

Epidemiologia delle patologie renali

- Negli USA sono responsabili di 45.000 decessi/anno, contro 650.000 per patologie cardiache, 560.000 per tumori e 145.000 per ictus
- Sono frequenti le **malattie renali non letali**: infezioni renali o delle basse vie urinarie, calcolosi e ostruzione renale
- **Dialisi e trapianto** di rene mantengono in vita pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)
- I pazienti affetti da malattie renali sono maggiormente a rischio di altre patologie, anche cardiovascolari

Funzioni renali

Come **ghiandola esocrina** il rene svolge le seguenti funzioni:

- Formazione ed escrezione dell'**urina**
- Mantenimento del **bilancio idrico ed elettrolitico**
- Regolazione dell'**equilibrio acido-base**
- Riassorbimento di metaboliti utilizzabili dall'organismo
- **Eliminazione** delle **scorie metaboliche** e di composti tossici introdotti nell'organismo

Come **ghiandola endocrina** il rene contribuisce alla regolazione di:

- eritropoiesi con l'**eritropoietina**
- pressione sanguigna e della volemia con la **renina**
- metabolismo del calcio con la **vitamina D** (1,25-diidrossicolecalciferolo)

Filtrazione glomerulare

La filtrazione attraverso i glomeruli renali è regolata da:

- **pressione glomerulare**
- **permeabilità** dei capillari glomerulari.

Le fenestrature dei capillari consentono il passaggio di molecole con dimensioni inferiori a 7-10 Å corrispondente a soluti con un peso molecolare di circa 50-60 kDa.

- **Flusso ematico renale** = 625 ml/min
- **Velocità di filtrazione glomerulare (VFG/GFR)** = volume di liquido depurato nella unità di tempo: 125 ml/min
- **Ultrafiltrato glomerulare/24 h** = 180 L
- **Diuresi:** quantità di urina emessa giornalmente: 1,5-3 L
- **Clearance renale:** capacità di sottrarre soluti al sangue depurandolo di essi
- **Clearance di una sostanza:** volume di plasma depurato di essa nell'unità di tempo

Funzione tubulare

- **Riassorbimento:** passaggio attraverso le cellule epiteliali dei tubuli di componenti presenti nell'ultrafiltrato per il recupero di sostanze utili all'organismo
- **Secrezione:** passaggio di molecole dal sangue o dalle cellule epiteliali tubulari al liquido tubulare
- **Escrezione:** le molecole escrete non vengono riassorbite ma tutte eliminate con l'urina

Le sostanze circolanti nel sangue possono essere distinte in sostanze che vengono:

- solo filtrate dal glomerulo (inulina, creatinina)
- filtrate dal glomerulo e riassorbite nel tubulo (ioni, glucosio, aminoacidi, vitamine)
- filtrate dal glomerulo e secrete dal tubulo.

Urina

Caratteri fisici

- **Volume:** quantità di urina emessa nelle 24 ore (**diuresi**) **500-2500 ml**. La quantità dipende dai liquidi ingeriti e da quelli persi in altre vie (es. sudorazione, diarrea).
- **Colore: giallo paglierino; rosso** in caso di **emoglobinuria** (anemia emolitica) o **ematuria** (processi infiammatori/neoplastici delle vie urinarie).
- **Aspetto: limpido**. La torbidità indica eccesso di sostanze poco solubili (es. acido urico), muco o pus.

Caratteri chimici

- **Reazione:** generalmente **acida** (pH 4.5-7) per presenza di acido solforico e acido fosforico per eliminazione di zolfo e fosforo alimentari.

Valori normali	
Volume	600-1500 ml al di (dipende dalla quantità di liquidi bevuti)
Aspetto	Limpido
Colore	Giallo paglierino
pH	4,5-8
Peso specifico	1003-1030
Esame del sedimento	
Globuli rossi	0-2 per campo
Globuli bianchi	4-8 per campo
Cilindri	Assenti
Cristalli	Assenti
Cellule epiteliali	Rare

Tipo Prelievo :
 Aspetto : Limpido
 Colore : Giallo

Esame Chimico-Fisico	Risultato	Valori Normali
Peso Specifico	1.029	1.008-1.030
pH	6.5	5.5-7.0
Sangue	NEG.	ASSENTE
Proteine	- 5 mg/dl	0.0-20.0
Glucosio	NEG.0 mg/dl	0.0-10.0
Chetoni	NEG.0 mg/dl	0.0-2.0
Bilirubina	NEG.0.0 mg/dl	0.0-0.2
Urobilinogeno	NEG.0.2 mg/dl	0.0-0.2
Nitriti	NEG.	ASSENTI
Leucociti	NEG. /ul	ASSENTI
Esame del Sedimento	Risultato	
Emazie	Assenti	
Leucociti	Assenti	
Cellule Epiteliali	Assenti	
Cilindri	Assenti	
Flora Microbica	Assente	
Cristalli	Assenti	
Miceti	Assenti	

Osservazioni :
 NULLA DA SEGNALARE.

