

Corso di Nefrologia, canale A-I, anno 2010-11
 Docenti Nefrologia: Proff. Massimo Cirillo ed Alessandra Perna

Lezioni Frontali ore 12-13:30 aula SG2			
Mese	Giorno	Titolo	Docente
ottobre	martedì 19	Valutazione funzionale e morfologica del rene	Cirillo
	giovedì 21	Rene ed ipertensione (gestosi)	Cirillo
	martedì 26	Nefropatia diabetica	Cirillo
	giovedì 28	Glomerulopatie e malattie renali su base immunologica	Perna
novembre	martedì 2	Nefropatie cistiche - Nefropatie interstiziali - (Gestosi)	Cirillo
	martedì 9	Equilibrio acido-base ed elettrolitico	Perna
	martedì 16	Insufficienza renale cronica	Perna
	martedì 23	Principi di terapia sostitutiva	Perna
	martedì 30	Insufficienza renale acuta	Cirillo
dicembre	martedì 7	Edema	Cirillo
Seminari congiunti nefrologia-urologia, canale A-I e K-Z, ore 14:00-15:30 aula Bottazzi			
novembre	lunedì 15	Ematuria (?)	
	lunedì 29	Calcolosi urinaria	Cirillo Desio
dicembre	lunedì 13	Ostruzione urinaria (?)	

Lezione 1

Valutazione Funzionale e Morfologica del Rene

Funzioni svolte dal rene

1. filtrazione glomerulare
2. regolazione emodinamica intrarenale e pressione arteriosa (sistema renina-angiotensina)
3. stimolo eritropoiesi (eritropoietina)
4. escrezione cataboliti azotati (urea, acido urico, creatinina, ecc.)
5. acidificazione urine → equilibrio acido-base
6. concentrazione/diluizione urine → equilibrio acqua
7. attivazione vitamina D: 25-OH → 1,25-OH₂
8. omeostasi sodio, potassio, calcio, fosforo, ecc.
9. ...
10. ...

Funzioni svolte dal rene

- 1. filtrazione glomerulare**, indice di funzione renale di riferimento
2. regolazione emodinamica intrarenale e pressione arteriosa (sistema renina-angiotensina)
3. stimolo eritropoiesi (eritropoietina)
4. escrezione cataboliti azotati (urea, acido urico, creatinina, ecc.)
5. acidificazione urine → equilibrio acido-base
6. concentrazione/diluizione urine → equilibrio acqua
7. attivazione vitamina D: 25-OH → 1,25-OH₂
8. omeostasi sodio, potassio, calcio, fosforo, ecc.
9. ...
10. ...

Indici di filtrazione glomerulare – le misure precise

Principio generale

iniezione di un "tracciante" che è eliminato solo dal rene e solo con meccanismo di filtrazione glomerulare (inulina, ioexolo, iotalamato, EDTA, ecc.)

Clearance renale del tracciante

metodo preciso: misure su urine e plasma e calcolo clearance

$$\frac{\text{velocità escrezione urinaria tracciante}}{\text{concentrazione plasmatica tracciante}} = \frac{U \times V}{P} = \frac{\text{mg/min}}{\text{mg/mL}} = \text{mL/min}$$

metodo meno preciso: misure solo su plasma (analisi curve di scomparsa)

Valori normali non ben definiti, in un giovane sano ~120 mL/min x 1,73 m²

Limiti

Metodi invasivi, non-rapidi, costosi, non disponibili nei centri non-specialistici, di fatto usati da pochi specialisti e del tutto assenti nel "mondo reale"

Indici di filtrazione glomerulare – il passato

Azotemia concentrazione sierica/plasmatica di urea o azoto ureico (BUN)

razionale urea è catabolita finale delle proteine/aminoacidi, esogeni (dieta) ed endogeni
rene è il principale organo escretore dell'urea
principale meccanismo escrezione: filtrazione glomerulare
se filtrazione glomerulare ridotta → iperazotemia

valori normali:	urea < 50 mg/dL	peso molecolare urea = 60	60
	BUN < 24 mg/dL	peso atomico azoto = 14 (2 atomi nell'urea)	28
			~ 2,14

limiti influenzata da:
introito proteine, se elevato aumenta azotemia
catabolismo proteine endogene, se elevato aumenta azotemia
idratazione: urea molecola molto permeabile che si "diluiscie"
nell'acqua corporea intra- ed extra-cellulare
disidratazione → aumenta azotemia

