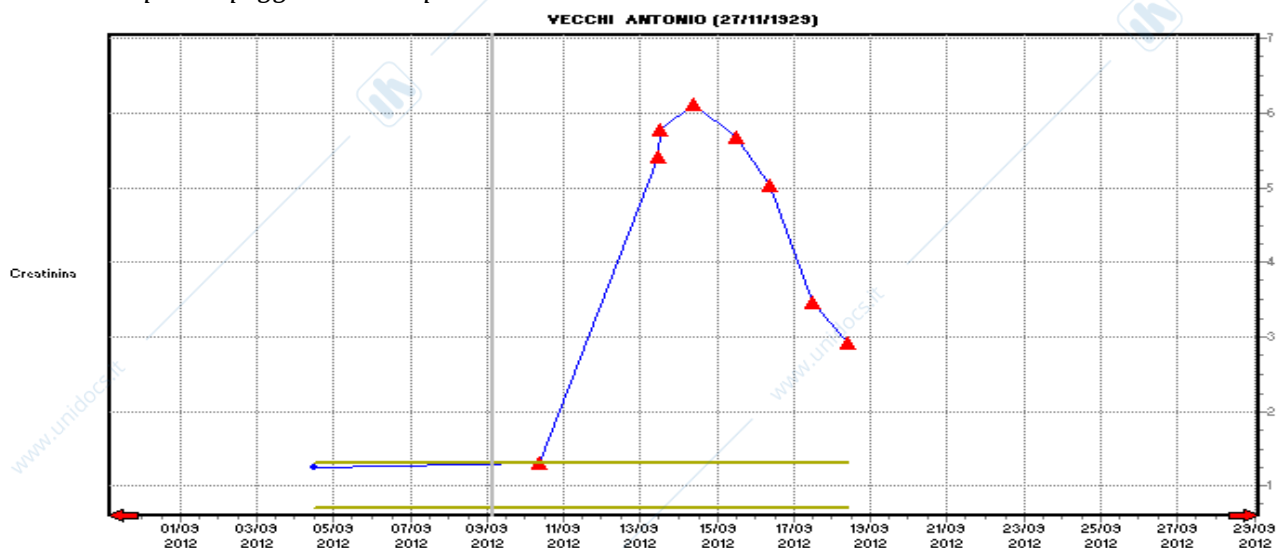
Conclusioni: **IRA su IRC da verosimile nefrotossicità** (farmacologica? da mdc?)

Si consiglia: Idratazione adeguata e Drenaggio dell'ascesso dentario

Commenti:

- La diagnosi più immediata sarebbe quella di Nefrite Tubulo-Interstiziale da farmaci. In quel caso è necessario ricercare eosinofilia nel sangue e nel sedimento urinario.
- Ciò che invece salta meno all'occhio è la TC **con mdc**, che era sfuggito a tutti i medici del reparto, che erano andati subito a vedere il referto, senza prestarvi particolare attenzione.
- I pz diabetici con Insufficienza Renale hanno un rischio molto aumentato di sviluppare IRA da mdc → ricordarsi di sospendere la Metformina prima di fare il mdc!
- I medici del reparto, vedendo la creatinina schizzare da 1.3 a 6.1 mg/dL in 2-3 giorni, accompagnata da una contrazione acuta della diuresi, avevano pensato ad una IRA post-renale e fanno una **ecografia** per indagare una eventuale idronefrosi da ostruzione.

N.B. un pz con 6 di creatinina può essere anurico, rendendo impossibile eseguire l'esame delle urine, e, in ogni caso, l'ecografia va comunque sempre fatta in presenza di IRA → fornisce dati sul volume dei reni: un insulto su reni piccoli peggiora molto più velocemente.



- In caso di Nefrite Intestiziale, la terapia sarebbe stata a base di steroidi
- In casi dubbi è meglio fare la Biopsia, ma in un pz obeso, anziano, complicato e con anamnesi positiva a mezzo di contrasto: si è tentata la fortuna attraverso la semplice idratazione + acetil-cisteina (anti-ossidante) e drenaggio dell'ascesso.
- L'acetil-cisteina (fluimucil) si può dare prima del mdc (insieme all'idratazione) e anche dopo (aggiungendo o meno bicarbonato).
- Il rialzo della creatinina dopo il mdc non è immediato, ma dopo 48-72h, che poi tende a diminuire (anche se alcuni pz non recuperano completamente).

Caso clinico 5: Glomerulonefrite proliferativa diffusa in corso di LES

Paziente di 34 anni ricoverata per approfondimento diagnostico di febbre, edemi declivi, dolore e tumefazione a carico di mani, ginocchia, caviglie e piedi di recente insorgenza.