Clearance della creatinina

- Creatinina: prodotto di degradazione della creatina e della fosfocreatina.
- La metabolizzazione avviene ad un ritmo quasi costante con un turn over giornaliero dell'1-2%
- La concentrazione plasmatica di creatinina è stabile
- La creatinina viene filtrata a livello del glomerulo ed in piccola quantità secreta a livello tubulare. Non avviene riassorbimento
- La concentrazione plasmatica di creatinina è inversamente proporzionale al GFR (Glomerular filtration rate)
- Es. se il GFR si riduce del 50% la creatininemia raddoppia
- **La clearance della creatinina viene utilizzata come stima del GFR**

eGFR

- **Il GFR può essere stimato (eGFR) a partire da creatinemia, età, sesso ed etnia del paziente**
- Viene espresso: $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$
- 1.73m^2 : superficie corporea standard
- Valori di creatinemia di riferimento: $0.50\text{-}1.20 \text{ mg}/\text{dl}$
- Valori di eGFR ≥ 90 funzione renale normale
- Valori di eGFR < 15 insufficienza renale con necessità di dialisi o trapianto

Urea e azoto ureico

- **Urea:** prodotto finale della deaminazione degli aa a livello epatico eliminabile con le urine
- **BUN: blood urea nitrogen;** termine per indicare la misurazione dell'azoto nel sangue intero, anche se attualmente la misurazione viene fatta su plasma/siero
- Urea: filtrata dal glomerulo e riassorbita per il 50% a livello tubulare
- L'urea aumenta con la riduzione del GFR ma può ridursi in corso di insufficienza epatica
- Valori di riferimento: 17-43 mg/dl

SEGNI DELLE MALATTIE RENALI

ALTERAZIONI DEL VOLUME URINARIO

ANURIA

*Riduzione del volume
urinario <100 ml/die*

- *Nella ipotensione grave (es. shock, insufficienza ventricolo sx, disidratazione)*
- *Nella occlusione trombotica o embolica di una arteria renale*

OLIGURIA

*Riduzione del volume
urinario <400 ml/die*

POLIURIA

*Aumento del volume
urinario >3000 ml/die*

- *nella ipertensione di grado elevato*
- *Nel diabete mellito e nel diabete insipido*

SEGNI DELLE MALATTIE RENALI

ALTERAZIONI DELLA COMPOSIZIONE URINARIA

EMATURIA

*Presenza di sangue
nelle urine*

✓ MACROematuria

Urine
macroscopicamente
alterate nel colore
(rosato, rosso)

✓ MICROematuria

Urine apparentemente
normali, ma l'esame
microscopico rivela la
presenza di **eritrociti**

✓ Emoglobinuria

Presenza di **emoglobina/
mioglobina** nelle urine
(es. anemie emolitiche,
rabbdomiolisi)

✓ Mioglobinuria

SEGNI DELLE MALATTIE RENALI

ALTERAZIONI DELLA COMPOSIZIONE URINARIA

PROTEINURIA

*Presenza di proteine
nelle urine >150 mg/die*

~10 mg/dL

Proteinuria tra 150 mg/die – 1 g/die può essere presente in condizioni fisiopatologiche senza danno renale (esercizio fisico intenso, febbre, scompenso cardiaco congestizio).

La proteinuria è caratteristica di patologie **glomerulari o tubulari, infiammazioni delle vie urinarie, neoplasie, e del mieloma multiplo** (catene L monoclonali o proteina di Bence Jones)

Proteinuria >3 gr/die è indicativa di **sindrome nefrosica**

La presenza di piccole quantità di albumina nelle urine (30-300 mg/die) (**microalbuminuria**) è considerato un **marcatore precoce di danno glomerulare** (es. diabete mellito, danno renale secondario ad ipertensione, etc)

SEGNI DELLE MALATTIE RENALI

ALTERAZIONI DELLA COMPOSIZIONE URINARIA

GLICOSURIA

Presenza di glucosio nelle urine

In caso di glicemia superiore a 180 mg/dl con filtrazione glomerulare maggiore del carico tubulare massimo (Tm) nel Diabete Mellito

CHETONURIA

Presenza di corpi chetonici nelle urine

In caso di produzione di elevate quantità di corpi chetonici, per es nel Diabete Mellito

PIURIA/LEUCOCITURIA

Presenza di materiale purulento o leucociti

In caso di infezione batterica del rene o delle vie urinarie

Quadri di presentazione delle patologie renali

- **Sindrome nefritica**
- **Sindrome nefrosica**
- **Insufficienza renale acuta (IRA)**
- **Insufficienza renale cronica (IRC)**
- **Sindrome uremica**

Sindrome nefritica

Quadro clinico caratteristico delle glomerulonefriti acute (es. glomerulonefrite post-streptococcica) che possono evolvere a guarigione o a insufficienza renale acuta (IRA)

Caratterizzato da:

