



Seconda Università degli Studi di Napoli  
*Facoltà di Medicina e Chirurgia*  
Presidio Ospedaliero S. Maria del P. Incurabili  
S.C. Universitaria di Nefrologia e Dialisi



# GLOMERULOPATIE SECONDARIE

## Le GN Secondarie si dividono in:

- **GN secondarie a malattie infettive**
- **GN secondarie ad assunzione di farmaci o tossici**
- **GN secondarie a malattie sistemiche**
  - Nefrite lupica
  - S. di Goodpasture
  - Vasculiti
  - Crioglobulinemia
- **GN secondarie a neoplasie**

Un danno a carico dei glomeruli, di natura non immunologica, può essere riscontrato anche in corso di altre patologie:

- **Diabete mellito**
  - **Amiloidosi**
  - **Mieloma multiplo**
- GLOMERULOPATIE**

# Nefrite Lupica

<b>Istologia (Classi)</b>	<b>I</b>	Normale
	<b>II</b>	GN Mesangiale
	<b>III</b>	GN Proliferativa segmentale e focale
	<b>IV</b>	GN Proliferativa diffusa
	<b>V</b>	GN Membranosa
<b>Clinica</b>	Segni extrarenali del L.E.S Anomalie urinarie persistenti; S. Nefritica; S. Nefrosica	
<b>Esami di lab.</b>	↓↓ C3. ANA +, Ab>DNAs	
<b>Prognosi</b>	Variabile in funzione della risposta alla terapia e dell'evoluzione della malattia di base	

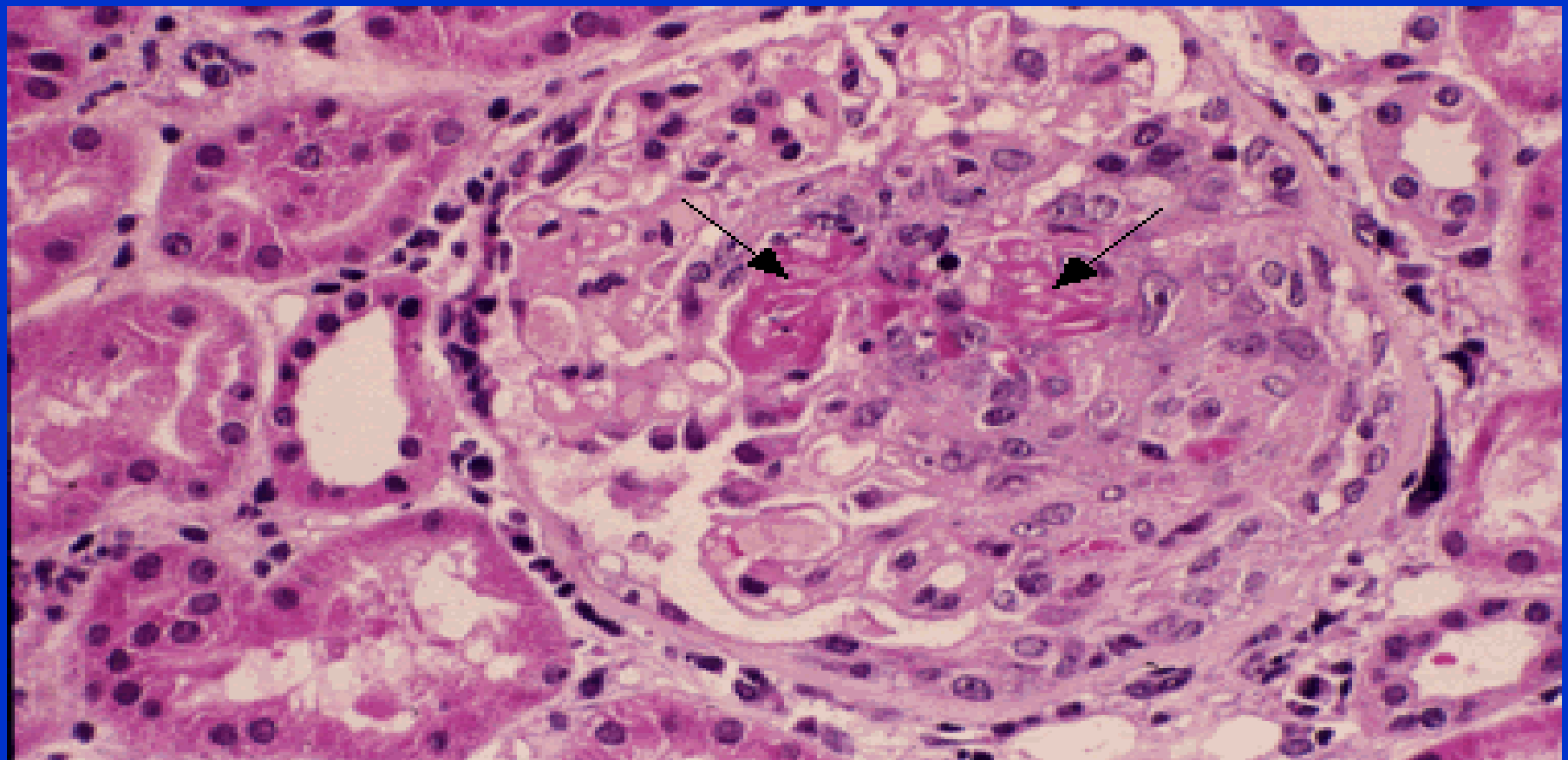
# Vasculiti

- ✓ **Patologie infiammatorie che colpiscono le pareti dei vasi (soprattutto arteriosi)**
- ✓ **Sono classificate in base al calibro dei vasi interessati:**
  - **Piccolo calibro** (tipo capillari glomerulari) ⇒ **Glomerulonefrite**
  - **Medio e grosso calibro** ⇒ **Ischemia renale**
- ✓ **Le vasculiti dei vasi di piccolo calibro vengono distinte in:**
  - **ANCA-positive**
  - **ANCA-negative**

# Vasculiti ANCA-positive

(Granulomatosi di Wegener, Micropoliarterite, Malattia di Churg-Strauss)

<b>Istologia</b>	<b>MO</b>	Aree di necrosi fibrinoide nella parete dei capillari glomerulari; Semilune Granulomi in GW e CS
	<b>IF</b>	Negativa; Talora, depositi di Ig, C3 e Fibrina
<b>Clinica</b>		Sindrome influenzale, artralgie, porpora, asma ed emottisi (talora) GN rapidamente progressiva; ematuria e proteinuria variabili; ipertensione arteriosa
<b>Esami di lab.</b>		ANCA +: cANCA in GW; pANCA in MPA eosinofilia in CS
<b>Prognosi</b>		Severa in caso di scarsa risposta alla terapia



**Necrotizing glomerulonephritis** Light micrograph showing fresh segmental necrotizing lesions with bright red fibrin deposition (arrows). A necrotizing glomerulonephritis can be seen in a variety of inflammatory disorders including vasculitis and lupus nephritis. The latter has prominent immune complex deposition which is generally absent in vasculitis. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

