

Quanto scritto di seguito è tratto dalle pubblicazioni citate negli approfondimenti. Si tratta di pubblicazioni ampiamente illustrate da diagrammi e microfotografie. Esse sono ottenibili dal sito universitario [ezproxy.unibo.it](http://ezproxy.unibo.it). Scegliere, nella lista delle riviste, quella intitolata 'Nature'.

La cancellazione dei pedicelli si osserva in tutte le malattie del glomerulo nelle quali il processo patologico si osservi inizialmente a focolai in singoli glomeruli. Tale fenomeno è più manifesto nelle malattie infiammatorie (particolarmente: glomerulonefriti a crescenti, glomerulonefriti anti-membrana basale). L'idea che la cancellazione dei pedicelli sia una risposta protettiva contro il rischio del loro distacco, si accorda bene coi rischi cui i podociti sono sottoposti in queste malattie. È ben noto che le connessioni delle integrine al citoscheletro actinico sono molto sensibili alla distruzione da parte di prodotti dell'attivazione del complemento e di altri pericolosi mediatori dell'infiammazione.

Una ridotta adesione dei podociti alla membrana basale è da aspettarsi anche in malattie con modificazioni della composizione della matrice della membrana basale (nefropatia diabetica, malattia di Alport, malattia di Pierson).

Al punto di contatto con la membrana basale glomerulare, i pedicelli producono grandi aggregati macromolecolari, denominati aderenze focali (focal adhesions), con le quali il citoscheletro podocitario si unisce alla matrice extracellulare. Oltre a costituire aderenze ad alta affinità, questi aggregati sono una via di comunicazione per segnali intracellulari.

La membrana basale glomerulare è più spessa di altre (300-350 nanometri nell'uomo) e consta soprattutto di laminine e di collagene IV, sintetizzati dai podociti e dalle cellule endoteliali. L'importanza critica dell'ancoraggio dei podociti è dimostrata dal fatto che le mutazioni del gene che codifica la laminina beta2 (LAMB2) causa la sindrome di Pierson, una grave sindrome nefrosica congenita con alterazioni oculari e neurologiche.

Mutazioni autosomiche dominanti eterozigoti nella produzione del collagene IV inducono la sindrome di Alport, un gruppo di disordini ereditari con anomalie della membrana basale glomerulare, proteinuria e uremia.

Svariati stimoli ambientali e meccanici possono indurre il distacco di podociti vivi. Tale fenomeno sembra essere l'evento principale della progressione d'una malattia cronica del rene. Causa del distacco potrebbero essere una pressione elevata nei capillari del glomerulo, l'ipertrofia del nefrone, ed un elevato carico di filtrazione glomerulare, in condizioni sia fisiologiche che patologiche. Benché la perdita dei podociti sia così importante in patologia glomerulare, la natura del processo rimane oscura.

I podociti raccolti nelle urine, sembrano essere vitali, il che farebbe supporre che essi siano resistenti all'anoikis, quella particolare apoptosi indotta da alterazioni dell'adesione cellulare.

La perdita di podociti induce nei superstiti un'ipertrofia, per garantire la copertura del gomitolo glomerulare. Ciò causa modificazioni morfologiche estreme, che si traducono in una più tenace adesione alla membrana basale del glomerulo. Col tempo ciò genera aree multiple di resistenza al flusso nel microambiente podocitario, che favoriscono il distacco dei podociti. L'importanza delle integrine nella biologia podocitaria è dimostrata dal fatto che la delezione specifica per il podocita dell'integrina beta1 o della alfa3 produce un fenotipo proteinurico letale. I topi carenti in *Itga3*, che codifica alfa3, muoiono prematuramente per la compromissione dell'organogenesi renale e polmonare. In particolare i glomeruli sono privi di ramificazioni dei capillari ed hanno podociti privi di pedicelli. Anche la membrana basale appare completamente disorganizzata, come se l'integrina alfa3beta1, che lega caratteristicamente la laminina, fosse un fattore chiave nel mantenerne la struttura normale.

In effetti, sono stati identificati tre pazienti con mutazione di *ITGA3* con glomerulosclerosi segmentaria focale, caratteristica per la devastazione della struttura della membrana basale.

La perdita del gene *Itgb1*, specifica nei podociti, dà un fenotipo simile a quello dei topi carenti in *Itga3*. Si presenta con uno slaminamento ed estesa fissurazione della membrana basale, disordine dei pedicelli e massiva proteinuria, con uremia in poche settimane.

È assodato che molti fattori circolanti in grado di attivare le integrine causino malattie specifiche del glomerulo, in particolare, la glomerulosclerosi segmentaria focale.

