Lezione Malattia del Rene e Nefrologia 14.03.2019.

⇒ Testo di nefrologia "Garibotti Pontremoli".

⇒ Il paziente nefropatico è estremamente complesso, con delle problematiche principalmente cardiovascolari.

Anatomia funzionale del sistema urinario.

I RENI: —>

Organi posti dietro il peritoneo (retro-peritoneo), nella zona lombare, sono generalmente due, è un organo pari, posto insieme alle vie urinarie —> andando a costituire il sistema escretore (pelvi, ureteri, che portano l'urina in vescica, che scarica questa tramite l'uretra, all'esterno). Al di sopra dei reni vi sono le **ghiandole surrenali**, con funzione endocrina; vi possono essere anomalie anatomiche congenite, come l'anomalia del "monorene" (il soggetto nasce con un rene, perché l'abbozzo renale non si sviluppa proprio sin dalla nascita), oppure "ectopie renali" (posizione diversa da quella naturale, l'abbozzo del rene non si sviluppa nel luogo corretto), oppure la "ptosi renale" (discesa del rene, soprattutto quando siamo in piedi, in seguito alla mancata presenza del tessuto adiposo, come nel caso di un paziente obeso che perde una grande quantità di peso, è il rene che si abbassa). **Se io trovassi un rene in una situazione più bassa, come posso differenziare una "ptosi renale" (rene, soprattutto quando si sta in piedi, o in dimagrimento, scende dal luogo corretto), rispetto all'ectopia (rene che nasce e si sviluppa in una zona diversa)?** Se l'abbozzo renale si sviluppa in un altro posto, il peduncolo vascolare nascerà dalle iliache (la vena renale, scaricherà nell'iliaca, e l'arteria renale partirà dall'iliaca; normalmente la vena renale nasce dalla vena cava, mentre l'arteria renale, nasce dall'aorta. I reni sono caratterizzati da varie arteriole, che irrorano il rene stesso —> circolazione mirabile, doppio circolo capillare; si hanno i calici —> che raccolgono le urine, i quali nascono dalle "Piramidi del Morgagni". Calici —> Pelvi —> Ureteri. I reni (1% del peso corporeo del soggetto) sono estremamente vascolarizzati, e quindi ciò lo espone a rischio di eventuali farmaci e tossine, che proprio per questo arrivano a grandi quantità (i reni ricevono il 20% della portata cardiaca, nonostante abbia un peso minimo, rispetto al peso corporeo).

⇒ **Esiste il "NEFRONE":** unità funzionale del rene, vi sono circa un milione di nefroni in un rene, un milione di nefroni nell'altro rene; è l'unità funzionale del rene, per la presenza del **"Glomerulo renale capillare"** (circondato dalla **"Capsula di Bowmann"**), e dal **sistema tubulare** (tubulo contorto prossimale, tubulo retto prossimale, ansa di Henle, tubulo retto distale, e tubulo contorto distale) e con il **dotto collettore**, alla fine, fino ad arrivare all'apice delle papille.

⇒ Il rene è un'organo estremamente vascolarizzato. Circolazione glomerulare: **le varie arterie si toccano, ed arrivanno all'arteriola afferente**, che porta sangue arterioso, (il sangue entra nei diversi capillari glomerulari) la quale dà origine al **"capillare glomerulare"**, che a differenza di una normale vascolarizzazione, arrivano confluendo non in una vena, ma in un'arteriola efferente, che esce dal glomerulo (si tratta di una rete mirabile arteriosa, ovvero una rete capillare non tra un'arterie ed una vena, ma costituita da due arterie). Dall'arteriola efferente, si arriverà ai **capillari peri-tubulari** (che vanno incontro al tubulo renale) —> dai capillari peri-tubulari, si passa alle **venule** —> poi, alla **vena renale**, che porterà via il sangue dal rene.

Tutto questo ha un significato funzionale importante.

ULTRASTRUTTURA DEL RENE.