- **Oliguria**
- **Ritenzione di sodio e di liquidi → edemi**
- **Ematuria**
- **Proteinuria modesta**, generalmente selettiva (proteine a basso PM come albumine e transferrina)
- **Ipercreatininemia e iperazotemia**
- **Iperensione** (da iperproduzione di renina)
- **Anemia** (per ridotta produzione di Epo)
- **Iperpotassiemia** (per ridotta escrezione)

Sindrome nefrosica

Sindrome clinica che si manifesta preferenzialmente nelle forme croniche con sintomi più gravi, caratterizzata da

- **Proteinuria elevata (>3,5 g/24h)**
- **Ipoproteinemia (ipoalbuminemia)**
- **Edemi fino all'anasarca**
- **Iperlipidemia**
- **Ematuria**

I pz nefrosici sono suscettibili di:

- **infezioni**, probabilmente per perdita di Ig con le urine.
- **Complicanze trombotiche e tromboemboliche**, per perdita con le urine di anticoagulanti endogeni (es. AT-III)

Insufficienza renale acuta (IRA)

- **Sindrome pluri-eziologica che insorge bruscamente in seguito a rapida riduzione delle funzioni renali con contrazione del GFR e diminuzione della clearance della creatinina**
- **Le cause si dividono in**
 - **pre-renali:** che **riducono la pressione di filtrazione glomerulare** (es. trombosi, CID, riduzione della volemia) con riduzione dell'ultrafiltrato e ritenzione di cataboliti
 - **Renali:** rappresentate da tutte le **lesioni acute del rene** che comportano riduzione della funzione dei nefroni, a livello glomerulare, tubulare o di entrambe le strutture
 - **Post-renali:** consistenti in un **ostacolo al deflusso urinario** (es. tumori, ipertrofia prostatica)

Insufficienza renale cronica (IRC)

- **Sindrome clinica caratterizzata da perdita progressiva e permanente della funzionalità renale nell'arco di mesi o anni.**
- Risultato finale di tutte le nefropatie croniche
- La progressiva distruzione di alcuni nefroni porta ad iperfunzione compensatoria da parte di altri nefroni
- I sintomi clinici non compaiono finché la filtrazione glomerulare non si riduce a valori <25% del normale.
- La **fase terminale** consiste nella **Sindrome uremica**
- I pz possono sopravvivere grazie a **emodialisi** o a **trapianto di rene**

Sindrome uremica

- **Sindrome clinica grave associata ad aumento della concentrazione ematica di scorie metaboliche tossiche non eliminate dal rene, delle quali l'urea è la principale.**
- Esito di una grave IR, acuta o cronica, con effetti a carico di numerosi apparati dell'organismo e comparsa di varie alterazioni metaboliche ed endocrine.
- **La mancata eliminazione dei prodotti azotati e la riduzione della diuresi inducono:**
 - Ipertensione arteriosa
 - Cardiomiopatia
 - Dispnea, edema polmonare,
 - confusione mentale
 - Anoressia, nausea, vomito

Patologie renali

Sono catalogabili in base alla componente morfologica interessata:

- **Glomeruli**
- **Tubuli-Interstizio**
- **Vasi ematici**

Le **malattie glomerulari** sono solitamente mediate dal **sistema immunitario**

Le **patologie tubulari o interstiziali** sono causate più frequentemente da **agenti infettivi o tossici**

Indipendentemente dall'origine, tutte le forme di **nefropatia cronica** tendono a coinvolgere tutte le componenti renali, determinando un quadro di **IRC** o "malattia renale terminale"

Glomerulonefriti

Gruppo di malattie caratterizzate da **processo immuno-infiammatorio a carico dei glomeruli** che provoca danni di vario tipo ai diversi componenti glomerulari (MBG, podociti, mesangio).

Dal punto di vista **eziologico** possono essere classificate in:

- **Primitive:** principale o esclusivo interessamento renale
- **Secondarie** ad altre patologie, generalmente sistemiche: Diabete mellito (DM), Lupus eritematoso sistemico (LES), infezioni, vasculiti, ipertensione, amiloidosi

Glomerulonefriti

Dal punto di vista **patogenetico** si distinguono due forme principali:

- 1. Glomerulonefrite da anticorpi che reagiscono all'interno del glomerulo con antigeni (Ag) glomerulari**
- 2. Glomerulonefrite da deposizione di immunocomplessi (IC) circolanti.**

1. Danno da anticorpi che reagiscono all'interno del glomerulo con antigeni (Ag) glomerulari

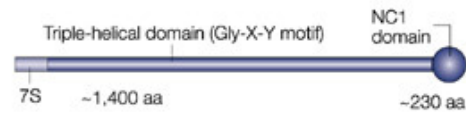
1. **Glomerulonefriti da anticorpi anti-MBG.** Gli anticorpi sono diretti contro Ag intrinseci, normali componenti della MBG.