Nella sindrome nefrosica, aumenta il contenuto podocitario della proteina 3 correlata con l'angiopoietina (*ANGPTL3*). Questa interagisce con l'integrina beta3, e risulta fondamentale nel danno podocitario.

La tetraspanina *CD151* è critica nel mediare l'adesione podocitaria tramite l'integrina alfa3beta1. Ciò è avvalorato dalla comparsa di anomalie renali con massiva proteinuria, disorganizzazione della membrana basale glomerulare e glomerulosclerosi focale nei ratti carenti in *CD151*.

Per la loro interazione con le integrine, i sindecani agiscono come recettori transmembrana per le proteine della matrice extracellulare e per molti fattori di crescita, in definitiva mediando per le segnalazioni intracellulari dei podociti.

Nessuna delle proteine transmembrana d'ancoraggio descritte più sopra è in grado di fornire forza d'adesione sufficiente a resistere alla tensione cui sono normalmente sottoposti i podociti. L'interazione di queste proteine transmembrana con molte proteine intracellulari che interagiscono con la rete del citoscheletro è richiesta per sostenere il carico strutturale del podocita.

Il FAK, anche noto come *PTK2*, ha un ruolo critico nell'adesione e nella motilità dei podociti. Esso si localizza nei punti d'adesione focali dei podociti, dove è legato alle integrine da talin e paxillin.

L'iperespressione genetica della tirosinofosfatasi proteica 1B (*PTP-1B*) inibisce la fosforilazione di FAK in Tyr397, con dissesto dei pedicelli e proteinuria, mentre la delezione genetica o l'inibizione farmacologica di *PTP-1B* protegge dalla disfunzione dei podociti e dalla proteinuria in modelli di roditori con danno podocitario indotto da lipopolisaccaridi e adriamicina.

La perdita dell'espressione di FAK aumenta la forza dell'ancoraggio dei podociti, con aumento della resistenza allo sviluppo della proteinuria e del disordine strutturale dei pedicelli da stimoli nocivi.

Ciò suggerisce che le strette correlazioni fra podociti e membrana basale del glomerulo abbiano un ruolo protettivo dal danno glomerulare.

Viceversa, l'attivazione di FAK è spesso segnalata nel corso del danno al glomerulo.

*ILK* forma un complesso eterotrimerico con la particolarmente interessante proteina 1 Cis-His (*PINCH*) e parvin, noto come complesso *IPP*, ed agisce come piattaforma di segnalazione per le integrine, interfacciandosi col citoscheletro actinico e con molti percorsi intracellulari dei podociti.

*ILK* è intensamente espresso nei podociti, e la sua espressione si accresce in risposta al danno podocitario indotto dalla puromicina o dalla shigatossina. I topi con carenza di *ILK* specifica per i podociti presentano alterazioni glomerulari alla nascita e muoiono prematuramente per glomerulosclerosi segmentaria focale progressiva. Le prime lesioni ultrastrutturali in questi topi all'esordio dell'albuminuria sono: inspessimento della membrana basale glomerulare, disgregazione dei pedicelli e perdita dei diaframmi a fessura, seguiti da progressione verso la proteinuria non selettiva.

*Kindlin-2* è espressa fisiologicamente dai podociti. Questa proteina è localizzata nei focal adhesion sites, dove interagisce col complesso *IPP* legandosi a *ILK*. In tal modo, connette le integrine col citoscheletro actinico.

Sembra che *kindlin-2* sia regolata da fosforilazione mediata da FAK, e che sia legata al circuito di segnalazione delle integrine dall'esterno all'interno delle cellule. L'adesione della cellula

alla matrice extracellulare promuove la fosforilazione di kindlin-2, che consente il legame e l'attivazione di Src, che a sua volta attiva paxillin e la sua via di segnalazione a valle.

Le alfa-actinine, che sono codificate dai geni ACTN, sono dimeri antiparalleli che legano trasversalmente i filamenti di actina e funzionano come supporti per l'assemblaggio di grandi complessi proteici, oltre a formare fasci di F-actina, le alfa-actinine interagiscono con varie altre proteine, regolando così molti processi cellulari (adesione, giunzioni, segnali).

Alfa-actinina-4 è molto abbondante nei pedicelli dei podociti, e la regolazione anomala di questa proteina è uno degli eventi primari delle fasi precoci di molte sindromi nefrosiche.

La perdita di ACTN4 distrugge le interazioni fra il citoscheletro actinico e le integrine, indebolendo così la capacità d'adesione del podocita alla membrana basale glomerulare. In varie malattie è stata segnalata la proteolisi di proteine podocitarie critiche, come alfa-actinina. Ciò suggerisce che l'inibizione della proteolisi potrebbe rallentare la progressione di malattie renali croniche.