⇒ **Il corpuscolo del Malpinghi: è costituito da un'arteriola afferente che porta sangue arterioso, nei diversi capillari glomerulari** (composti da endotelio, da una membrana basale e dall'epitelio viscerale, non vi sono strutture muscolari, in quanto sono capillari), **per poi uscire a livello dell'arteriola efferente, che arriverà nel tubulo renale.** Esiste, a livello dei capillari glomerulari, un epitelio —> viscerale, ovvero quello che riveste i capelli all'esterno, e parietale, che riveste la *"Capsula di Bowmann"* (è lo spazio nel quale passa l'ultrafiltrato del glomerulo arterioso, per poi entrare nel tubulo contorto prossimale). Infatti, le cellule dell'epitelio parietale, si prolungano e continuano con le cellule del tubulo contorto prossimale. Vi sono due diversi abbozzi, dal punto di vista ontogenetico: uno per il glomerulo, uno per le vie escretrici, ed ad un certo punto si forma il glomerulo, arteriola afferente, circolazione capillare, ultrafiltrazione che entra nella "Capsula di Bowmann", e prosegue nel

tubulo. (l'ultrafiltrato entra nella "Capsula di Bowmann", e continua nel tubulo).

⇒ **I capillari del glomerulo, sono costituiti dall'endotelio, dalle cellule endoteliali,** con il nucleo, il citoplasma e rivestimento fenestrato, **dalla membrana basale del glomerulo, e dalla cellula dell'epitelio viscerale, o "Podocita"** (chiamato "Podocita", proprio perché è costituito da questi pedicelli, che si distribuiscono nella membrana basale e che contengono le membrane di filtrazione, i "diaframmi di filtrazione", che determinano il grado di permeabilità della membrana basale. Il capillare glomerulare serve per fare il filtrato glomerurale, perciò è una membrana di filtrazione, con una certa selettività. Nel glomerulo si ha l'ultrafiltrato, che entra nel sistema tubulare.

⇒ Ciascun glomerulo arterioso ha, a livello del polo vascolare (ovvero il punto in cui entra l'arteriola afferente, ed esce l'arteriola efferente), un tubulo distale, dove esiste una zona specializzata, chiamata "Macula densa" —> costituisce l'**"Apparato Juxaglomerulare"**, che produce la renina. Il glomerulo perciò, è importante come unità funzionale anche dal punto di vista endocrino, per la regolazione dei flussi glomerurali, della pressione e del riassorbimento tubulare. **La struttura del glomerulo,** (impalcatura, la rete nel quale si inseriscono i capillari) **che tiene uniti i capillari —> si chiama "Mesangio", sono le** Cellule del Mesangio Juxaglomerulare, che sono all'interno del "ciuffo glomerulare", sono cellule che producono una serie di sostanze, sono cellule interstiziali, che producono una matrice (come se fossero dei fibroblasti), insieme con della matrice; sono cellule specializzate, a livello del tubulo contorto distale, che producono una matrice, in mezzo alle quali vi sono i capillari. Intorno alle cellule del Mesangio, vi sono i capillari glomerurali. Sono cellule "sensori", ovvero rilevano "quanto flusso avviene a livello del tubulo contorto distale", e danno il segnale al glomerulo.
L'apparato Juxaglomerulare contiene cellule, che producono angiotensina: dà il segnale al glomerulo; se sta arrivando tanto sodio per esempio (indicatore per il mantenimento della pressione) —> a questo livello del tubulo distale, le cellule avvertono un alto livello del sodio, e dicono al glomerulo: "sta arrivando tanto sodio, a livello del tubulo distale" —> allora, aumenterà la vasocostrizione a livello dell'arteriola afferente, e si riduce il filtrato glomerulare; è proprio un sistema a feedback. Se invece, arriva poco sodio, si avrà un aumento della vasodilatazione: questo "gioco" avviene a livello dell'arteriola afferente ed efferente.

Nelle glomerulonefriti, vi è un problema di filtrazione del materiale glomerulare, si distrugge la membrana di filtrazione —> le membrane di filtrazione sono fatte in modo tale che alcune sostanze possano passare, altre invece no, come l'albumina, che non deve essere persa; nel momento in cui c'è una malattia glomerurale, in cui si distrugge questa membrana di filtrazione, può passare dell'albumina, allora vi può essere una condizione di "proteinuria" (presenza di proteine nell'urina —> segno di malattia renale).

