

Macroscopic hematuria with edema

A 27-year-old man presents to the outpatient clinic complaining of *** 2 days of facial and hand swelling**. He first noticed swelling around his eyes 2 days ago, along with difficulty putting on his wedding ring because of swollen fingers. Additionally, he noticed that his ***urine appears reddish-brown** and that he has had **less urine output** over the last several days. He has no significant medical history. His only medication is ***ibuprofen that he took 2 weeks ago for fever and a sore throat**, which have since resolved. On examination, he is afebrile, with heart rate 85 bpm and ***blood pressure 164/98 mm Hg**. He has periorbital edema; his funduscopic examination is normal without arteriovenous nicking or papilledema. His chest is clear to auscultation, his heart rhythm is regular with a non-displaced point of maximal impulse (PMI), and he has no abdominal masses or bruits. He does have edema of his feet, hands, and face. A ***dipstick urinalysis** in the clinic shows specific gravity of 1.025 with **3+ blood** and **2+ protein**, but it is otherwise negative.

- What is the most likely diagnosis? Acute glomerulonephritis (GN)
- What is your next diagnostic step? Examine a fresh spun urine specimen to look for red blood cell (RBC) casts or dysmorphic red blood cells.

CFIM n°19

GLOMERULONEFRITI Le glomerulonefriti non sono patologie frequenti, ma non vanno tralasciate nella diagnosi differenziale.

La GN più frequente è quella da **IgA (malattia di Berger)**, che va posta in diagnosi differenziale con la **GN post-streptococcica**, eziologia sempre più rara in queste zone.

→ Per fare dd tra queste due forme non ci si basa tanto sull'anamnesi, ma la si fa con la biopsia, o in prima battuta con il titolo anti-streptolisinico.

CASO CLINICO

Un giovane di 27 anni improvvisamente presenta un edema peri-orbitale, alle mani e ai piedi, Torace senza rumori patologici, polso ritmico, non masse o soffi addominali. Fondo oculare nella norma. Le urine sono di colore simile alla Coca-Cola (colore rosso bruno tipico dell'ematuria macroscopica) e riferita contrazione della diuresi. Due settimane prima il paziente aveva avuto un episodio febbrile con faringite. La pressione è 164/98 mmHg, mentre in precedenza era normoteso.

→ Per confermare l'ematuria si fa lo **stick urine**: c'è sangue e ci sono anche proteine nelle urine.

Questo appena descritto è l'**esordio** tipico di una glomerulonefrite, soprattutto nei giovani:

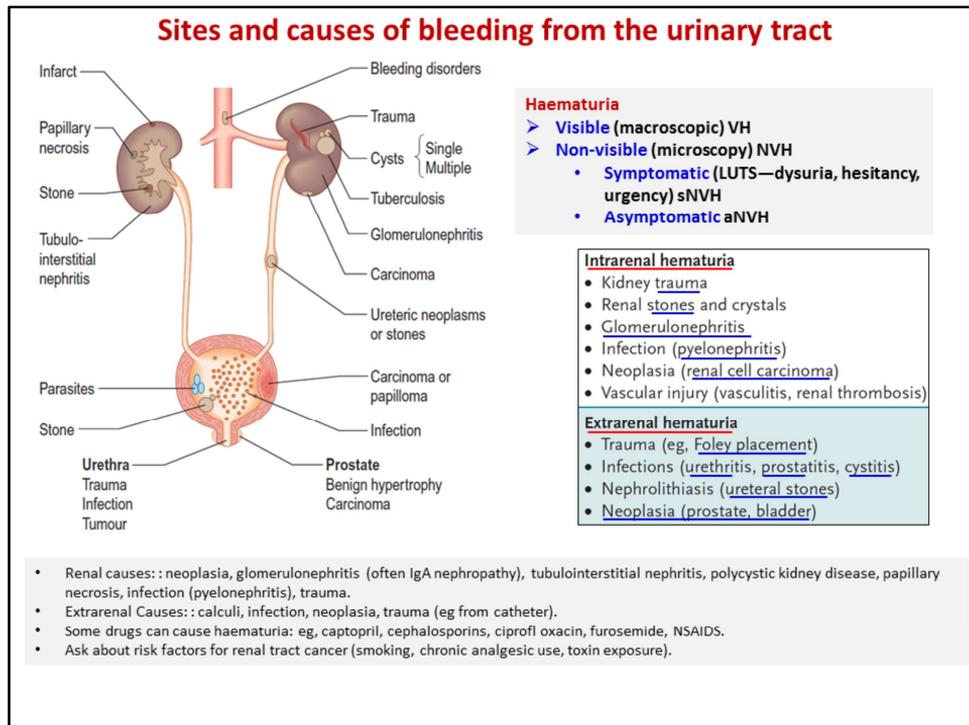
edema

ematuria macroscopica

ipertensione arteriosa

IRA

stick urine positivo per emazie e proteine.



FOCUS: DD EMATURIA MACROSCOPICA

La causa dell'ematuria può essere individuata analizzando i sintomi che la accompagnano:

Se associata ad altri **segni sistemici** (come il nostro pz)

→ Associata a una **GN** (che comunque è una causa rara).

Ematuria isolata o asintomatica, più frequente, non è accompagnata da nessun altro segno

→ fortemente suggestiva di **neoplasia vescicale o renale**

Può essere associata a chiari segni di **disuria, pollachiuria o dolore** in fossa iliaca destra/sinistra, all'inguine o al fianco.

→ Questi segni sono indicativi di **infezione** oppure può essere rilevata nel contesto del quadro di **colica renale** con un dolore che può essere localizzato in vari distretti a seconda della sede del calcolo: ad esempio dolore inguino-scrotale se il calcolo è incuneato nelle porzioni terminali delle vie escrettrici.

Attenzione anche a farmaci (rifampicina) o alimenti (rape rosse) che possono dare una colorazione rossa alle urine.

**Acute renal failure + Hypertension + Edema +
Hematuria ± Proteinuria**



Acute glomerulonephritis



no significant medical history

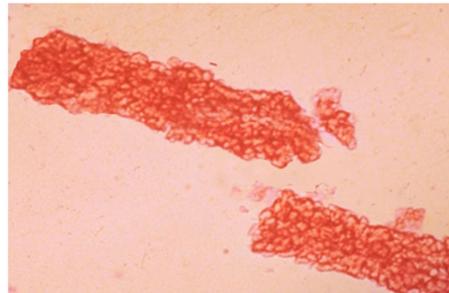
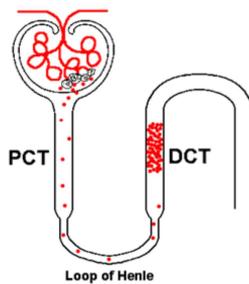
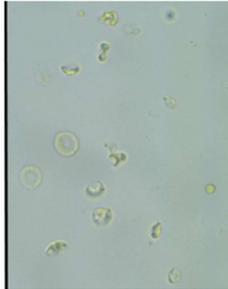


postinfectious (streptococcal)
or immunoglobulin (Ig)A nephropathy.

Next diagnostic step:

Examine a fresh spun urine specimen to look for red blood cell casts or dysmorphic red blood cells → glomerular bleeding

Urinary casts are formed only in the distal convoluted tubule (DCT) or the collecting duct (distal nephron). Glomerular inflammation with leakage of RBC's to produce red blood cell cast .



Note the irregular outlines of many of these RBC's, compared to two relatively normal RBC's at the center left of the right panel. These abnormal RBC's are **dysmorphic RBC's**.

The presence of this **red blood cell cast** in on urine microscopic analysis suggests a glomerular injury

La presenza di **eritrociti dismorfici** (immagine sx) o di **cilindri eritrocitari** (immagine dx) sono segni di **ematuria glomerulare**.

Glomerulonephritis (GN)

The glomerulonephritides are a common cause of ESRF in adults. Many people find the glomerulonephritides complex, confusing and the list of diseases difficult to remember. However, with renal disease, remember the names for the glomerulonephritides are often descriptive, relating to the histology or cause. It is simpler to think in terms of the presentation, and then your list of possible causes reduces to a more manageable one. Glomerulonephritis simply means inflammation of the glomeruli and nephrons; when you remember this you can appreciate what the consequences of this inflammation are:

- Damage to the glomerulus restricts blood flow, leading to compensatory ↑BP
- Damage to the filtration mechanism allows protein and blood to enter the urine
- Loss of the usual filtration capacity leads to acute kidney injury

Depending on the degree of inflammation and damage, and what it is caused by, patients therefore present with a spectrum of disease:

- 1 Blood pressure: normal to malignant hypertension
- 2 Urine dipstick: proteinuria mild→nephrotic; haematuria mild→macroscopic
- 3 Renal function: normal to severe impairment

DEFINIZIONE

Glomerulonefrite vuol dire “**infiammazione del glomerulo**”, la quale porta a: contrazione della diuresi, per flogosi ed infiltrazione cellulare delle varie strutture glomerulari → riduzione del filtrato → **IRA**.

Il danno alle strutture filtranti causa la presenza di **PROTEINE E SANGUE NELLE URINE** (all’inizio può esserci solo proteinuria, dal momento che l’albumina è più piccola delle emazie, mentre quando è grave c’è anche ematuria).

I meccanismi di compenso cercano di mantenere la velocità di filtrazione glomerulare causando però un **AUMENTO DELLA PRESSIONE SISTEMICA**.

Nel caso in cui vi sia principalmente un danno ai podociti, il segno prevalente sarà la **PROTEINURIA**, che potrà raggiungere anche un range nefrosico.

In base al grado di infiammazione, all’entità del danno e all’eziologia, i pazienti possono presentare un ampio spettro di quadri clinici:

Pressione arteriosa: da normale a ipertensione maligna

Stick urine:

Proteinuria da lieve a nefrosica

Ematuria da lieve a macroscopica
Funzione renale: da normale fino all'insufficienza renale.

CLASSIFICAZIONI

Per le GN ci possono essere tre livelli di descrizione:

Un livello **clinico**

Un livello **strutturale:** in base alle componenti del glomerulo danneggiate

Un livello **funzionale:** in base ai meccanismi che portano a danno glomerulare

GN DAL PUNTO DI VISTA CLINICO

DEFINIZIONI

Dal punto di vista clinico bisogna distinguere abbiamo due grandi spettri di manifestazioni con cui le malattie si possono presentare:

SPETTRO NEFRITICO:

Sindrome nefritica: classicamente caratterizzata da:
ematuria e proteinuria (ma non in range nefrosico)
ipertensione
riduzione del filtrato glomerulare
(edemi)

Ematuria +/- proteinuria asintomatica: ematuria macro o microscopica con o senza proteinuria in cui non c'è IR.

GN rapidamente progressiva: caratterizzata maggiormente da IRA che porta ad una compromissione irreversibile della funzionalità glomerulare, e in breve il paziente va in dialisi.

Proteinuria 1-3g/d

Ematuria e cilindri eritrocitari

Sintomi sistemici

Post-streptococcal GN (a diffuse proliferative GN) occurs 1-12 weeks after a sore throat or skin infection. A streptococcal antigen is deposited on the glomerulus, causing a host reaction and immune complex formation. *Presentation:* Usually nephritic syndrome. *Renal biopsy:* Not usually done unless atypical presentation. Inflammatory reaction affecting mesangial and endothelial cells, IF: IgG and C3 deposits. *Serology:* ↑ASOT; ↑C3. *Treatment:* Supportive: >95% recover renal function.

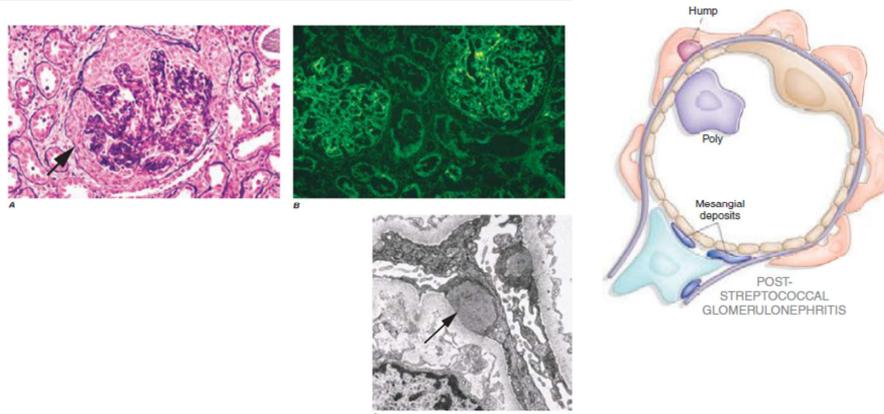


FIGURE 62e-6 Postinfectious (poststreptococcal) glomerulonephritis. The glomerular tuft shows proliferative changes with numerous polymorphonuclear leukocytes (PMNs), with a crescentic reaction (*arrow*) in severe cases (**A**). These deposits localize in the mesangium and along the capillary wall in a subepithelial pattern and stain dominantly for C3 and to a lesser extent for IgG (**B**). Subepithelial hump-shaped deposits are seen by electron microscopy (*arrow*) (**C**). (ABF/Vanderbilt Collection.)

Glomerulonefrite post-streptococcica (GN proliferativa diffusa)

Insorge dopo 1-12 settimane da una faringite o una infezione cutanea. L'antigene si deposita sul glomerulo dove localizza la reazione antigene anticorpo con attivazione del complemento.

Presentazione: sindrome nefrosica.

Biopsia renale: non si esegue a meno di una presentazione atipica, ma dimostra una reazione infiammatoria che coinvolge mesangio e cellule endoteliali.

In IF si evidenziano depositi di IgG e C3.

Sierologia: aumento di TAS e C3 del complemento.

Trattamento: attendista e di supporto, perché più del 95% recupera la funzione renale.

IgA nephropathy: Commonest GN in the developed world. Most present with macro- or microscopic haematuria; occasionally nephritic syndrome. *Typical patient:* Young man with episodic macroscopic haematuria, recovery is often rapid between attacks. There is tIgA, possibly due to infection, which forms immune complexes and deposits in mesangial cells. *Renal biopsy:* Mesangial proliferation, immunofluorescence (IF) shows deposits of IgA and C3. *Rx:* BP control with ACE-i. With nephritic presentation immunosuppression may slow decline of renal function. *Prognosis:* Worse if tBP, male, proteinuria or renal failure at presentation. 20% of adults develop ESRF over ~20yrs.