Gli effetti antiproteinurici delle ciclosporine potrebbero in parte dipendere dalla defosforilazione della sinaptopodina dovuta alla calcineurina, cui consegue una stabilizzazione del citoscheletro actinico dei podociti.

Le alterazioni patologiche dei livelli di sinaptopodina potrebbero modificare l'attività e la localizzazione nelle membrane di short transient receptor potential channel 6 (TRPC6) dei podociti, con danno podocitario. Poiché l'espressione di TRPC6 è aumentata in molte malattie proteinuriche acquisite e nella glomerulosclerosi focale segmentaria familiare, la riduzione di TRPC6 di superficie agendo sull'espressione della sinaptopodina potrebbe essere un tentativo terapeutico per recuperare la funzione podocitaria.

La struttura altamente organizzata dei podociti è soggetta all'esclusiva architettura tridimensionale dell'actina. In quasi tutte le malattie glomerulari umane, i podociti vanno incontro ad un rimodellamento del citoscheletro e ad una cancellazione dei pedicelli. Sembra essere una risposta unificata del podocita ad un'infinità di danni cellulari, correlata con la perdita della filtrazione selettiva, cui consegue l'esordio della proteinuria.

La nefrina è una proteina transmembrana della superfamiglia delle immunoglobuline, espressa alla giunzione intercellulare dei podociti maturi.

Le complesse interazioni tra morfologia dei pedicelli, struttura dei diaframmi a fessura (slit diafragms), e rimodellamento dell'actina sono controllate tramite segnali della cellula per i quali la nefrina funziona come struttura cardine, atta a governare in svariati modi le dinamiche dell'actina.

L'interazione fra nefrina e Nck determina l'attivazione della chinasi (PAK) attivata dalla proteina della sindrome di Wiskott-Aldrich (N-WASP). N-WASP e PAK sono a loro volta bersaglio delle piccole GTPasi della famiglia Rho (Rac1 e Cdc42). Risultano quindi essere regolatori chiave della dinamica del citoscheletro actinico.

Per convincersi del ruolo di nefrina, si noti che l'interazione fra IQGAP1 e nefrina tende a decadere progressivamente, nei glomeruli dei ratti, dopo iniezione di puromicina (un modello di sindrome nefrosica) e si accompagna a fusione dei pedicelli ed a proteinuria.

Oltre all'effetto su sinaptopodina, le ciclosporine aumentano l'attività di cofilin-1 nei ratti con nefropatia da puromicina. A ciò consegue la stabilizzazione del citoscheletro actinico ed una riduzione della proteinuria.

Il complesso nefrina-NEPH-1 trasmette segnali, mediati dalla fosforilazione, i quali inducono l'assemblaggio di un complesso di polimerizzazione dell'actina alla giunzione intercellulare del podocita. La fosforilazione di NEPH-1 induce allora la polimerizzazione dell'actina presso la membrana citoplasmatica.

Studi su mutanti per NEPH-1 hanno dimostrato che questa proteina è critica per lo sviluppo di pedicelli normali.

Mutazioni dei geni che codificano le proteine dei diaframmi a fessura TRPC6 e CD2AP (proteina associata a CD2) determinano gravi danni podocitari e sindrome nefrosica. Si deve quindi pensare che esse non siano un semplice sostegno meccanico per la filtrazione, ma che siano lungo la via dei segnali che preservano l'integrità dei podociti.

Già nel 2000 è stato identificato il gene NPHS2 come una delle cause della glomerulosclerosi focale segmentaria. Questo gene, espresso quasi esclusivamente nei podociti, codifica la podocina, una proteina di membrana fondamentale nella barriera filtrante del glomerulo.

Quest'ultima è una proteina della famiglia delle stomatin domain proteins, posta nel punto d'inserzione del diaframma a fessura.

La mutazione di podocina rende impossibile l'induzione di nefrina a collocarsi nella struttura che le spetta, con conseguente alterazione dei segnali emessi da nefrina.

L'importanza di podocina nel mantenimento del citoscheletro actinico podocitario è sostenuta dal fatto che una mutazione in LMX1B, che codifica LIM homeobox transcription factor 1- $\beta$  (LXM1B), un regolatore dell'espressione di podocina, è causa della rara sindrome autosomica dominante nail-patella (dismorfia ungueale, dell'iride e della rotula), che colpisce anche i reni (proteinuria).

Ligandi extracellulari che si fissano alla superficie del podocita attivano diversi transcription factors citoplasmatici, come LMX1B, i quali possono così trasferirsi nel nucleo, dove eccitano o inibiscono la trascrizione di geni specifici per la regolazione della funzione cellulare in risposta agli stimoli ambientali.