Sindrome di Goodpasture: malattia autoimmune caratterizzata da **lesioni renali (e polmonari)** dovute a reazione di anticorpi contro componenti delle membrane basali di glomeruli (e di alveoli polmonari)

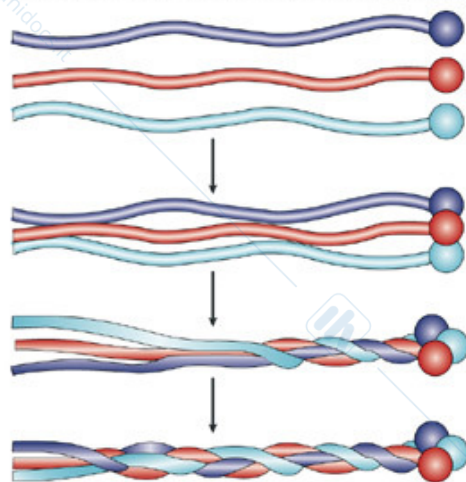
L'antigene è un componente del dominio non collagene (NC1) della catena $\alpha 3$ del collagene IV, responsabile del mantenimento della struttura della MBG.

Positività lineare alla IF

Monomer (single α -chain)



NC1 interactions initiate type IV protomer formation

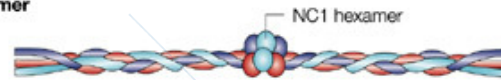


Protomer (a trimer of α -chains)

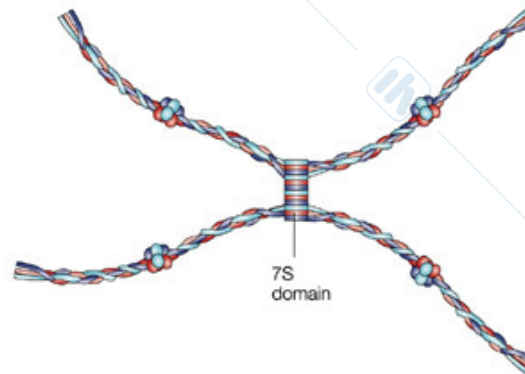
Protomer



Dimer

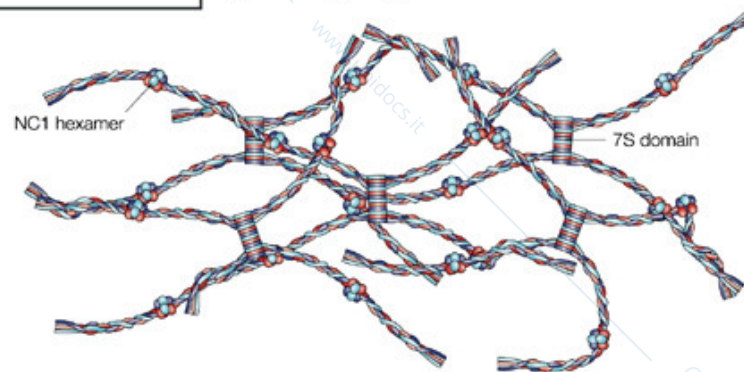


Type IV collagen tetramer



7S domain

Type IV collagen suprastructure



NC1 hexamer

7S domain

Nature Reviews | Cancer

Type IV collagen is one of the major constituents of basement membranes. Each type IV chain contains a long triple-helical collagenous domain flanked by a short 7S domain of 25 residues and a globular non-collagenous NC1 domain of ~230 residues at the N and C terminus, respectively.

In protomer assembly, the **NC1 domains (monomers) of three chains interact, forming an NC1 trimer**, to select and register chains for triple helix formation.

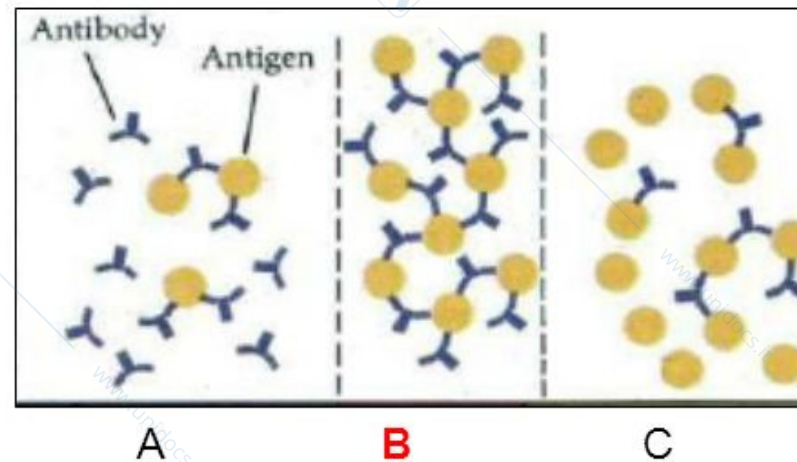
In network assembly, the NC1 trimers of two protomers interact, forming a NC1 hexamer structure, to select and connect protomers