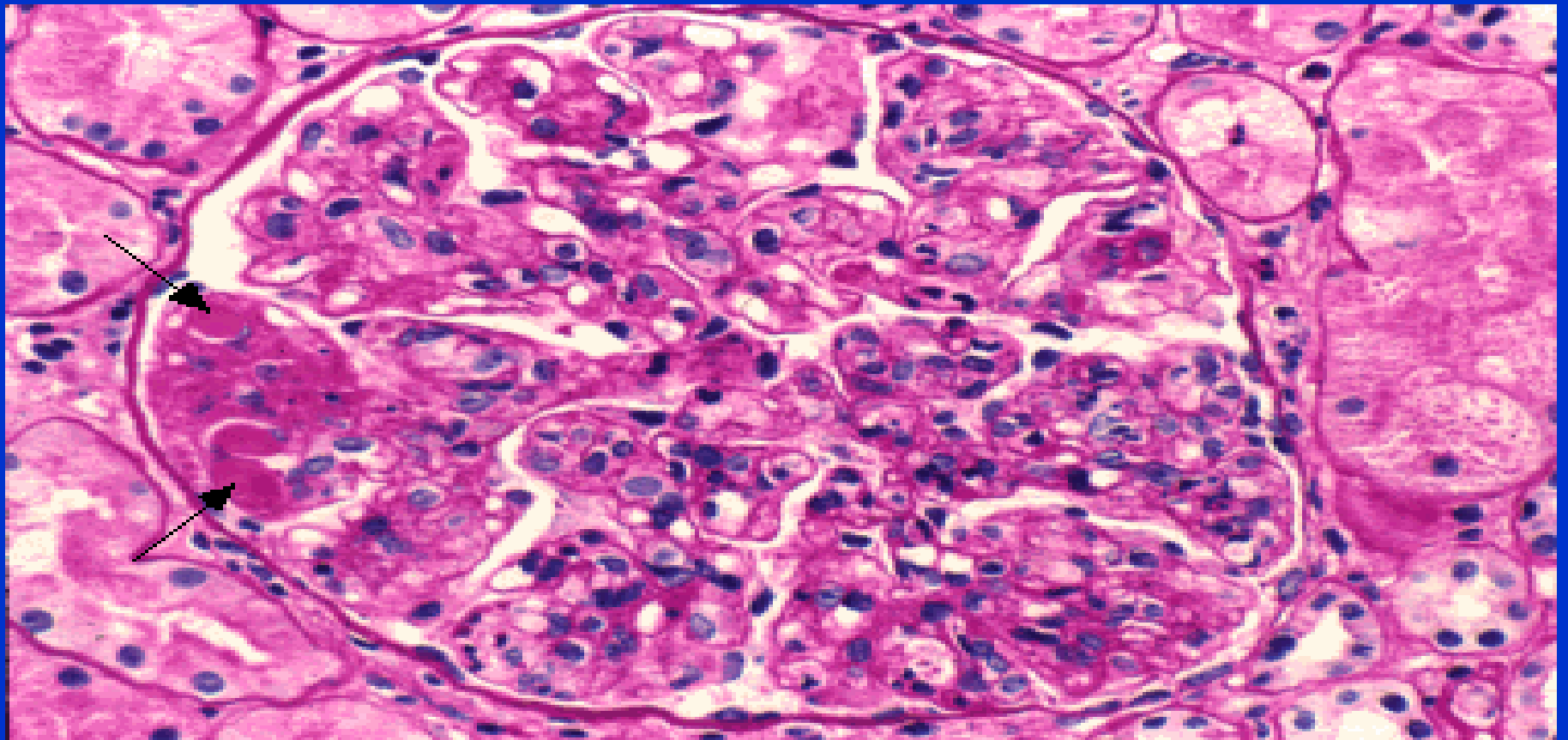
# Vasculiti ANCA-negative

## Porpora di Schonlein-Henoch

<b>Istologia</b>	SIMILE alla GN mesangiale a depositi di IgA
<b>Clinica</b>	Porpora, artralgie, dolore addominale, febbre Ematuria e proteinuria variabili
<b>Esami di lab.</b>	↑ IgA
<b>Prognosi</b>	10-20% dei casi evolve verso l'uremia

## Crioglobulinemia mista essenziale

<b>Istologia</b>	SIMILE alla GN membrano-proliferativa tipo 1 con trombi che occludono il lume dei capillari
<b>Clinica</b>	Ipertensione, porpora, artralgie, neuropatia. Nel 90% dei casi è associata ad epatite cronica HCV S. Nefritica o S. Nefrosica
<b>Esami di lab.</b>	Crioglobuline +; ↓ C4
<b>Prognosi</b>	Variabile



### **Capillary microthrombi in mixed cryoglobulinemia**

Light micrograph in mixed cryoglobulinemia showing a membranoproliferative pattern with increased cellularity and thickening of the glomerular capillary walls. The pathognomonic finding is PAS-positive microthrombi composed of precipitated cryoglobulins that are occluding some of the capillary loops (arrows). Courtesy of Helmut Rennke, MD.





Seconda Università degli Studi di Napoli  
*Facoltà di Medicina e Chirurgia*  
Presidio Ospedaliero S. Maria del P. Incurabili  
S.C. Universitaria di Nefrologia e Dialisi



# **Rene e Diabete Mellito**

**Il Diabete mellito può determinare a carico dei reni:**

## **ALTERAZIONI FUNZIONALI**

- **Glicosuria**
- **Diuresi osmotica**

## **ALTERAZIONI ORGANICHE**

- **Nefropatia diabetica**
- **Necrosi papillare**

## GLICOSURIA

- ✓ è sempre un dato patologico
- ✓ secondaria ad un aumento del carico filtrato di glucosio da aumento della glicemia
- ✓ in caso di IRC la glicosuria del diabete mellito si riduce per il ridursi del filtrato glomerulare

## **DIURESI OSMOTICA**

**Il glucosio non riassorbito determina un aumento dell'osmolarità urinaria riducendo il riassorbimento di acqua (soprattutto) e sodio con conseguente poliuria ipotonica, polidipsia e deplezione idro-salina**

## **NECROSI PAPILLARE**

- **Infarto ischemico di una o più papille di uno o entrambi i reni**
- **Elevata incidenza nei pazienti diabetici per la frequente concomitanza di più cause di alterazione dell'irrorazione della midollare del rene ( microangiopatia diabetica, infezioni delle vie urinarie, uropatie ostruttive, farmaci)**
- **La papilla necrosata può staccarsi causando una colica renale**
- **La diagnosi si basa sul quadro urografico**

# NEFROPATIA DIABETICA

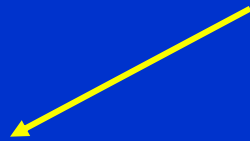
**Alterazione persistente e progressiva della funzione renale causata dal diabete mellito e caratterizzata clinicamente dalla presenza di**  
**proteinuria >300 mg/die**  
**in assenza di altre cause di danno renale**  
**(glomerulonefriti, pielonefriti, nefriti interstiziali, ecc.)**

## EPIDEMIOLOGIA

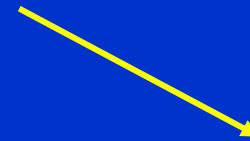
**Principale causa di IRC in occidente  
( 30-50% dei casi)**