TRPC6 ha un ruolo molto ampio nella percezione di stimoli chimici e meccanici. Questo canale permette in tal modo ai podociti di percepire variazioni di flusso, pressione e del carico di filtrazione. A ciò essi possono rispondere sia rimodellando il citoscheletro che contraendo i pedicelli.

Mutazioni in TRPC6 sono associate a forme di glomerulosclerosi focale segmentaria. Molte di queste mutazioni producono un fenotipo che favorisce la morte dei podociti indotta dal calcio. La fosfolipasi C epsilon (PLCepsilon1) è stata identificata come partner della proteina IQGAP1, associata alla nefrina. Mutazioni in PLCepsilon1 causano una sindrome nefrosica ad esordio precoce e glomerulosclerosi focale segmentaria con uremia. PLCepsilon1 è espressa sia nel corpo del podocita che nei pedicelli. Essa converte fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato in inositolo 1,4,5-trifosfato e diacilglicerolo, implicati nei segnali intracellulari necessari alla crescita e differenziazione cellulare. PLCepsilon1 ha un ruolo importante nell'emissione dello ione calcio dalle sedi di deposito, e nell'attivazione dei canali cationici della membrana citoplasmatica, come TRPC6, che favoriscono l'entrata degli ioni calcio nella cellula. L'aumento del calcio endocellulare inibisce l'espressione della nefrina nei diaframmi a fessura e della sinaptopodina nel citoscheletro; stimola invece l'attività RhoA, causa di dissesto dell'actina e della diminuzione del numero dei pedicelli.

Sembra dunque che le alterazioni delle correnti dello ione calcio in TRPC6 nei pedicelli siano fondamentali per la capacità del podocita di regolare la propria funzionalità endocellulare e del citoscheletro. Podocina regola la disposizione di TRPC6 nei microdominii della membrana citoplasmatica, influenzandone in tal modo la funzione. Nei topi, invece, la sinaptopodina regola l'espressione in superficie di TRPC6 con un meccanismo dipendente dall'actina. Nei topi sani, la ciclosporina, che stabilizza la sinaptopodina, annulla l'aumento dell'espressione di superficie di TRPC6 indotto dai lipopolisaccaridi. Si può quindi pensare che le alterazioni dei livelli di sinaptopodina in condizioni patologiche modifichino la posizione e l'attività dei canali TRPC6, con disfunzione podocitaria.

CD2AP è una proteina strutturale che connette l'assemblaggio dell'actina alla costituzione del diaframma a fessura, attraverso un'interazione con nefrina e podocina.

Inf2 codifica un membro delle proteine regolanti l'actina, della famiglia delle formine. L'espressione glomerulare di INF2 è diminuita o assente nella glomerulosclerosi focale segmentaria. Ciò è strettamente correlato con la severità di una sindrome nefrosica resistente agli steroidi.

Le mutazioni che inducono un'attivazione inappropriata di RhoA giustificano l'insorgenza di svariate forme di glomerulosclerosi focale segmentaria. Analogamente, in patologia sperimentale, un'attività anomala di RhoA aggrava la proteinuria ed il danno glomerulare in alcuni modelli di malattia glomerulare, ma non in tutti.

Uno dei maggiori effettori a valle di RhoA è la protein-kinasi 1 associata a Rho (ROCK1), regolatrice del citoscheletro actinico; la sua attivazione è correlabile con molti disordini del glomerulo. Mutazioni in ARHGDI1, che codifica l'inibitore 1 della dissociazione di Rho GDP, e KANK2, il motivo KN e la proteina 2 contenente ankyrin repeat domain, sono entrambe causa di sindrome nefrosica; le due proteine codificate interagiscono con le GTPasi Rho.

L'attivazione di Rac1 nei podociti induce disorganizzazione temporanea dei pedicelli e proteinuria. Essa avrebbe quindi un ruolo nell'avvio d'una malattia glomerulare.

Arhgdia sarebbe critica nella soppressione di Rac1 nei podociti maturi, e, conseguentemente, nella prevenzione di un danno podocitario e di una sindrome nefrosica. L'inibizione di Rac1 protegge dal danno ai pedicelli indotto da protamina solfato.

Livelli podocitari troppo bassi di Cdc42 o del suo effettore a valle N-WASP possono causare un calo del RNA messaggero e dell'espressione di Yes-associated protein (YAP), che ha un ruolo nei segnali antiapoptotici. In effetti, l'apoptosi podocitaria da carenza di Cdc42 è significativamente ridotta dall'aumento dell'espressione di YAP attivo.

In molti modelli animali il controllo farmacologico dell'oligomerizzazione della dinamina actino-dipendente migliora le malattie renali croniche. Le grandi GTPasi dinamina 1 e 2 sono considerate regolatori critici della permeabilità selettiva del rene.