Indici di filtrazione glomerulare – il passato

Creatininemia concentrazione sierica/plasmatica di creatinina

razionale catabolita finale creatinfosfato muscolare (\approx ATP), eliminata solo dal rene, principalmente via filtrazione glomerulare ma anche via secrezione tubulare (quota variabile)

valori normali <1.4 mg/dL uomini, <1.2 mg/dL donne, <0.8 mg/dL in bambini

limiti influenzata non solo da livello di funzione renale ma anche da "generazione di creatinina" (quantità di creatinina rilasciata da massa muscolare)

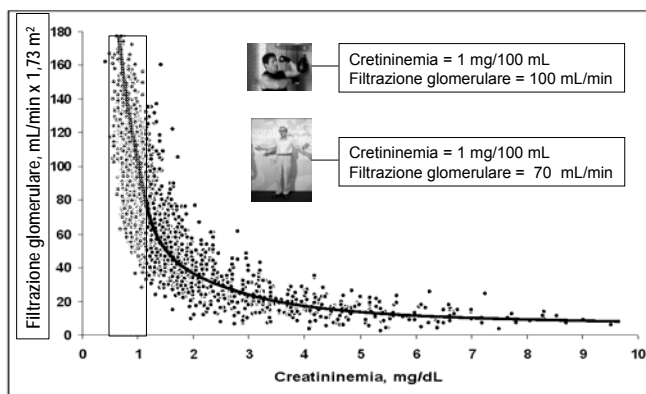
Indici di filtrazione glomerulare – il passato

Creatininemia concentrazione sierica/plasmatica di creatinina

razionale catabolita finale creatinfosfato muscolare (\approx ATP), eliminata solo dal rene, principalmente via filtrazione glomerulare ma anche via secrezione tubulare (quota variabile)

valori normali <1.4 mg/dL uomini, <1.2 mg/dL donne, <0.8 mg/dL in bambini

limiti influenzata non solo da livello di funzione renale ma anche da "generazione di creatinina" (quantità di creatinina rilasciata da massa muscolare)



Indici di filtrazione glomerulare – il passato

Clearance creatinina

razionale creatinina eliminata solo dal rene, principalmente via filtrazione glomerulare ma anche via secrezione tubulare (quota variabile)

$$\frac{U \times V}{P} = \frac{\text{velocità di escrezione urinaria di creatinina}}{\text{creatininemia}} = \frac{\text{mg/min}}{\text{mg/mL}} = \text{mL/min}$$

valori normali non definiti, in un giovane sano ~120 mL/min x 1,73 m²

limiti richiede tempi della raccolta urinaria, quindi inutile per valutazione rapida molto influenzata da errori in completezza e durata della raccolta urinaria sovrastima filtrazione glomerulare (secrezione tubulare creatinina) necessita di peso e altezza per calcolo superficie corporea

Indici di filtrazione glomerulare – il presente

Velocità di filtrazione glomerulare “stimata”

definizione traduzione italiana dal termine americano *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)* espressa in mL/min x 1,73 m² superficie corporea
stima = non reale misura ma valutazione rapida, economica, approssimativa (all'incirca ...)
numero derivato da equazioni basate su valore di: creatinemia, sesso, età, etnia, ecc.
su casistiche non selezionate si dimostra come miglior indice disponibile di filtrazione glomerulare tra quelli rapidi, economici e non-invasivi

Indici di filtrazione glomerulare – il presente

Velocità di filtrazione glomerulare “stimata”

definizione traduzione italiana dal termine americano *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)* espressa in mL/min x 1,73 m² superficie corporea
stima = non reale misura ma valutazione rapida, economica, approssimativa (all'incirca ...)
numero derivato da equazioni basate su valore di: creatinemia, sesso, età, etnia, ecc.
su casistiche non selezionate si dimostra come miglior indice disponibile di filtrazione glomerulare tra quelli rapidi, economici e non-invasivi

razionale creatinemia e filtrazione glomerulare vera (misure precise) in soggetti con funzione renale variabile, ambo i sessi, tutte le età, varie etnie
analisi curva creatinemia/filtrazione e dimostrazione che dispersione dei punti intorno a curva ideale è spiegata da influenze di sesso, età, etnia
influenze di sesso, età ed etnia riflettono in realtà effetto di differenze in massa muscolare (generazione di creatinina) legate a quelle caratteristiche
si ricava un'equazione (risolvibile solo al computer) che, a partire dalla creatinemia, genera un valore di filtrazione “stimato” che è corretto per l'effetto confondente della generazione di creatinina attesa in media per un individuo di quel sesso, quell'età e quell'etnia