La paziente è affetta da tiroidite cronica in terapia con Levotiroxina.

EO: PA 150/80 mmHg. Lieve pastosità pretibiale. Dolore a carico della colonna cervicale. Dolorabilità a carico delle articolazioni acromion-claveari, dei polsi. Dolore e tumefazione a carico della I e III MCF bilateralmente ed a carico della II-III-IV IFP. Dolore a carico delle ginocchia. Dolore e tumefazione a carico delle caviglie e delle articolazioni MTF bilateralmente.

Laboratorio

Emocromo: RBC 3770000, Hb 10.1 gr/dl, Hct 30.7%, PLT 117000, WBC 2680 (N 1800; L 500)

Chimica: glicemia 88 mg/dl, azotemia 84 mg/dl (v.n. fino a 42.8), creatinina 1.6 mg/dl, EPI 42 ml/min/1.73 m², acido urico 5.1 mg/dl, sodio 137 mmol/l, potassio 5.9 mmol/l, VES 85 mm/h (v.n. fino a 34), PCR 34 mg/l (v.n. fino a 5)

Elettroforesi proteica: Proteine totali 5.9 gr/dl. Albumina 45.6%, alfa1 6.8%, alfa2 12.3%, beta 1 4.6%, beta2 4.1%, gamma 26.6 %;

Esame urine: PS 1023 pH 5.00, Hb 0.75, Prot 100. Sedimento: 30-40 eritrociti pcm, 3-4 cilindri eritrocitari, 1-2 cilindri granulosi.

Proteinuria delle 24 ore: 1° campione 2000 mg/24 h, 2° campione 1352.5 mg/24h.

Profilo Immunologia: C3 0.11 g/L (v.n. 0.90 - 1.80), C4 0.04 (v.n. 0.40 - 0.10)

IgG 20 g/L (7-16), IgA 3.0 g/L (0.7-4), IgM 1.2 g/L (0.4-2.3). ANA presenti titolo 1:2560 con pattern omogeneo, anti dsDNA positivo. Il resto, ndr.

Ecografia reni e surreni: Reni in sede, normali per forma e dimensioni con margini regolari. Conservato lo spessore parenchimale che presenta lieve iperecogenicità. Non formazioni litiasiche evidenti. Non dilatate le vie escretrici.

Esame istologico biopsia renale: Frustolo di parenchima renale contenente nelle varie sezioni fino a 8 glomeruli tutti caratterizzati da diffusa ipercellularità mesangiale ed endocapillare e presenza di elementi infiammatori granulocitari e linfomonocitari. Si osservano inoltre numerosi e voluminosi depositi PAS positivi in sede mesangiale e subendoteliale, con a tratti aspetto "a fil di ferro", e presenza di trombi ialini intracapillari. Arterie ed arteriole esenti da alterazioni significative. L'epitelio di rivestimento dei tubuli prossimali è ricco di gocce ialine. Interstizio esente da alterazioni significative. L'immunofluorescenza diretta sul frammento congelato contenente almeno 6 glomeruli è risultata positiva per IgA (++), IgG (++), IgM (++), C1q (++), C3 (+++), catene leggere kappa (+) e lambda (+++) a distribuzione diffusa, granulare, globale. Negativo il fibrinogeno.

Diagnosi: **Glomerulonefrite proliferativa diffusa in corso di LES classe IV-G con lesioni attive (A) [ISN/RPS (2003)].**

Per artrite, leuco-piastrinopenia, positività degli anticorpi antinucleo ad alto titolo, associati a un quadro istologico renale di glomerulonefrite proliferativa diffusa classe IV-G con lesioni attive, è stata posta diagnosi di **Lupus eritematoso Sistemico.**

Terapia: boli di metilprednisolone 1 gr per 3 giorni seguita da prednisone come da schema in associazione a Acido micofenolico.

Commenti:

- L'edema declive bilaterale ci fa subito pensare ad un quadro di Scompenso Cardiaco o di Sindrome Nefrosica
- All'elettroforesi siero-proteica, la protidemia si presenta bassa
- La Proteinuria delle 24h non arriva a 3,5 gr/24h (non rientra nel range nefrosico), tuttavia il valore è comunque patologico e ci fa pensare ad una S. Nefritica
- Il sedimento è inoltre suggestivo di danno parenchimale: microematuria e cilindri eritrocitari.
- La pancitopenia, la poliartrite e il danno renale parenchimale ci fanno pensare a Lupus Eritematoso Sistemico, che viene confermato dalla positività a:

o ANA → con un titolo maggiore di 1/80 (varia in base al laboratorio)

o Ab anti-DsDNA

Ricordarsi di indagare una eventuale carenza di frazioni del complemento (C3 e C4), indice di malattia in fase attiva.