Il trasporto di proteine attraverso il podocita tramite endocitosi è considerato un meccanismo di filtrazione proteica nel glomerulo. Le vie endocitotiche mediate da clatrina conservano l'integrità morfofunzionale dei diaframmi a fessura in condizioni normali e patologiche.

Nei lieviti si percepisce chiaramente la stretta correlazione tra assemblaggio dell'actina ed endocitosi. La certezza della criticità dell'actina nella regolazione dell'endocitosi non è stata ancora raggiunta nelle cellule dei mammiferi.

Nei processi patologici, la nefrina si può localizzare in sedi diverse dal diaframma a fessura, a causa dell'anomalia dell'endocitosi, critica per l'internalizzazione ed il riutilizzo di questa proteina.

L'assenza della dinamina e della proteina Nck legante la sinaptojanina è causa di una sindrome nefrosica congenita.

**La fosforilazione della nefrin-tirosina è anomala in malattie renali quali la malattia a lesioni minime e la nefropatia membranosa.**

La delezione della YAP specifica dei podociti causa glomerulosclerosi focale segmentaria ed un'insufficienza renale progressiva. La sua espressione è ridotta nei glomeruli di chi è affetto da glomerulosclerosi focale segmentaria primaria.

La defosforilazione di nefrina, attiva l'endocitosi indotta da beta-arrestina. **Un aumento del livello di beta-arrestina si osserva in podociti recuperati dai crescenti di malati con glomerulopatie proliferative**, ed in modelli animali con sindrome nefrosica indotta da doxorubicina.

L'endocitosi è dunque un processo altamente regolato che mantiene la nefrina in uno stato stabile d'espressione nel diaframma a fessura, e potrebbe avere un ruolo nella patogenesi di molte malattie del glomerulo.

**I pazienti con malattia a lesioni minime hanno una fosforilazione ridotta di nefrina ed inattivazione di cofilina.**

**È invece aumentata la fosforilazione di componenti di segnalazione delle integrine (p130Cas -BCAR1- e FAK), sia nella malattia a lesioni minime che nella nefropatia membranosa; questa è invece assente nella glomerulosclerosi focale segmentaria.**

Il prednisone, molto usato nella glomerulosclerosi focale segmentaria, protegge i podociti dall'apoptosi e riduce la proteinuria inibendo la via di segnalazione di FAK. Questo suggerisce che gli effetti benefici del prednisone nella malattia a lesioni minime potrebbe consistere nel rinforzo dell'ancoraggio dei podociti sotto stress.

Sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b (SMPDL-3b) è anche un possibile bersaglio della terapia. L'anticorpo monoclonale rituximab, oltre a CD20 delle cellule B, si lega a SMPDL-3b dei podociti. **L'espressione di SMPDL-3b è ridotta nella glomerulosclerosi focale segmentaria in recidiva.** Il siero di questi pazienti inibisce l'espressione di SMPDL-3b e distrugge il citoscheletro dei podociti umani coltivati in vitro con un meccanismo non ancora noto. Se essi vengono trattati con rituximab, l'inibizione è ridotta, al pari del danno all'actina. Rituximab agisce anche su forme di sindrome nefrosica non genetiche, mentre è inefficace in quelle genetiche., globalmente, però, non si è ancora sicuri se SMPDL-3b sia veramente un bersaglio terapeutico utile a proteggere i podociti.

Poco significativo è apparso l'uso delle ciclosporine nelle sindromi nefrosiche non genetiche; ancor peggio funziona in quelle genetiche. L'azione di questo farmaco sembra consistere nella stabilizzazione del citoscheletro actinico dei podociti sia con una defosforilazione della sinaptopodina mediata dalla calcineurina e dall'attivazione di cofilin-1, indipendente da sinaptopodina.

Le ciclosporine regolano anche la nucleazione dell'actina ed inibiscono l'attività di NFAT (nuclear factor of activated T-cells) dei podociti.

Un discorso a parte merita Urokinase plasminogen activator surface receptor (uPAR), per la sua capacità di attivare le integrine dei podociti.. Dalla sua scissione e glicosilazione deriva la sua variante solubile e circolante suPAR. La sua attività è in grado di determinare la cancellazione dei pedicelli e proteinuria. suPAR fa parte della risposta acuta, e quindi aumenta nei processi infiammatori. Aumenta nel 70% dei casi di glomerulosclerosi focale segmentaria. Anticorpi anti uPAR inibiscono il danno.

I suoi livelli non sono utili a discriminare la glomerulosclerosi focale segmentaria primaria o secondaria da altre malattie renali (malattia a lesioni minime, ecc.). Aumenta anche indiscriminatamente in tutti i trapiantati di rene.