⇒ **Cellule del glomerulo:** Le cellule che si trovano a livello del glomerulo renale, sono perciò le **cellule mesangiali,** l'architrave del glomerulo, le **cellule endoteliali,** che rivestono il capillare all'esterno, ed all'esterno della membrana basale, vi sono le **cellule dell'epitelio viscerale**; all'esterno di queste vi sono poi le **cellule dell'epitelio parietale** (la parete del glomerulo, che si riflettono nella parete (a livello del polo vascolare) e danno origine ad una cavità chiusa, per poi continuarsi con il **tubulo contorto prossimale**. La filtrazione avviene proprio nel sistema tubulare. **L'epitelio parietale** ha una funzione di impermeabilizzazione del glomerulo, della "Capsula di Bowmann", in modo tale che il filtrato non vada nell'interstizio, nel lume tubulare (non serve un'attività metabolica importante): sono cellule piatte, sottili, che quando proliferano, daranno un certo tipo di malattia. **A livello del tubulo invece,** le cellule sono dotate di un'alta attività metabolica, quindi sono più grosse rispetto a quelle del glomerulo.

⇒ **Filtrato/filtro glomerulare:** i capillari del glomerulo, sono costituiti da uno **1) strato endoteliale,** di 250-500 Angstrom, **2) dalla membrana basale**, e **3) dallo strato epiteliale** con pori di 240-400 Angstrom, i quali (questi pori) sono coperti da "diaframmi", che sono elettronegativi —> c'è anche una caratteristica di di elettronegatività, (soprattutto a livello del podocita) data dall'acido sialico, il quale è elettronegativo e caratterizza l'epitelio viscerale, oltre che una caratteristica di dimensione (pori di piccole dimensioni, nei quali si muovono le molecole, dal capillare glomerulare alla "Capsula di Bowmann"). **1) Le proteine non cariche, di 40.000 D (mioglobina, dimeri di catene leggere) hanno una filtrazione di circa il 5% del filtrato glomerulare** (ne passano poche), mentre **2) molecole ancora più grandi passano ancora meno (0,5-1%), un minimo ne passa. 3) L'albumina** (69%) ha una bassa filtrazione, per la presenza di importanti cariche negative, che interagiscono con quelle dello strato epiteliale. Piccole quantità di proteine possono essere poi ri-assorbite dal tubulo contorto prossimale. Le malattie podocitarie (si alterano le caratteristiche del podocita, e quindi anche la sua composizione —> meno cariche negative), danno sindromi nefrosiche. L'alterazione riguarda il podocita.

⇒ **L'albumina** ha una bassa filtrazione, per la presenza di importanti cariche negative, che interagiscono con quelle dello strato epiteliale. **Le piccole dimensioni, consentono il passaggio delle sostanze, e ne consentono la filtrazione** (gli ioni, i sali (molto piccoli) ed il glucosio (più grandi) passano tranquillamente nell'ultra-filtrato, lo stesso vale per gli amminoacidi, le singole proteine no); **il rene fa passare tutto ciò che è piccolo, trattiene invece ciò che è grande, ed anche ciò che è elettronegativo, in particolare l'albumina,** la quale ha un peso molecolare di 69.000 D, già di per sè non passerebbe (od in piccole quantità), è comunque trattenuta, in più perché ha importanti cariche negative, le quali si respingono; l'albumina arriva, vicino alle membrane di ultrafiltrazione, che è negativa —> viene respinta. Piccole quantità di proteine filtrate, di piccole dimensioni, possono essere riassorbite dal tubulo prossimale. Particolari malattie in cui si perde l'elettronegatività —> anche se i "pori" rimangono simili, fanno sì che l'albumina possa passare attraverso il tubulo. **Una certa quantità di proteine piccole possono passare attraverso il filtrato, circa l'1% od il 5% di molecole un poco più grandi (filtrazione obbligata):** anche quelle piccole quantità di proteine, che "sfuggono" alla filtrazione e vengono perse, ma sono importanti, possono essere comunque ri-assorbite a livello tubulare. Un po' di albumina passa attraverso il tubulo, come anche qualche altro peptide: il tubulo comunque ri-assorbirà, ciò che l'organismo non vuole perdere.