---

### NEFROPATIA DIABETICA



**50% DM Tipo 1**



**50% DM Tipo 2**

### Incidenza della Nefropatia

**20-40% nel Tipo 1**  
(10% di tutti i pz diabetici)

**10-20% nel Tipo 2**  
(90% di tutti i pz diabetici)

# NEFROPATIA DIABETICA: FUTURA CATASTROFE SANITARIA

## ➤ **↑ PREVALENZA DEL DIABETE MELLITO**

dall'1% al 4% negli ultimi 40 anni (Tipo 2 nel 95% dei nuovi casi)

## ➤ **↑ PREVALENZA IRC NEI PAZIENTI DIABETICI**

l'aliquota di pz in dialisi per nefropatia diabetica è aumentata dal 27% al 36% in USA e dall'11% al 17% in Europa (soprattutto da Tipo 2 per l'aumento della età media della popolazione generale e diabetica)

## ➤ **↑ MORTALITA' IN PRE-DIALISI DEI PZ DIABETICI**

la mortalità dei diabetici con proteinuria è 4 volte superiore rispetto ai diabetici non proteinurici

## ➤ **↑ MORTALITA' IN DIALISI DEI PZ DIABETICI**

pari al 70% nei primi 5 anni (doppia rispetto ai non-diabetici)

## ➤ **↑↑ DEI COSTI**



## PATOGENESI

**La patogenesi della nefropatia diabetica è multifattoriale**

Sono implicati:

- ✓ **Fattori genetici**
- ✓ **Fattori ambientali** (Dieta, Fumo, Attività fisica)
- ✓ **Fattori di ↑ Angiotensina II renale**
  - **Sistemici** (ipertensione arteriosa)
  - **Intrarenali** (↑ AII, Iperfiltrazione glomerulare)
- ✓ **Fattori metabolici** (Iperglicemia ⇒ AGEs)

# IPERGLICEMIA

Glomerulo

↑ Angiotensinogeno

↑ ACE

↑ A II Glomerulare

↓ release di renina dalle cellule juxtaglomerulari

↓ Renina plasmatica

Tubulo prossimale

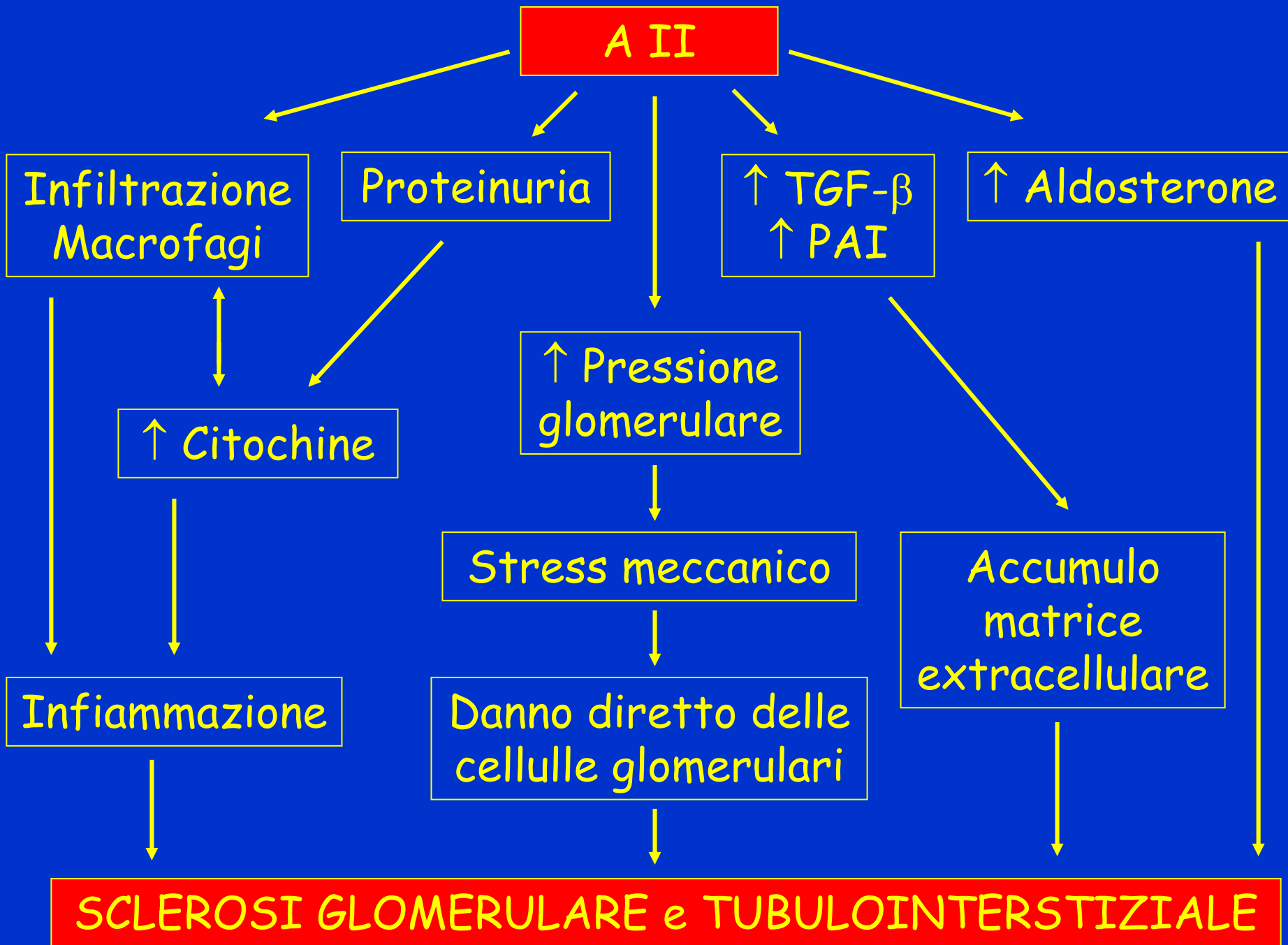
↑ mRNA Renina

↑ Angiotensinogeno

↑ A II Tubulare

↑ Riassorbimento Na e H<sub>2</sub>O

↑ VEC



# NEFROPATIA DIABETICA: Storia naturale

## LATENZA (10-20 anni dall'insorgenza del Diabete Mellito)

- GFR normale o aumentato
- *Ispessimento della membrana basale; lieve espansione mesangiale*