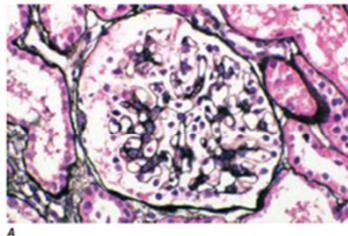
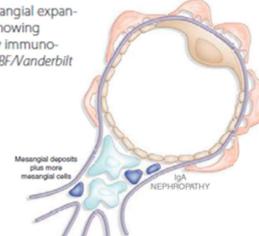
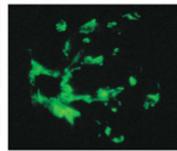


FIGURE 62-8 IgA nephropathy. There is variable mesangial expansion due to mesangial deposits, with some cases also showing endocapillary proliferation or segmental sclerosis (A). By immunofluorescence, mesangial IgA deposits are evident (B). (ABF/Vanderbilt Collection.)



Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic variant of IgA nephropathy, causing a small vessel vasculitis. *Features:* Purpuric rash on extensor surfaces (typically on the legs), flitting polyarthritides, abdominal pain (GI bleeding) and nephritis. *Diagnosis:* Usually clinical. Confirmed with positive IF for IgA and C3 in skin or renal biopsy (identical to IgA nephropathy). *Treatment:* Same as IgA nephropathy. *Prognosis:* 15% nephritic patients → ESRF; if both nephritic and nephrotic syndrome, 50% → ESRF.

Nefropatia da IgA: la più comune GN al mondo. La presentazione prevalente è con macro o microematuria, occasionalmente con sindrome nefrosica.

Il tipico paziente è un giovane maschio con episodi ricorrenti di ematuria macroscopica a rapida remissione dopo l'attacco. C'è un aumento delle IgA verosimilmente postinfettiva con depositi di complessi immuni sulle cellule mesangiali.

Biopsia renale: proliferazione mesangiale

Immunofluorescenza: deposito di IgA e C3

Terapia: controllo della pressione arteriosa con ACE inibitori. Si possono considerare immunosoppressori nella presentazione con sindrome nefrosica per rallentare la progressione verso la insufficienza renale..

Prognosi: peggiorano la prognosi l'ipertensione, il genere maschile, la proteinuria o l'insufficienza renale all'esordio. Il 20% sviluppa IRC entro vent'anni dall'esordio.

Porpora di Schoenlein Henoch: è una variante sistemica della nefropatia da IgA, che causa una vasculite dei piccoli vasi.

Clinica: rash purpurico delle superfici estensorie (gambe in particolare). Poliartrite migrante, dolore addominale (sanguinamento intestinale) e nefrite.

Diagnosi: di solito clinica. Una conferma obiettiva si ottiene con immunofluorescenza cutanea o renale positiva per IgA e C3.

Terapia identica a quella della nefropatia da IgA.

Prognosi: sviluppano IRC il 15% dei pazienti con sindrome nefritica ed il 50% di quelli con

sindr. nefritica e nefrosica.

Presentation: Many patients present with specific syndromes:

Syndrome	BP	Urine	GFR
Nephrotic	Normal-mild ↑	Proteinuria >3.5g/day	Normal-mild ↓
Nephritic	Moderate-severe ↑	Haematuria (mild-macro)	Moderate-severe ↓

Causes: generally considered primary (no underlying drive to disease) or secondary (to infection, autoimmunity or malignancy) and tend to present with similar syndromes.

Syndrome	Common primary causes	Common secondary causes
<u>Nephrotic</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Membranous ■ Minimal change ■ FSGS ■ Mesangiocapillary GN 	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes SLE (class V nephritis) Amyloid Hepatitis B/C
<u>Nephritic</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ IgA nephropathy ■ Mesangiocapillary GN 	<ul style="list-style-type: none"> Post streptococcal Vasculitis SLE (other classes of nephritis) Anti-GBM disease (Figs 1 & 2) Cryoglobulinaemia

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis

EZIOLOGIA

Le cause di GN possono essere primitive o secondarie ad esempio da lupus (spesso sindrome nefritica), da vasculiti, da infezioni come l'epatite B/C (in cui la GN è una complicanza tipica e avviene a causa della formazione di crioglobuline, dimostrabili nel sangue del paziente).

SINDROME NEFROSICA:

Cause primitive:

- GN membranosa
- GN a lesioni minime (minimal change disease)
- Glomerulosclerosi focale segmentale
- GN mesangiocapillare

Cause secondarie:

Nefropatia diabetica

Lupus eritematoso sistemico (V stadio della nefrite lupica). La GN da lupus presenta 6 stadi che non rappresentano per forza uno l'evoluzione dell'altro, i primi 4 provocano manifestazioni di tipo nefritico, mentre il quinto è caratterizzato da manifestazioni

nefrosiche; il sesto è uno stadio terminale con rene totalmente compromesso.

Amiloidosi

Epatite B/C. Di solito provocano una GN membranosa, HCV può causare MCGN.

Paraneoplastiche. Usualmente hanno un pattern membranoso.

Farmaci: FANS, penicillamina, anti-TNF, oro (di solito danno un pattern membranoso).

SINDROME NEFRITICA:

Cause primitive:

Nefropatia da IgA

GN mesangiocapillare

Cause secondarie:

GN post streptococcica

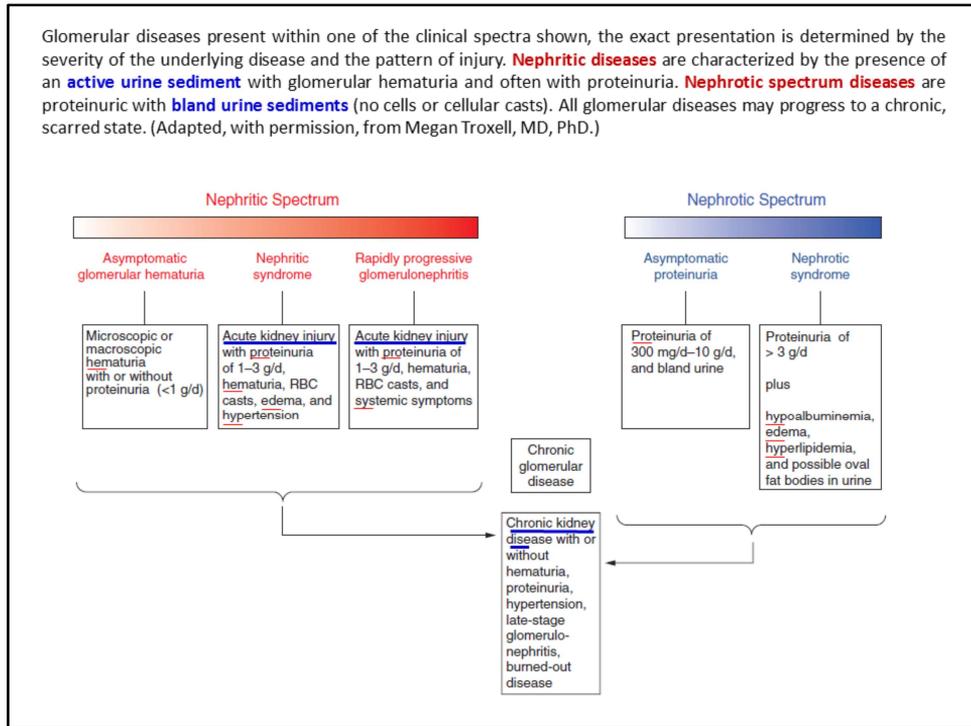
Vasculiti

Lupus (le altre classi di nefrite)

Malattia anti-GBM [*sindrome di Goodpasture se c'è coinvolgimento polmonare*]

Crioglobulinemia

Glomerular diseases present within one of the clinical spectra shown, the exact presentation is determined by the severity of the underlying disease and the pattern of injury. **Nephritic diseases** are characterized by the presence of an **active urine sediment** with glomerular hematuria and often with proteinuria. **Nephrotic spectrum diseases** are proteinuric with **bland urine sediments** (no cells or cellular casts). All glomerular diseases may progress to a chronic, scarred state. (Adapted, with permission, from Megan Troxell, MD, PhD.)



Malattie glomerulari presenti all'interno di uno degli spettri clinici. L'esatta presentazione è determinata dalla gravità della malattia di base e dal tipo di lesione. Le malattie nefritiche sono caratterizzate dalla presenza di un sedimento urinario attivo con ematuria glomerulare e spesso con proteinuria. Le malattie dello spettro nefrosico sono proteinuriche con sedimenti urinari non significativi (senza cellule o cilindri). Tutte le malattie glomerulari possono progredire in uno stato cronico e cicatriziale. (Adattato, con il permesso, da Megan Troxell, MD, PhD.)

GN DAL PUNTO DI VISTA CLINICO DEFINIZIONI

Dal punto di vista clinico bisogna distinguere abbiamo due grandi spettri di manifestazioni con cui le malattie si possono presentare:

SPETTRO NEFRITICO:

Sindrome nefritica: classicamente caratterizzata da:
 ematuria e proteinuria (ma non in range nefrosico)
 ipertensione
 riduzione del filtrato glomerulare
 (edemi)

Ematuria +/- proteinuria asintomatica: ematuria macro o microscopica con o senza proteinuria in cui non c'è IR.

GN rapidamente progressiva: caratterizzata maggiormente da IRA che porta ad una compromissione irreversibile della funzionalità glomerulare, e in breve il paziente va in dialisi.

Proteinuria 1-3g/d

Ematuria e cilindri eritrocitari

Sintomi sistemici]

Le più frequenti comunque sono le prime due.

SPETTRO NEFROSICO: in questo caso c'è una perdita parziale della capacità di filtro del glomerulo, la principale causa di proteinuria è il **danno specifico ai podociti** per cui le emazie non vengono perse, ma le proteine sì.

Proteinuria asintomatica:

0,3 g < proteinuria/die ≤ 3g, misurabile con lo stick urine.
Non c'è lo sviluppo del quadro clinico della sindrome nefrosica, perché non c'è una ipoalbuminemia sufficiente.

Sindrome nefrosica: forma più grave che si presenta con:

Proteinuria > 3g/d

Ipoalbuminemia

Edemi

Iperlipidemia: aumenta la sintesi epatica di

lipoproteine in risposta alla bassa pressione oncotica.

→ In entrambi gli spettri ci può essere regressione o la progressione verso una GN in fase terminale quindi IRC *[accompagnata o meno dagli altri segni]*.

A seconda dalla **gravità** e dal **pattern di danno** le malattie possono causare uno o l'altro spettro di manifestazioni: di solito la GN post-streptococcica e la sindrome di Berger si esprimono come sindromi nefritiche, mentre la glomerulopatia diabetica o quella da amiloidosi si esprimono generalmente come sindromi nefrosiche.

Le **malattie nefritiche** sono caratterizzate da un **sedimento urinario attivo** con ematuria glomerulare e spesso proteinuria

Le **malattie nefrosiche** sono principalmente **proteinuriche** con lievi sedimenti urinari (no cellule o cilindri)

Classification of glomerular disease according to clinical features

Mild glomerulonephritis

Active urine sediment without renal insufficiency or nephrotic syndrome

*Less than 15 years of age - Mild postinfectious glomerulonephritis, IgA nephropathy, thin basement membrane disease, hereditary nephritis, Henoch-Schönlein purpura, mesangial proliferative glomerulonephritis

*15 to 40 years of age - IgA nephropathy, thin basement membrane disease, lupus, hereditary nephritis, mesangial proliferative glomerulonephritis

*Greater than 40 years of age - IgA nephropathy

Moderate to severe glomerulonephritis

Active urine sediment with renal insufficiency and variable proteinuria, which can include nephrotic syndrome

*Less than 15 years of age - Postinfectious glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis

*15 to 40 years of age - Postinfectious glomerulonephritis, lupus, rapidly progressive glomerulonephritis, fibrillary glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis

*Greater than 40 years of age - Rapidly progressive glomerulonephritis, vasculitis (including mixed cryoglobulinemia), fibrillary glomerulonephritis, postinfectious glomerulonephritis

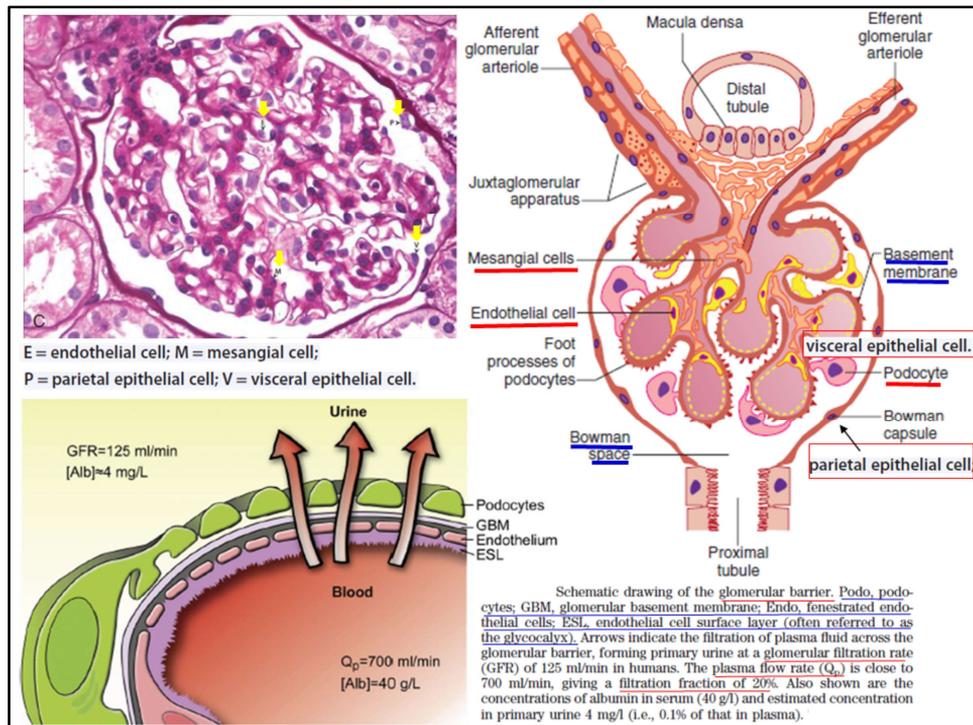
Nephrotic syndrome

Heavy proteinuria, bland sediment although some hematuria allowed

*Less than 15 years of age - Minimal change disease, focal glomerulosclerosis, mesangial proliferative glomerulonephritis

*15 to 40 years of age - Focal glomerulosclerosis, minimal change disease, membranous nephropathy (including lupus), diabetic nephropathy, preeclampsia, postinfectious glomerulonephritis (later stage)

*Greater than 40 years of age - Focal glomerulosclerosis, membranous nephropathy, diabetic nephropathy, minimal change disease, IgA nephropathy, primary amyloidosis or the related disorder light chain deposition disease (which can account for 15 to 20 percent of cases in patients over the age of 60), benign nephrosclerosis, postinfectious glomerulonephritis (later stage)



GN DAL PUNTO DI VISTA FISIOPATOLOGICO

I **meccanismi** di danno sono diversi e ciascuno produce uno dei quadri anatomo-patologici che abbiamo visto. Alcune malattie sono confinate ai reni, come alcune GN primitive, mentre in altri casi il danno glomerulare può essere secondario a una malattia infiammatoria sistemica come il lupus.