Il meccanismo di selettività delle molecole, che passano attraverso il tubulo, si basa —> sul **concetto di carica** (le cariche negative allontanano le sostanze), **e di dimensione** (molecole più grandi, non passano attarverso il tubulo).

1) Il glomerulo renale.

⇒ **Il glomerulo renale:** per osservare una sezione del glomerulo, **il preparato viene tagliato e colorato con ematossilina-eosina** (in blu sono i nuclei, in rosso è il citoplasma delle cellule del glomerulo). Il glomerulo è circondato dalla **"Capsula di Bowmann"**, all'interno vi è il **ciuffo glomerulare**, poi vi è **l'epitelio parietale e viscerale**, con il passaggio al **tubulo contorto prossimale.** La cellula del tubulo contorto prossimale (cellula alta, di forma cilindrica), è normalmente attiva nell'assorbimento: 100 ml al minuto di filtrazione, 60 minuti * 24 h = 1440 minuti * 100 ml al minuto = 144000 ml, cioè **144 litri di ultrafiltrato al giorno).** Noi si urina circa 1,5 litri al giorno: viene praticamente riassorbito tutto, al 99%, il filtrato. **Ma allora a cosa serve questo ri-assorbimento?** —> Serve per la regolazione e mantenimento dell'omeostasi corporea: filtro e ri-assorbo, in base alle mie necessità, sia il volume, sia le sostanze, che mi consentono di mantenere l'omeostasi corporea, per mantenere i miei metaboliti. Se un soggetto normalmente, pesa 50 kg, e filtra circa 144 litri al giorno, allora si avranno 27 litri di acqua corporea (60% di acqua, per peso corporeo) (avremo ricambiato i nostri liquidi tre/quattro volte al giorno). **Ci pensa il rene a dare origine ad un'urina più o meno concentrata.** Siccome passano più o meno tutte le piccole molecole, allora **nell'ultrafiltrato, ovvero il liquido, è acqua plasmatica, senza le molecole e le grosse proteine, e senza la parte plasmatica (ovvero senza globuli rossi, globuli bianchi e piastrine),** vi sono soltanto ioni praticamente.

—> L'ULTRAFILTRATO AVRÀ UNA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO (la glicemia è circa 80/90 mg per 100 ml (1 dl), infatti si parla di diabete nel momento in cui la glicemia arriva a 126 mg per 100 ml circa) pari a circa 100 mg/100 ml: si filtrerà il glucosio, prima di entrare nel tubulo contorto prossimale, alla medesima concentrazione che ha nel plasma, ovvero 100 mg per 100 ml = equivale a dire —> glicemia di 1 grammo/litro, 1000 mg/litro; se ho un filtrato di 144 litri al giorno, avrò 144 gr di glucosio filtrato in un giorno, e poi lo perderei. —> MA: **il sistema tubulare, non vuole perdere il glucosio: lo riassorbe tutto,** la filtra e la ri-assorbe; infatti nell'esame delle urine-finale, il glucosio è totalmente assente. Il glucosio viene filtrato alla medesima concentrazione che è presente nel sangue, viene filtrato liberamente, ne passa tanta, è una molecola buona che l'organismo tende a trattenere. Non si perde glucosio —> filtrato in grande quantità e ri-assorbito.

—> LA STESSA COSA VALE PER GLI AMMINOACIDI, che sono piccole molecole: vengono filtrati, e vengono ri-assorbiti; piccole quantità di amminoacidi, si possono presentare nelle urine, anche se non impattano enormente, a livello patologico, non impattano nel metabolismo proteico..

—>Le TOSSINE filtrano, ma vengono eliminate o secrete, dal tubulo, per buttarle fuori, quindi non vengono ri-assorbite.

master COPY

2) Il tubulo renale.

Nel glomerulo si ha l'ultrafiltrato, che entra nel sistema tubulare. Il foglietto esterno della "Capsula di Bowmann", si continua formando un tubulo tortuoso —> poi, i tubuli collettori si uniscono tra loro, aumentando progressivamente il loro calibro.