## NEFROPATIA INCIPIENTE (1-5 anni)

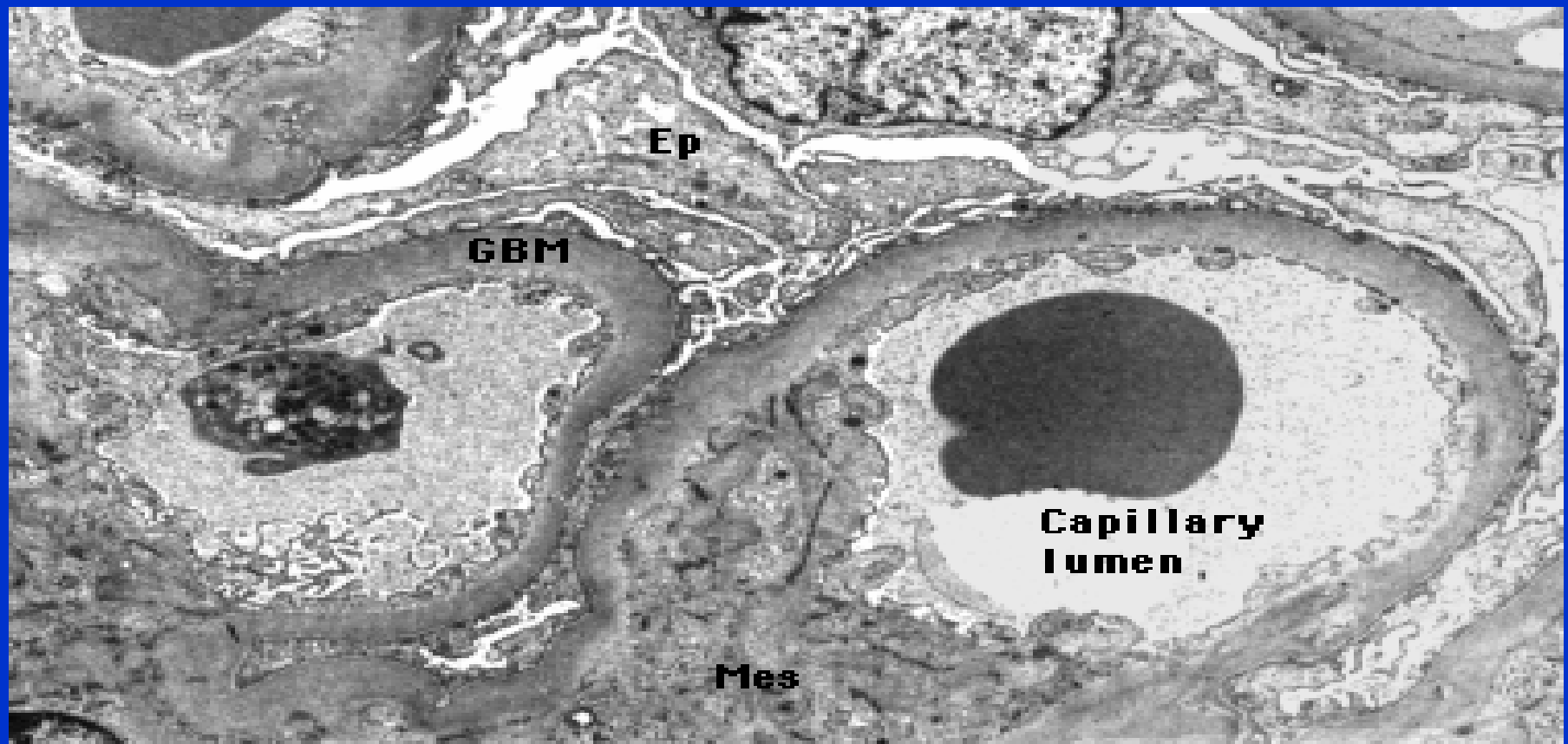
- Microalbuminuria
- Ipertensione arteriosa
- *Ispessimento della membrana basale; aumento dell'espansione mesangiale di tipo diffuso o nodulare*

## NEFROPATIA FRANCA (5-15 anni)

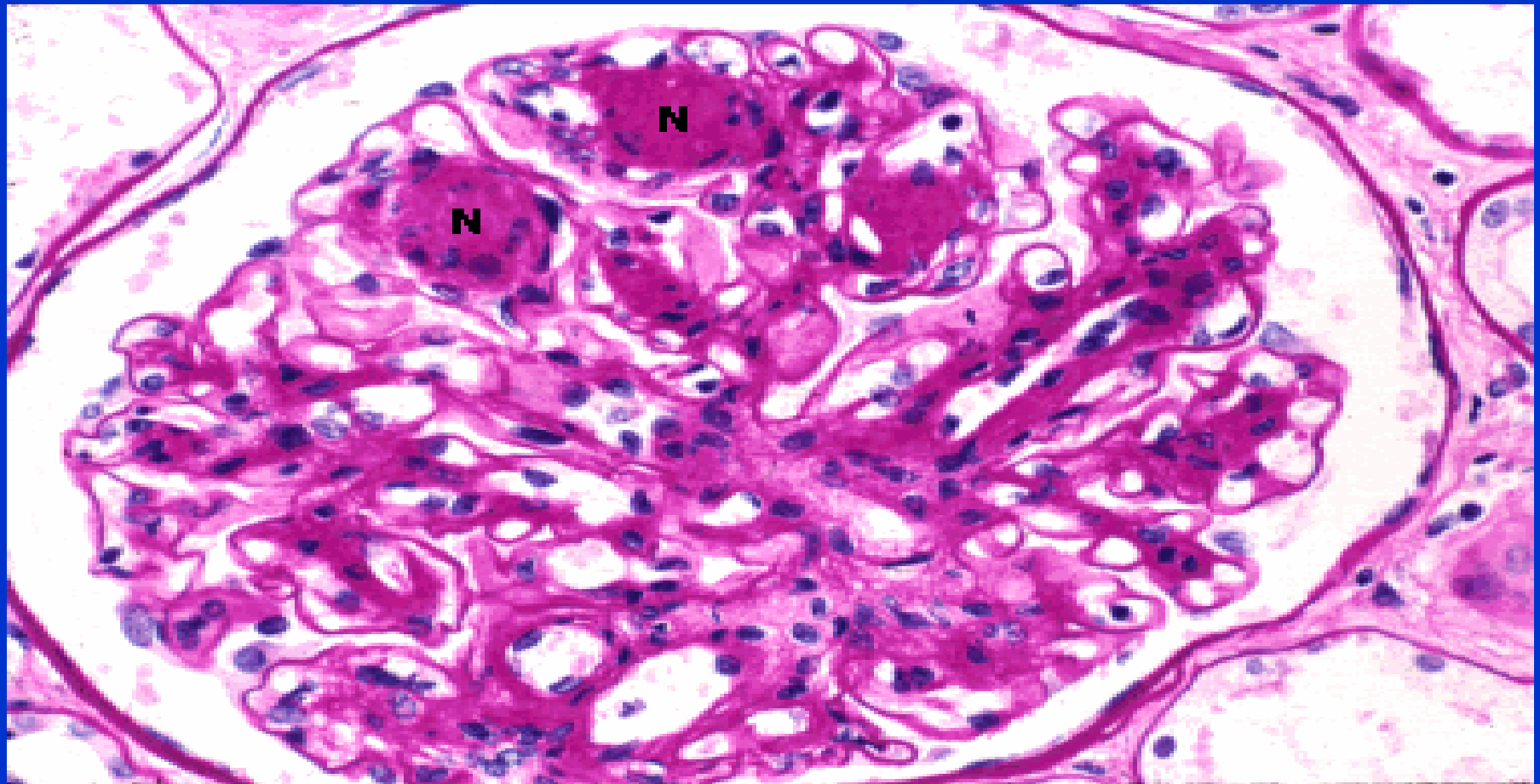
- Proteinuria ingravescente fino alla sindrome nefrosica
- Ipertensione arteriosa
- Progressiva riduzione del GFR (10-15 ml/min/anno)
- *Glomerulosclerosi; ialinosi arteriolare; fibrosi tubulo-interstiziale*