MECCANISMI IMMUNOMEDIATI

Riconosciamo tre diversi meccanismi correlati all'immunità:

DEPOSIZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI:

PATOGENESI:

Deposizione di immunocomplessi circolanti sulla MBG nello spazio **sottoendoteliale**

Formazione in situ di IC nello spazio **subepiteliale**.

I depositi immunitari attivano la cascata del complemento e attirano macrofagi, neutrofili e linfociti T nel glomerulo. Le membrane basali sono danneggiate con proliferazione endocapillare o extracapillare.

IMMUNOISTOLOGIA: la presenza di questi depositi immunitari può

essere dimostrata mediante colorazione immunofluorescente anti-IgG.] CAUSE: includono nefropatia da IgA (malattia di Berger), glomerulonefrite peri-infettiva o postinfettiva, endocardite infettiva, nefrite da lupus, glomerulonefrite crioglobulinemica (spesso associata a virus dell'epatite C [HCV]) e MPGN.

ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE (ANTI-GBM):

PATOGENESI: la lesione è correlata agli autoanticorpi diretti contro il collagene di tipo IV nel GBM piuttosto che alla deposizione del complesso immunitario.

IMMUNOISTOLOGIA: la colorazione immunofluorescente anti-IgG mostra uno schema lineare lungo il GBM.

CAUSE: la malattia può essere limitata al rene o associata a emorragia polmonare.

Quest'ultima è chiamata "sindrome di Goodpasture".

PAUCI-IMMUNE:

PATOGENESI: [Slide: is a form of **small-vessel vasculitis** associated with **ANCA**s, causing primary and secondary kidney diseases. Tissue injury is believed to be due **to cell-mediated immune processes**.

IMMUNOISTOLOGIA: these vasculitis do not have direct immune complex deposition or antibody binding, for this reason they are called pauci-immune GN.

CAUSE: un esempio è la granulomatosi con poliangeite [= Wegener], una vasculite necrotizzante sistemica di piccole arterie e vene associata alla formazione di granulomi intra ed extravascolari. Oltre alla glomerulonefrite, questi pazienti possono presentare manifestazioni di malattia nelle vie aeree superiori, polmonari e cutanee. La positività all'anticorpo ANCA citoplasmatico (c-ANCA) circolanti è un reperto comune. La poliangeite microscopica è un'altra vasculite pauci-immune che causa glomerulonefrite acuta. La colorazione perinucleare (p-ANCA) è il modello comune in questo scenario.

La terza GN pauci immune era la **Churg-Strauss** (p-ANCA positiva) che oltre al coinvolgimento renale colpisce le vie aeree superiori.

Presenta inoltre eosinofilia, asma e formazione granulomi.

MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE

MECCANISMO: in questo caso consiste nell'**attivazione della cascata coagulativa**, per cui si formano aggregati piastrinici che tappano l'endotelio glomerulare, causando danni attraverso la formazione di microtrombi.

CAUSE: la situazione classica è la **HUS, sindrome uremico-emolitica**. A causa di una alterazione del fattore di von Willebrand si hanno processi di aggregazione piastrinica con la tendenza alla formazione di microtrombi,

portando a 3 conseguenze cliniche:

Piastrinopenia/anemia (i microtrombi intrappolano le piastrine e causano emolisi intravascolare)

GN con riduzione del filtrato (per la deposizione dei microtrombi a livello glomerulare)

Sindrome uremico-emolitica (“uremico” sta per insufficienza renale acuta, mentre “emolitica” significa che a causa dell’alterazione del flusso glomerulare le emazie vengono danneggiate ed emolizzano).

o Questo meccanismo può essere solo renale o anche sistemico, nel secondo caso si parla di **porpora trombotica trombocitopenica**: non è frequente, ma questo meccanismo è comune a varie situazioni patologiche. La porpora è la manifestazione tipica della piastrinopenia. In più c’è l’anemia emolitica, che è patognomica di questo meccanismo (formazione dei trombi) quando c’è l’associazione piastrinopenia + anemia emolitica.

Se una patologia di questo tipo è solo renale, bisogna pensare ad una HUS; se è sistemica, potrebbe essere porpora trombotica trombocitopenica, che può avere un quadro multiforme (sono molto tipici i coinvolgimenti cerebrale e intestinale, con dolore addominale acuto).

IPERTENSIONE SISTEMICA

L'**ipertensione sistemica** può produrre stress da pressione e ischemia che portano alla glomerulosclerosi cronica.

L'**ipertensione maligna** può complicare rapidamente la glomerulosclerosi con necrosi fibrinoide di arteriole e glomeruli, microangiopatia trombotica e insufficienza renale acuta. Anche l'encefalopatia può verificarsi in questa situazione.

DIABETE

È una lesione sclerotica acquisita associata all'ispessimento del GBM secondario agli effetti di lunga data dell'iperglicemia, dei prodotti finali avanzati della glicosilazione e delle specie reattive dell'ossigeno. Queste AGE provocano una risposta infiammatoria che porta alla deposizione di collagene di tipo IV con espansione mesangiale e ispessimento della membrana basale glomerulare e glomerulosclerosi nodulare (lesioni di Kimmelstiel-Wilson).

AMILOIDOSI

È causato dalla deposizione extracellulare di una proteina piegata in modo anomalo (amiloide).

Riassumendo

Le glomerulonefriti:

hanno clinica o nefritica o nefrosica

anatomicamente possono coinvolgere tutte le strutture: il mesangio, i podociti, le cellule endoteliali e la membrana basale. Tipica della proteinuria è la lesione

selettiva dei podociti.

I **meccanismi** che possono causare **danno glomerulare** sono:

la deposizione di IC: molto frequente, sia sul versante connettivale (nefropatia da IgA o post-streptococcica) sia su quello endoteliale (GN in corso di crioglobulinemia, nefrite lupica o endocardite batterica). [comincia a parlare dell'endocardite: può

dare una sintomatologia cardiologica molto importante se colpisce le valvole cardiache oppure una sintomatologia sistemica (sepsi); oppure una sintomatologia localizzata periferica per le embolizzazioni settiche]

formazione di auto-anticorpi contro la membrana basale: rara. Nella sindrome di Goodpasture è coinvolto anche il polmone.

vasculiti dei piccoli vasi con coinvolgimento glomerulare tipico. È un'inflammazione granulomatosa

delle pareti endoteliali. Il marker diagnostico è la positività a c-ANCA e p-ANCA.

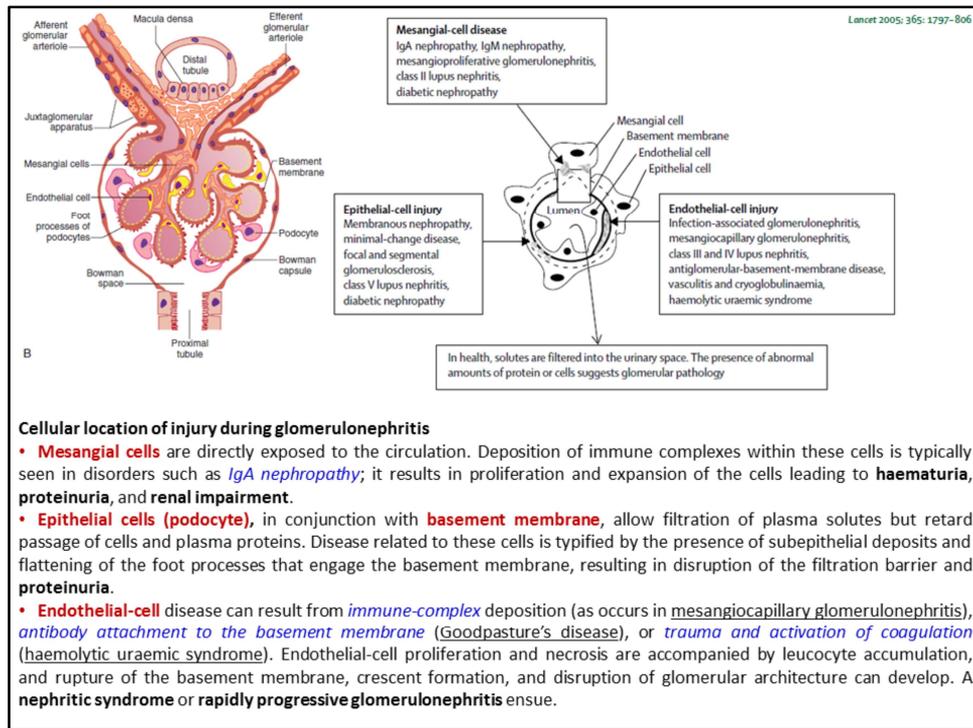
Iperensione maligna: le sue due manifestazioni tipiche sono la GN rapidamente progressiva e

l'encefalopatia. Si crea uno stress di pressione sulla parete vasale glomerulare.

Microangiopatie trombotiche: le due manifestazioni tipiche sono la HUS e la porpora trombotica trombocitopenica, che sono in pratica la stessa malattia ma con manifestazioni cliniche a localizzazioni d'organo diverse.

Nefropatia diabetica: causata dall'ispessimento della membrana basale glomerulare, dovuto a vari meccanismi legati all'iperglicemia (stress ossidativo, deposizioni di prodotti avanzati della glicosilazione, attivazione della via dei polioli...)

Amiloidosi



GN DAL PUNTO DI VISTA MORFOLOGICO

Dal punto di vista morfologico ci sono molti **aspetti istologici** che le GN possono assumere che **correlano con una precisa clinica**.

ISTOLOGIA

Il glomerulo è costituito da una matassa di capillari forniti dall'**arteriola afferente** e drenati dall'**arteriola efferente**.

Questa struttura è inserita nella **capsula di Bowman** e tra esse c'è lo spazio di Bowman.

Tra le cellule che lo compongono ci sono i **podociti** (cellule epiteliali viscerali), che sono aderenti alla porzione esterna della membrana basale del capillare e hanno dei pedicelli che contribuiscono alla filtrazione e in particolare bloccano il passaggio alle cellule e alle proteine plasmatiche.

Abbiamo poi le **cellule endoteliali** che poggiano sulla **membrana basale**. Il **glicocalice** tappezza internamente le cellule endoteliali ed è fondamentale per la filtrazione e la permeabilità endoteliale. Una sua lesione può alterare la permeabilità dell'endotelio tipicamente nelle infezioni e nella sepsi, con conseguente perdita di liquido e

cellule.

Cellule mesangiali, compongono il tessuto connettivo all'interno del glomerulo.

Apparato juxtaglomerulare, implicato nella secrezione di renina, controllato dalla **macula densa** del tubulo distale a livello della quale viene rilevato il carico di sodio.]

STRUTTURE BERSAGLIO NELLE GN

Le strutture importanti il cui danno si correla ad alterazione della filtrazione sono:

MEMBRANA BASALE E CELLULE ENDOTELIALI: sono fondamentali per la produzione di filtrato.

Il loro coinvolgimento è presente in diverse malattie:

nella sindrome di Goodpasture, caratterizzata da Ab contro la membrana basale glomerulare, con reattività crociata con la membrana basale alveolare.

GN mesangiocapillare (deposizione di IC)

Sindrome uremico-emolitica (attivazione della coagulazione)

Altre: GN associata a infezione, nefrite lupica, vasculiti, crioglobulinemia.

All'istologia si osserva proliferazione e necrosi delle cellule endoteliali accompagnate da accumulo di leucociti, rottura della membrana basale, formazione di semilune e un generale sovvertimento dell'architettura glomerulare.]

La clinica è quella della **sindrome nefritica** o di una **IR rapidamente progressiva**.

CELLULE MESANGIALI:

Sono cellule esposte alla circolazione, per cui possono essere danneggiate dalla *deposizione di IC fra di esse*, che comporta la proliferazione ed espansione generando così flogosi.

Sono coinvolte nella nefropatia a IgA e la GN post-streptococcica. GN mesangioproliferativa, nefrite lupica, nefropatia diabetica.

Classica clinica di **ematuria, proteinuria e IR**.

PODOCITI (cellule epiteliali):

il danno correlato a queste cellule è caratterizzato dalla presenza di depositi subepiteliali e dall'appiattimento dei pedicelli.

*Sono coinvolte nella nefropatia membranosa, malattia a lesioni minime, GSFS, nefrite lupica (stadio V), nefropatia diabetica. La loro alterazione produce una clinica più caratterizzata da **proteinuria** senza ematuria o riduzione del filtrato.*

Il nome delle GN deriva proprio dall'aspetto istologico prevalente.

The glomerulus is injured by a variety of mechanisms:

Immune complex deposition

deposition of circulating immune complexes along the GBM in the subendothelial space or in situ formation of immune complexes along the subepithelial space. Causes include **IgA nephropathy** (Berger disease), peri-infectious or **postinfectious glomerulonephritis**, **endocarditis**, **lupus nephritis**, **cryoglobulinemic glomerulonephritis** (often associated with hepatitis C virus [HCV]), and MPGN.

Immunofluorescent staining of glomeruli with labeled anti-IgG demonstrating linear staining from a patient with anti-GBM disease or immune deposits from a patient with membranous glomerulonephritis. Immune deposits activate the complement cascade and draw macrophages, neutrophils and T lymphocytes into the glomerulus. Basement membranes are damaged with either endocapillary or extracapillary proliferation.

Anti-GBM-associated acute glomerulonephritis is either confined to the kidney or associated with pulmonary hemorrhage. The latter is termed "**Goodpasture syndrome**." Injury is related to *autoantibodies aimed against type IV collagen in the GBM* rather than to immune complex deposition.

Pauci-immune acute glomerulonephritis is a form of **small-vessel vasculitis associated with ANCA**s, causing primary and secondary kidney diseases that do not have direct immune complex deposition or antibody binding. Tissue injury is believed to be due to *cell-mediated immune processes*. An example is granulomatosis with polyangiitis, a systemic necrotizing vasculitis of small arteries and veins associated with intravascular and extravascular granuloma formation. In addition to glomerulonephritis, these patients can have upper airway, pulmonary, and skin manifestations of disease. Cytoplasmic ANCA (c-ANCA) is the common pattern. Microscopic polyangiitis is another pauci-immune vasculitis causing acute glomerulonephritis. Perinuclear staining (p-ANCA) is the common pattern in this scenario.