Nefropatia diabetica (classica)

Negli Stati Uniti costituisce la causa più importante delle nefropatie terminali destinate alla dialisi, ed ha manifestato un sostanziale incremento negli ultimi anni. Anche nel resto del mondo la nefropatia diabetica avanzata appare come causa principale della glomerulosclerosi e delle nefropatie terminali.

La storia naturale varia in funzione del tipo di diabete e della presenza di microalbuminuria (albuminuria giornaliera >30 mg e <300 mg)

Se non trattati, l'80% dei portatori di diabete di tipo 1 e di microalbuminuria evolve in macroalbuminuria (>300mg). Soltanto nel 20-40% dei diabetici di tipo 2, invece, si ha progressione in un periodo di 15 anni. Su quest'ultimo punto torneremo più avanti.

Prima delle manifestazioni cliniche, si assiste ad un incremento della filtrazione e perfusione glomerulare. A ciò consegue l'ispessimento della membrana basale glomerulare, aumento di volume del glomerulo ed espansione del mesangio.

Quando si riscontrano queste alterazioni nei diabetici di tipo 1, è inevitabile la progressione in nefropatia conclamata.

La progressione in macroalbuminuria, è imprevedibile, e non indica necessariamente un'evoluzione in nefropatia, inoltre, la progressione della nefropatia stessa, una volta manifesta, è molto variabile, ed è influenzata da vari fattori, in particolare dalla presenza d'ipertensione e dal controllo della glicemia.

L'aumentata perfusione e filtrazione glomerulare è dovuta alla diminuzione delle resistenze sia dell'arteriola afferente che dell'efferente. Alla perdita dell'albumina si accompagna iperproduzione di matrice mesangiale ed anche inspessimento della membrana basale glomerulare, e danno ai podociti.

Il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone è in grado di conservare la funzionalità e la morfologia del rene, in quanto antagonizza la stimolazione di TGF-beta1 da parte di angiotensina II. Tale blocco preserva anche l'integrità della nefrina dei podociti, essenziale per una corretta funzione filtrante.

Anche se da sola non ne è la causa, l'iperglicemia è critica nello sviluppo della nefropatia, per i suoi effetti sulle cellule glomerulari e mesangiali: induce apoptosi delle cellule mesangiali e iperproduzione di matrice mesangiale, ma anche espansione delle cellule mesangiali.

La glicosilazione spontanea delle proteine che si ha nell'iperglicemia è reversibile solo nelle fasi precoci, ed è responsabile della diffusa microangiopatia.

È importante identificare pazienti col diabete e intraprendere strategie per una protezione globale del rene. In studi britannici risulta infatti che metà dei diabetici che svilupparono una filtrazione glomerulare inferiore a  $60 \text{ mg/ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  non presentavano precedente albuminuria. Analogamente, molti pazienti con microalbuminuria, non evolvono in macroalbuminuria, contrariamente al paradigma classico, e si può invece avere remissione spontanea o terapeutica della microalbuminuria.

Nel diabete di tipo I la malattia renale esordisce più tipicamente col quadro tradizionale puro, mentre in quello di tipo 2 la malattia renale presenta un quadro più confuso a causa della sovrapposizione dell'invecchiamento, della patologia vascolare, della resistenza all'insulina e dell'obesità. Rispetto alle popolazioni europee, quelle afroamericane, del medio oriente, ispaniche, asiatiche e polinesiane presentano più spesso un rapporto elevato fra albumina e creatinina nelle urine. È poi importante notare che, in questi gruppi a rischio, il diabete di tipo 2 insorge più precocemente, e potrebbe presentare un decorso più maligno, con accelerata perdita delle cellule beta, e con complicazioni vascolari e renali più serie. In ogni caso,, il diabete si avvia a divenire la causa principale d'insufficienza renale cronica, e dell'immissione in un programma per il trapianto. La malattia renale diabetica è dovuta al processo indotto dall'iperglicemia in tutti gli organi suscettibili al danno. L'incapacità delle cellule endoteliali a frenare il trasporto del glucosio scatena la generazione di mediatori patogeni che contribuiscono allo sviluppo delle complicazioni del diabete. Fatta diagnosi di diabete di tipo 2, bisognerebbe controllare una volta l'anno albumina e creatinina e filtrato glomerulare. Nei diabetici di tipo 1 bisogna assolutamente cominciare i controlli non oltre i 5 anni dalla diagnosi. I controlli vanno intensificati quando la funzione renale sia alterata, o in presenza d'incremento dell'albuminuria.

Il controllo della glicemia è unanimemente ritenuto importante nel ridurre la progressione della malattia renale diabetica.