## NECESSITA' DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO

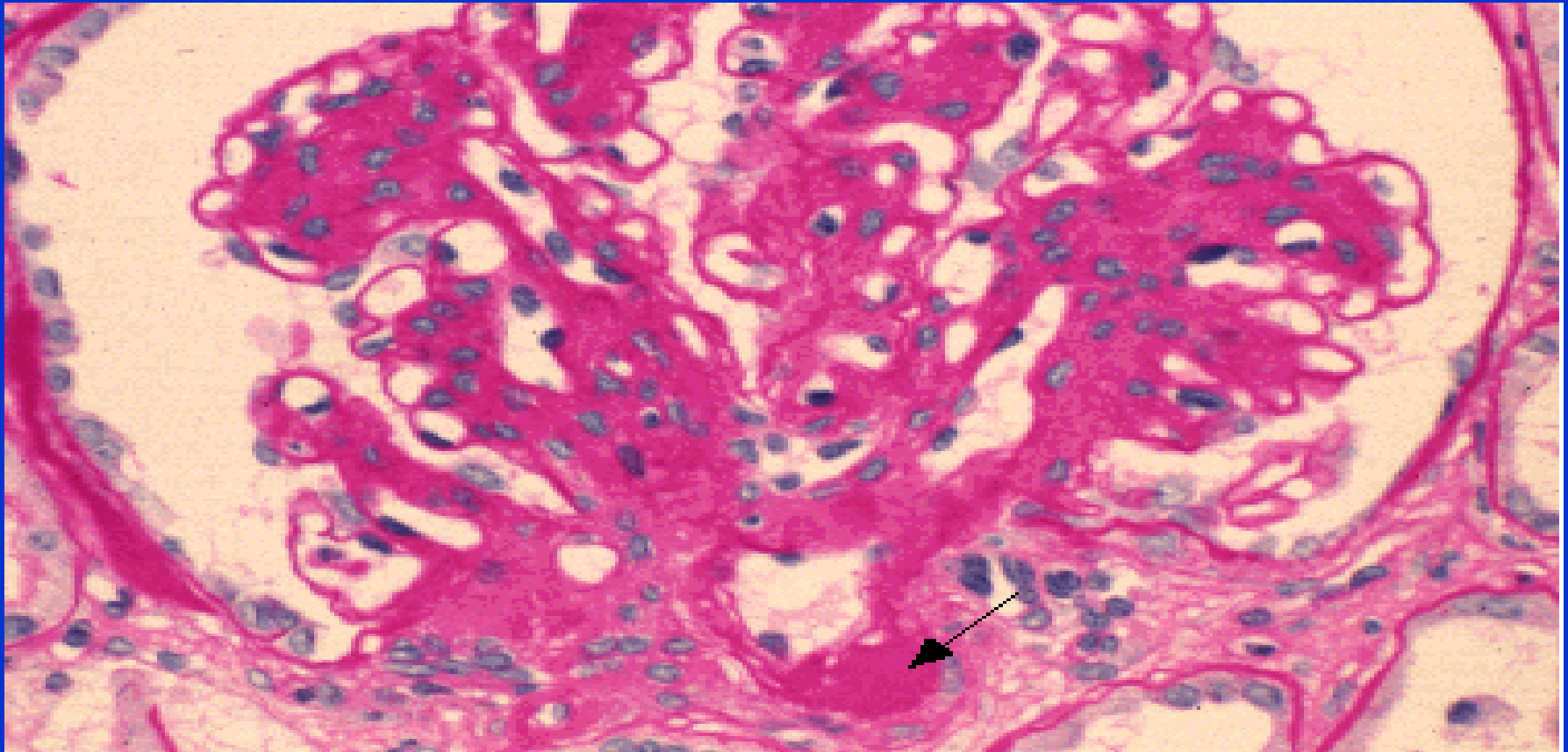
nel 50% dei pz dopo 10 anni di proteinuria



**Basement membrane thickening in diabetic nephropathy** Electron micrograph in diabetic nephropathy shows a 2 to 3 fold increase in the thickness of the glomerular basement membrane (GBM). Mes = mesangium; Ep = epithelial cell. Although not seen, the mesangium is also expanded by basement membrane-like material, a process that contributes to nodule formation and glomerulosclerosis. Courtesy of Helmut Rennke, MD.



**Diabetic nephropathy** Light micrograph showing diffuse and nodular (N) glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. Note the dense appearance of the deposits and the rim of cells around the nodules, which distinguish this disorder on light microscopy from fibrillary glomerulonephritis or amyloidosis. Courtesy of Helmut Rennke, MD.



**Advanced diabetic glomerulosclerosis** Light micrograph in advanced diabetic nephropathy shows diffuse and nodular mesangial expansion and characteristic hyaline thickening of the arteriole at the glomerular hilum (arrow). Although not shown, diabetes typically affects both afferent and efferent arterioles; in comparison, only the afferent arteriole is usually involved with hypertensive injury. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

## DIAGNOSI

**La possibilità di diagnosticare la nefropatia diabetica sin dalla fase pre-clinica è di fondamentale importanza al fine di rallentarne la progressione.**

### FOLLOW UP DEL PZ DIABETICO SENZA PROTEINURIA

- Anamnesi, Esame obiettivo
- Esami di laboratorio (Cl.creat., HbA<sub>1C</sub>, Microalbuminuria)
- Fondo oculare
- ECG, Ecocardiogramma, Doppler TSA e Arti inferiori

### FOLLOW UP DEL PZ DIABETICO CON PROTEINURIA

- Raccolta della diuresi delle 24h (Creatininuria, Proteinuria, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>)
- Ecografia renale con studio doppler dei vasi renali
- Biopsia renale (se la proteinuria si associa a: Dx recente di diabete, ematuria, assenza di retinopatia, segni di malattia sistemica, rapida caduta del filtrato glomerulare)



## **PREVENZIONE / TERAPIA**

**E' necessario un approccio aggressivo e multidisciplinare con l'adozione della terapia necessaria e di controlli periodici.**

### **✓ MODIFICHE DELLO STILE DI VITA**

(Fumo, Dieta, Attività fisica, autocontrollo valori glicemici)

### **✓ TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE**

(Target glicemia: 80-120 mg/dl a digiuno e 140-180 mg/dl 2h dopo i pasti; HbA<sub>1C</sub> <7.0%)

### **✓ TERAPIA della DISLIPIDEMIA**

(Statine)

### **✓ SOPPRESSIONE DEL RAS**

(ACE-inibitori, Sartanici)

### **✓ TERAPIA IPERTENSIONE**

(P.A.Target < 130/80 mmHg)

# Impact of Blood Pressure Reduction on Mortality in Diabetes

<b>Trial</b>	<b>Conventional care</b>	<b>Intensive care</b>	<b>Risk reduction</b>	<b>P-value</b>
<b>UKPDS</b>	<b>154/87</b>	<b>144/82</b>	<b>32%</b>	<b>0.019</b>
<b>HOT</b>	<b>144/85</b>	<b>140/81</b>	<b>66%</b>	<b>0.016</b>

Mortality endpoints are:

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) – “diabetes related deaths”

Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study – “cardiovascular deaths” in diabetics

Turner RC, et al. BMJ. 1998;317:703-713.

Hansson L, et al. Lancet. 1998;351:1755–1762.

# gli errori attuali ...

Dati clinici dei 9 pz diabetici che hanno iniziato la terapia dialitica cronica presso l'università di Heidelberg nei primi 6 mesi del 1997.