Systemic hypertension can produce *pressure stress and ischemia that lead to chronic glomerulosclerosis*. Malignant hypertension can quickly complicate glomerulosclerosis with fibrinoid necrosis of arterioles and glomeruli, thrombotic microangiopathy, and acute renal failure.

Thrombotic microangiopathies such as **hemolytic-uremic syndrome** (injury to endothelial cells from infections, medications, cancer cells, etc.) , and **thrombotic thrombocytopenic purpura** (autoantibodies against the ADAMTS-13 molecule, also known as the von Willebrand factor cleaving protease, lead to accumulation of ultra-large von Willebrand factor (vWF) multimers that bridge platelets and facilitate excessive platelet aggregation, leading to TTP). These disorders are characterized by thrombocytopenia, due to the *incorporation of platelets into thrombi in the microvasculature*, and *microangiopathic hemolytic anemia*, which results from shearing of erythrocytes in fibrin networks in the microcirculation.

Diabetic nephropathy is an acquired sclerotic injury associated with *thickening of the GBM secondary to the long-standing effects of hyperglycemia*, advanced glycosylation end products, and reactive oxygen species. These AGE trigger an inflammatory response leading to deposition of the type IV collagen with mesangial expansion and thickening of the glomerular basement membrane and nodular glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesions).

Amyloidosis is caused by *extracellular deposition of an abnormally folded protein (amyloid)*.

Il glomerulo è leso da molteplici meccanismi:

Deposizione di complessi immuni

deposizione di complessi immunitari circolanti lungo il GBM nello spazio subendoteliale o formazione in situ di complessi immunitari lungo lo spazio subepiteliale. Le cause includono nefropatia da IgA (malattia di Berger), glomerulonefrite peri-infettiva o postinfettiva, endocardite, nefrite da lupus, glomerulonefrite crioglobulinemica (spesso associata al virus dell'epatite C [HCV]) e MPGN. La colorazione in immunofluorescenza dei glomeruli con anti-IgG dimostra una colorazione lineare in un paziente con malattia anti-GBM o con depositi di complessi immuni in un paziente con glomerulonefrite membranosa. I depositi immuni attivano la cascata del complemento e attirano macrofagi, neutrofili e linfociti T nel glomerulo. Le membrane basali sono danneggiate con proliferazione endocapillare o extracapillare.

La glomerulonefrite acuta associata all'anti-GBM è limitata al rene o associata a emorragia polmonare. Quest'ultimo è chiamato "sindrome di Goodpasture". La lesione è correlata agli autoanticorpi diretti contro il collagene di tipo IV nel GBM piuttosto che alla deposizione del complesso immunitario.

La glomerulonefrite acuta pauci-immune è una forma di vasculite dei piccoli vasi

associata agli ANCA, che causa malattie renali primarie e secondarie senza deposizione di complessi immuni o con legame anticorpale. Si ritiene che la lesione tissutale sia dovuta ad immunità cellulomediata. Un esempio è la granulomatosi con poliangerite, una vasculite necrotizzante sistemica di piccole arterie e vene associata alla formazione di granulomi intra ed extravascolari. Oltre alla glomerulonefrite, questi pazienti possono presentare manifestazioni di malattia nelle vie aeree superiori, polmonari e cutanee. La positività all'ANCA citoplasmatico circolante (c-ANCA) è il reperto comune. La poliangerite microscopica è un'altra vasculite pauci-immune che causa glomerulonefrite acuta. Il reperto comune è la positività alla colorazione perinucleare (p-ANCA).

L'ipertensione sistemica può produrre stress da pressione e ischemia che portano alla glomerulosclerosi cronica. L'ipertensione maligna può complicare rapidamente la glomerulosclerosi con necrosi fibrinoide di arteriole e glomeruli, microangiopatia trombotica e insufficienza renale acuta. Le microangiopatie trombotiche come la sindrome emolitico-uremica (danno alle cellule endoteliali causate da infezioni, farmaci, cellule tumorali, ecc.) E la porpora trombotica trombocitopenica (autoanticorpi contro la molecola ADAMTS-13, nota anche come proteasi del clivaggio del fattore von Willebrand, accumulo di multimeri di fattore von Willebrand (vWF) ultra-grandi che colmano le piastrine e facilitano l'eccessiva aggregazione piastrinica, portando a TTP.). Questi disturbi sono caratterizzati da trombocitopenia, dovuta all'incorporazione di piastrine nei trombi nella microvascolatura e nell'anemia emolitica microangiopatica, che risulta dalla cesoiatura degli eritrociti nelle reti di fibrina nel microcircolo.

La nefropatia diabetica è una lesione sclerotica acquisita associata all'ispessimento del GBM secondario agli effetti di lunga durata dell'iperglicemia, dei prodotti finali della glicosilazione avanzata e delle specie reattive dell'ossigeno. Questi AGE provocano una risposta infiammatoria che porta alla deposizione di collagene di tipo IV con espansione mesangiale e ispessimento della membrana basale glomerulare e glomerulosclerosi nodulare (lesioni di Kimmelstiel-Wilson). L'amiloidosi è causata dalla deposizione extracellulare di una proteina piegata in modo anomalo (amiloide).

SEROLOGIC MARKERS OF GLOMERULONEPHRITIS

Complement levels (C3, C4): low in complement-mediated GN (SLE, MPGN, infective endocarditis, poststreptococcal/postinfectious GN, cryoglobulin-induced GN)

Antineutrophil cytoplasmic antibody levels (p-ANCA and c-ANCA): c-ANCA positive in Wegener, p-ANCA positive in microscopic polyangiitis and Churg–Strauss

ANA: positive in SLE (anti-dsDNA, anti-Smith)

Antiglomerular basement membrane (anti-GBM) antibody levels: positive in anti-GBM GN and Goodpasture

ASO titers: elevated in poststreptococcal GN

Blood cultures: positive in infective endocarditis

Cryoglobulin titers: positive in cryoglobulin-induced GN

Hepatitis serologies: hepatitis C and hepatitis B associated with cryo-induced GN

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva si fa con la **BIOPSIA**: la GN è un'indicazione a questo esame istologico o immuno- istologico.

In clinica ci sono dei **MARKERS**:

GN immunomEDIATE: il complemento è un fattore patogenetico importante, quindi **C3** e **C4 ridotti** sono un indice dell'attivazione di questo meccanismo. Una riduzione della complementemia si riscontra nel LES, GN membranoproliferativa, endocardite infettiva, GN poststreptococcica/postinfettiva, GN crioglobulinemica.

Vasculiti: si ricerca **c-ANCA** e **p-ANCA** (*c-ANCA per la vasculite di Wegener, p-ANCA per la poliangite microscopica e la Churg-Strauss*).

Se si sospetta una **malattia reumatologica** e si vuole fare un primo screening per accertarsi della sieropositività, si richiedono il **fattore reumatoide** e gli **ANA**, che sono i due marker più sensibili, da cui partire. Gli ANA vanno sempre fatti in caso di GN, e la loro positività, in corso di GN, ha una sensibilità e specificità alta per il lupus.

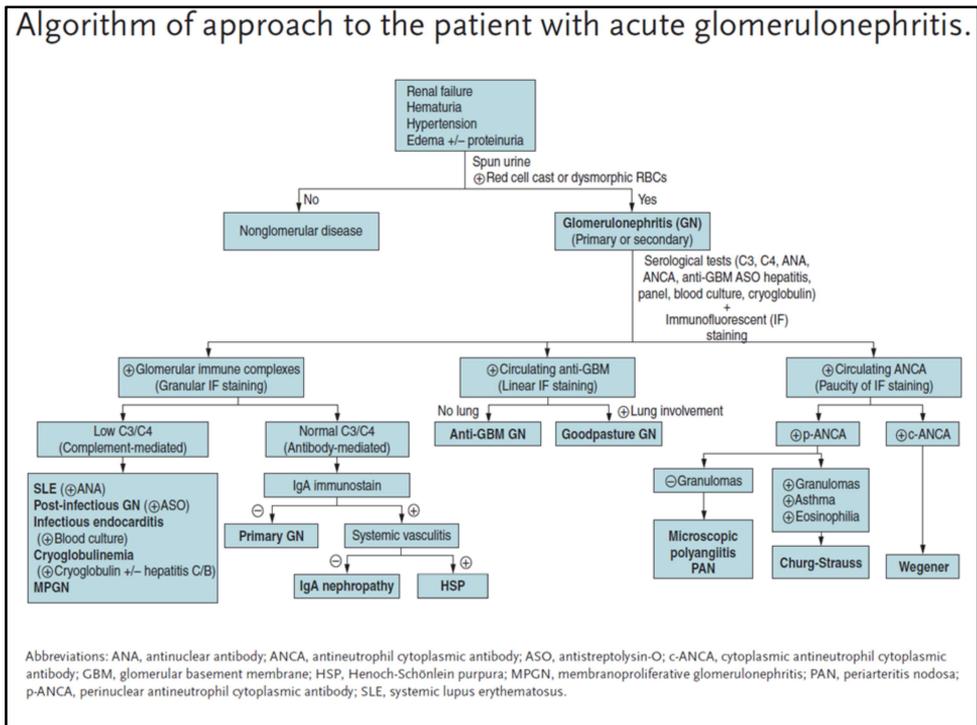
GN anti-GBM e Goodpasture: dosare gli **autoanticorpi anti-membrana basale**.

GN post-streptococcica: si cercano gli **Ab anti-streptolisina-O (ASO)**.

Endocardite si fanno **colture cellulari**.

Il **titolo crioglobulinemico** va sempre indagato.

Sierologia per l'epatite C o B, per l'epatite B/C associata a GN crioglobulinemica.



Algoritmo per l'approccio al paziente con glomerulonefrite acuta.

Post-streptococcal GN (a diffuse proliferative GN) occurs 1-12 weeks after a sore throat or skin infection. A streptococcal antigen is deposited on the glomerulus, causing a host reaction and immune complex formation. **Presentation:** Usually nephritic syndrome. **Renal biopsy:** Not usually done unless atypical presentation. Inflammatory reaction affecting mesangial and endothelial cells, IF: IgG and C3 deposits. **Serology:** ↑ASOT; ↑C3. **Treatment:** Supportive: >95% recover renal function.

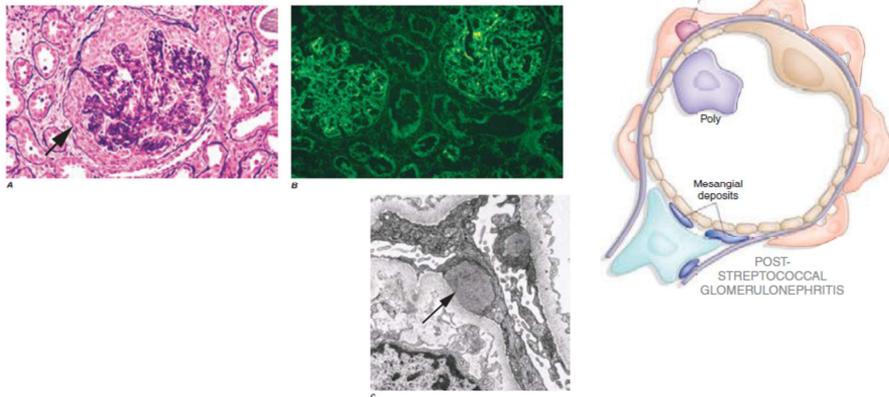


FIGURE 62e-6 Postinfectious (poststreptococcal) glomerulonephritis. The glomerular tuft shows proliferative changes with numerous polymorphonuclear leukocytes (PMNs), with a crescentic reaction (*arrow*) in severe cases (**A**). These deposits localize in the mesangium and along the capillary wall in a subepithelial pattern and stain dominantly for C3 and to a lesser extent for IgG (**B**). Subepithelial hump-shaped deposits are seen by electron microscopy (*arrow*) (**C**). (ABF/Vanderbilt Collection.)

Già commentata/tradotta.

IgA nephropathy: Commonest GN in the developed world. Most present with macro- or microscopic haematuria; occasionally nephritic syndrome. *Typical patient:* Young man with episodic macroscopic haematuria, recovery is often rapid between attacks. There is tIgA, possibly due to infection, which forms immune complexes and deposits in mesangial cells. *Renal biopsy:* Mesangial proliferation, immunofluorescence (IF) shows deposits of IgA and C3. *Rx:* BP control with ACE-i. With nephritic presentation immunosuppression may slow decline of renal function. *Prognosis:* Worse if tBP, male, proteinuria or renal failure at presentation. 20% of adults develop ESRF over ~20yrs.

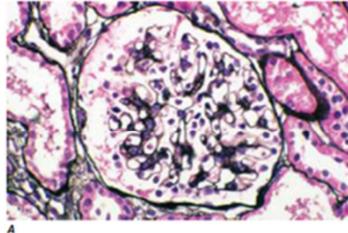
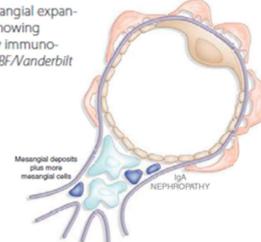
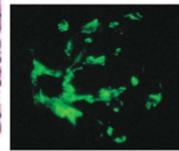


FIGURE 62-8 IgA nephropathy. There is variable mesangial expansion due to mesangial deposits, with some cases also showing endocapillary proliferation or segmental sclerosis (A). By immunofluorescence, mesangial IgA deposits are evident (B). (ABF/Vanderbilt Collection.)



Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic variant of IgA nephropathy, causing a small vessel vasculitis. *Features:* Purpuric rash on extensor surfaces (typically on the legs), flitting polyarthrits, abdominal pain (GI bleeding) and nephritis. *Diagnosis:* Usually clinical. Confirmed with positive IF for IgA and C3 in skin or renal biopsy (identical to IgA nephropathy). *Treatment:* Same as IgA nephropathy. *Prognosis:* 15% nephritic patients → ESRF; if both nephritic and nephrotic syndrome, 50% → ESRF.

Già commentata/tradotta.

Systemic lupus erythematosus (SLE): ~1/3 of patients with SLE will have evidence of renal disease with vascular, glomerular, and tubulointerstitial damage. Split into class I-IV (increasing severity) and class V (membranous). Requires early treatment.

