

INDICE

NEFROLOGIA

Introduzione: Fisiologia e patologia renale	PAG 3
Esami di laboratorio di interesse nefrologico	PAG 11
Equilibrio idro-elettrolitico	PAG 20
Ipertensione arteriosa	PAG 33
Glomerulopatie primitive	PAG 45
Glomerulopatie secondarie	PAG 65
Insufficienza renale acuta (IRA)	PAG 75
Insufficienza renale cronica (IRC)	PAG 86
Dialisi e trapianto	PAG 102

UROLOGIA

Semeiotica dell'apparato urinario	PAG 114
Oncologia dell'apparato urinario	PAG 125
Patologia prostatica	PAG 139
Terapia tumore prostatico	PAG 151
Calcolosi urinaria	PAG 167
Patologie di interesse andrologico	PAG 173

INTEGRAZIONI UROLOGIA

Semeiotica dell'apparato urinario	PAG 193
Malformazioni urogenitali	PAG 203
Processi espansivi	PAG 210
Ipertrofia prostatica	PAG 211
Tumore prostata	PAG 219
Disfunzione erettile	PAG 224
Emergenze urologiche	PAG 231
Infezioni urinarie	PAG 233

DOMANDE (da cui fare gli argomenti non trattati):

- NEFROLOGIA PAG 237
- UROLOGIA PAG 244

+ integrare il Priapismo dalle slide

03/10/2016
Prof. De Nicola

Introduzione

Fisiologia e patologia renale

La prima cosa che vi dico è un richiamo di alcune cose che dovrete aver fatto in fisiologia, in patologia e in semeiotica. Quindi, quali sono le funzioni del rene? Emuntoria, secretoria, endocrina, regola la composizione del plasma, regola la pressione arteriosa: il rene fa parecchie cose, noi diciamo che senza rene non si campa, però oggi, anche se la funzione renale è zero, i pazienti non muoiono più.

1. Una delle prime cose che diciamo è che il rene rimuove tutte le sostanze "spazzatura" (WO/stes). Il rene fondamentale, insieme col fegato, l'intestino e la cute, ha la capacità di allontanare tutto quello che non serve.

2. L'altra cosa importante che voi dovete sottolineare è che regola il volume e la composizione dell'ECF, fluido extracellulare, quindi la composizione di tutto ciò che è al di fuori del plasma è di pertinenza quasi esclusivamente del rene.

3. Poi ha una funzione di regolazione dell'equilibrio acido-base e questo è estremamente importante, è una questione pratica, perché, quando la funzione del rene viene a diminuire a causa di varie noxae patogene, per cui i soggetti vanno in insufficienza renale o acuta o cronica, una condizione fondamentale che si verifica qual è? E' l'acidosi. Se il rene non funziona e il soggetto va in acidosi metabolica, significa che il rene qualcosa fa per mantenere l'equilibrio acido-base. E quando i soggetti vanno in insufficienza epatica che tipo di alterazioni abbiamo? L'alcalosi metabolica. Quindi, vedete, l'equilibrio acido-base non è una questione nefrologica, è una questione medica, chirurgica.

4. L'altra cosa che qualcuno di voi ha detto è che il rene rientra nei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa, e questa è una cosa che è difficile far capire ai medici. Qual è secondo voi lo specialista che segue di più gli ipertesi? Il cardiologo. Ma i cardiologi di pressione arteriosa non ne capiscono niente, perché se un soggetto c'ha un'insufficienza renale, generalmente com'è la pressione? Alta. È iperteso. Se un soggetto ha un'insufficienza renale, in genere, anzi nella stragrande maggioranza dei casi, è iperteso. Se un soggetto c'ha un'insufficienza cardiaca, la pressione com'è? È bassa. La pressione arteriosa a cosa è dovuta? È il prodotto tra gittata cardiaca e resistenze periferiche. Nell'insufficienza cardiaca la gittata diminuisce, per cui il soggetto è ipoteso. Quindi se avete una défaillance del sistema cardiaco c'è ipotensione, solo alcune patologie ipercinetiche possono causare ipertensione, ma in genere l'insufficienza miocardica si accompagna a ipotensione; se avete una défaillance del sistema nefronico c'è ipertensione. Perché c'è questo concetto che la pressione dev'essere eseguita dai colleghi cardiologi? Perché sono gli effetti del processo ipertensivo che colpiscono