---

<b>Creatininemia (mg/dl)</b>	<b>4.7 (2.0-7.7)</b>
<b>Azotemia (mg/dl)</b>	<b>137 (68-239)</b>
<b>Clearence della creatinina (ml/min)</b>	<b>10 (4-20)</b>
<b>Proteinuria (gr/die)</b>	<b>7.0 (1.5-14)</b>
<b>P.A. sistolica</b>	<b>180 (140-230)</b>
<b>P.A. diastolica</b>	<b>90 (70-130)</b>
<b>Terapia con ACE-I</b>	<b>1/9 pazienti</b>
<b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>	<b>8.0 (4.4-11.7)</b>
<b>Afferenza ad un centro diabetologico</b>	<b>1/9 pazienti</b>
<b>Esame del fondo oculare negli ultimi 12 mesi</b>	<b>4/9 pazienti</b>
<b>Colesterolemia (mg/dl)</b>	<b>246 (109-373)</b>
<b>Terapia con statine o fibrati</b>	<b>1/9 pazienti</b>
<b>Accesso vascolare</b>	<b>0/9 pazienti</b>

---

# ...e le conseguenze

## Confronto della sopravvivenza nei pazienti non-diabetici e diabetici dopo 5 anni di terapia dialitica

<b>Nazione</b>	<b>NON-DIABETICI</b> (% pz sopravvissuti)	<b>DIABETICI</b> (% pz sopravvissuti)
<b>Australia</b>	<b>60</b>	<b>42/27*</b>
<b>Giappone</b>	<b>--</b>	<b>47</b>
<b>Taiwan</b>	<b>65</b>	<b>37</b>
<b>Hong Kong</b>	<b>70</b>	<b>20</b>
<b>Lombardia (Italia)</b>	<b>61</b>	<b>28</b>
<b>Catalogna (Spagna)</b>	<b>65</b>	<b>30</b>
<b>Germania</b>	<b>--</b>	<b>38/5*</b>
<b>USA</b>	<b>44.6</b>	<b>28.1</b>

\* distinti in base al diabete tipo 1/tipo 2.



Seconda Università degli Studi di Napoli  
*Facoltà di Medicina e Chirurgia*  
Presidio Ospedaliero S. Maria del P. Incurabili  
S.C. Universitaria di Nefrologia e Dialisi



# **Rene e Gravidanza**

**La gravidanza determina modificazioni di:**

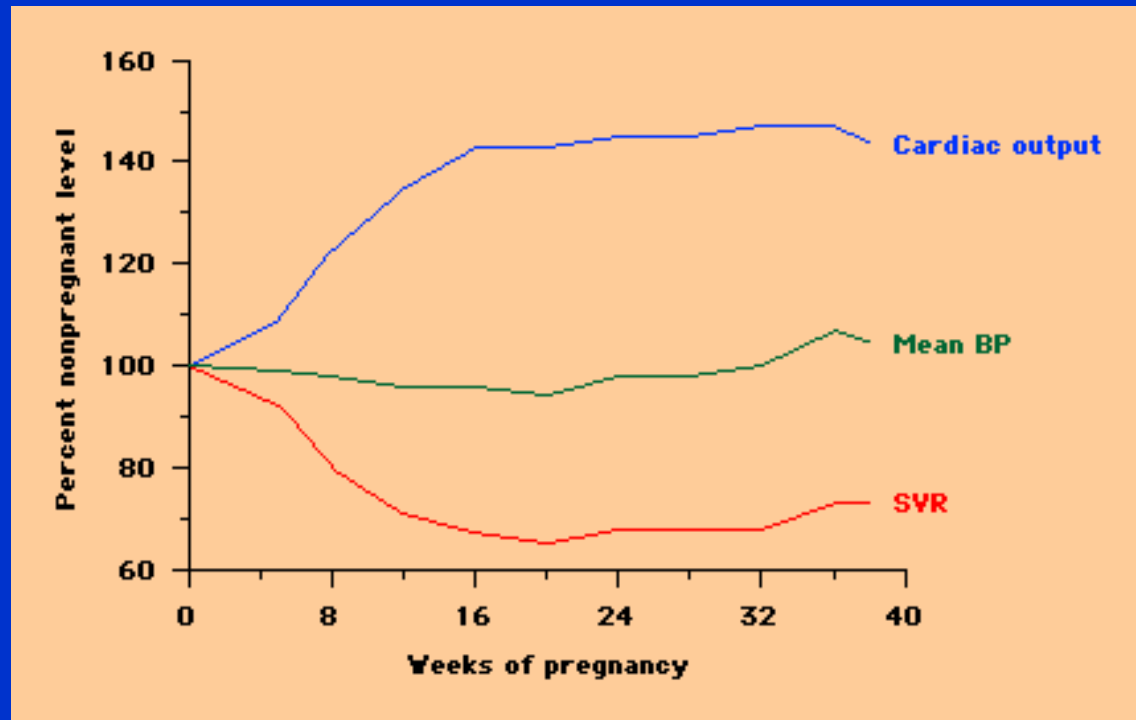
- ✓ **Emodinamica sistemica**
- ✓ **Funzione renale**
- ✓ **Equilibrio idro-elettrolitico**

# Modificazioni emodinamiche in gravidanza

↑↑ Gittata cardiaca

↓↓ Resistenze periferiche

↓ Pressione arteriosa



V.N. PAD  $\leq 75$  mmHg nel II trimestre  
 $\leq 85$  mmHg nel III trimestre

# Modificazioni della funzione renale in gravidanza

↑ **FPR**

↑ **GFR** (40-50% alla fine del primo trimestre)

v.n. BUN = 8-12 mg/dl Creatininemia = 0.4-0.8 mg/dl

↓ **Escrezione urinaria di Na<sup>+</sup>** (ritenzione ≈900 mEq)

↓ **Escrezione urinaria di K<sup>+</sup>**

↑ **Escrezione urinaria di glucosio** (0.5-1 gr/24h)

↑ **Escrezione urinaria di acido urico**

v.n. Uricemia = 2-4 mg/dl

↑ **Proteinuria**

v.n. 300-500 mg/24h



# Modificazioni dell'Eq. idro-elettrolitico in gravidanza

↑ **Acqua corporea totale (7-8 L)**

↑ **Volume extra-cellulare (5-6 L) ⇒ EDEMA**

↑ **Volume plasmatico (1-1.5 L) ⇒ ↓ Htc, Protidemia**

↓ **Osmolarità plasmatica**

**Iponatriemia** (per innalzamento della soglia di stimolo di ADH)

**Alcalosi respiratoria** (il progesterone stimola il centro del respiro)

**Le patologie renali associate alla gravidanza sono:**

- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**
- **INFEZIONI DELLE VIE URINARIE**
- **IPERTENSIONE ARTERIOSA**

# **Insufficienza Renale Acuta**

- ✓ **Elevata incidenza di IRA in gravidanza per l'esistenza di vari fattori di rischio:**
  - **Labilità del bilancio idro-elettrolitico**
  - **Modificazioni anatomiche**
  - **Emorragie pre- e post-partum**
  - **Ipercoagulabilità**
  
- ✓ **Quadri clinici di IRA specifici della gravidanza:**
  - **IRA post-Aborto**
  - **Necrosi corticale acuta**