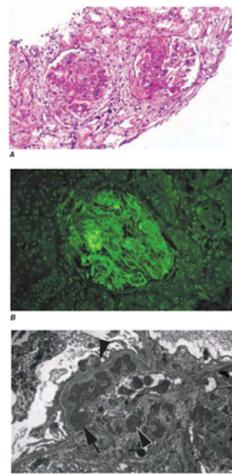


FIGURE 62e-15 Lupus nephritis. Proliferative lupus nephritis, ISN/RPS class III (focal) or IV (diffuse), manifests as endocapillary proliferation, which may result in segmental necrosis due to deposits, particularly in the subendothelial area (A). By immunofluorescence, chunky irregular mesangial and capillary loop deposits are evident, with some of the peripheral loop deposits having a smooth, molded outer contour due to their subendothelial location. These deposits typically stain for all three immunoglobulins, IgG, IgA, IgM, and both C3 and C1q (B). By electron microscopy, subendothelial (arrow), mesangial (white rim arrowhead), and rare subepithelial (black arrowhead) dense immune complex deposits are evident, along with extensive foot process effacement (C). (ABF/Vanderbilt Collection.)

TABLE 338-3 CLASSIFICATION FOR LUPUS NEPHRITIS

Class I	Minimal mesangial	Normal histology with mesangial deposits
Class II	Mesangial proliferation	Mesangial hypercellularity with expansion of the mesangial matrix
Class III	Focal nephritis	Focal endocapillary ± extracapillary proliferation with focal subendothelial immune deposits and mild mesangial expansion
Class IV	Diffuse nephritis	Diffuse endocapillary ± extracapillary proliferation with diffuse subendothelial immune deposits and mesangial alterations
Class V	Membranous nephritis	Thickened basement membranes with diffuse subepithelial immune deposits; may occur with class III or IV lesions and is sometimes called mixed membranous and proliferative nephritis
Class VI	Sclerotic nephritis	Global sclerosis of nearly all glomerular capillaries

Note: Revised in 2004 by the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group.

Nefrite lupica.

Un terzo dei pazienti con lupus eritematoso sistemico svilupperanno in un qualche momento una nefropatia con danni vascolari, glomerulari e tubulointerstitiali. Si dividono in 4 classi, a gravità crescente, ed una quinta definita nefrite membranosa (ispessimento delle membrane basali con deposito di complessi immuni e proliferazione cellulare). Il sesto stadio è una sclerosi cicatriziale diffusa.

Terapia: richiede un trattamento precoce.

Anti-glomerular basement membrane (GBM) disease (figs 1 and 2): Also known as Goodpasture's disease, caused by auto-antibodies to type IV collagen, an essential component of the GBM. Type IV collagen is also found in the lung and pulmonary haemorrhage can occur, especially in smokers. Present with haematuria/nephritic syndrome, AKI may occur within days of onset of symptoms. If R_x (plasma exchange, steroids ± cytotoxics) is started early, full recovery is possible and relapses are rare. Renal prognosis is poor if dialysis-dependent at presentation.

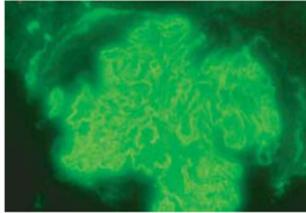


Fig 2. Immunofluorescence for IgG, showing linear staining characteristic of anti-GBM disease.

FIGURE 62e-17 Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis. There is segmental necrosis with a break of the glomerular basement membrane (arrow) and a cellular crescent (A), and immunofluorescence for IgG shows linear staining of the glomerular basement membrane with a small crescent at ~1 o'clock (B). (ABF/Vanderbilt Collection.)

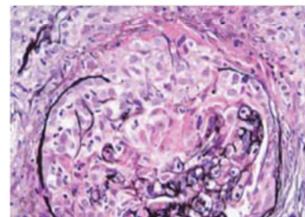
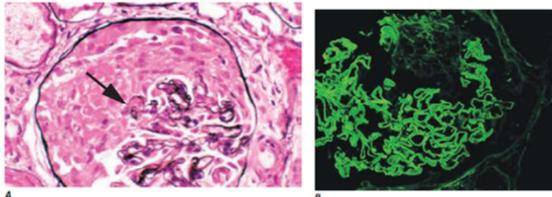


Fig 1. Crescentic GN: a proliferation of epithelial cells and macrophages with rupture of Bowman's capsule, in this patient caused by anti-GBM (Goodpasture's) disease (p714).



Malattia da anticorpi anti membrana basale (sindrome di Goodpasture).

È causata da anticorpi anti collagene tipo IV, componente essenziale delle membrane basali. Il collagene tipo IV si trova anche nei polmoni e questa malattia può causare anche emorragie polmonari, specie nei fumatori. Esordisce con ematuria/sindrome nefritica e una AKI può insorgere nel giro di giorni.

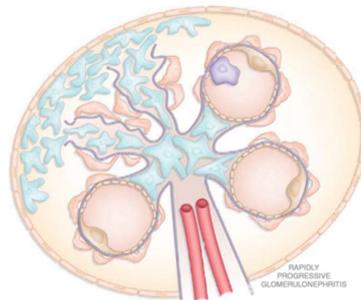
Terapia: plasma exchange, steroidi con o senza immunosoppressori. Se iniziata precocemente, rende probabile la remissione e riduce la le ricadute, ma la prognosi è sfavorevole se c'è bisogno di dialisi all'esordio.

Rapidly progressive GN (RPGN): The most aggressive GN, with potential to cause ESRF over days. There are different causes; all have the biopsy finding of crescents affecting most glomeruli. RPGN is classified pathologically into 3 categories:³⁶

- Immune complex disease (~45% of cases): eg post-infectious, SLE, IgA/HSP
- Pauci-immune disease (~50% of cases, 80-90% ANCA +ve): granulomatosis with polyangiitis (GPA, previously known as Wegener's[®]—c-ANCA +ve, p728), microscopic polyangiitis (MPA—p-ANCA +ve), Churg-Strauss syndrome, p710.
- Anti-GBM disease (~3%): Goodpasture's disease p714.

Clinically: AKI ± systemic features (eg fever, myalgia, weight loss, haemoptysis). Pulmonary haemorrhage is the commonest cause of death in ANCA +ve patients.

Treatment: Aggressive immunosuppression with high-dose IV steroids and cyclophosphamide ± plasma exchange. *Prognosis:* 5-year survival 80%.



Glomerulonefrite rapidamente progressiva.

La forma più aggressiva, col potenziale di indurre una IRC entro giorni. Ha diverse cause, accomunate dalla presenza di semilune nella maggior parte dei glomeruli.

Dal punto di vista istopatologico si classifica in tre categorie:

Con complessi immuni (circa il 45% dei casi);

Pauci-immune (circa 50% dei casi, con 80/90% ANCA +): granulomatosi con poliangiote (detta anche malattia di Wegener), poliangiote microscopica, sindrome di Churg-Strauss
Malattia anti membrana basale (circa il 3%) malattia di Goodpasture.

Clinica: AKI con o senza segni e sintomi sistemici (febbre, mialgia, perdita di peso ed emottisi), l'emorragia polmonare è la più frequente causa di morte nei pazienti ANCA positivi.

Trattamento: immunosoppressione aggressiva (cortisonici IV ad alte dosi e ciclofosfamide più plasmateresi. Sopravvivenza dell'80% a 5 anni.

The nephrotic syndrome

► If there is oedema, dipstick MSU for protein to avoid missing renal disease.

Definition The nephrotic syndrome is a triad of:

- Proteinuria >3.5g/24h (ACR >250mg/mmol)
- Hypoalbuminaemia (<25g/L, usually much lower)
- Oedema

Severe hyperlipidaemia (total cholesterol >10mmol/L) is often present.³⁷

Causes Nephrotic syndrome is not a diagnosis, therefore the underlying cause should always be sought. It can be due to primary renal disease or secondary to a number of systemic disorders.

- **Primary causes:** Minimal change disease, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), mesangiocapillary GN (MCGN).
- **Secondary causes:** Hepatitis B/C (usually membranous, hep C can cause MCGN), SLE (class V lupus nephritis causes a membranous pattern), diabetic nephropathy, amyloidosis, paraneoplastic (usually membranous pattern) or drug related (again usually membranous—NSAIDs, penicillamine, anti-TNF, gold).

Pathophysiology Injury to the podocyte appears to be the main cause of proteinuria, podocytes wrap around the glomerular capillaries and maintain the filtration barrier, preventing large molecular weight proteins from entering the urine. Effacement of the foot processes or loss of podocytes can cause heavy protein loss.

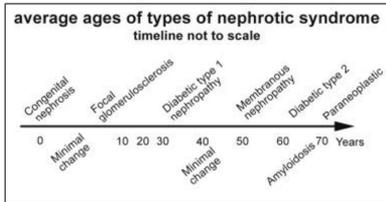
Sindrome nefrosica

Già commentata/tradotta.

Assessment Patients present with pitting oedema, which can be severe and rapid onset, occurring in dependent areas and areas of low tissue resistance, eg periorbitally. **History:** Ask about acute or chronic infections, drugs, allergies, systemic symptoms suggestive of autoimmunity or malignancy. **Signs:** Urine dip shows +++++ protein, albumin is low, BP is usually normal or mildly increased, renal function is usually normal or mildly impaired. **Differential diagnosis:** cCF (↑JVP, pulmonary oedema, mild proteinuria) or liver disease (↓albumin).

▶ Refer to a nephrologist for further assessment and renal biopsy.

- In children minimal change GN is the commonest cause of nephrotic syndrome and a trial of steroids causes resolution in 90%. Biopsy is avoided in children unless no response to steroids or if clinical features suggest another cause, eg age <1yr, family history, extrarenal disease (eg arthritis, rash, anaemia), renal failure, haematuria.
- All adults should undergo a biopsy as well as full assessment (see under tests for GN, p300). Renal biopsy is more difficult in patients with nephrotic syndrome because of gross oedema and a hypercoagulable state.



Già commentata/tradotta.

Complications

- **Susceptibility to infection** (eg cellulitis, *Streptococcus* infections and spontaneous bacterial peritonitis) happens in up to 20% of adult patients because of ↓serum IgG, ↓complement activity, and ↓T cell function (due in part to loss of immunoglobulin in urine and also to immunosuppressive treatments).
- **Thromboembolism**: (Up to 40%): eg DVT/PE, renal vein thrombosis. This hypercoagulable state is partly due to ↑clotting factors and platelet abnormalities.
- **Hyperlipidaemia**: ↑Cholesterol and triglycerides, thought to be due to hepatic lipoprotein synthesis in response to low oncotic pressure.

Treatment

- 1 **Reduce oedema**: Loop diuretics, eg furosemide are used, often high doses are needed. Gut oedema may prevent oral absorption so IV route is useful. Check daily weight (aim for 0.5-1kg loss/day) and daily u&es. Fluid restrict to 1L/day and salt restrict while giving diuretics.
- 2 **Reduce proteinuria**: ACE-i or ARB should be started in all patients.
- 3 **Reduce risk of complications**: Anticoagulate if nephrotic range proteinuria, start a statin to reduce cholesterol (although often resolves spontaneously when cause treated), treat infections promptly and vaccinate (pneumovax II[®], p160; flu).
- 4 **Treat underlying cause**: Find and treat underlying infections, malignancy or systemic disease. Stop causative drugs. Some primary causes do respond to specific therapies.

Già commentata/tradotta.

Histological patterns of nephrotic syndrome

Minimal change Commonest cause of nephrotic syndrome in children (76%, and 20% of nephrotic adults). In adults it can be idiopathic or in association with drugs (NSAIDs) or paraneoplastic (usually Hodgkin's lymphoma). **Biopsy:** Normal under light microscopy (hence the name). Electron microscopy shows effacement of the podocyte foot processes. **R:** 90% of children and 70% of adults undergo remission with steroids, but the majority relapse. Spontaneous remission can occur, and suggests the benefit of steroids is to hold disease until the poorly understood underlying process abates.³⁸ Frequently relapsing or steroid-dependent disease is treated with cyclophosphamide or ciclosporin/tacrolimus. **Prognosis:** ~1% → ESRF.

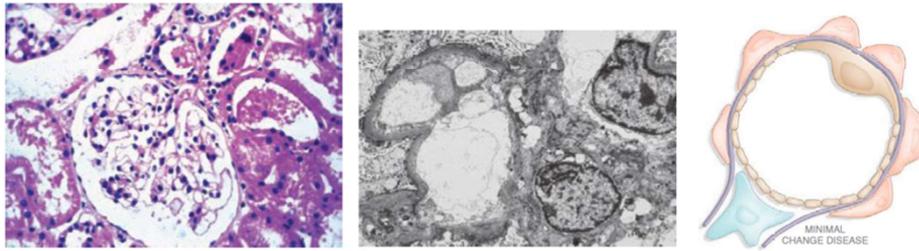


FIGURE 62e-1 Minimal-change disease. In minimal-change disease, light microscopy is unremarkable (A), whereas electron microscopy (B) reveals podocyte injury evidenced by complete foot process effacement. (ABF/Vanderbilt Collection.)

Già commentato altrove

Membranous nephropathy Accounts for 20-30% of nephrotic syndrome in adults; 2-5% in children. Mostly idiopathic, but can be associated with malignancy, hepatitis B, drugs (gold, penicillamine, NSAIDs) and autoimmunity (thyroid, SLE). **Biopsy:** Diffusely thickened GBM with IgG and C3 subepithelial deposits on immunofluorescence (IF). **Treatment:** Secondary involves treating the underlying cause, proteinuria often remits with, eg control of hepatitis B viraemia. In idiopathic membranous, treatment involves general measures such as ACE/ARB and diuretics. Spontaneous complete remission occurs in up to 30% and partial remission in 24-40% by 5 years. However, with the discovery that antibodies directed against the phospholipase A2 receptor are found in up to 80% of patients with idiopathic membranous nephropathy, interest is growing in immunosuppressive therapy. Trials are ongoing into the use of the modified Ponticelli regimen (alternating iv steroids with chlorambucil/cyclophosphamide), historically results have been variable. In patients who are anti-PLA2 antibody positive, rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is also being trialled.