- Nonostante la conferma diagnostica, la **Biopsia** deve essere comunque fatta per stadiare la Nefropatia Lupica: esistono infatti ben 6 classi (la V è la membranosa e la VI è Glomerulonefrite

sclerosante avanzata); lo stadio V non progredisce necessariamente, ma può anche regredire al III.

- *Il C3 è consumato nelle seguenti patologie renali: LES, GN membranosa-proliferativa (oggi chiamata Glomerulopatia da C3), GN Post-Streptococcica.*

Off-topic: indicazione alla biopsia renale:

pz con proteinuria maggiore di 500 mg/dl con alterazione del sedimento urinario, con microematuria o macroematuria, è indicata la biopsia.

Se microematuria con insufficienza renale, si ha indicazione alla biopsia solo se ha alterazione del sedimento urinario.

Caso clinico 6: Glomerulonefrite diffusa membranosa

Paziente di 54 anni in attesa di essere sottoposto ad intervento di Morbo di Dupuytren mano destra. A settembre-2011 intervento per adenocarcinoma ampolla di Vater, successivamente chemio e radiotrattato (fino a dicembre-11).

In anamnesi episodi di colica renale con espulsione di calcoli. Ridotta tolleranza ai carboidrati.

Ad aprile-13 comparsa di edemi AAIL e dislipidemia (gli edemi e la dislipidemia fanno pensare ad una sindrome nefrosica).

L'iter abituale in presenza di edemi AAIL e dislipidemia: medico di famiglia che chiede Eco-color

Doppler AAIL: negativo; visita cardiologica con ecocardiogramma: nella norma.

Successivamente: si prescrive esami urine.

Agosto-2013 → **proteinuria 24 ore 9 gr/24 ore; ripetuta a settembre, 3.8 gr/24 ore;** Proteinuria di Bence Jones assente. Nessuna indicazione diagnostica.

Settembre-13 → **Azotemia 41, creatinemia 1, EPI 85 ml/min/1.73m², Na 146, K 5.2, Ca 9.1, Hb 14.9, Hct 44.8, glicemia 110. Colesterolo totale 249, Col-HDL 31, Col-LDL 166, Trigliceridi 302. Proteine totali 5.2 gr/dl.** Albumina 56.6, alfa 1 4.9, alfa 2 12.2, beta 12.9, gamma 13.4.

Esame urine: Proteine 0.94 gr/l, Hb +; sedimento GR 1-2, GB 3-4. **Proteinuria 7.6 gr e 16 gr/24 ore.**

EO → Condizioni generali discrete. PA 150/90 mmHg. Pastosità pretibiale.

Terapia: Creon, Eskim, Torvast. Si inserisce Ramipril e **si dà indicazione ad eseguire biopsia renale.**

Laboratorio in regime di ricovero: Creatinemia 1.31, EPI 46 ml/min/1.73 m²; Azotemia 36, K 5.7, Ca 8.6, glicemia 122.00 mg/dL; Colesterolo 147 mg/dl, HDL 17 mg/dl, LDL 94 mg/dl, Trigliceridi 232 mg/dl, Fosfatasi alcalina 152.00 U/L; Proteina C reattiva 20.04 mg/L; VES 120.00 mm/h; Hb 15.1, Hct 44; Albumina 1.90 g/dL; Esame urine: Proteine 100 mg/dl. Hb 0.03. Sedimento: GR 2-3. Cilindri ialini. ANA, positivi 1:160; ENA, AMA, ASMA negativi. C3, C4 e Ig A, G e M negativi. Markers epatite negativi.

EO: condizioni generali buone. PA 120/80 mmHg. Pastosità pretibiale.

Biopsia renale → Frustolo agobiottico di parenchima renale contenente nelle varie sezioni fino a 20 glomeruli caratterizzati da lieve e diffuso ispessimento delle pareti dei capillari dovuto alla presenza di depositi ialini PAS positivi in sede sub epiteliale. Arterie sede di ispessimento fibroso dell'intima; arteriole sede di focale ialinosi intimale. Sono presenti piccole aree di atrofia tubulare associate a fibrosi dell'interstizio e lieve infiltrato infiammatorio linfomononucleato; l'epitelio di rivestimento dei tubuli prossimali è ricco di gocce PAS positive di riassorbimento proteico. **L'immunofluorescenza diretta** su frammento congelato (10 glomeruli) è risultata positiva per IgG (+++), catene leggere kappa (+++) e lambda (+++) finemente granulare, periferica, diffusa, segmentale. IgA, IgM, C1q, C3 e fibrinogeno sono risultati negativi.