⇒ Il tubulo si distingue in un tubulo contorto prossimale, un tratto discendente e fine dell'Ansa di Henle, tratto sottile ed ascendente ed il tratto spesso ascendente dell'Ansa di Henle, poi inizia il tubulo contorto distale, per arrivare ai tubuli collettori, i quali porteranno l'urina finale nel calice renale, a livello delle "Papille del Morgagni". In circa ogni rene, ci sono circa 250 di questi dotti collettori maggiori, ognuno dei quali convoglia circa in 4000 nefroni, si arriva al numero totale del milione di nefroni, per rene.

⇒ Il tubulo è una struttura unica: ad ogni glomerulo, corrisponde un unico tubulo; questo è importante, perché ci dice che il nefrone (glomerulo e tubulo renali) è l'unità funzionale del rene, che non esistono anastomosi (non c'è una rete di compenso, come nella circolazione, il tubulo non può "collegarsi" ad un glomerulo) tra le arteriole (è una rete arteriolare, ma è una rete funzionale); se ad esempio, ho una malattia interstiziale che mi colpisce il tubulo contorto prossimale, per cui questo si ammala e si "chiude" (intossicazione da piombo, per esempio, che mi danneggia un tubulo prossimale), perderò allora la funzione anche di tutto il sistema tubulare che ne consegue, anche se di per se stesso non sarebbe colpito dalla malattia; avrò perciò, un malfunzionamento fino alla distruzione del glomerulo, perché l'ultrafiltrato non può passare. Quando ho un danno, alla fine ne risente tutto il nefrone: se si ha un danno glomerulare —> si può avere la distruzione del tubulo, per esempio; se invece, ho un iniziale danno tubulare, si può ripercuotere anche sul glomerulo corrispondente. Alla fine perdo la funzione di quella unità, e quindi perdo un po' della funzione renale.

⇒ La circolazione tubulare è importante: si hanno le cellule tubulari, il lume del tubulo, ed all'esterno vi è il capillare peri-tubulare: se ho un ri-assorbimento importante di sostanze, il tubulo serve a trasportale e ri-assorbirle, per poi mandarle nella circolazione che "accoglie ciò che si assorbe", e lo ri-emette nella circolazione in generale —> questa è la funzione della rete capillare peri-tubulare, che segue l'arteriola efferente, ovvero la seconda rete capillare. La prima rete capillare è glomerulare, la seconda è peri-tubulare. La circolazione tubulare ha significato trofico, di nutrimento, di portare amminoacidi, glucosio ed ossigeno, sali e tutto ciò che serve per la cellula, e per raccogliere tutto ciò che viene ri-assorbito, e per poter portare al rene quelle sostanze che devono essere secrete ed eliminate.

⇒ La rete peri-tubulare ha la funzione di nutrire, per portare i nutrienti alle cellule, accogliere ciò che assorbe il tubulo (la cellula tubulare assorbe il filtrato, con un consumo di energia, mediante la presenza di ossigeno), per poi riversare nel capillare peri-tubulare ciò che si è ottenuto —> completamento dell'assorbimento. Il sangue che arriva col capillare peri-tubulare può ache essere importante per poter "far secernere" al tubulo, delle sostanze all'interno del lume tubulare; alcune sostanze, come gli antibiotici ed altre molecole, vengono escrete mediante la secrezione tubulare.

La portata renale è estremamente elevata.

master COPY

1) FUNZIONI DEL RENE: EMUNTORIE (DI ELIMINAZIONE DEI PRODOTTI FINALI DEL METABOLISMO) ED OMEOSTATICHE (MANTENERE COSTANTE LA COMPOSIZIONE DEL NOSTRO CORPO —> SISTEMA OSMOLARE ED ACIDO-BASE, UN'ACIDOSI SPICCATA ED ALCALOSI POSSONO PROCURARCI PROBLEMI VITALI):

⇒ Eliminare i prodotti finali del catabolismo azotato (urea, acido urico, creatina, solfati ect ..): sostanze che devono essere eliminate, prodotti finali del metabolismo.
⇒ Regolare il volume del liquido extracellulare, e perciò del contenuto idrico dell'organismo: se un soggetto è iper-idratato, deve eliminare l'urina.
⇒ Regolare la pressione osmotica del liquido extracellulare, tramite il riassorbimento del sodio e dell'acqua.
⇒ Regolare il PH ematico (7,4 circa), entro limiti ristretti, tramite il riassorbimento e la produzione di $HCO3^-$.
⇒ Regolare la concentrazione ematica d'importanti metaboliti.
⇒ Regolare la concentrazione di importanti ioni, come il potassio (l'iper-potassiemia è estremamente pericolosa, causa aritmie mortali).
⇒ Detossificare l'organismo da composti tossici.