Indici di filtrazione glomerulare – il presente

Velocità di filtrazione glomerulare “stimata”

definizione traduzione italiana dal termine americano *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)* espressa in mL/min x 1,73 m² superficie corporea
stima = non reale misura ma valutazione rapida, economica, approssimativa (all'incirca ...)
numero derivato da equazioni basate su valore di: creatinemia, sesso, età, etnia, ecc.
su casistiche non selezionate si dimostra come miglior indice disponibile di filtrazione glomerulare tra quelli rapidi, economici e non-invasivi

razionale creatinemia e filtrazione glomerulare vera (misure precise) in soggetti con funzione renale variabile, ambo i sessi, tutte le età, varie etnie
analisi curva creatinemia/filtrazione e dimostrazione che dispersione dei punti intorno a curva ideale è spiegata da influenze di sesso, età, etnia
influenze di sesso, età ed etnia riflettono in realtà effetto di differenze in massa muscolare (generazione di creatinina) legate a quelle caratteristiche
si ricava un'equazione (risolvibile solo al computer) che, a partire dalla creatinemia, genera un valore di filtrazione “stimato” che è corretto per l'effetto confondente della generazione di creatinina attesa in media per un individuo di quel sesso, quell'età e quell'etnia

formula “attuale” $eGFR_{\text{mL/min x 1,73 m}^2} = 175 \times \text{creatinemia}^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203} \text{ (x 0,742 se donna)}$

valori

normale		≥ 90 mL/min x 1,73 m ²
riduzione	lieve	89 - 60
	media	59 - 30
	severa	< 30

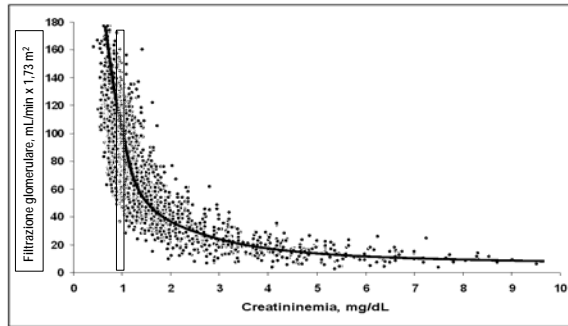
limiti molto imprecisa in casi che -- per età, sesso ed etnia -- abbiano massa muscolare (generazione di creatinina) anomala per eccesso (atleti) o difetto (cachessia, amputazioni, ecc)

Indici di filtrazione glomerulare – il presente

Velocità di filtrazione glomerulare “stimata”

esempi	creatininemia	età	eGFR _{mL/mjn x 1,73 m²}	
			se uomo	se donna
	1,00	25	91	68
	1,00	50	79	59
	1,00	75	53	54

in breve per un dato individuo: più alta la creatininemia → più basso eGFR
 per creatininemia uguale: più alta l'età → più basso eGFR
 per creatininemia ed età uguali: più basso eGFR nelle donne che negli uomini

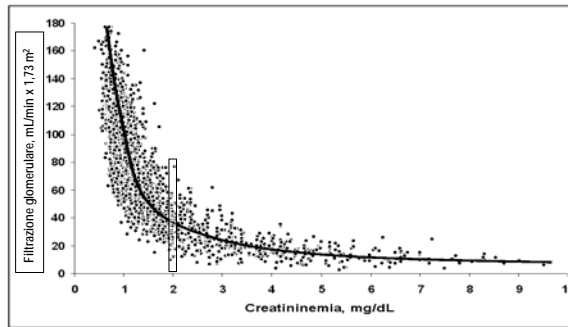


Indici di filtrazione glomerulare – il presente

Velocità di filtrazione glomerulare “stimata”

esempi	creatininemia	età	eGFR _{mL/mjn x 1,73 m²}	
			se uomo	se donna
	2,00	25	41	30
	2,00	50	36	26
	2,00	75	33	24

in breve per un dato individuo: più alta la creatininemia → più basso eGFR
 per creatininemia uguale: più alta l'età → più basso eGFR
 per creatininemia ed età uguali: più basso eGFR nelle donne che negli uomini