È bene però ricordare che l'intensità delle terapie per controllare la glicemia, comporta effetti collaterali spesso gravi. Si è infatti osservata una correlazione fra severa ipoglicemia e, separatamente, albuminuria elevata e basso filtrato glomerulare. Il meccanismo è ancora poco noto. L'effetto renoprotettivo del blocco del sistema renina-angiotensina rispetto ad altri agenti antiipertensivi è anch'esso controverso, come anche la restrizione proteica, per i possibili gravi effetti collaterali sull'osso. L'associazione diabete-danno renale comporta un

aumento del rischio delle altre complicazioni del diabete: retinopatia, neuropatia, gastroparesi, disfunzioni sessuali, turbe cognitive, disordini del sonno e dell'umore, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, malattia cardiovascolare e piede diabetico. La malattia renale rappresenta non soltanto un elemento predittivo di rischio per le suddette complicazioni, ma anche un fattore aggravante delle stesse.

Pertanto, il rischio di sviluppare l'infarto miocardico e l'ictus raddoppia nei diabetici con malattia renale. Si osserva anzi una proporzionalità fra rischio e gravità del danno renale stesso. Il rischio d'infarto miocardico è poi decuplicato nel diabetico con uremia cronica. La disfunzione endoteliale indotta dal glucosio aumenta la sensibilità vasale allo stress tensivo-pressorio e ad altri tipi di stress (ossidativo). La disfunzione endoteliale e la conseguente rarefazione dei piccoli vasi da iperglicemia riduce il flusso ematico, mentre è aumentato il consumo di ossigeno. La conseguente ipossia stimola meccanismi adattativi inadeguati (angioneogenesi glomerulare, aumento del flusso ematico). **Tutte queste modificazioni inducono un'alterata regolazione della crescita e differenziazione dei podociti, che divengono il centro della patogenesi della malattia renale diabetica. Si pensa anzi che la riduzione della densità dei podociti sia un parametro predittivo utile dell'insorgenza e della progressione della malattia stessa.** Certamente, modificazioni della composizione, carica ed architettura della membrana basale glomerulare associate al suo inspessimento possono contribuire all'albuminuria. Anche il suo irrigidimento può ridurre la distensibilità della parete vasale, compromettendo lo spazio subpodocitario, facilitando così un danno glomerulare emodinamico.

Anche le cellule mesangiali sono compromesse dal diabete: proliferano e producono nuove proteine della matrice.

Tutto ciò genera le esclusive alterazioni glomerulari della glomerulopatia diabetica: espansione del mesangio, degenerazione focale delle cellule mesangiali e mesangiolisi, con glomerulosclerosi terminale. Vi è una stretta correlazione fra espansione del mesangio e progressione della malattia diabetica del rene. Tuttavia, contrariamente ai podociti, l'aumentato trasporto del glucosio nelle cellule mesangiali non è sufficiente. Bisogna quindi ritenere che il dialogo fra podociti, cellule endoteliali ed infiammatorie agisca sul mesangio, la cui espansione è comunque ben chiara nel determinismo della progressione della malattia. Essa riduce infatti l'area della superficie capillare filtrante con ipertensione glomerulare e ridotta filtrazione.

Nella malattia renale diabetica fino a metà dei glomeruli sono connessi con tubuli dilatati ed atrofici, e fino al 17% dei glomeruli sono privi di tubulo. La disfunzione tubulare è causa di insufficiente processazione delle proteine filtrate, con conseguente albuminuria. La fibrosi tubulointerstiziale è oramai considerata la via finale comune verso la perdita funzionale del rene nella malattia renale diabetica. Proprio questo quadro tubulointerstiziale sembra meglio correlarsi con lo stato della funzionalità renale, anziché le modificazioni renali precoci. In tale contesto, l'entità dell'accumulo di miofibroblasti è il maggior determinante della fibrosi renale diabetica.

**Nonostante sia stato proposto un sistema di stadiazione delle lesioni glomerulari, la sua utilità predittiva non è dimostrata. Data anche la difficoltà della biopsia renale nel diabetico, in un grande numero di casi la diagnosi di malattia renale diabetica rimane clinica.**

Benché siano evidenti i gravi danni subiti dai podociti nella nefropatia diabetica, l'azione precisa dell'insulina e del glucosio non è ancora ben conosciuta. Attualmente è oggetto di grande attenzione la regolazione delle segnalazioni mTOR (mammalian target of rapamycin), anche in condizioni normali, e su che cosa esse agiscano esattamente a valle. Certamente, mTOR inibisce l'autofagia, vitale per l'omeostasi dei podociti.



**I podociti sono i principali responsabili della genesi della membrana basale glomerulare e delle sue successive modifiche.** La sindrome di Alport è la più frequente causa monogenica di malattia glomerulare con evoluzione in uremia. Essa presenta mutazioni nelle catene del collagene 4 della membrana basale glomerulare. Infatti, topi adulti privi del gene che le produce, sopravvivono molto più a lungo col ripristino del gene normale. Da questi studi è emersa la tossicità dell'albumina per i podociti e per le cellule dell'epitelio tubulare, e la sua capacità di accelerare il decorso verso l'insufficienza renale.

