

RENE

GLOMERULO

Rete anastomizzata di capillari rivestita da due strati di epitelio:

- epitelio viscerale: riveste la trama capillare ed è separato dall'endotelio da una membrana filtrante.
- Epitelio parietale: riveste lo spazio di Bowman.

Membrana filtrante: Costituita da (dall'interno del lume capillare all'esterno):

- Strato di cellule endoteliali fenestrate
- Membrana basale glomerulare (MBG) con strato centrale elettrondenso, la lamina densa, e strati periferici elettronlucenti, la lamina rara interna ed esterna.
- Cellule epiteliali viscerali (podociti) con processi interdigitati infissi alla lamina rara esterna. I processi digitiformi (pedicelli) adiacenti sono separati da fessure di filtrazione sormontate da un sottile diaframma.

L'intero ciuffo glomerulare è supportato dalle cellule mesangiali disposte tra i capillari. La membrana mesangiale forma un reticolato nel quale sono disposte le cellule mesangiali con capacità fagocitiche, contrattili, di proliferazione, produzione di matrice e collagene e secrezione di mediatori.

CLINICA

Tabella 21-4. LE SINDROMI GLOMERULARI

Sindrome nefritica acuta	• Ematuria, azotemia, proteinuria di entità variabile, oliguria, edema e ipertensione
GN rapidamente progressiva	• Nefrite acuta, proteinuria e insufficienza renale acuta
Sindrome nefrosica	• Proteinuria > 3,5 g, ipoalbuminemia, iperlipidemia, lipiduria, edema
Insufficienza renale cronica	• Azotemia → uremia che progredisce con gli anni
Ematuria o proteinuria asintomatiche	• Ematuria glomerulare; proteinuria subnefrotica

Tabella 21-3. MALATTIE GLOMERULARI

Glomerulopatie primarie
Glomerulonefrite (GN) acuta diffusa proliferativa
Poststreptococcica
Non poststreptococcica
Glomerulonefrite rapidamente progressiva (con semilune)
Glomerulonefrite membranosa
Nefrosi lipoidea (malattia a lesioni minime)
Glomerulosclerosi focale e segmentale
Glomerulonefrite membrano-proliferativa
Nefropatia a IgA
Glomerulonefrite focale proliferativa
Glomerulonefrite cronica
Malattie sistemiche
Lupus eritematoso sistemico
Diabete mellito
Amiloidosi
Sindrome di Goodpasture
Poliarterite microscopica
Granulomatosi di Wegener
Porpora di Henoch-Schönlein
Endocarditi batteriche
Malattie ereditarie
Sindrome di Alport
Malattia da membrana sottile
Malattia di Fabry

CAUSE DI GLOMERULONEFRITE ACUTA

- Glomerulonefrite proliferativa acuta (post-streptococcica e non)
- Glomerulonefrite con semilune (rapidamente progressiva GNRP)

Glomerulonefrite proliferativa acuta (post-streptococcica, post infettiva)

Lesione da immunocomplessi.

Post streptococcica

Segue a 1-4 settimane un'infezione streptococcica della faringe o della cute da streptococco beta emolitico del gruppo A. (tempo di latenza richiesto per la formazione di Ig)

Micro: glomeruli ingranditi ipercellulati per proliferazione di cellule endoteliali e mesangiali e infiltrazione di leucociti (sia neutrofili che monociti). Queste sono diffuse a tutto il rene. **è** l'associazione di proliferazione, rigonfiamento e infiltrazione oblitera i lumi capillari.

Presenza di depositi elettrondensi sul versante epiteliale della membrana con aspetto a gobba (humps): probabilmente sono complessi antigene-anticorpo intrappolati sulla superficie delle cellule epiteliali.

Depositi focali e scarsi di IgG, IgM e C3 nel mesangio e lungo la MBG (visibili all'immunofluorescenza)

Non post streptococcica

Simile alla post-streptococcica, ma in associazione con:

- Endocardite acuta
- Polmonite pneumococcica e meningococcica
- Epatite B e C
- Parotite
- Infezione da HIV
- Mononucleosi infettiva
- Malaria e toxoplasmosi

Glomerulonefrite con semilune (rapidamente progressiva) (GNRP)

Istologia: presenza di semilune nella maggior parte dei glomeruli (glomerulonefrite extracapillare) Circa il 50% dei casi sono forme idiomatiche, le altre 50% associate ad altre patologie.

Macro: reni ingranditi e pallidi, con petecchie emorragiche sulla superficie corticale.

Micro: semilune (visibili con colorazione PAS) che si formano per proliferazione delle cellule parietali e per la migrazione di macrofagi e monociti nello spazio di Bowman. Strie di fibrina tra gli strati cellulari delle semilune. Le semilune obliterano lo spazio di Bowman e comprimono il ciuffo capillare che appare collassato.