2. Danno da deposizione di IC circolanti

- **Intrappolamento di IC circolanti all'interno dei glomeruli.**
- Gli anticorpi non presentano specificità per costituenti glomerulari.
- Gli Ag possono essere
 - **endogeni** (es. LES o Ag tumorali)
 - **esogeni** (infettivi)., tra cui prodotti batterici (streptococchi), l'HBsAg, Ag di HCV, Treponema pallidum, Plasmodium falciparum.
- La deposizione è legata a fattori emodinamici glomerulari, eventuali alterazioni della MBG e caratteristiche chimico-fisiche degli IC:
 - IC di grandi dimensioni (equivalenza di Ag e Ab) tendono ad essere eliminati facilmente dai monociti-macrofagi splenici
 - **IC di piccole dimensioni sfuggono alla fagocitosi andandosi a depositare nel glomerulo.**

Come si spiega la formazione degli immunocomplessi?

- **Teoria del reticolo:** è la teoria che spiega il processo di formazione degli immunocomplessi.



Il reticolo si forma solo quando la **concentrazione degli antigeni e degli anticorpi è ottimale** cioè si creano dei “ponti” tra un immunocomplesso e l’altro (**B**).

2. Danno da deposizione di IC circolanti

- In seguito alla deposizione degli IC vengono attivate
 - **risposta infiammatoria**, principalmente via Fc dei leucociti infiltranti, che elimina gli IC depositati
 - **proliferazione delle cellule mesangiali.**
- Se l'esposizione all'Ag è di breve durata, per es nella glomerulonefrite post-streptococcica, il danno è limitato e reversibile.
- Se l'Ag è persistente (es. LES o HCV) la continua formazione di IC con deposito nel glomerulo porta a danno cronico con insorgenza di glomerulonefrite membranosa

Positività granulare
alla IF

Glomerulonefrite post-streptococcica

- Compare generalmente in bambini di 6-10 anni (occasionalmente anche nell'adulto) dopo infezione faringea da ceppi di streptococchi β -emolitici di gruppo A nefritogeni.
- **Evoluzione clinica:** 1-2 settimane dopo la guarigione da una faringite, il bambino presenta improvvisamente malessere, febbre, nausea, **oliguria, ematuria (urine di colore coca-cola), edema peri-orbitale, ipertensione lieve-moderata.**
- La latenza è necessaria per **produzione di anticorpi e formazione di IC che si depositano a livello glomerulare attivando una reazione infiammatoria con danno glomerulare**
- **Riscontri di laboratorio:** Proteinuria moderata (<1g/die), aumento del titolo serico dell'anticorpo anti-streptococcico e riduzione dei livelli di C3 e altri componenti del complemento.
- Nei bambini si verifica generalmente miglioramento spontaneo
- Nell'adulto è più frequente l'evoluzione a glomerulonefrite cronica.

Glomerulonefriti

Dal punto di vista **istopatologico** sono caratterizzate da **ipercellularità** causata in parte da iperplasia delle cellule glomerulari (epitelio delle anse o della capsula, mesangio), in parte da infiltrato di cellule infiammatorie

Dal punto di vista **dell'estensione del processo infiammatorio nel parenchima renale** si distinguono

- Glomerulonefriti **diffuse**: con interessamento della maggior parte dei glomeruli
- Glomerulonefriti **focali**: con interessamento di alcune aree del parenchima renale

Sotto l'aspetto del **decorso**, si distinguono

- Glomerulonefriti **acute**: generalmente evolvono a guarigione, raramente a IRA
- Glomerulonefriti **croniche**: lento e progressivo interessamento di tutti i nefroni, fibrosi e sclerosi vascolare → IRC

Malattia a lesioni minime

- Patologia relativamente benigna, causa frequente di **sindrome nefrosica nei bambini**, spesso a seguito di infezione respiratoria o vaccinazione.
- Caratterizzata da **perdita dei pedicelli dei podociti** che al MO appaiono normali (evidenziabile in ME).
- 1. **Disfunzione autoimmune** non nota con danno delle cellule epiteliali viscerali, suggerita da associazione con infezioni o vaccinazioni, aplotipi HLA e con malattie atopiche
- 2. **Danno non immunitario** alle cellule epiteliali viscerali per **mutazioni dei geni per nefrina e podocina** (es. **sindrome nefrosica congenita** tipo finlandese)
- **Caratteristiche cliniche:** nonostante la massiva proteinuria (quasi esclusivamente albumina), la funzione renale rimane buona. Ipertensione ed ematuria sono assenti.