Queste sono funzioni importantissime del rene.

2) FUNZIONI ENDOCRINE DEL RENE, come se fosse una ghiandola.

I reni hanno anche importanti funzioni endocrine, secernendo diversi ormoni ad azione sistemica, quali:

⇒ renina, sintetizzata a livello dell'Apparato Juxaglomerulare, per la regolazione della pressione arteriosa sistemica;
⇒ eritropoietina, principale regolatore dell'emopoiesi; (produzione dei globuli rossi).
⇒ calcitriolo, forma attiva della vitamina D (1,25 diidrossi-colecalciferolo), importantissimo ormone regolatore del metabolismo minerale osseo, e calcio-fosforo (accrescimento).

Esempio dell'insufficienza renale: quando il rene si ammala e diventa "atrofico", in seguito a fibrosi, per una disfunzione per esempio del rene, si riduce la produzione di eritropoietina, in quanto ci sono meno cellule attive, funzionanti, che la producono.

⇒ **Produzione di urina:** la produzione dell'urina finale, avviene attraverso **la 1) filtrazione glomerulare, 2) il riassorbimento tubulare,** con passaggo selettivo di sostanze utili all'organismo (acqua ed elettroliti, glucosio ed amminoacidi), dall'ultrafiltrato del sangue, e la **3) secrezione tubulare:** passaggio delle sostanze dal sengue (capillari peri-tubulari), nel lume tubulare.

—> FILTRAZIONE GLOMERULARE.

⇒ **Filtrazione glomerulare: l'ultrafiltrato del glomerulo è generato dalla forte differenza di pressione, tra il compartimento ematico** (pressione arteriolare 60-70 mmHg), **e l'interno della capsula** (pressione di 5 mmHg). **La membrana filtrante è permeabile all'acqua, ai sali inorganici, ed alle piccole molecole organiche, mentre trattiene cellule quali globuli rossi, piastrine, e grosse molecole proteiche (albumina, globulina, fibrinogeno).** L'acqua e le scorie di basso peso molecolare passano attraverso i piccoli pori del glomerulo, nella capsula di Bowmann, formando il liquido detto **"Ultrafiltrato glomerulare".** Se perciò io ho un danno renale, che mi coinvolge i glomeruli, le grosse molecole possono passare, dal filtrato glomerulare, come se si creassero dei veri e propri buchi —> Proteinuria, proteine nelle urine (segno di malattia renale, ovvero una nefropatia). I pori vengono alterati, diventano più spessi, possono anche aumentare di diametro —> quindi, delle grosse molecole, passano nel filtrato (si può avere nefropatia, glomerulopatia). I globuli rossi possono entrare nel capsula di Bowmann, per esempio, portando a patologie renali. **Ci può essere anche una forma di glomerulopatia, che all'esame istologico è perfettamente normale, ma vi è una perdita massiva di albumina,** dovuta alla perdita di acido sialico (che determina l'elettronegatività delle membrana filtrante, in cui i pedicelli dei podociti sono appiattiti tra loro). Si parla di proteinuria selettiva —> vi passa solo l'albumina.

La presenza di danno renale, con coinvolgimento dei glomeruli, fa sì che la membrana semi-permeabile lasci passare nel filtrato molecole più grandi, come le proteine —> scatenare quindi PROTEINURIA, e quindi problemi, anche al tubulo. Oppure, un danno renale a livello del tubulo, che a sua volta determina danno a livello del glomerulo renale. Nella **glomerulonefrite membranosa**, si formano membrane di tessuto interstiziale, che porta ad un aumento dello spessore delle membrane, ed è una struttura tale che le molecole possano passarvi tranquillamente (non è in funzione dello spessore). Le **citochine** per esempio, possono anche distruggere il glomerulo, esso si apre nella "Capsula di Bowmann" —> possono passare emazie nel tubulo renale —> si può avere ematuria (sangue nelle