prevalentemente il sistema cardiovascolare. Quando uno c'ha la pressione alta gli può venire un infarto, un ictus o fenomeni trombotici. Di pressione arteriosa alta si muore perché ha effetti sul sistema cardiovascolare.

Parentesi sull'ipertensione: [Per quanto riguarda la patogenesi del processo ipertensivo, voi sapete che nel 95% dei casi si esce con la diagnosi di ipertensione arteriosa essenziale. Che significa? Significa che noi non conosciamo i motivi per cui si è instaurato il processo ipertensivo. Solo nel 4-5% dei casi noi possiamo fare una diagnosi di ipertensione arteriosa patogenetica, cioè riusciamo a identificare le cause. E una delle cause che interessa il rene qual è? La stenosi dell'arteria renale. Ci fu un certo numero di anni fa un signore che vinse il premio Nobel, cosa fece? Prese un cane, gli mise una clip intorno all'arteria renale e vide che, nel corso delle settimane successive, si sviluppava un processo ipertensivo, segno che, quando c'hai un'alterazione del flusso ematico a livello del rene, si sviluppa un'ipertensione. Successivamente si è capito che questo processo era dovuto all'increzione del sistema renina-angiotensina-aldosterone che fundamentalmente ha due effetti. Uno: effetto vasocostrittivo (angiotensina); e due: ritenzione di sodio (angiotensina e aldosterone fanno assorbire più sodio), quindi, se tu c'hai da una parte vasocostrizione del letto vascolare, quindi aumentano le resistenze periferiche, e dall'altra un'espansione del volume plasmatico circolante è chiaro che come effetto consequenziale tu hai un aumento della pressione arteriosa. Ciò fa sì che il rene abbia un ruolo non certamente secondario nel processo di regolazione della pressione arteriosa. Si calcola che il 10-20% dei soggetti siano ipertesi e questo è uno dei fattori di rischio per mortalità cardiovascolare, per cui l'ipertensione è una malattia sociale molto, molto importante. Quali sono i metodi che noi utilizziamo per evitare che un soggetto diventi iperteso, quali sono i consigli che noi diamo? Non mangiare salato. Quando dici non mangiare sale, a cosa ti riferisci? Sodio. Tu? Cloruro di sodio. Secondo voi tra questi due colleghi chi ha ragione? Fate un ragionamento di questo genere. Tu, per esempio, sei normotesa, no? Prendi per una settimana quantità abbondanti di NaCl. Invece la tua compagna si prende la stessa quantità, equimolare, di Na, ma sotto forma di bicarbonato di sodio. E dopo una settimana vedete se tu sei ipertesa e se lei è ipertesa. Io scommetto una bella cena che a chi prende il sodio bicarbonato il Na non gli fa assolutamente niente, al massimo c'ha un po' di flatulenza, perché il sodio bicarbonato determina qualche problema gastrico, ma chi si prende NaCl, cioè sale, il sale da cucina, quello ha l'ipertensione. Anche questo venne fuori da una serie di ricerche che furono fatte negli ambulatori nefrologici. Il processo ipertensivo è legato all'accumulo di NaCl, non di Na, perché per poter espandere il volume - questa è una cosa su cui noi ci torneremo quando parleremo dell'ipertensione arteriosa - oltre al catione (Na^+), ci vuole l'anione (Cl^-). Sono stati fatti studi su una proteina particolare, la *pendrina*, che è in grado di riassorbire il cloro, non il sodio, ed è legata all'instaurarsi del processo ipertensivo. Noi esaminiamo il problema al letto del paziente e poi cerchiamo di "dissecarlo" dal punto di vista biologico, molecolare, vi porterò anche esempi di animali che hanno in qualche modo un'alterazione genica, quindi animali transgenici, che riproducono l'effetto, in modo che voi abbiate una visione piuttosto moderna, perché dire che prendendo NaCl si ha ipertensione, questo lo sapevano anche i nostri nonni. Però noi oggi sappiamo perché dando NaCl si causa ipertensione e quali proteine sono