Le semilune vanno incontro a sclerosi.

Distruzioni focali della membrana basale (al microscopio elettronico)

3 forme:

GNRP tipo 1: (da anticorpi diretti anti-MGB)

- idiopatica
- sindrome di Goodpasture: All'immunofluorescenza vediamo depositi **lineari** di IgG e C3 lungo le membrane basali glomerulari e alveolari (cross reazione con antigeni)

polmonari). Antigene di Goodpasture: porzione non collagena della catena alfa3 del collagene di tipo IV nella MB.

GNRP tipo 2: (da immunocomplessi)

- idiopatica oppure

Complicanza di qualsiasi glomerulonefrite da immunocomplessi incluse le forme:

- post-infettiva
- LES
- Nefropatia da IgA
- Porpora di Schoenlein-Henoch

Immunofluorescenza: depositi **granulari** (lumpy bumpy) sulla MB o nel mesangio di immunocomplessi (si formano in circolo e successivamente vengono catturati dai glomeruli).

Danno da fissazione del complemento

GNRP tipo 3: (da ANCA: anticorpi sierici contro antigeni citoplasmatici dei neutrofili)

- Idiopatica
- Granulomatosi di Wegener
- Poliartrite microscopica

Immunofluorescenza: Assenza di anticorpi anti MBG e immunocomplessi. Vi possono essere sia depositi granulari che lineari che assenti.

Diagnosi: test anti MBG, anti nucleari e ANCA.

CAUSE DI SINDROME NEFROSICA

Malattie glomerulari primitive:

- GN membranosa
- Nefrosi lipoidea (malattia a lesioni minime)
- Glomerulosclerosi focale segmentale
- GN membranoproliferativa
- GN proliferative (focale, mesangiale, pure, nefropatia IgA)

Malattie sistemiche:

- diabete mellito
- amiloidosi
- LES
- Altre: farmaci, infezioni, neoplasie maligne, allergie e nefriti ereditarie.

Glomerulonefrite membranosa (nefropatia membranosa) (GNM)

Maggior causa di sindrome nefrosica nell'adulto

Idiopatica nell'85% dei casi. Per il resto secondaria a farmaci, tumori maligni, LES, infezioni e alterazioni metaboliche.

Malattia autoimmune legata ad anticorpi contro un autoantigene renale (non ben identificato)

Danno da fissazione del complemento

MICRO: glomeruli normali o a parete ispessita (senza aumento del numero delle cellule)

Al micro elettronico: depositi elettrondensi e irregolari di immunoglobuline e complemento lungo il versante epiteliale (subepiteliale) della MB. Le cellule epiteliali sovrastanti appaiono rigonfie e prive dei loro pedicelli che vengono obliterate.

Il lume dei capillari viene ristretto dall'ispessimento membranoso e i glomeruli tendono a diventare sclerotici.

Nefrosi lipoidea (Malattia a lesioni minime MDC)

Più comune causa di sindrome nefrosica nei bambini.

Patogenesi autoimmunitaria conseguente a infezioni respiratorie o immunizzazione profilattica di routine.

Risponde bene ai corticosteroidi.

Micro ottico: glomeruli normali

Micro elettronico: perdita dei pedicelli uniforme e diffusa sulle cellule epiteliali viscerali. I pedicelli sono sostituiti da una rima di citoplasma vacuolizzato e rigonfio con iperplasia villosa.

MB normale e nessun deposito all'immunofluorescenza.

Il termine nefrosi lipoidea indica la presenza di lipidi nei tubuli e di corpi adiposi nelle urine.

Glomerulosclerosi focale segmentale (GFS)

Sclerosi di alcuni, ma non tutti i glomeruli (focale) e nei glomeruli colpiti solo una parte del ciuffo capillare è coinvolta (segmentale)

Classificazione GFS:

- Idiopatica
- In associazione a HIV, consumo di eroina, anemia falciforme e obesità massiva
- Secondaria ad altre glomerulonefrite (es. nefropatia da IgA o MDC)
- Come adattamento alla presenza di un solo rene (agenesia o chirurgia)
- Forme congenite ereditarie di sindrome nefrosica

Micro ottico: le lesioni interessano solo un piccolo numero di glomeruli (attenzione a effettuare biopsie multiple che interessino glomeruli colpiti).

Primario interessamento dei glomeruli juxtamidollari e poi progressiva generalizzazione, con aumento del numero dei glomeruli interessati.

Segmenti sclerotici: MB collassata, aumento matrice mesangiale e deposizione di masse ialine (ialinosi) e piccoli vacuoli lipidici.