Glomerulosclerosi diabetica

- L'iperglicemia è il principale fattore responsabile di glomerulosclerosi nodulare diffusa
- Il glucosio in eccesso viene utilizzato nella glicazione di macromolecole andando a formare gli **AGEs** producendo così un danno da glucosio (**tossicità da glucosio**)
- Le modificazioni glomerulari, dapprima funzionali, poi strutturali (irreversibili) determinano:
 - **ridotta perfusione glomerulare con riduzione della quantità assoluta di filtrato glomerulare**
 - **aumentata permeabilità con alterazioni della qualità dell'ultrafiltrato (proteinuria)**

Patologie tubulo-interstiziali

Il danno tubulare generalmente interessa anche l'interstizio

Comprende due forme:

- 1. Necrosi tubulare acuta (NTA) da danno tossico o ischemico**
- 2. Infiammazione di tubuli e interstizio: nefrite tubulo-interstiziale**

1. Necrosi tubulare acuta (NTA)

La NTA può manifestarsi con **riduzione acuta della funzionalità renale e della produzione di urina (rapida discesa < 400 ml/die) → IRA**

La NTA può essere dovuta a:

- **Ischemia** per riduzione del flusso ematico (es. CID, riduzione della volemia) (**IRA pre-renale**)
- **Danno tossico** diretto del tubulo: es farmaci, mezzi di contrasto, radiazioni, ferro tossico rilasciato in reazioni trasfusionali incompatibili o in altre patologie con emolisi massiva ed emoglobinuria (**IRA renale**)
- **Ostruzione urinaria** in seguito a tumori, ipertrofia prostatica (**IRA post-renale**)

La **rimozione della causa** ed il mantenimento dell'integrità della membrana basale permettono la riparazione dei focolai necrotici ed il **ripristino della funzionalità**.

2. Nefrite tubulo-interstiziale da farmaci

- Sulfamidici, penicilline sintetiche (es ampicillina), altri antibiotici di sintesi (rifampicina), diuretici (tiazidici), Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), altri farmaci (es allopurinolo)

Possibile meccanismo immunitario: **il farmaco (aptene) nel tubulo, interagisce con componenti delle cellule epiteliali determinando danno immunologico IgE-mediato (ipersensibilità di I tipo) → infiammazione**

- I FANS inibitori non selettivi delle COX-1 e COX-2, **inibiscono la COX-2** a livello renale determinando **riduzione della produzione di prostaglandine (PG) vasodilatatorie protettive** → danno, fino alla IRA

Patologie dei vasi ematici

- La stenosi bilaterale su base **aterosclerotica** delle arterie renali (frequente nei pazienti anziani) può provocare **ischemia cronica** fino alla **IRC**
- **L'embolia sistemica** da distacco di trombi murali intracardiaci (cuore sx) o aortici o da placche ateromasiche aortiche, può determinare occlusione di vasi renali (**ischemia acuta**) e **IRA**

Pielonefrite e infezioni delle vie urinarie

Colpisce tubuli, interstizio e pelvi.

Generalmente da batteri Gram- della flora batterica intestinale:
Escherichia Coli, Proteus, Klebsiella, Streptococcus faecalis
(infezione endogena).

Il rene può essere raggiunto:

- **per via ematogena,**
 - da focolai distanti in corso di **batteriemia/ setticemia,**
 - in seguito a disseminazione per via ematica del *Mycobacterium tuberculosis* (**tubercolosi miliare del rene**): formazione di tubercoli → necrosi → caverne → fibrosi.
- **Per via ascendente** dalle basse vie urinarie

Urolitiasi o calcolosi renale

Formazione di concrezioni cristalline (calcoli) all'interno di calici, pelvi e vescica causate da precipitazione di costituenti dell'urina.

L'urolitiasi interessa il 5-10% della popolazione occidentale, con prevalenza nei maschi e picco di esordio a 20-30 anni

I calcoli più frequenti sono costituiti da

- **ossalato di calcio o ossalato di calcio misto a fosfato di calcio (70%)** associati a ipercalcemia
- **struvite: fosfato di magnesio e di ammonio (15%)** formati da batteri che metabolizzano l'urea ad ammoniaca
- **acido urico (5-10%)** associati ad iperuricemia

Processi degenerativi

Amiloidosi: accumulo di materiale proteico con struttura a β -foglietto ripiegato con proprietà tintoriali simili all'amido (amiloide).

L'amiloide che si deposita nel parenchima renale danneggiandolo, può avere diversa origine:

- **Tipo AA:** deriva dalla proteina amiloide A serica (SAA), che aumenta nei processi infiammatori, spesso associata a **patologie infiammatorie croniche** quali artrite reumatoide (AR), tubercolosi, Febbre mediterranea familiare (FMF) ecc
- **Tipo AL:** deriva da catene leggere delle IgG prodotte da un clone neoplastico di plasmacellule nel **mieloma multiplo**

Steatosi: deposito di trigliceridi conseguente a fenomeni di grave ipossia o ad intossicazioni

Anomalie congenite

- Circa il 10% delle persone nasce con malformazioni del sistema urinario
- Frequentemente risultato di difetti dello sviluppo embrionale, in seguito ad esposizione a teratogeni
- Le malformazioni **renali** più frequenti sono:
 - **agenesia** di un rene; il rene controlaterale va incontro a ipertrofia adattativa
 - **Ipoplasia**: i reni (o il rene) non raggiungono le normali dimensioni
 - **Ectopia renale**, sviluppo dei reni in altre sedi, generalmente più in basso della sede normale
- Le malformazioni più frequenti delle **vie urinarie** sono agenesia o atresia ureterale, stenosi uretero-vescicale