coinvolte nel trasporto del sodio. Quindi abbiamo detto qualcosa sulla pressione arteriosa.]

5. Poi la rimozione di sostanze esterne. Questo è importante. Per sostanze esterne che intendiamo? Vabbè, gli alimenti, i wastes, ma anche cosa? Qualcosa di cui facciamo uso: i farmaci. I farmaci purtroppo sono croce e delizia del rene perché da una parte tendono ad accumularsi a livello del rene, quindi hanno un effetto terapeutico importantissimo, dall'altra parte determinano nefrotossicità. E non parliamo solo degli antibiotici, parliamo anche dei farmaci immunologici, cioè di tutti i farmaci. Ma anche di mezzi radiodiagnostici - e oggi se ne usano in modo abbondante -, cioè quando noi sottoponiamo i nostri pazienti a un check-up radiologico usiamo un mezzo di contrasto. I mezzi di contrasto sono in genere iperosmolari e danno luogo a patologie che fino a qualche tempo fa non conoscevamo, perché noi pensavamo che l'insufficienza renale potesse dividersi in insufficienza renale acuta e insufficienza renale cronica, dettata dal fatto che avevamo l'aumento di una sostanza, che chiamiamo creatinina. Invece oggi abbiamo imparato che prima della stessa insufficienza renale acuta vi può essere un danno del rene che non è documentato dal rialzo della creatininemia, che è un indice piuttosto tardivo di una disfunzione renale. Per cui abbiamo oggi il concetto di danno renale acuto e qui entrano in gioco i cosiddetti *biomarcatori*: sostanze che sono in grado di poter leggere e di poter determinare la funzione del rene molto prima, ore o giorni prima che si abbia un aumento della creatinina. E qui rientra il discorso della spettrometria di massa, che ci ha complicato un po' la vita perché ha messo in evidenza che ci sono delle patologie che possono determinare danno renale acuto non documentato attraverso aumento della creatinina, uno non se ne accorge, lascia le cose come vanno e si ritrova con un'insufficienza renale ormai non più reversibile dopo qualche settimana o qualche mese. E uno di questi motivi è proprio l'uso di antibiotici o di sostanze che servono per la radiodiagnostica. Molto spesso abbiamo soggetti che vanno in IRC, non sappiamo per quale motivo, poi vai a vedere e trovi che questi soggetti hanno fatto uso di antibiotici per un lungo periodo, erano piuttosto defedati, hanno fatto diverse indagini radiologiche e forse avevano una piccola proteinuria e non se n'erano accorti, insomma c'è molto da fare in senso preventivo.

6. Poi un'altra cosa: RBC significa red blood count. Il rene ha la funzione di stimolare l'eritropoiesi. L'eritropoiesi sapete che oggi è di moda, soprattutto per chi fa attività sportiva, il concetto di essere dopati, no? Il modo migliore non è usare amfetamine o quelle bombe che usavano Bartali e Coppi, ma sostanze che non fanno altro che aumentare la capacità di produzione di emoglobina e di globuli rossi, come l'eritropoietina. Da ciò deriva che il rene ha anche una funzione endocrina.