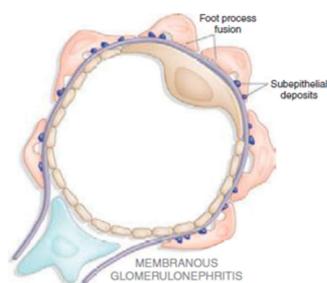
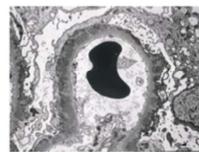
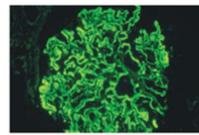
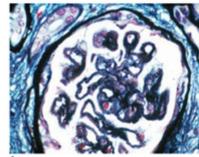
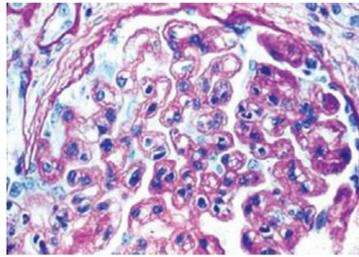


FIGURE 62e-7 Membranous glomerulopathy. Membranous glomerulopathy is due to subepithelial deposits, with resulting basement membrane reaction, resulting in the appearance of spike-like projections on silver stain (A). The deposits are directly visualized by fluorescent anti-IgG, revealing diffuse granular capillary loop staining (B). By electron microscopy, the subepithelial location of the deposits and early surrounding basement membrane reaction is evident, with overlying foot process effacement (C). (ABF/Vanderbilt Collection.)

Già commentato altrove

Mesangiocapillary GN Previously divided into type I, II and III, now a more aetiology-based approach divides into immune complex (IC) mediated and complement mediated. *IC mediated* is driven by circulating immune complexes, which deposit in the kidney and activate complement via the classical pathway. An underlying cause can be found in most cases, eg hepatitis C, SLE and monoclonal gammopathies. *Complement mediated* is less common and involves persistent activation of the alternative complement pathway, eg C3 nephritic factor. Patients can have extra-renal manifestations, eg Drusen in the retina. *Biopsy:* mesangial and endocapillary proliferation, a thickened capillary basement membrane, double contouring (tramline) of the capillary walls. IF can show Ig staining, complement staining or light chains depending on cause. Electron microscopy shows electron dense deposits. *Treatment:* underlying cause as priority, ACE/ARB for all. Immunosuppression if rapid progression of disease with steroids ± cyclophosphamide if rapid deterioration in renal function. Given the role of complement, it is possible that new complement-targeted therapies such as eculizumab may be trialled. *Prognosis:* poor where no underlying cause can be found. In patients who reach ESRF (usually idiopathic disease) it can recur in transplants and lead to graft loss.



mesangiocapillary glomerulonephritis is also known as membranoproliferative glomerulonephritis

FIGURE 62e-9 Membranoproliferative glomerulonephritis. There is mesangial expansion and endocapillary proliferation with cellular interposition in response to subendothelial deposits, resulting in the "tram-track" of duplication of glomerular basement membrane. (EGN/UPenn Collection.)

Già commentato altrove

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) may be primary (idiopathic) or secondary (vesicoureteric reflux, IgA nephropathy, Alport's syndrome (OHCS p638), vasculitis (p558), sickle-cell disease, heroin use). HIV is associated with the collapsing subtype (poor prognosis). **Presentation:** Usually nephrotic syndrome or proteinuria. ~50% have impaired renal function. **Biopsy:** Some glomeruli have scarring of certain segments (ie focal sclerosis). IF: IgM and C3 deposits in affected areas. **R:** Responds to corticosteroids in ~30%. Cyclophosphamide or ciclosporin are considered if steroid-resistant. **Prognosis:** Untreated most progress to ESRF. Spontaneous remission probably <10%. Longer courses of treatment lead to response in up to 70%; however, those presenting with abnormal renal function have much poorer prognosis, 30-50% → ESRF. It recurs in approx. 20% of transplanted kidneys, and may respond to plasma exchange.

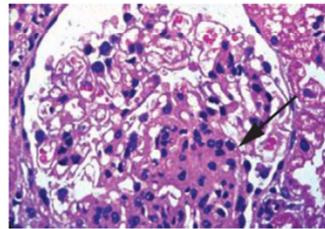
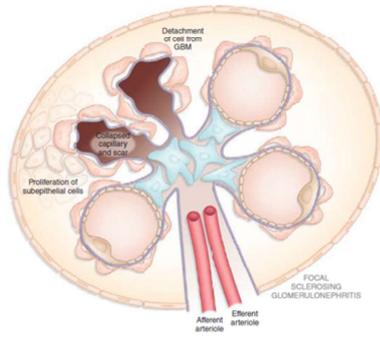


FIGURE 62e-2 Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). There is a well-defined segmental increase in matrix and obliteration of capillary loops (*arrow*), the sine qua non of segmental sclerosis not otherwise specified (NOS) type. (EGN/UPenn Collection.)

Già commentato altrove

Diabetes This is one of the commonest causes of ESRF in the UK, accounting for ~18%. There are a number of mechanisms contributing to progression of diabetic nephropathy, one of the microvascular complications of diabetes. Early on, glomerular and tubular hypertrophy occur, increasing GFR transiently, but ongoing damage from advanced glycosylation end-products (AGE—caused by non-enzymatic glycosylation of proteins from chronic hyperglycaemia) triggers more destructive disease. These AGE trigger an inflammatory response leading to deposition of type IV collagen and mesangial expansion, eventually leading to arterial hyalinization, thickening of the mesangium and glomerular basement membrane and nodular glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesions). Progression generally occurs in four stages:

- 1 **GFR elevated:** early in disease renal blood flow increases, increasing the GFR and leading to microalbuminuria. As sugars are controlled, this falls back to normal.
- 2 **Glomerular hyperfiltration:** in the next 5-10yrs mesangial expansion gradually occurs and hyperfiltration at the glomerulus is seen without microalbuminuria.
- 3 **Microalbuminuria:** as soon as this is detected it indicates progression of disease, GFR may be raised or normal. This lasts another 5-10yrs.
- 4 **Nephropathy:** GFR begins to decline and proteinuria increases.

Patients with type 2 DM may present at the later stages having had undetected hyperglycaemia for many years before diagnosis. See p309 for treatment.

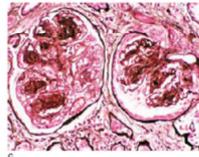
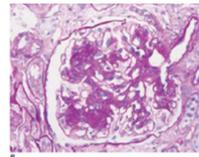
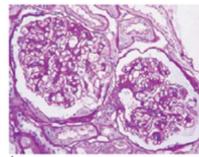


FIGURE 62e-23 Diabetic nephropathy. In the earliest stage of diabetic nephropathy, only mild mesangial increase and prominent glomerular basement membranes (confirmed to be thickened by electron microscopy) are present (A). In slightly more advanced stages, more marked mesangial expansion with early nodule formation develops, with evident arteriolar hyaline (B). In established diabetic nephropathy, there is nodular mesangial expansion, so-called Kimmelstiel-Wilson nodules, with increased mesangial matrix and cellularity, microaneurysm formation in the glomerulus on the left, and prominent glomerular basement membranes without evidence of immune deposits and arteriolar hyalinosis of both afferent and efferent arterioles (C). (ABF/Vanderbilt Collection.)

Già commentato altrove

Colic pain in right iliac fossa

A 40 year-old man presents with a 3 day history of pain in the right iliac fossa. This pain is classic for renal colic – comes on suddenly, gets really bad quick, pulses away for half an hour or so then goes away – leaving a dull ache in its place. Some “dark urine” noted by the patient. No fevers, no dysuria, no GI symptoms.

A 43-year-old man presents for evaluation of recurrent kidney stones. He passed his first stone 9 years earlier and has had two additional symptomatic stones. Analysis of the first and the last stones showed that they contained 80% calcium oxalate and 20% calcium phosphate. Analysis of a 24-hour urine collection while the patient was not receiving medications revealed a calcium level of 408 mg (10.2 mmol), an oxalate level of 33 mg (367 μ mol), and a volume of 1.54 liters; the urine pH was 5.6. The patient had been treated with 20 to 40 mmol of potassium citrate daily since he passed his first stone. How should he be further evaluated and treated?

N Engl J Med 2010;363:954-63.

Dolore di colica nella fossa iliaca destra

Un uomo di 40 anni presenta una storia di dolore da 3 giorni nella fossa iliaca destra. Questo dolore è classico per la colica renale - si manifesta improvvisamente, peggiora rapidamente, con carattere pulsante, per circa mezz'ora e poi scompare, lasciando un residuo dolore sordo. Il paziente aveva notato in precedenza "urine scure". Nega febbre, disuria o sintomi gastrointestinali.

Un uomo di 43 anni si presenta per la valutazione di calcoli renali ricorrenti. Ha espulso il suo primo calcolo 9 anni prima e ha avuto altri due calcoli sintomatici. L'analisi del primo e dell'ultimo calcolo ha mostrato che contenevano l'80% di ossalato di calcio e il 20% di fosfato di calcio. L'analisi di un prelievo di urina nelle 24 ore mentre il paziente non riceveva farmaci ha rivelato un livello di calcio di 408 mg (10,2 mmol), un livello di ossalato di 33 mg (367 μ mol) e un volume di 1,54 litri; il pH delle urine era 5,6. Il paziente era stato trattato quotidianamente con 20-40 mmol di citrato di potassio da quando aveva espulso il primo calcolo. Come dovrebbe essere ulteriormente valutato e trattato? N Engl J Med 2010; 363: 954-63.

Abdominal pain

Varies depending on the underlying cause. Examples: irritation of the mucosa (acute gastritis), smooth muscle spasm (acute enterocolitis), capsular stretching (liver congestion in CCF), peritoneal inflammation (acute appendicitis) and direct splanchnic nerve stimulation (retroperitoneal extension of tumour). The character (constant or colicky, sharp or dull), duration, and frequency depend on the mechanism of production. The location and distribution of referred pain depend on the anatomical site. Time of occurrence and aggravating or relieving factors such as meals, defecation, and sleep also have special significance related to the underlying disease process. The site of the pain may provide a clue:

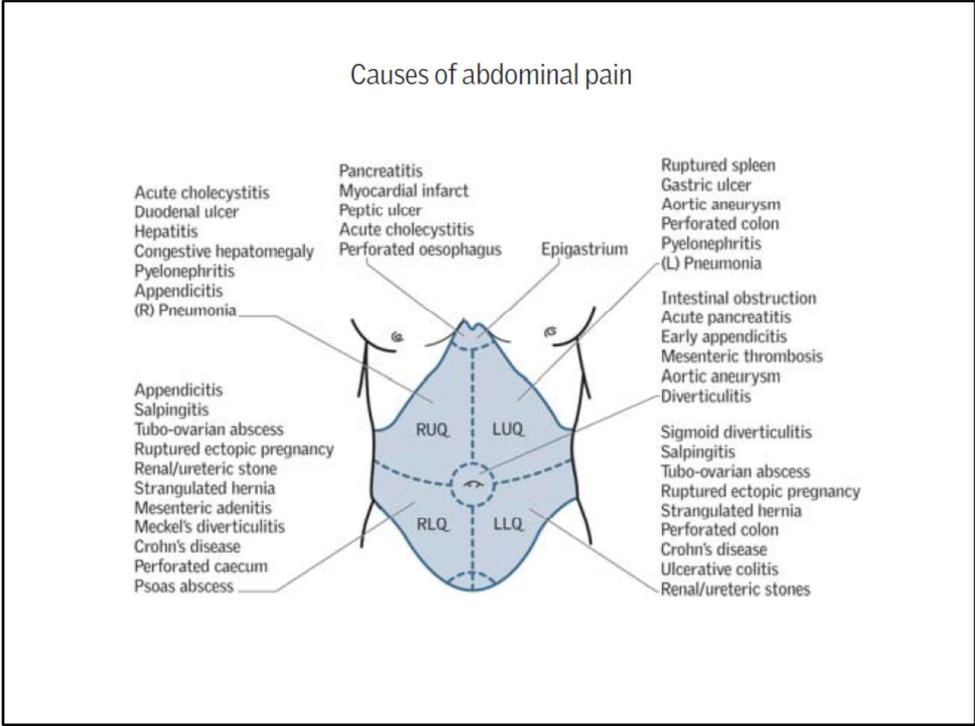
- **Epigastric** Pancreatitis, gastritis/duodenitis, peptic ulcer, gallbladder disease, aortic aneurysm.
- **Left upper quadrant** Peptic ulcer, gastric or colonic (splenic flexure) cancer, splenic rupture, subphrenic or perinephric abscess, renal (colic, pyelonephritis).
- **Right upper quadrant** Cholecystitis, biliary colic, hepatitis, peptic ulcer, colonic cancer (hepatic flexure), renal (colic, pyelonephritis), subphrenic/perinephric abscess.
- **Loin** (lateral 1/3 of back between thorax and pelvis—merges with the flank, p567) Renal colic, pyelonephritis, renal tumour, perinephric abscess, pain referred from vertebral column. Causes of flank pain are similar (see index for fuller list).
- **Left iliac fossa** Diverticulitis, volvulus, colon cancer, pelvic abscess, inflammatory bowel disease, hip pathology, renal colic, urinary tract infection (UTI), cancer in undescended testis; zoster—wait for the rash! (p458). *Gynae*: Torsion of ovarian cyst, salpingitis, ectopic pregnancy.
- **Right iliac fossa pain** All causes of left iliac fossa pain plus appendicitis and Crohn's ileitis, but usually excluding diverticulitis.
- **Pelvic** *Urological*: UTI, retention, stones. *Gynae*: Menstruation, pregnancy, endometriosis (OHCS p288), salpingitis, endometritis (OHCS p274), ovarian cyst torsion.
- **Generalized** Gastroenteritis, irritable bowel syndrome, peritonitis, constipation.
- **Central** Mesenteric ischaemia, abdominal aneurysm, pancreatitis.

Remember referred pain: Myocardial infarct → epigastrium; pleural pathology.

Mechanism

LOCALIZZAZIONE

I calcoli renali sono costituiti da aggregati di cristalli. Si formano nei dotti collettori e si possono depositare ovunque, dalla pelvi renale all'uretra, sebbene le sedi più frequenti siano la giunzione pielo-ureterale, la pelvi renale e la giunzione vescico-ureterale.



Cause di dolore addominale

Urinary tract calculi (nephrolithiasis)

Renal stones (calculi) consist of crystal aggregates. Stones form in collecting ducts and may be deposited anywhere from the renal pelvis to the urethra, though classically at 1 Pelviureteric junction 2 Pelvic brim 3 Vesicoureteric junction.

Prevalence Common: lifetime incidence up to 15%. *Peak age:* 20-40yr. ♂:♀≈3:1.

Types • Calcium oxalate (75%) • Magnesium ammonium phosphate (struvite/triple phosphate; 15%) • Also: urate (5%), hydroxyapatite (5%), brushite, cystine (1%), mixed.