Malattie cistiche ereditarie del rene

- **Malattia policistica autosomica dominante (dell'adulto) (ADPKD):** numerose cisti in entrambi i reni con distruzione progressiva del parenchima renale e IR attorno alla IV-V decade di vita
- relativamente comune (1 su 400-1000), rappresenta il 5-10% di casi di IRC che richiede dialisi o trapianto
- implicate **mutazioni dei geni PKD1 e PKD2** che codificano **policistina-1 e policistina-2**
- I portatori della mutazione PKD2 hanno un'età di esordio più avanzata e sviluppo tardivo di insufficienza renale

Malattie cistiche ereditarie del rene

- **Malattia policistica autosomica recessiva (infantile) (ARPKD)**
- Diverse categorie in base al momento dell'esordio: perinatale, neonatale, infantile e giovanile. Le prime due forme sono le più frequenti
- Indotta da **mutazioni del gene PKHD1** che codifica la **fibrocistina**, proteina espressa anche in fegato e pancreas.
- I pz sviluppano anche fibrosi epatica o pancreatica.

Malattie cistiche ereditarie del rene

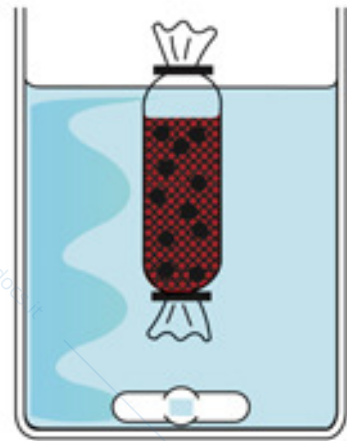
- Gene PKD1: codifica la **policistina-1**, proteina di membrana localizzata sulle cellule epiteliali tubulari, coinvolta nelle interazioni cellula-matrice e nella **struttura del ciglio cellulare**
- Gene PKD2: codifica la **policistina-2**, proteina di membrana canale per **ioni Ca^{2+}**
- Gene PKHD1: codifica la **fibrocistina**, proteina, espressa anche in fegato e pancreas, localizzata a livello delle **ciglia** delle cellule epiteliali tubulari.
- **Possibile patogenesi: Alterazioni delle funzioni ciliari e/o delle concentrazioni citoplasmatiche dello ione Ca^{2+} probabilmente determinano alterazioni di proliferazione e differenziazione cellulari e secrezione di liquidi con formazione delle cisti**

Patologia neoplastica

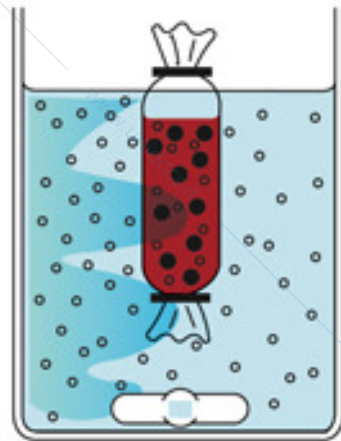
- **Carcinoma renale:** 3% dei tumori viscerali. Frequente nella VI e VII decade, prevalente nei maschi.
- Fattori eziologici: fumo di tabacco, obesità, ipertensione, estrogeni sostitutivi, asbesto, metalli pesanti.
- Esistono **forme sporadiche e forme ereditarie:**
 - **Sindrome di Von Hippel Lindau (VHL):** sviluppo di ca bilaterali, correlato a mutazioni del gene oncosoppressore VHL
 - **Ca papillare ereditario:** legato a mutazioni del proto-oncogene MET
- Clinicamente si manifestano con dolore costovertebrale, massa palpabile ed ematuria.
- Tendono a metastatizzare precocemente e sono associati a diverse sindromi paraneoplastiche.