7. Così come un'altra cosa importante è il problema dell'osteoporosi, sapete che è un problema che interessa moltissimo le donne, che dà luogo a conseguenze piuttosto importanti durante la terza giovinezza. E l'osteoporosi viene aggravata quando non c'è abbastanza produzione di vitamina D. Il rene è una di quelle sedi in cui la vitamina D viene attivata, agisce sul metabolismo del calcio e del fosforo e quindi sulla malattia osteoporotica.

Credo che queste siano tutte le funzioni del rene, non possiamo parlare di tutto.

La struttura del nefrone ve la risparmio, tanto per dire abbiamo glomerulo e tubulo, il tubulo avete studiato si compone di 4 parti: prossimale, ansa di Henle, distale e collettore; la cosa è vetusta e datata, il tubulo prossimale si divide addirittura in tre sub-segmenti, il distale in quattro sub-segmenti, il tubulo collettore in quattro. I sub-segmenti hanno caratteristiche diverse perché hanno composizione cellulare diversa, ma di questo parleremo a tempo debito quando faremo le malattie tubulari.

Un'altra cosa importante che spesso viene dimenticata e che ha una sua valenza clinica è che il rene è innervato. Un rene ha un'innervazione simpatica, e l'alterazione del sistema nervoso simpatico conduce a un'alterazione della funzione renale.

Parentesi sul trapianto: [Voi sapete che cos'è il trapianto? Il trapianto è questa tecnica, questa metodica - la trapiantologia è una disciplina - che è iniziata nel '56, quando per la prima volta fu effettuato un trapianto d'organo tra due soggetti, uno affetto da insufficienza renale e l'altro sano, che erano gemelli omozigoti. L'intervento fu fatto a Boston, si prese il rene di questo donatore e lo si trapiantò al fratello affetto da IRC. Andò benissimo e questo diede inizio a una nuova era. Oggi riusciamo a fare trapianti tra soggetti che non hanno lo stesso gruppo sanguigno, e voi sapete che per fare trapianto c'è tutta una legislazione, c'è bisogno che si determini la cosiddetta morte cerebrale: il donatore deve avere una normofunzione cardiaca, una normofunzione renale, cioè dev'essere una persona mantenuta in vita da un respiratore artificiale, cioè non è un soggetto morto, ma decerebrato, ha tutte le funzioni vitali ottimali tranne quella cerebrale. Ma oggi c'è anche la possibilità di prelevare organi da donatore "a cuore non battente". Infatti, per aumentare il numero di possibilità, si comincia a trapiantare organi, tra cui il rene, da soggetti classicamente deceduti, in cui il cuore non batte più. Si è visto che in questi trapianti c'è qualche problema iniziale, però dopo qualche anno la curva di sopravvivenza è uguale a quella dei soggetti trapiantati da donatore a cuore battente. I confini della medicina cominciano veramente ad allargarsi molto. Se l'organo viene mantenuto in condizioni adeguate, purché non passino 24 ore, si riesce in qualche modo a rigenerare la funzione renale, ci vuole un po' di tempo, ci sono dei problemi iniziali, il soggetto inizialmente va in insufficienza acuta da necrosi tubulare però poi si aggiusta]

Perché abbiamo parlato del trapianto? Perché il soggetto ricevente in genere ha IRC, sta in dialisi, quindi non urina, l'output urinario è molto basso o ridotto quasi a zero. Se il trapianto riesce, nei minuti e nei giorni seguenti la sintomatologia caratteristica è la poliuria. Urina non qualche centinaio di cc, ma diversi litri, da 4 a 7 litri nelle 24 ore. Perché questo? Si è sempre pensato che la poliuria del paziente trapiantato fosse dovuta al fatto che avesse alti livelli di azotemia, l'urea è una sostanza osmoticamente attiva, viene filtrata da questo rene nuovo, si accumula a livello del lume tubulare e funge da diuretico osmotico. Man mano che l'urea si normalizza, la poliuria tende a scemare, ma non ad annullarsi completamente. Un'altra ragione per cui abbiamo la poliuria è che, quando noi trapiantiamo il rene, trapiantiamo ovviamente tutto il parenchima