L'esame delle urine con striscia (dipstick)

da effettuarsi preferibilmente sulle prime urine emesse al mattino dopo il risveglio



Esame delle Urine

Campione N. :
 Paziente Id. :
 Nome Paziente :
 Reparto :
 Data di Nascita :
 Note :
 Data Esame : 02/12/2009
 Tipo Prelievo :
 Aspetto : Limpido
 Colore : Giallo chiaro

Esame Chimico-Fisico	Risultato	Valori Normali
1. Peso Specifico	1.011	1.008-1.030
2. pH	6.0	5.5-7.0
3. Sangue	+2 0.50 mg/dl *	ASSENTE
4. Proteine	NEG.0 mg/dl	0.0-20.0
5. Glucosio	NEG.0 mg/dl	0.0-10.0
6. Chetoni	NEG.0 mg/dl	0.0-2.0
7. Bilirubina	NEG.0.0 mg/dl	0.0-0.2
8. Urobilinogeno	NEG.0.2 mg/dl	0.0-0.2
9. Nitriti	NEG.	ASSENTI
10. Leucociti	75 /ul *	ASSENTI

Valutazione quantitativa/qualitativa della proteinuria

Un aumento dell'escrezione urinaria di proteine è un segno obbligatorio in alcune malattie renali e molto frequente nelle nefropatie in genere.

Nella maggior parte dei casi, tale aumento è spiegato da un aumento della albumina urinaria che è la proteina sierica più abbondante e quella con un peso molecolare abbastanza basso da poter passare più facilmente la perm-selettività del filtro glomerulare.

L'escrezione urinaria di proteine è considerata normale se
 < 300 mg/24 ore per le proteine totali
 < 30 mg/24 ore per l'albumina.

Tutti i dati più recenti indicano comunque che le soglie di normalità hanno più che altro valore orientativo:

più bassa è la proteinuria/albuminuria, migliore è la prognosi.

Valutazione quantitativa della proteinuria

Metodi per quantizzazione proteinuria



Esame urine con striscia

economico, semplice, affidabile
 insensibile a Bence-Jones e gamma-globuline
 misura la concentrazione non l'escrezione

livelli	mg/L
assente	<100
tracce	100-300
1+	≥ 300
2+	≥ 1000
3+	≥ 3000
4+	≥ 20.000

} range nefrosico

pregi basso costo, semplicità e rapidità

limiti insensibilità nel range normale (molti casi con albuminuria >30 mg/24 sono codificati come "proteinuria assente")
 bassa sensibilità per proteinuria Bence-Jones e gamma-globuline
 sensibilità ulteriormente ridotta in caso di poliuria (idratazione, diabete, ecc. → diluizione delle urine e riduzione della concentrazione dei soluti)

Valutazione quantitativa della proteinuria

Metodi per quantizzazione proteinuria (il passato)

Proteinuria 24 ore

metodo colorimetrico o turbidimetrico
 necessita della raccolta urine 24 ore
 poco sensibile nel range normale

soglie		
{	normale	< 300 mg/ 24 ore
	proteinuria	300 mg - 3,5 g/24 ore
	proteinuria severa (range nefrosico)	> 3,5 g/24 ore

Albuminuria 24 ore

metodo RIA, immunoturbidimetrico o ELISA
 necessita della raccolta urine 24 ore
 elevata sensibilità fino ai µg/mL → microalbuminuria

soglie		
{	normale	< 30 mg/ 24 ore
	microalbuminuria	30-300 mg/24 ore
	macroalbuminuria	> 300 mg/24 ore

limiti richiedono tempi della raccolta urinaria, improponibili per valutazione rapida
 molto influenzate da errori in completezza e durata della raccolta urinaria
 insensibilità della misura della proteinuria totale nel range normale
 (molti casi con albuminuria >30 mg/24 hanno proteinuria <300mg /24ore)

Valutazione quantitativa della proteinuria

Metodi per quantizzazione proteinuria (il presente)

Misura della velocità di escrezione urinaria di proteine totali o albumina su un campione casuale di urine senza tempi, costi, ed errori della raccolta urinaria temporizzata. Si basa sull'idea che l'escrezione urinaria di creatinina sia costante nel tempo. Eseguitibile su qualsiasi campione di urine, consiste in:

- misura concentrazione urinaria di proteine totali o albumina in mg/L con i metodi già detti;
- misura concentrazione urinaria di creatinina, g/L (*metodo colorimetrico di routine*);
- calcolo del rapporto tra le due concentrazioni, mg/g.