Diagnosi: Glomerulonefrite diffusa membranosa. Arterio arteriolosclerosi di grado lieve. Poiché il paziente aveva avuto già un tumore in passato, bisogna escludere che il danno renale sia dovuto alla ripresa della malattia neoplastica prima di iniziare la terapia.

Terapia: Ciclosporina

Commenti

- In presenza di edemi declivi, la prima cosa da fare, soprattutto se il pz è di età avanzata, sarà indirizzarlo verso un cardiologo (probabile scompenso cardiaco) e poi angiologo (insufficienza venosa). Tuttavia MAI dimenticare di controllare la funzionalità renale.

- L'esame delle urine rivela dislipidemia e livelli patologici di proteinuria in presenza di creatinina e filtrato normale → **S. Nefrosica Franca**.
- Ricordate che per calcolare il valore assoluto di Albumina, bisogna fare 56% di 5,2 gr/dL di Proteine Totali → il risultato è < 3 mg/dL, cioè basso.
- Ricordate che nonostante l'abbondante proteinuria, non sempre gli edemi sono così eclatanti (solamente pastosità pre-tibiale).
- Terapia: statine per la dislipidemia, eparina per la coagulopatia da S. Nefrosica.
- L'anti-aggregante (aspirina) si somministra solo dopo aver fatto la biopsia
- La Biopsia è indicata, per la diagnosi eziologica, anche solo con proteinuria nefrosica isolata, non importa che la funzione renale sia preservata.
- Ricordate che la GN diffusa membranosa è una delle cause più frequenti di S. Nefrosica.
- Quando si riscontra una GN Membranosa, è necessario verificare se sia Idiopatica o Secondaria (HCV, LES, Paraneoplastica)
- Le Linee Guida della S. Nefrosica (*o della membranosa idiopatica?*) suggeriscono di utilizzare Ciclosporina, Ciclofosfamide, Rituximab (ma non è per nulla chiaro) o CCS:

o La Ciclosporina è molto più sicura della Ciclofosfamide; si utilizza da una vita nei trapianti renali. Ha tuttavia una nefrotossicità dose-dipendente, per cui dosiamo la ciclosporinemia e aggiustiamo il dosaggio per rientrare nel range terapeutico. Gli eventuali effetti collaterali comprendono: IRA, aumento della creatinina, ipertensione.

o Gli oncologi avevano suggerito di non utilizzare la Ciclofosfamide, per non abbassare eccessivamente le difese.

o I CCS non erano stati utilizzati probabilmente per evitare di complicare il Diabete.

Caso clinico 7: Reni piccoli

Paziente di 65 anni, giunge al PS per astenia successiva ad alcuni giorni di diarrea.

APR → Ipertensione arteriosa da molti anni, dislipidemia ed Infarto miocardio 5 anni fa. Prima da allora non si era più controllato e non aveva effettuato esami

EO → Paziente in condizioni generali discrete. Kg 95, H 1.70m; PA 165/100 mmHg; FC 76 b/min.

Rumori umidi polmonari alle basi.

Laboratorio: Azotemia 300 mg/dl, Creatinina 10 mg/dl, eGFR 5 ml/min/1.73m², Glicemia 95, Uricemia 8 mg/dl; Na 140 mmEq/l, K 5,9 mEq/l; Ca 7 mg/dl, P 6 mg/dl. GB 6.000 mmc; GR 2.500.000 mmc, Hb 9 g/dl Ht 26%, MCV 89 mmc; PTLs 150.000 mmc. Protidemia 7 g/dl (EF ndr).

Esame urine: PS 1005; pH 7, sangue +, proteine +, sedimento: non significativo.

1. IRA vs IRC
2. Progressione del danno renale
3. Indicazioni alla dialisi

EGA → pH 7.32, pO₂ 85.8, pCO₂ 26.4. K 5. HCO₃ 19 mmol/L, EB -5.

ECG pregresso IMA; Ecocardiogramma: ipertrofia ventricolare sinistra; Rx torace stasi ilare.

Ecografia renale → rene dx cm 7.5 e rene sn cm 8 → **Reni piccoli!** Normalmente i reni hanno una lunghezza di circa 11-12 cm.

Commenti:

essendo il Ca e l'Hb bassi possiamo orientarci verso un'IRC.

(casi in cui all'eco i reni sono normali anche se in presenza di un IRC: amiloidosi, rene policistico e diabete mellito).