# Infezioni delle vie urinarie

- ✓ L'incidenza di IVU in gravidanza è solo leggermente superiore rispetto a quella delle donne in età fertile
- ✓ L'evenienza che si instauri una pielonefrite è molto elevata
- ✓ Terapia con farmaci non fetotossici

# Ipertensione arteriosa in gravidanza

## **IPERTENSIONE ARTERIOSA CRONICA**

P.A.  $\geq 140/90$  mmHg prima della gravidanza e/o  
**prima della XX settimana**

## **PRE-ECLAMPSIA / ECLAMPSIA**

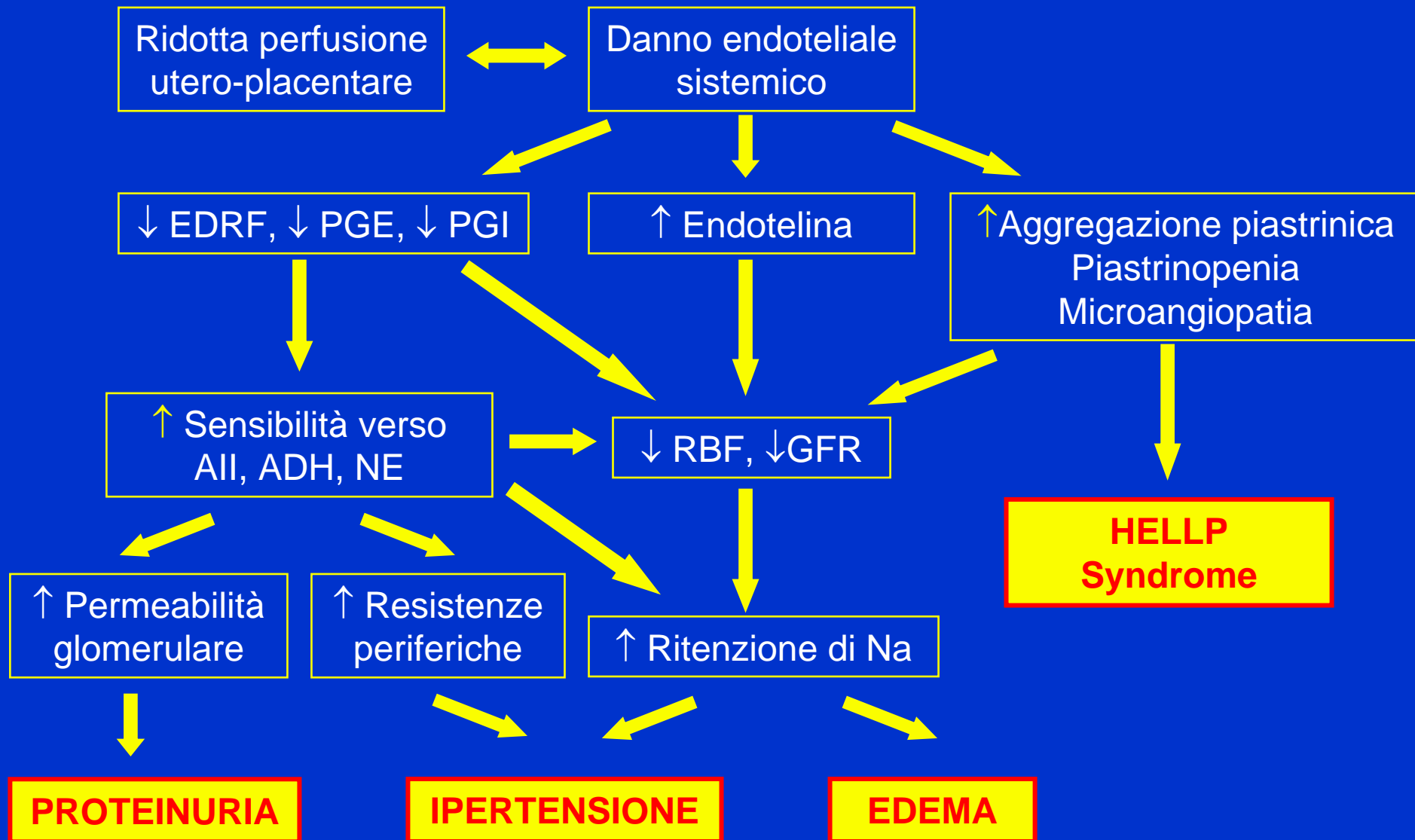
**dopo la XX settimana**

- P.A.  $\geq 140/90$  mmHg e/o  
 $\uparrow$  PAS  $\geq 30$  mmHg e/o  $\uparrow$  PAD  $\geq 15$  mmHg
- Proteinuria
- Edema e/o rapido incremento del peso corporeo

# Pre-eclampsia / Eclampsia

- ✓ Insorge dopo la **XX settimana** di gestazione
- ✓ Complica il **5-7%** delle gravidanze
- ✓ E' caratterizzata da: **IPERTENSIONE ARTERIOSA**  
**PROTEINURIA**  
**EDEMA**  
**CONVULSIONI (ECLAMPSIA)**
- ✓ Il riscontro di Edema e Proteinuria non è indispensabile ai fini della diagnosi
- ✓ Nel **20%** dei casi, evoluzione eclamptica nonostante **PAD < 90 mmHg** e/o proteinuria assente

# Patogenesi della pre-eclampsia/eclampsia



# Pre-eclampsia / Eclampsia

- ✓ **Principale causa di morte materna in gravidanza**
- ✓ **Possibili complicanze:**
  - **Emorragia cerebrale**
  - **HELLP Syndrome (emolisi, trombocitopenia, ↑GOT, GPT)**
  - **Distacco di retina**
  - **Rottura epatica**
  - **CID**
  - **Edema polmonare**
  - **IRA**
  - **Distacco intempestivo della placenta**
  - **Ritardo crescita fetale, morte intra-uterina del feto**



# Pre-eclampsia / Eclampsia

Dopo la **XXX** settimana  
oppure



**INTERRUZIONE  
GRAVIDANZA**

**Nelle FORME EVOLUTIVE**

- PAD >110 mmHg 24h dopo terapia
- ↗ Peso corporeo
- ↗ Creatininemia, GOT, LDH, proteinuria
- Segni di sofferenza fetale
- Dolori addominali
- Disturbi visivi, Cefalea, Iperreflessia, Clonie
- Coagulopatia

**Prima della XXX settimana**  
(immaturità fetale)



**RICOVERO**  
PAD: 90-100 mmHg

# MALATTIA POLICISTICA RENALE AUTOSOMICA DOMINANTE

Malattia ereditaria (1 caso ogni 400-1000 nati vivi), con elevata penetranza (90-100%) ma espressività altamente variabile (Dx effettuata in meno del 50% degli affetti).