Dialisi

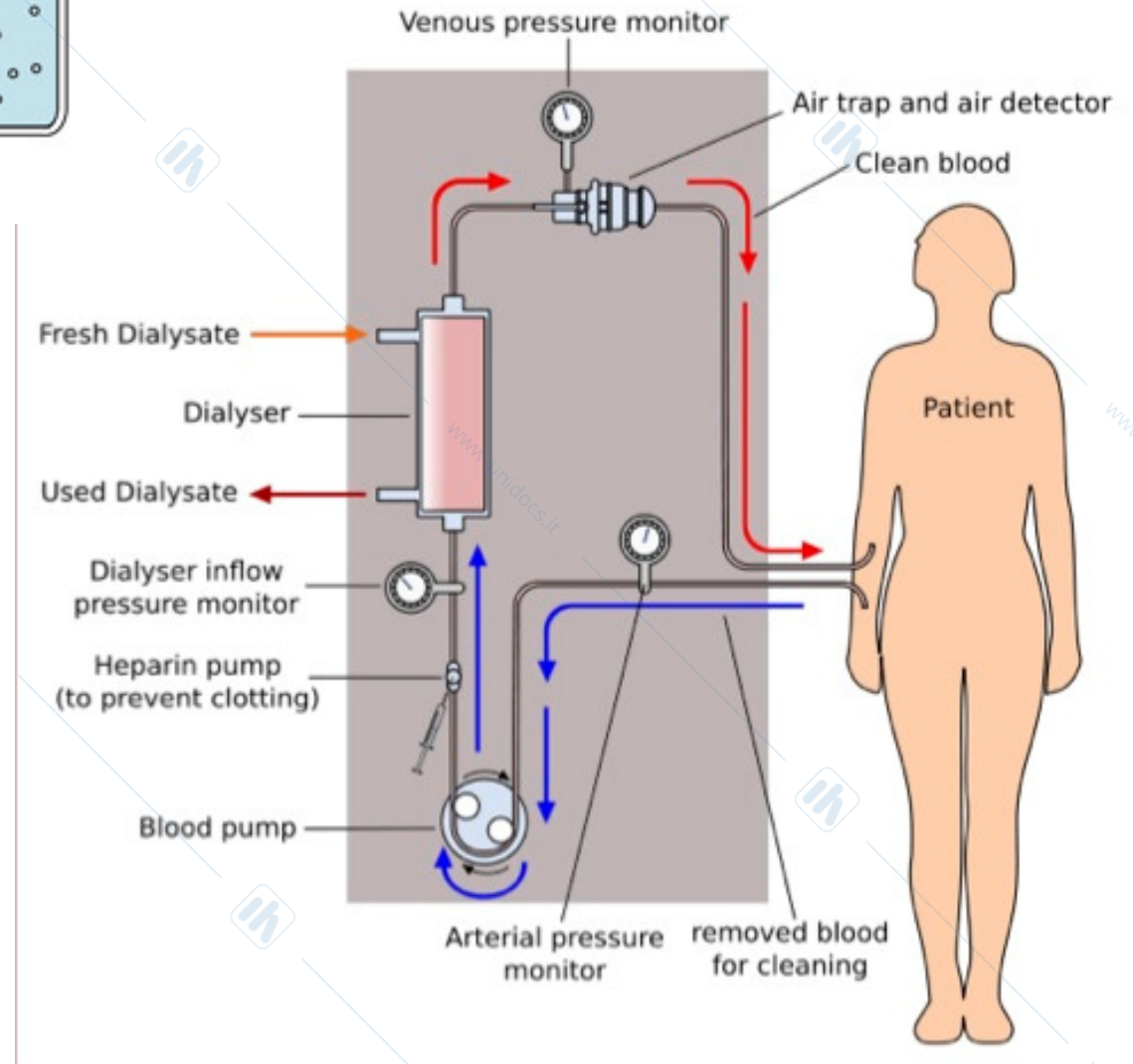
- Tecnica che permette la **separazione dei soluti presenti in un liquido tramite la loro diffusione attraverso una membrana semipermeabile** posta tra il liquido da dializzare ed un liquido nel quale i soluti sono presenti ad una minore concentrazione.
- **Emodialisi**: depurazione del sangue tramite un filtro con membrana semipermeabile contenuto in una apparecchiatura (rene artificiale) nella quale si fa circolare il sangue del paziente mescolato con eparina.
- A un braccio del paziente vengono inseriti **due tubicini di plastica**, di cui **uno introdotto nell'arteria radiale e l'altro nella vena cefalica**: il sangue che proviene dall'arteria viene fatto circolare in tubi di membrana semi-impermeabile immersi nel liquido di dialisi e reintrodotto nell'organismo attraverso la cannula inserita nella vena.
- La dialisi dura circa 5-6 ore e viene ripetuta da 3 volte alla settimana a tutti i giorni: il sangue viene così depurato di oltre il 50% delle sue scorie.
- La membrana dialitica può anche essere rappresentata dal peritoneo del pz (**dialisi peritoneale**) con immissione nella cavità peritoneale di una soluzione sterile a basso contenuto di soluti che viene aspirata dopo alcune ore



Start Dialysis
(high concentration gradient)



End Dialysis
(equilibrium)



Trapianto di rene

Trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti con malattia renale in stadio terminale.

Principali ostacoli rappresentati da rigetto immunologico e da tossicità dei farmaci immunosoppressori

Le molecole del sistema MHC di classe I sono i principali bersagli dell'attacco immunitario contro il rene trapiantato

- **Rigetto acuto:** attivazione di sistema del complemento e neutrofili, o infiltrazione nel parenchima di linfociti T e macrofagi
- **Rigetto cronico:** danno immunitario lieve e persistente all'endotelio vascolare che determina ispessimento intimale fibroso di molti vasi arteriosi (dalla arteria renale alle piccole arterie)
- **Recidiva della malattia renale:** la stessa condizione che ha causato la malattia terminale nei reni nativi può danneggiare i reni trapiantati