Presentation Asymptomatic or: 1 *Renal colic*: excruciating ureteric spasms 'loin to groin' (or genitals/inner thigh), with nausea/vomiting. Often cannot lie still (differentiates from peritonitis). *Renal obstruction* felt in the loin, between rib 12 and lateral edge of lumbar muscles (like intercostal nerve irritation pain; the latter is not colicky, and is worsened by specific movements/pressure on a trigger spot). *Obstruction of mid-ureter* may mimic appendicitis/diverticulitis. *Obstruction of lower ureter* may lead to symptoms of bladder irritability and pain in scrotum, penile tip, or labia majora.²²³ *Obstruction in bladder or urethra* causes pelvic pain, dysuria, strangury (desire but inability to void²²⁴) ± interrupted flow. 2 *UTI* can co-exist (trisk if voiding impaired); *pyelonephritis* (fever, rigors, loin pain, nausea, vomiting), *pyonephrosis* (infected hydronephrosis) 3 *Haematuria* 4 *Proteinuria* 5 *Sterile pyuria* 6 *Anuria*.

EPIDEMIOLOGIA

È molto frequente avere una calcolosi delle vie urinarie, con un'incidenza che arriva fino al 15%. Sono interessati soprattutto gli uomini (M:F = 3:1), con un picco tra i 20 e i 40 anni.

TIPI DI CALCOLI

Prevalenza dei vari tipi di calcoli:

OSSALATO DI CALCIO (75%, ovvero nei ¾ dei casi i calcoli renali sono di ossalato di calcio)

FOSFATO DI MAGNESIO E AMMONIO (struvite, fosfato triplo, 15%): è una calcolosi che si associa a infezioni urinarie ricorrenti (la flogosi persistente favorisce la formazione di questi cristalli)

Altri: urato (5%), idrossiapatite (5%), brusite, cistina (1%), misti

PRESENTAZIONE CLINICA

Il profilo clinico è estremamente vario: i calcoli possono essere **asintomatici** o presentarsi con una varietà di sintomi, che dipendono soprattutto dalla posizione del calcolo. Le manifestazioni sono:

La **colica renale**: dolore acuto dell'uretere provocato dal passaggio

di calcoli e che comporta prima dilatazione e poi spasmi ureterali; si irradia tipicamente dalla zona lombare all'inguine e si associa a nausea e vomito. Tipicamente i pazienti non riescono a rimanere in posizione supina, e ciò aiuta nella DD con peritonite. A seconda della sede in cui il calcolo va a incunearsi, distinguiamo:

Ostruzione renale: i calcoli intrarenali provocano dolore lombare (o alla base toracica)

Ostruzione ureterale media: può provocare un dolore simile a quello dell'appendicite o della diverticolite

Ostruzione ureterale bassa: il dolore si estende alla zona sovrapubica (ipogastrio) e pubica (genitali e parte interna della coscia)

Ostruzione vescicale o uretrale: i calcoli a questo livello possono causare dolore alla minzione, stranguria o interruzione del flusso urinario

Infezione: può coesistere con i calcoli, soprattutto se vi è un impedimento alla minzione; può riguardare:

le vie escrettrici urinarie (es. cistite) e manifestarsi con pollachiuria e disuria;

o può essere una *Pielonefrite* (febbre, brividi, dolore lombare, nausea, vomito);

o una *Pionefrosi*, cioè una idronefrosi infettata.

Ematuria

Proteinuria

Piuria sterile

Anuria: assenza completa di flusso urinario (o produzione di urina < 100 ml/24h); difficilmente l'anuria improvvisa ha un'origine renale (in genere un'IRA si presenta con oliguria, cioè con riduzione del flusso!), più frequentemente riconosce un'origine post-renale → le cause principali sono problemi meccanici legati alla prostata o all'incuneamento di un calcolo in uretra; le situazioni di anuria si risolvono con il cateterismo vescicale o con una cistostomia sovrapubica.

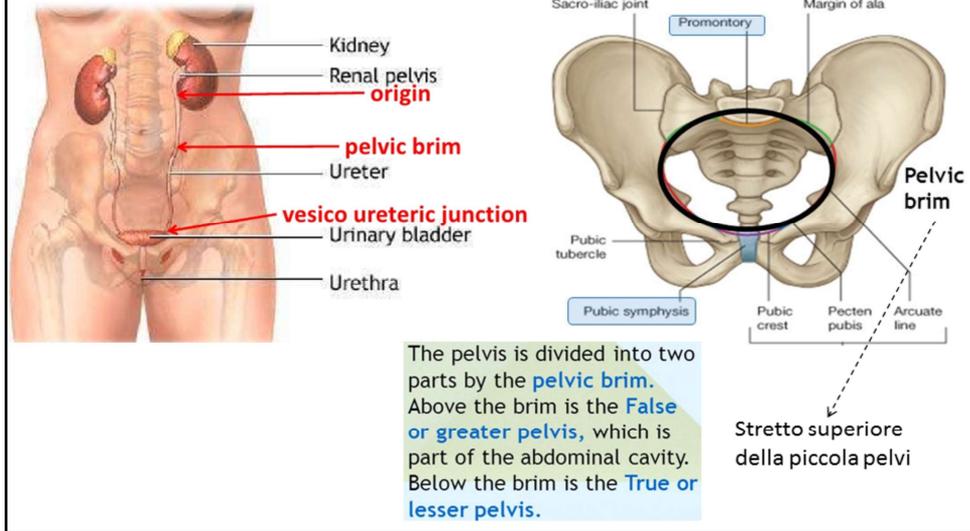
→ Ricapitolando, i cardini clinici su cui si basa la diagnosi di nefrolitiasi sono: dolore di tipo colico,

l'interruzione/riduzione del flusso, infezione ed ematuria.

All'esame obiettivo l'addome si presenta trattabile. Ci può essere una lieve resistenza a livello della loggia renale.

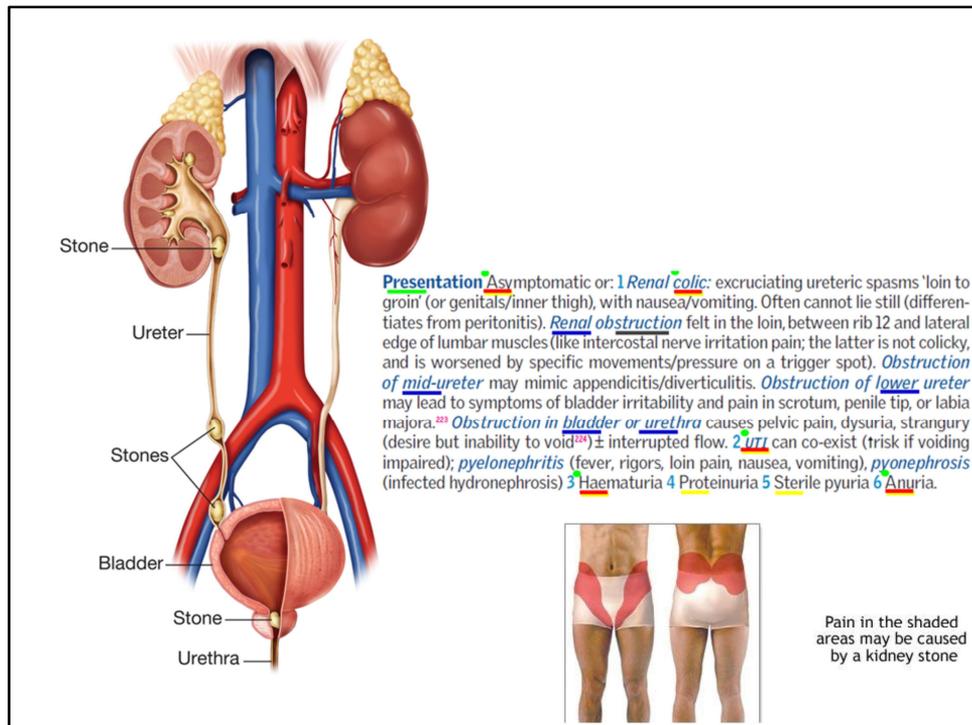
Renal stones (calculi) consist of crystal aggregates. Stones form in collecting ducts and may be deposited anywhere from the renal pelvis to the urethra, though classically at **1 Pelviureteric junction** **2 Pelvic brim** **3 Vesicoureteric junction**.

CONSTRICTIONS



LOCALIZZAZIONE

I calcoli renali sono costituiti da aggregati di cristalli. Si formano nei dotti collettori e si possono depositare ovunque, dalla pelvi renale all'uretra, sebbene le sedi più frequenti siano la giunzione pielo-ureterale, la pelvi renale e la giunzione vescico-ureterale



DOPPIO

PRESENTAZIONE CLINICA

Il profilo clinico è estremamente vario: i calcoli possono essere **asintomatici** o presentarsi con una varietà di sintomi, che dipendono soprattutto dalla posizione del calcolo. Le manifestazioni sono:

La **colica renale**: dolore acuto dell'uretere provocato dal passaggio di calcoli e che comporta prima dilatazione e poi spasmi ureterali; si irradia tipicamente dalla zona lombare all'inguine e si associa a nausea e vomito. Tipicamente i pazienti non riescono a rimanere in posizione supina, e ciò aiuta nella DD con peritonite. A seconda della sede in cui il calcolo va a incunarsi, distinguiamo:

Ostruzione renale: i calcoli intrarenali provocano dolore lombare (o alla base toracica)

Ostruzione ureterale media: può provocare un dolore simile a quello dell'appendicite o della diverticolite

Ostruzione ureterale bassa: il dolore si estende alla zona sovrapubica (ipogastrio) e pubica (genitali e parte interna della coscia)

Ostruzione vescicale o uretrale: i calcoli a questo livello possono causare dolore alla minzione, stranguria o interruzione del flusso urinario

Infezione: può coesistere con i calcoli, soprattutto se vi è un impedimento alla minzione; può riguardare:

le vie escrettrici urinarie (es. cistite) e manifestarsi con pollachiuria e disuria;

o può essere una *Pielonefrite* (febbre, brividi, dolore lombare, nausea, vomito);

o una *Pionefrosi*, cioè una idronefrosi infettata.

Ematuria

Proteinuria

Piuria sterile

Anuria: assenza completa di flusso urinario (o produzione di urina < 100 ml/24h); difficilmente l'anuria improvvisa ha un'origine renale (in genere un'IRA si presenta con oliguria, cioè con riduzione del flusso!), più frequentemente riconosce un'origine post-renale → le cause principali sono problemi meccanici legati alla prostata o all'incuneamento di un calcolo in uretra; le situazioni di anuria si risolvono con il cateterismo vescicale o con una cistostomia sovrapubica.

→ Ricapitolando, i cardini clinici su cui si basa la diagnosi di nefrolitiasi sono:
dolore di tipo colico,
l'interruzione/riduzione del flusso, infezione ed ematuria.
All'esame obiettivo l'addome si presenta trattabile. Ci può essere una lieve resistenza a livello della loggia renale.

Examination Usually no tenderness on palpation. May be renal angle tenderness especially to percussion if there is retroperitoneal inflammation.

Tests FBC, U&E, Ca^{2+} , PO_4^{3-} , glucose, bicarbonate, urate. **Urine dipstick:** Usually +ve for blood (90%) **MSU:** MC&S. **Further tests for cause:** Urine pH; 24h urine for: calcium, oxalate, urate, citrate, sodium, creatinine; stone biochemistry (sieve urine & send stone).

Imaging: Spiral **non-contrast CT** is superior to and has largely replaced IVU for imaging stones (99% visible) + helps exclude differential causes of an acute abdomen. ▶ A ruptured abdominal aortic aneurysm may present similarly. 80% of stones are visible on KUB XR (kidneys+ureters+bladder). Look along ureters for calcification over the transverse processes of the vertebral bodies. IVU: radio-opaque contrast injected and serial films taken until contrast seen down to level of obstruction. Cannot be interpreted without a plain control. Abnormal findings: failure of contrast to flow to bladder, dense nephrogram (contrast unable to flow from kidney), clubbed/blunted renal calyces (back pressure), filling defects in the bladder. (CI: contrast allergy, severe asthma, pregnancy, metformin.) USS to look for hydronephrosis or hydroureter.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

URINA: su un campione appena emesso, la ricerca del sangue con la striscia reattiva (cioè con lo **stick urine**) è quasi sempre positiva. Su un campione della minzione intermedia, richiedere l'**esame standard** e l'**esame microscopico** del sedimento.

SANGUE: urea, creatinina, elettroliti, calcemia, fosforemia, bicarbonati, acido urico

IMAGING:

TC spirale senza mezzo di contrasto è il gold standard per la diagnosi di calcolosi (identifica i calcoli nel 99% dei casi) e aiuta nella diagnostica differenziale (ad esempio, la rottura di un aneurisma aortico addominale ha una clinica simile).

L'ecografia è indicata per la ricerca di idronefrosi e idrouretere.

R: Initially: Analgesia, eg *diclofenac* 75mg IV/IM, or 100mg PR.²²⁵ (If CI: opioids) + IV fluids if unable to tolerate PO; antibiotics (eg *cefuroxime* 1.5g/8h IV, or *gentamicin*) if infection. **Stones <5mm in lower ureter:** ~90-95% pass spontaneously. ↑fluid intake. **Stones >5mm/pain not resolving:** Medical expulsive therapy: *nifedipine* 10mg/8h PO²²⁶ or α-blockers (*tamsulosin* 0.4mg/d²²⁷) promote expulsion and reduce analgesia requirements.²²⁸ ▶ start at presentation.²²⁹ Most pass within 48h (>80% after ~30d). If not, try extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) (if <1cm), or ureteroscopy using a basket.²³⁰ ESWL: US waves shatter stone. SE: renal injury, may also cause ↑BP and DM.²³¹ Percutaneous nephrolithotomy (PCNL): keyhole surgery to remove stones, when large, multiple, or complex.²³² Open surgery is rare.

▶ **Indications for urgent intervention (delay kills glomeruli):** Presence of infection and obstruction—a percutaneous nephrostomy or ureteric stent may be needed to relieve obstruction (p642); urosepsis; intractable pain or vomiting; impending ARF; obstruction in a solitary kidney; bilateral obstructing stones.²³²

Prevention General: Drink plenty. Normal dietary Ca²⁺ intake (low Ca²⁺ diets increase oxalate excretion). **Specifically:** • **Calcium stones:** in hypercalciuria, a thiazide diuretic is used to ↓Ca²⁺ excretion • **Oxalate:** ↓oxalate intake; pyridoxine may be used (p312) • **Struvite:** treat infection promptly • **Urate:** allopurinol (100-300mg/24h PO). Urine alkalinization may also help, as urate is more soluble at pH>6 (eg with potassium citrate or sodium bicarbonate) • **Cystine:** vigorous hydration to keep urine output >3L/d and urinary alkalinization (as above). D-penicillamine is used to chelate cystine, given with pyridoxine to prevent vitamin B₆ deficiency.