renale, le arterie e le vene, ma il rene trapiantato è un rene denervato. Studi su animali in cui è possibile stimolare l'innervazione simpatica del rene portano come conseguenza al fatto che si tende a riassorbire sodio e quindi più acqua. La cosa interessante che io non avevo imparato sui libri di scuola e che ci dicevano sempre è che il sistema nervoso non tende a rigenerarsi. Invece se voi prendete questi soggetti con trapianto renale e gli fate biopsie seriate, soprattutto a livello della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle vedete che si sono riformate delle terminazioni nervose simpatiche. Quindi il sistema nervoso si rigenera e, riformandosi l'innervazione simpatica, questa poliuria tende a mano a mano a esaurirsi, per cui dopo 2-3 mesi questi soggetti hanno un volume urinario più o meno normale, intorno ai 2-3 litri al giorno. Questo concetto dell'innervazione simpatica ha una valenza nella terapia attuale dell'ipertensione arteriosa. Voi sapete che ci sono alcune forme di ipertensione arteriosa maligna, cioè che non riescono a essere domate con l'utilizzo di almeno 3 farmaci. Una delle cause di ipertensione maligna è che il rene riassorbe un'eccessiva quantità di sodio cloruro, ci sono farmaci potentissimi che tentano di inibire il trasporto del sodio cloruro, però nessuno di questi farmaci ha la capacità di agire sul sistema nervoso simpatico afferente che innerva il rene. Uno dei modi attualmente utilizzati per abbassare la pressione arteriosa è la denervazione chimica di una delle due arterie renali. Si mettono delle sonde a livello di un'arteria renale, poi si mandano delle onde che tendono a denervarla, portando a un abbassamento della pressione arteriosa. Questo non è più un esperimento ma una pratica clinica di natura terapeutica che ci dice che denervando uno dei reni, soprattutto quello più piccolo - perché in genere quando si ha ipertensione nefrovascolare si ha diminuzione del volume del rene - impedisce allo stimolo simpatico di giungervi e questa è la terapia dell'ipertensione maligna.

Adesso, come andiamo a misurare la funzione renale? Voi sapete che i cardiologi misurano la gittata cardiaca, i diabetologi misurano i livelli di insulina, noi nefrologi siamo abituati a misurare la velocità di filtrazione glomerulare. E questo lo facciamo attraverso il concetto di clearance. Dobbiamo ricordarci come si viene a formare l'urina. Molto semplice, nozioni basilari, l'avete fatto in Fisiologia: noi abbiamo un processo di filtrazione glomerulare, riassorbimento, una parte di secrezione e finisce con l'escrezione. Si forma un ultrafiltrato di plasma praticamente privo di proteine, perché il plasma, per passare dalla parte endovascolare a quella endotubulare, deve attraversare tre barriere: endotelio, membrana basale e capsula di Bowman, con queste cellule particolari che si chiamano podociti. Ora, il fatto che l'ultrafiltrato plasmatico sia praticamente privo di proteine - anche se non è proprio vero, perché qualche proteina c'è - è legato al fatto che esiste una barriera meccanica legata alla presenza di queste tre strutture che impediscono alle proteine grosse di passare il filtro glomerulare. Se voi fate un grafico e mettete sull'asse delle X il raggio molecolare delle proteine e su quello delle Y il rapporto tra la concentrazione delle proteine nella capsula di Bowman e la concentrazione nel plasma, questo rapporto sarà uguale a 1 quando la sostanza risulta essere liberamente diffusibile, perché se la concentrazione nel lume tubulare è identica a quella plasmatica vuol dire che la sostanza passa liberamente; man mano che il rapporto scende da 1 verso 0 vuol dire che ce n'è sempre di meno sia a livello tubulare che plasmatico. Prendiamo l'albumina, che è piuttosto grossa, il rapporto è 0, cioè non passa. Man mano che il raggio della