Anche le arteriole afferenti presentano ispessimento ialino pronunciato.

La ialinosi e la sclerosi rappresentano la cattura di proteine plasmatiche in focolai di iperpermeabilità estreme e allo stesso tempo la reazione mesangiale a questo deposito di proteine e fibrina.

Micro elettronico:

aree non sclerotiche: perdita di pedicelli tipo malattia a lesioni minime

aree sclerotiche: pronunciato distacco focale delle cellule epiteliali con denudamento della sottostante MB.

Immunofluorescenza: depositi glomerulari di IgM e C3 nelle masserelle ialine

Variante: glomerulosclerosi focale e segmentaria con collasso: collasso e sclerosi dell'intero ciuffo glomerulare. Frequente in HIV +.

Glomerulonefrite membrano proliferativa (GNMP)

- Idiopatica (primitiva tipo 1 e 2)
- Secondaria a malattie sistemiche o agenti eziologici noti.

Micro ottico: glomeruli grandi e ipercellulati per proliferazione delle cellule mesangiali, aumento della matrice mesangiale e infiltrazione leucocitaria. L'architettura è marcatamente lobulare. MBG è ispessita localmente.

Tipo 1:

presenza di depositi elettrondensi subendoteliali. Sono immunocomplessi di IgG e complemento a disposizione granulare

Tipo 2:

depositi di materiale elettrondenso nella MBG costituiti da C3. (IgG assenti)

In entrambi i tipi vi è slaminamento della MB per interposizione dei processi delle cellule mesangiali che si estendono tra le anse capillari. Ciò conferisce alla parete capillare il classico aspetto a rotaia di tram. (visibile in colorazioni PAS o argento)

Nefropatia da IgA (malattia di Berger)

Alterazione genetica o acquisita della regolazione immune che determina aumento della sintesi di IgA a livello delle mucose in risposta a stimoli a livello respiratorio o gastrointestinale. (frequente in pz con malattia da glutine o malattie epatiche che ne rallentano la clearance)

Le IgA e i complessi di IgA sono poi intrappolati nel mesangio dove attivano la via alternativa del complemento provocando danno glomerulare.

Le IgA depositate sono cmq policlonali. (gli antigeni che ne stimolano la produzione potrebbero quindi essere diversi)

Micro: glomeruli normali o proliferazione segmentale (limitata ad alcuni glomeruli) o proliferazione mesangiale diffusa.

Ispessimento ialino delle arteriole.

Immunofluorescenza: depositi mesangiali di IgA spesso associati con C3

Glomerulonefrite proliferativa (e necrotizzante) focale

Le lesioni sono proliferative focali (diverse da quelle da sclerosi focale) ristrette a segmenti dei singoli glomeruli e limitata ad un certo numero di glomeruli. Le lesioni presentano aree di necrosi e depositi di fibrina.

Può essere:

- Idiopatica primaria
- Secondaria a malattie sistemiche conosciute
- Componente di una malattia glomerulare (es. nefropatia da IgA)

NEFRITI EREDITARIE

Causano sindrome nefrosica

Sindrome di Alport

Forma dominante legata al sesso (più frequente in maschi)

- Nefrite
- Sordità nervosa
- Vari disturbi oculari (dislocazione del cristallino, cataratta posteriore, distrofia corneale)

Correlata a sintesi di MBG difettosa per mutazioni del gene che codifica per la catena alfa3 del collagene di tipo IV

Micro ottico: proliferazione e sclerosi mesangiale con aumento della matrice

Cellule epiteliali glomerulari e tubulari con aspetto schiumoso per accumulo di grassi e di mucopolisaccaridi.

Micro elettronico : lesioni della MBG con foci irregolari di ispessimento o di assottigliamento con pronunciato slaminamento della membrana densa. Alterazioni simili in MB dei tubuli.

Malattia delle membrane sottili (ematuria familiare benigna)

Assottigliamento diffuso delle membrane basali glomerulari

Alterazione del gene che codifica per le catene alfa3 ed alfa 4 del collagene IV. Pz asintomatici se hanno eterozigoti del gene difettoso.

GLOMERULONEFRITE CRONICA (GC)

Stadio finale della malattia glomerulare ove confluiscono numerosi tipi di glomerulonefrite

- GN post streptococcica **è** raramente avanza verso GC e solo negli adulti
- GN rapidamente progressiva **è** progredisce in GC se i pz sopravvivono a episodio acuto
- GN membranose e membrano-proliferative e nefropatie IgA **è** progressione lenta in GC
- Sclerosi focale **è** progressione rapida in GC
- Una percentuale di GC si presenta senza evidenti cause pregresse

Macro: reni simmetricamente diminuiti di volume.