TERAPIA

La terapia della nefrolitiasi riguarda in prima battuta la colica renale e si basa su:

ANALGESIA: l'intervento analgesico deve essere immediato, idealmente con un FANS, come il *Diclofenac* (Voltaren® 75 mg endovena o intramuscolo o 100 mg per supposta) o il *Ketorolac*; se questo è controindicato, allora è possibile usare gli *oppiacei* (morfina 5-10 mg ev + metoclopramide 10 mg ev);

IDRATAZIONE: infusione endovenosa di *liquidi* se il paziente non li tollera per via orale

ANTIBIOTICOTERAPIA: iniziare una terapia antibiotica per evitare una frequente complicazione quale la sovrainfezione → *Cefuroxime* 1,5 g/8h ev o *Gentamicina*

IMAGING: valutare l'entità del problema e richiedere d'urgenza l'intervento di un urologo se c'è ostruzione, nel tentativo di risolvere il problema (pena una sovrainfezione o un'IRA):

La terapia specifica varierà a seconda della dimensione del calcolo:

CALCOLI < 5 mm: nel 90-95% dei casi non occorre intervenire, poiché vengono eliminati spontaneamente, basterà *umentare l'introito di fluidi*. Sarà necessario, per il paziente, urinare, nelle successive ore, attraverso un filtro per raccogliere il calcolo da sottoporre a indagine biochimica.

CALCOLI > 5 mm o DOLORE CHE NON SI RISOLVE:

→ **Terapia medica espulsiva:** si utilizzano farmaci che facilitano l'espulsione dei calcoli rilassando la muscolatura liscia delle vie escrettrici urinarie, questi sono la *NIFEDIPINA* (calcio- antagonista con uno spiccato effetto ipotensivo) e gli *ALFA-BLOCCANTI*, come la *Tamsulosina* (utilizzata in caso di ipertrofia prostatica).

Nella maggior parte dei casi, con la terapia conservativa il calcolo viene espulso entro 48 ore, ma talvolta anche dopo 30 giorni.

→ **Terapia urologica specifica:** *LITOTRISSIA extracorporea con onde d'urto ultrasoniche* per ottenere la frantumazione dei calcoli (se di dimensioni < 1 cm) oppure l'*URETEROSCOPIA* oppure la *NEFROLITOTOMIA PERCUTANEA*, raramente si ricorre a *tecniche chirurgiche laparotomiche*.

Un'ostruzione acuta delle vie urinarie, cioè la colica, deve essere trattata: un blocco completo del deflusso urinario (che porta ad un aumento della pressione a monte) determina un danno al rene a causa di una perdita di glomeruli, ovvero il rene andrà incontro a un'**Insufficienza Renale Acuta post-renale**. È importante disostruire rapidamente, perché il ritardo con cui si interviene correla direttamente con l'entità del danno glomerulare. A peggiorare il quadro di danno renale acuto può affiancarsi un'**infezione**, quindi accertarne correttamente la presenza o assenza è fondamentale.

PREVENZIONE GENERALE

Aumentare l'introito di liquidi (diuresi ottimale > 2 litri/24h). È raccomandata una normale ingestione di calcio, perché una dieta a basso contenuto di calcio aumenta l'escrezione urinaria di ossalato.

PREVENZIONE SPECIFICA

Varia a seconda del tipo di calcoli che presenta il paziente, cioè a seconda di quale sia il problema metabolico che sottende la nefrolitiasi:

Calcoli di calcio fosfato: legati a una situazione di ipercalcemia → dieta a basso contenuto di calcio, evitare i supplementi di vitamina D e utilizzare, eventualmente, i diuretici Tiazidici (i quali promuovono l'ipercalcemia riducendo l'escrezione urinaria di calcio)

Calcoli di ossalato: diminuire l'introduzione di ossalato (evitare cioccolato, the, noci, fragole, spinaci, peperoni)

Calcoli di struvite (fosfato triplo): ridurre le infezioni e trattarle tempestivamente con antibiotici

Calcoli di urato: tipo di calcoli in cui è più efficace la terapia preventiva che mira a ridurre l'uricosuria e la precipitazione dei sali di urato nell'urina → Allopurinolo (100-300 mg/24h), alcalinizzazione delle urine con potassio citrato (mantenere un pH > 6)

Calcoli di cistina: elevata idratazione, D-Penicillamina (chelante della cistina a livello intestinale), alcalinizzazione delle urine

Questions to address when confronted by a stone

What is its composition?

Type	Causative factors	Appearance on XR
Calcium oxalate (fig 1)	Metabolic or idiopathic	Spiky, radio-opaque
Calcium phosphate	Metabolic or idiopathic	Smooth, may be large, radio-opaque
Magnesium ammonium phosphate (fig 2)	UTI (proteus causes alkaline urine and calcium precipitation and ammonium salt formation)	Large, horny, 'staghorn' radio-opaque
Urate (p694)	Hyperuricaemia	Smooth, brown, radiolucent
Cystine (fig 3)	Renal tubular defect	Yellow, crystalline, semi-opaque



Fig 1. Calcium oxalate monohydrate.



Fig 2. Struvite stone.



Fig 3. Cystine stone.

Why has he or she got this stone now?

- **Diet:** Chocolate, tea, rhubarb, strawberries, nuts and spinach all toxalate levels.
- **Season:** Variations in calcium and oxalate levels are thought to be mediated by vitamin D synthesis via sunlight on skin.
- **Work:** Can he/she drink freely at work? Is there dehydration?
- **Medications:** Precipitating drugs include: diuretics, antacids, acetazolamide, corticosteroids, theophylline, aspirin, allopurinol, vitamin C and D, indinavir.

Are there any predisposing factors? For example:

- **Recurrent UTIs** (in magnesium ammonium phosphate calculi).
- **Metabolic abnormalities:**
 - Hypercalciuria/hypercalcaemia (p690): hyperparathyroidism, neoplasia, sarcoidosis, hyperthyroidism, Addison's, Cushing's, lithium, vitamin D excess.
 - Hyperuricosuria/↑plasma urate: on its own, or with gout.
 - Hyperoxaluria (p312).
 - Cystinuria (p312).
 - Renal tubular acidosis (p310).
- **Urinary tract abnormalities:** eg pelviureteric junction obstruction, hydronephrosis (renal pelvis or calyces), calyceal diverticulum, horseshoe kidney, ureterocele, vesicoureteric reflux, ureteral stricture, medullary sponge kidney.¹
- **Foreign bodies:** eg stents, catheters.

Motivi di una calcolosi:

Dieta: cioccolato, the, rabarbaro, fragole, frutta secca, e spinaci innalzano i livelli di ossalato.

Stagionalità: i livelli di ossalato e calcio si ritengono essere mediati dalla sintesi di vitamina D sulla pelle ad opera della luce solare.

Lavoro: i lavoratori possono bere liberamente al lavoro? C'è il rischio di disidratazione?

Farmaci: l'elenco dei farmaci precipitanti include: diuretici, antiacidi, acetazolamide, corticosteroidi, teofillina, aspirina, allopurinolo, vitamine C e D, indinavir.

Fattori predisponenti

Infezioni urinarie ricorrenti, (nelle calcolosi di fosfato di magnesio e ammonio)

Anomalie metaboliche:

Ipercalciuria e ipercalcemia: iperparatiroidismo, neoplasie, sarcoidosi, ipertiroidismo, morbo di Addison, morbo di Cushing. Terapia con litio o eccesso di Vitamina D;

Iperuricosuria/iperuricemia: isolata o con gotta;

Iperossaluria;

Cistinuria;

Acidosi tubulare renale.

Anomalie del tratto urinario: ostruzione del giunto ureteropielico, idronefrosi (della pelvi o dei calici renali), diverticoli caliceali, rene a ferro di cavallo, ureterocele, reflusso vescicoureterale, stenosi ureterale, rene a spugna midollare (malattia di Cacchi Ricci)

Il rene a spugna midollare è una anomalia asintomatica dello sviluppo del rene, principalmente osservata in donne adulte, dove c'è una dilatazione dei dotti collettori che, se severa, porta ad una apparenza spugnosa della midollare del rene.

Complicanze/associazioni: infezioni, ematuria e ipercalciuria, iperparatiroidismo (se presente, indaga i marker genetici di MEN tipo 2°).

Corpi estranei: stent e cateteri.

Are there any predisposing factors? For example:

- **Recurrent UTIs** (in magnesium ammonium phosphate calculi).
- **Metabolic abnormalities:**
 - Hypercalciuria/hypercalcaemia (p690): hyperparathyroidism, neoplasia, sarcoidosis, hyperthyroidism, Addison's, Cushing's, lithium, vitamin D excess.
 - Hyperuricosuria/↑plasma urate: on its own, or with gout.
 - Hyperoxaluria (p312).
 - Cystinuria (p312).
 - Renal tubular acidosis (p310).
- **Urinary tract abnormalities:** eg pelviureteric junction obstruction, hydronephrosis (renal pelvis or calyces), calyceal diverticulum, horseshoe kidney, ureterocele, vesicoureteric reflux, ureteral stricture, medullary sponge kidney.¹
- **Foreign bodies:** eg stents, catheters.

1 Medullary sponge kidney is a typically asymptomatic developmental anomaly of the kidney mostly seen in adult females, where there is dilatation of the collecting ducts, which if severe leads to a sponge-like appearance of the renal medulla. *Complications/associations:* UTIs, nephrolithiasis, haematuria and hypercalciuria, hyperparathyroidism (if present, look for genetic markers of MEN type 2A, see p215).²³³

Tutto nella slide precedente

Is there a family history? risk of stones × 3-fold. Specific diseases include x-linked nephrolithiasis and Dent's disease (proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis).

► *Is there infection above the stone?* eg fever, loin tender, pyuria? This needs urgent intervention.

C'è familiarità? Aumenta di tre volte il rischio di calcolosi. Malattie specifiche comprendono le nefrolitiasi x-legate e la malattia di Dent (proteinuria, ipercalciuria e nefrocalcinosi)

C'è una infezione a monte? Cioè febbre, dolorabilità lombare, piuria? Questa è una urgenza.

Hyperoxaluria - Renal stones

The importance of intestinal oxalate absorption is supported by observations regarding the effect of dietary calcium. Dietary calcium can decrease oxalate absorption in the gut by the formation of insoluble calcium oxalate salts in the intestinal lumen. When less calcium is available in the intestinal lumen to bind oxalate, oxalate absorption, and therefore urinary oxalate excretion, increases. Relatively common settings in which this occurs include:

- low-calcium diet,
- increased intestinal calcium absorption as seen in hypercalciuria
- malabsorption syndromes, as with small bowel disease (eg, Crohn's disease), surgical bowel resection or diversion, including jejunioileal bypass for obesity (bariatric surgery), or cystic fibrosis

This last situation leads to the malabsorption of fatty acids and bile salts, and is called **enteric hyperoxaluria**. The increase in oxalate absorption and subsequent excretion is due both to **(a)** binding of free calcium to fatty acids in the intestinal lumen and to **(b)** increased colonic permeability to small molecules such as oxalate induced by exposure of the colon to nonabsorbed bile salts.

Patients with malabsorption may have additional factors predisposing to stone formation other than increased oxalate excretion (which can be as high as 80 to 200 mg [0.9 to 2.2 mmol] per day). The **(c)** diarrheal fluid losses can lead both to a reduction in urine volume and, **(d)** if the patient has a metabolic acidosis, a low urine pH and a marked decrease in citrate excretion; these changes can promote uric acid as well as calcium oxalate stone formation.

Crohn's disease: Calcium oxalate and uric acid kidney stones can result from steatorrhea and diarrhea.
Uric acid stones can result from dehydration and metabolic acidosis.

FOCUS: IPERROSSALURIA E CALCOLI RENALI

Il malassorbimento lipidico determina una maggiore capacità di chelare gli ioni calcio nell'intestino, per cui una maggiore quantità di ossalato viene assorbita a livello intestinale, e l'ossalato, legandosi al calcio, forma l'ossalato di calcio causando calcolosi. Questo meccanismo avviene in tutte le situazioni di malassorbimento lipidico, compresi gli interventi di bypass gastrico della chirurgia bariatrica.

L'importanza dell'assorbimento intestinale di ossalato è supportata da osservazioni sull'effetto del calcio nella dieta. Il calcio dietetico può ridurre l'assorbimento di ossalato nell'intestino attraverso la formazione di sali insolubili di ossalato di calcio nel lume intestinale. Quando è disponibile meno calcio nel lume intestinale per legare ossalato, l'assorbimento di ossalato e quindi l'escrezione di ossalato urinario aumenta. Le circostanze, relativamente comuni, in cui ciò si verifica includono: dieta a basso contenuto di calcio, aumento dell'assorbimento intestinale di calcio come osservato nell'ipercalciuria, sindromi da malassorbimento, come nel caso della malattia dell'intestino tenue (p. es., morbo di Crohn), resezione o diversione intestinale chirurgica, incluso il bypass digiunoileale per l'obesità (chirurgia bariatrica) o la fibrosi cistica Quest'ultima

situazione porta al malassorbimento di acidi grassi e sali biliari e si chiama iperossaluria enterica.

L'aumento dell'assorbimento di ossalato e la successiva escrezione sono dovuti sia al

(a) legame del calcio libero agli acidi grassi nel lume intestinale sia al

(b) aumento della permeabilità del colon a piccole molecole come l'ossalato indotto dall'esposizione del colon ai sali biliari non assorbiti. I pazienti con malassorbimento possono avere ulteriori fattori che predispongono alla formazione di calcoli oltre all'aumento dell'escrezione di ossalato (che può raggiungere 80-200 mg [0,9-2,2 mmol] al giorno).

Le (c) perdite di liquido diarroico possono portare sia a una riduzione del volume delle urine sia,

(d) se il paziente ha un'acidosi metabolica, un basso pH delle urine e una marcata riduzione dell'escrezione di citrato; questi cambiamenti possono favorire la formazione di calcoli di acido urico e ossalato di calcio. Morbo di Crohn: ossalato di calcio e calcoli renali di acido urico possono derivare da steatorrea e diarrea. I calcoli di acido urico possono derivare da disidratazione e acidosi metabolica.