



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

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

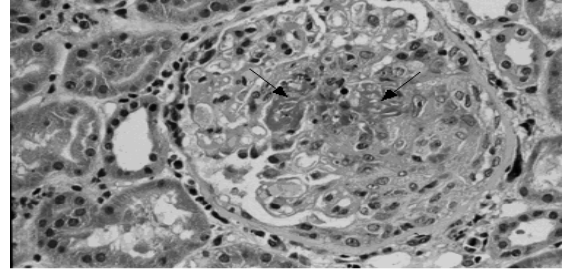
Vasculiti

- ✓ **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)

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

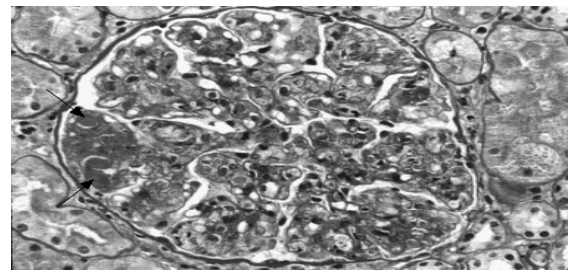
Vasculiti ANCA-negative

Porpora di Schonlein-Henoch

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

Crioglobulinemia mista essenziale

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

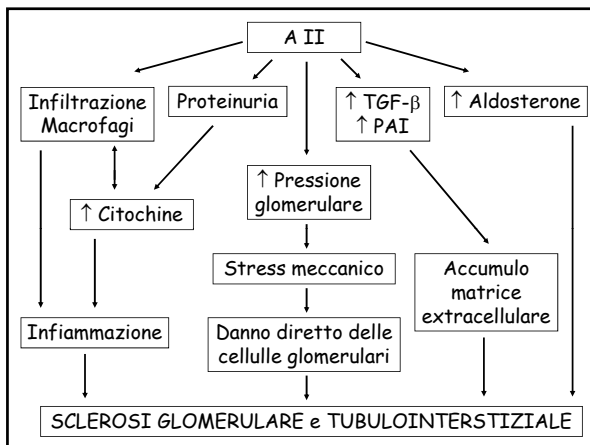
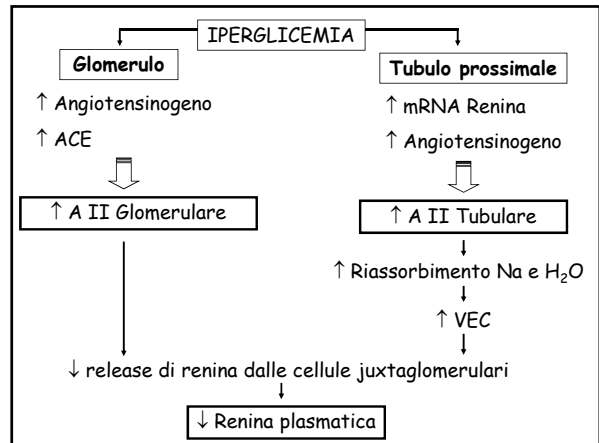
La patogenesi della nefropatia diabetica è multifattoriale

Sono implicati:

- ✓ Fattori genetici
- ✓ Fattori ambientali (Dieta, Fumo, Attività fisica)
- ✓ Fattori sistemici (ipertensione arteriosa)
- ✓ Fattori intrarenali (↑ AII, Iperfiltrazione glomerulare)
- ✓ Fattori metabolici (Iperglicemia ⇒ AGEs)

↑ Angiotensina II renale

- Sistemici (ipertensione arteriosa)
- Intrarenali (↑ AII, Iperfiltrazione glomerulare)



NEFROPATIA DIABETICA: Storia naturale

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

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

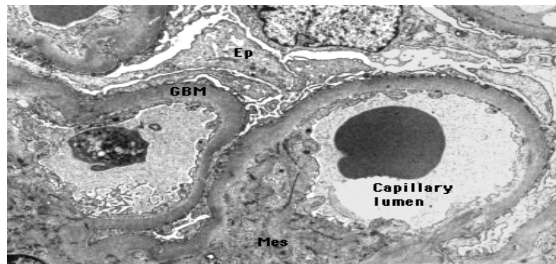
NEFROPATIA INCIPIENTE (1-5 anni)

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

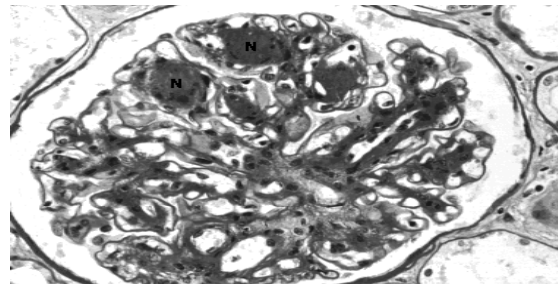
NEFROPATIA FRANCA (5-15 anni)

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

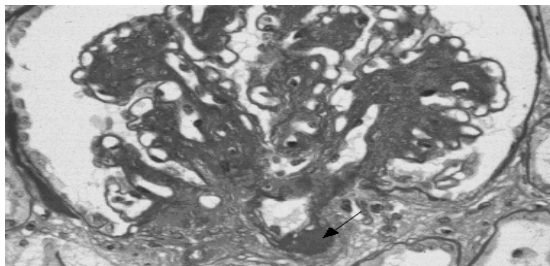
NECESSITA' DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO nel 50% dei pz dopo 10 anni di proteinuria



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_{1C}, 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⁺ e K⁺)
- 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_{1C} <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

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

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.

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

...e le conseguenze

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

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

* 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



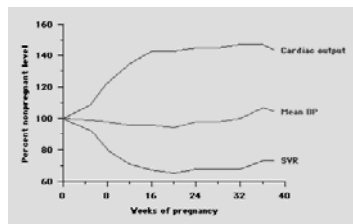
Rene e Gravidanza

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 ≤ 75 mmHg nel II trimestre
≤ 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⁺ (ritensione ≈900 mEq)
- ↓ Escrezione urinaria di K⁺
- ↑ 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

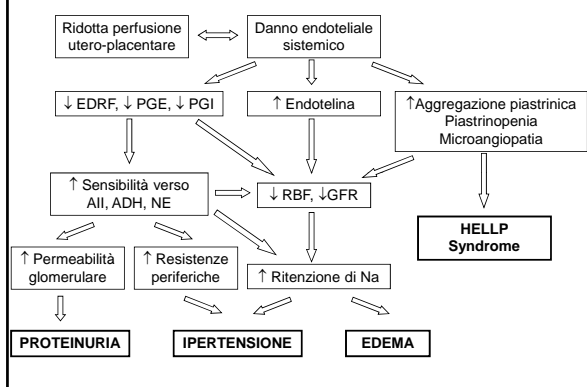
dopo la XX settimana

- P.A. $\geq 140/90$ mmHg e/o \uparrow PAS ≥ 30 mmHg e/o \uparrow PAD ≥ 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, \uparrow 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**