Proteinuria come rapporto proteine/creatinina nelle urine (PCR)

soglie	{	normale	< 200 mg/g creatinina
		proteinuria	200 - 1000 mg/ g creatinina
		proteinuria severa	>1000 mg/g creatinina

Albuminuria come rapporto albumina/creatinina nelle urine (ACR)

soglie	{	normale	< 30 mg/g creatinina
		microalbuminuria	30-300 mg/g creatinina
		macroalbuminuria	> 300 mg/g creatinina

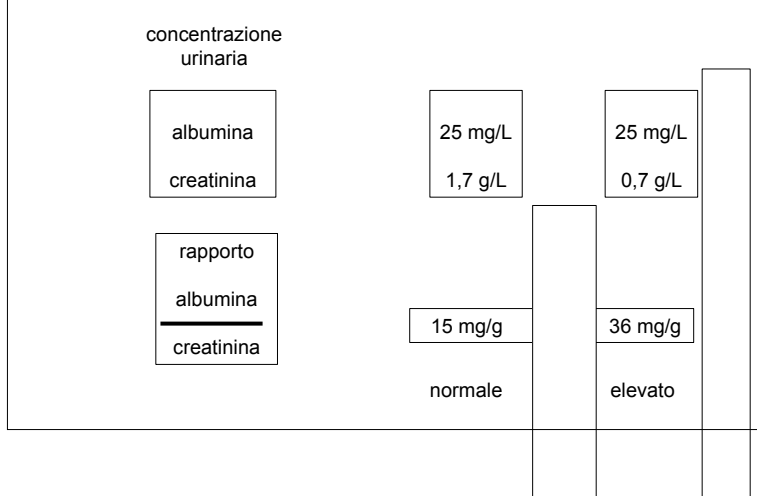
pregi campione di urine casuale, test rapido, non influenzato da idratazione, errori in completezza e durata della raccolta urinaria

limiti insensibilità della misura della proteinuria totale nel range normale (molti casi con albuminuria >30 mg/g hanno proteinuria <200mg /g)

Valutazione quantitativa della proteinuria

Albuminuria come rapporto albumina/creatinina nelle urine (ACR)

esempi



Classificazione patogenetica delle proteinurie

Proteinurie di origine renale

		proteine in eccesso nelle urine
Glomerulari	selettive	principalmente albumina (PM 69.000)
	non selettive	albumina e globuline
Tubulari		microglobuline (PM < 50.000)

Classificazione patogenetica delle proteinurie

Proteinurie di origine renale

		proteine in eccesso nelle urine
Glomerulari	selettive	principalmente albumina (PM 69.000)
	non selettive	albumina e globuline
Tubulari		microglobuline (PM < 50.000)

Proteinurie pre-renali (da iperafflusso)

		proteine in eccesso nelle urine
Gammapatie e mielomi		catene leggere k o λ (proteinuria Bence-Jones)

Classificazione patogenetica delle proteinurie

Proteinurie di origine renale

		proteine in eccesso nelle urine
Glomerulari	selettive	principalmente albumina (PM 69.000)
	non selettive	albumina e globuline
Tubulari		microglobuline (PM < 50.000)

Proteinurie pre-renali (da iperafflusso)

	proteine in eccesso nelle urine
Gammapatie e mielomi	catene leggere k o λ (proteinuria Bence-Jones)

Metodi per caratterizzazione proteinuria

- elettroforesi proteine urinarie (urine concentrate)
- RIA o ELISA per frazioni specifiche

Uno sguardo al siero per orizzontarsi sulle proteinurie

dati derivabili da quadro proteico elettroforetico

Proteinurie di origine renale		
		se proteinuria severa
Glomerulari	selettive	principalmente albumina → ipoalbuminemia
	non selettive	albumina e globuline → ipoprotidemia in toto
Tubulari	microglobuline	nessuno