## GENETICA

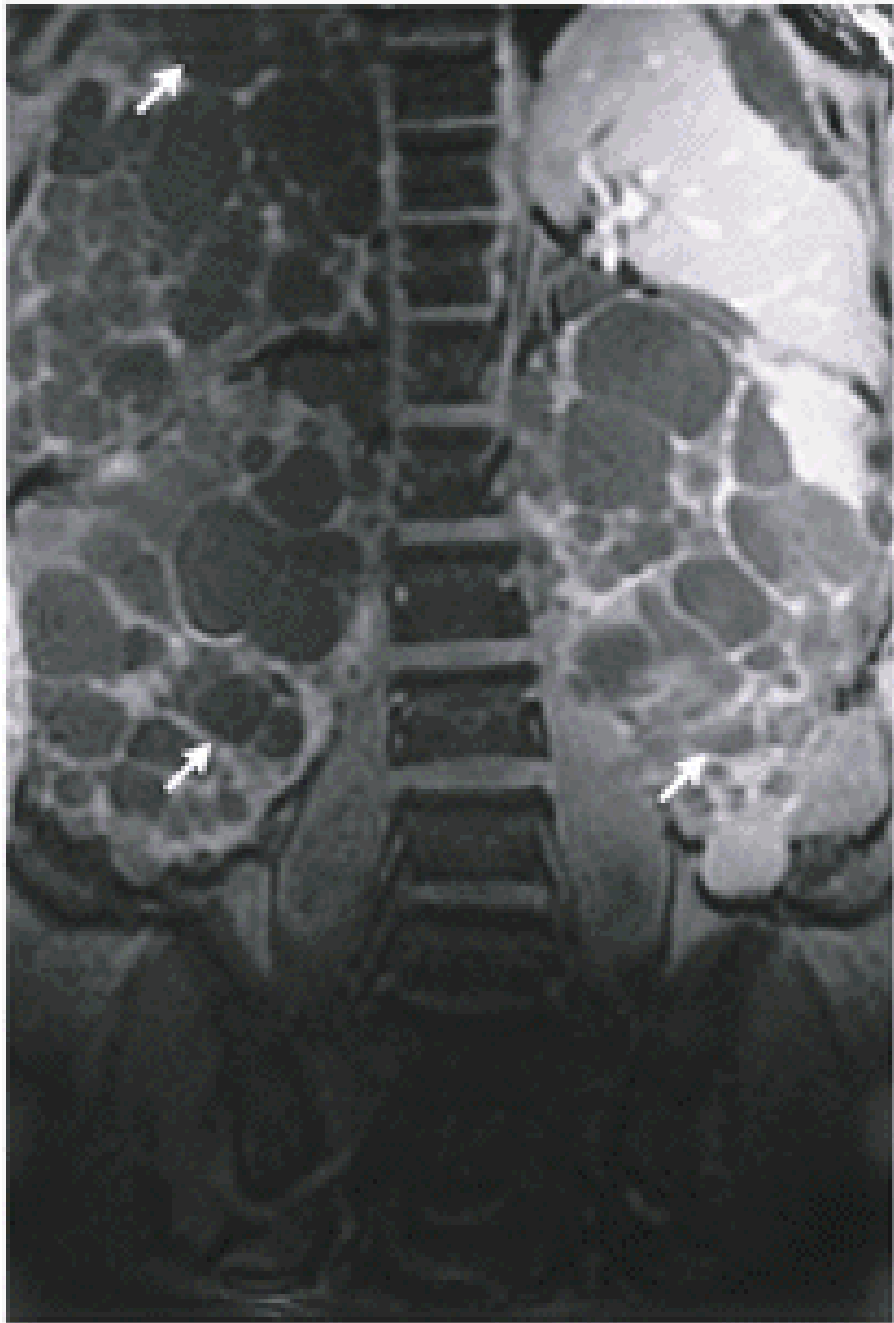
- Mutazione del gene PKD1 (cromosoma 16) [86%-dati europei]
- Mutazione del gene PKD2 (cromosoma 4)
- Mutazione del gene TG737 (cromosoma ?)

## MANIFESTAZIONI RENALI

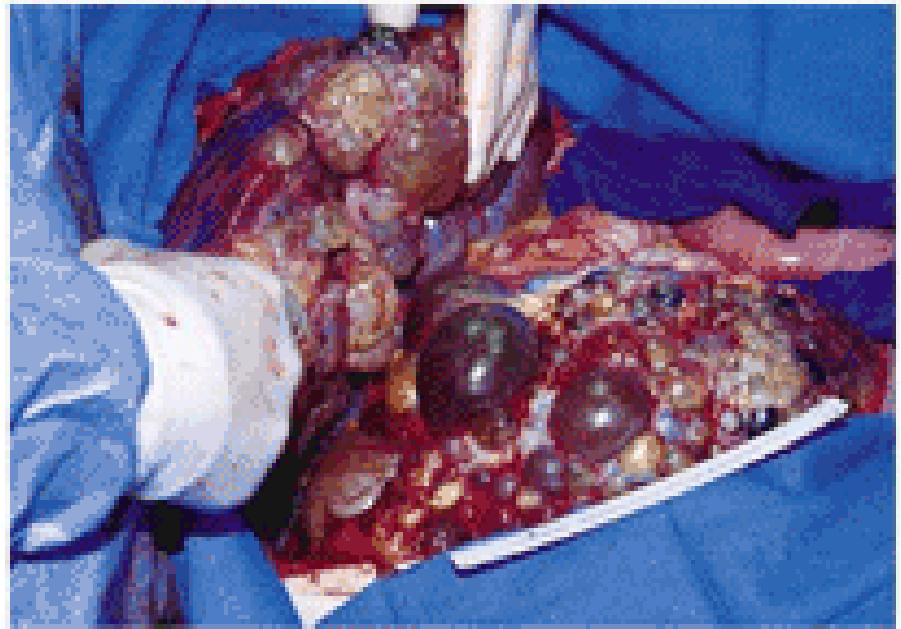
reni ingranditi bilateralmente, a superficie bernoccoluta; sostituzione progressiva del parenchima renale da parte di numerose cisti di varia dimensione, in genere rotondeggianti, ripiene di liquido a volte chiaro, altre denso, rosso-brunastro o pioide.



**Polycystic kidney disease** Abdominal CT scan in a patient with polycystic kidney disease shows extensive cysts in both kidneys; the cysts have almost completely replaced the renal parenchyma. Courtesy of Jonathan Kruskal, MD, PhD.



A



B

# MANIFESTAZIONI EXTRA-RENALI

Cisti epatiche (40-60%)

Aneurismi cerebrali (~ 20%)

Cisti pancreatiche, spleniche

Cisti ovariche, testicolari, tiroidee, ipofisarie

Valvulopatie (prolasso mitrale, insuff. aortica, mitralica)

Ernie inguinali, iatali

Diverticolosi del colon

# MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dolore al fianco, dolori addominali (80%)

Iperensione arteriosa (50%)

Reni palpabili, masse addominali

Coliche renali [coaguli, calcoli] (20%)

Cefalea

Infezioni urinarie (spesso a carico delle vie alte)

Ematuria (50-60%)

Proteinuria [ $<1$  g/24 h] (70-80%)

Incapacità a concentrare le urine (~ 100%)

Insufficienza renale progressiva (50%)

# DIAGNOSI

anamnesi familiare positiva; uno o più dei sintomi citati; reni ingranditi, diffusa iper-ecogenicità e cisti all'ecografia.

## CRITERI ECOGRAFICI E/O RADIOLOGICI (TC)

< 30 anni: almeno 2 cisti (mono- o bilateralmente)

[un reperto ecografico negativo non esclude la patologia!]

30-60 anni: almeno 2 cisti bilateralmente

> 60 anni: 4 o più cisti bilateralmente [per minimizzare falsi positivi dovuti a cisti renali semplici, frequenti a questa età].

Ricerca manifestazioni extra-renali nei casi dubbi !!!