Superficie corticale diffusamente granulare. In sezione vediamo corticale assottigliata e aumento grasso peripelvico.

Micro: in base a stato della malattia

Stadi iniziali: glomeruli con segni della malattia primaria.

Obliterazione ialina dei glomeruli che si trasformano in masserelle acellulare, eosinofile e PAS-positive.

Sclerosi arteriosa e arteriolare cospicua.

Atrofia tubulare associata a fibrosi interstiziale e infiltrazione linfocitaria.

Clinica: pazienti ipertesi e manifestazioni cerebrali da uremia.

Tabella 21-8. SINTESI DELLE PRINCIPALI FORME DI GLOMERULONEFRITE PRIMARIA

MALATTIA	ESORDIO CLINICO PIÙ FREQUENTE	PATOGENESI	PATOLOGIA GLOMERULARE		
			Microscopia ottica	Reperti alla immunofluorescenza	Microscopia elettronica
Glomerulonefrite poststreptococcica	Nefrite acuta	Anticorpo-mediata; antigeni circolanti o impiantati	Proliferazione diffusa; infiltrazione leucocitaria	Depositi granulari di IgG e C3 nella MBG e nel mesangio	Depositi sottocellulari (humps)
Sindrome di Goodpasture	GN rapidamente progressiva	Anti-MBG (antigene COL4-A3)	Proliferazione; semilune	IgG e C3 lineari; fibrina nelle semilune	Non depositi; rottura delle MBG; fibrina
GNRP idiopatica	GN rapidamente progressiva	Complessi immuni anti-MBG ANCA associati	Proliferazione; necrosi focale; semilune	IgG e C3 lineari Granulari Negativi o dubbi	Non depositi Depositi possibili Non depositi
Glomerulonefrite membranosa	Sindrome nefrosica	Anticorpo-mediata; Antigene <i>in situ</i> ; complesso megalinico	Diffuso ispessimento della parete capillare	IgG e C3 granulari; diffusi	Depositi subepiteliali
Nefrosi lipoidea	Sindrome nefrosica	Sconosciuta; perdita dei polianioni glomerulari	Normale; lipidi nei tubuli	Negativa	Perdita dei pedicelli; nessun deposito
Glomerulosclerosi focale segmentale	Sindrome nefrosica; proteinuria non nefrosica	Sconosciuta; Nefropatia da ablazione, Fattori plasmatici?	Sclerosi e ialinosi focale e segmentale	Focale; IgM e C3	Perdita dei pedicelli; denudazione degli epitelii
Glomerulonefrite T. I membrano-proliferativa	Sindrome nefrosica	(I) Immunocomplessi	Proliferazione mesangiale; ispessimento, sdoppiamento della membrana basale	(I) IgG + C3; C1 + C4	(I) Depositi sottocellulari
T. II	Ematuria Insufficienza renale cronica	(II) Auto anticorpi; attivazione della via alternativa del complemento		(II) C3 ± IgG; non C1 o C4	(II) Malattia da depositi densi
Nefropatia a IgA	Ematuria ricorrente e/o proteinuria	Sconosciuta (vedi testo)	GN focale proliferativa; ispessimento del mesangio	IgA + IgG, IgM e C3 nel mesangio	Depositi mesangiali e paramesangiali densi
Glomerulonefrite cronica	Insufficienza renale cronica	Variabile	Glomeruli ialinizanti	Granulare o negativa	—

ANCA, anticorpo antineutrofilo citoplasmatico; MBG, membrana basale glomerulare; GN, glomerulonefrite; GNRP, glomerulonefrite rapidamente progressiva.

LESIONI GLOMERULARI ASSOCIATE A MALATTIE SISTEMICHE

- LES
- Endocardite batterica
- Glomerulosclerosi diabetica
- Amiloidosi
- Altre

LES

Diversi tipi di nefrite associati al lupus:

- Forma mesangiale
- Forma focale
- Diffusa proliferativa
- Diffusa membranosa

Glomerulosclerosi diabetica

Nefropatie terminale nel 30% dei casi di diabete giovanile

Micro: glomerulosclerosi diffusa: per proliferazione cellule mesangiali e incremento diffuso della matrice mesangiale. Queste progrediscono fino ad occupare l'intero glomerulo (glomerulosclerosi diabetica obliterativi). Ispessimento ialino delle arteriole.

Micro elettronico: ispessimento diffuso della MBG. Ispessimento anche della MB tubulare.

Vi è anche una forma detta glomerulosclerosi nodulare in cui le lesioni glomerulari si presentano in forma di masse ovoidi, ialine, nel contesto dell'asse mesangiale, spesso circondate da anse capillari beanti. Non tutti i glomeruli sono coinvolti, ma quelli non coinvolti presentano glomerulosclerosi diffusa.