Uno sguardo al siero per orizzontarsi sulle proteinurie

dati derivabili da quadro proteico elettroforetico

Proteinurie di origine renale		
Glomerulari	selettive	se proteinuria severa principalmente albumina → ipoalbuminemia
	non selettive	albumina e globuline → ipoprotidemia in toto
Tubulari	microglobuline	nessuno
Proteinurie pre-renali (da iperafflusso)		
Gammopatie e mielomi	proteine in eccesso nelle urine catene leggere k o λ	→ eccesso di catene leggere k o λ

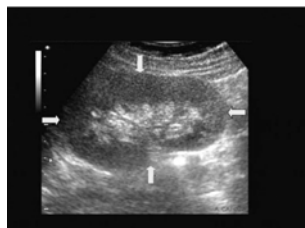
"Imaging" per le malattie renali - ecografia



ecografia

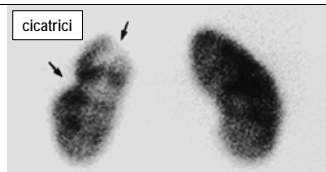
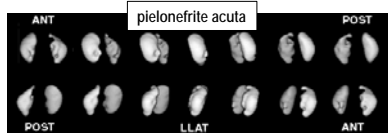
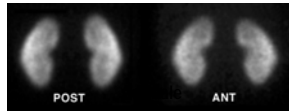


ecodoppler



"Imaging" per le malattie renali – scintigrafie con traccianti radioattivi

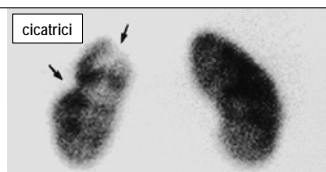
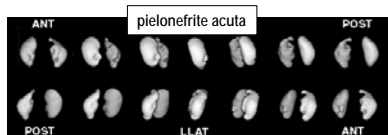
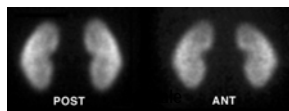
statica



tracciante: DMSA
utile in pielonefriti acute e sequelae

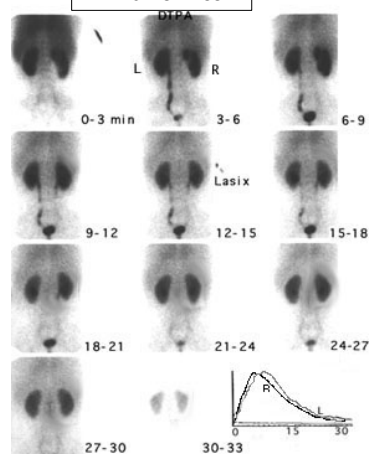
"Imaging" per le malattie renali – scintigrafie con traccianti radioattivi

statica



tracciante: DMSA
utile in pielonefriti acute e sequelae

dinamica



tracciante: EDTA o DTPA o MAG3
utile per valutazioni funzionali

"Imaging" per le malattie renali – radiografie senza mezzo di contrasto

diretta addome



TC spirale



urografia



uro TC



Altri tests utili nella diagnostica di malattie renali

Emocromo

Anemia secondaria a nefropatia è "normocromica-normocitica". Per tale definizione servono 3 parametri:

- emoglobinemia → anemia
- contenuto emoglobinico corpuscolare medio (MCHC) e ferritinemia → normocromica
- volume corpuscolare medio (MCV) → normocitica

Proteine plasmatiche

- albumina → diminuita nelle sindromi nefrosiche (proteinuria severa)
- immunoglobuline → diminuite nelle sindromi nefrosiche con proteinuria non selettiva
- frazioni del complemento → diminuite nelle nefriti con "consumo del complemento"
- fibrinogeno → aumentato nelle sindromi nefrosiche

Elettroliti sierici ed urinari

- sodio, potassio, cloro
- calcio e fosforo

Equilibrio acido-base

- emogasanalisi

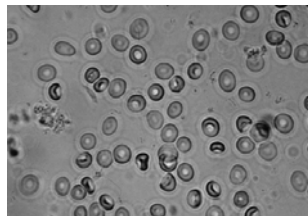
Altri esami su urine

- urinocultura (standard, allargata, ricerca BK)
- esame del sedimento

Agobiopsia del rene

Valutazione della ematuria all'esame del sedimento

ematuria
non-glomerulare



ematuria
glomerulare