**La sindrome di Alport è una forma di nefrite ereditaria (il termine 'nefrite ereditaria' è spesso usato come sinonimo). L'ematuria costituisce l'esordio più frequente. Si ha una graduale progressione verso l'insufficienza renale in età adulta. Molti pazienti presentano un'ereditarietà dominante legata al cromosoma X, ma vi sono anche alberi genealogici autosomici dominanti e recessivi. Le cellule schiumose dei tubuli e le modificazioni delle membrane basali al microscopio elettronico sono estremamente caratteristiche. L'alterazione genetica comporta anomalie nella sintesi del collagene IV.**

**Lesione segmentaria: sclerosi di un solo segmento del glomerulo. Essendo affetti <50% dei glomeruli, si tratta di una malattia focale. La glomerulosclerosi focale segmentaria (FSGS) si presenta come sindrome nefrosica resistente ai corticosteroidi, contrariamente a quella a lesioni minime dell'infanzia, che fra l'altro non ha lesioni al microscopio ottico.**

Mutazioni in grado di indurre lo sviluppo della temuta glomerulonefrite segmentaria focale riguardano la formazione dei legami e la regolazione dell'actina, e il funzionamento dei mitocondri podocitari. Per esempio una **mutazione omozigote non senso nella proteina ciliare di trasporto tT139 (TTC21B)** è collegata ad un fenotipo con glomerulonefrite segmentaria focale e con una disgenesia delle unità nefroniche (tisi nefronica). I membri delle famiglie colpite giungono allo stadio finale renale a 22 anni, nonostante le ciglia spariscano dai podociti una volta avvenuta la maturazione dei glomeruli, la quale nell'uomo è completa alla nascita (ne riparleremo per il nefroblastoma). Si deve quindi presumere che IFT139 stabilizzi il citoscheletro actinico ed il traffico delle proteine, oltre a svolgere funzioni ciliari.

La biopsia deve essere di dimensioni sufficienti per evidenziare queste lesioni focali. Un campione con 10 glomeruli ha la probabilità del 35% di non evidenziare lesioni focali che coinvolgano il 10% dei nefroni. La possibilità di fallimento si riduce al 12% se il campione comprende 20 glomeruli. Anche la sede del campionamento è importante. Anche un campione di grandi dimensioni, se troppo superficiale può fallire la diagnosi nelle fasi precoci della malattia, in quanto le lesioni precoci sono iuxtamidollari. Anche l'esame d'una sola sezione istologica non è sufficiente. Le sezioni seriate permettono anche di stabilire con cura la topografia delle lesioni (rapporti col polo vascolare o tubulare), data la loro possibile importanza prognostica.

L'incidenza della FSGS sta aumentando negli adulti e nell'infanzia, e negli Stati Uniti rappresenta oramai la causa principale di sindrome nefrosica dell'adulto, specialmente tra gli Afroamericani e gli Ispanici. Il motivo è tuttora ignoto. Le dimensioni anomale del glomerulo, anche quando la sclerosi è assente in queste lesioni precoci, comportano sviluppo di glomerulosclerosi nelle biopsie successive. È stato calcolato che una grandezza del glomerulo superiore a quella ritenuta normale per l'età sia un indicatore sensibile del rischio di progressione verso una FSGS conclamata nella serie di bambini studiata dalla Fogo. **Pertanto, glomeruli troppo grandi in una malattia apparentemente a lesioni minime dovrebbe far sospettare una FSGS in fase iniziale o un campionamento fatto male.**

La ME mostra una diffusa perdita di pedicelli, vacuolizzazione citoplasmatica e modificazione microvillosa dei podociti. Quest'ultimo aspetto è dovuto a strutture simili a microvilli poste dal lato orinario. Si può avere distacco dei podociti sia dal segmento sclerotico che da quelli non sclerotici. **Quindi, benché le lesioni appaiano segmentarie e focali, il danno podocitario appare molto più diffuso alla microscopia elettronica.**

La lesione apicale è definita dalla presenza di almeno una lesione segmentaria all'apice di un'ansa glomerulare. Quest'area è definita come il 25% dell'ansa più vicina all'origine del tubulo contorto prossimale, e vi si deve osservare un'aderenza fra l'ansa, la capsula di Bowman e il lume tubulare., oppure una confluenza fra i podociti e le cellule epiteliali del collo del tubulo. Ovviamente, la sezione istologica deve evidenziare chiaramente quest'area, in quanto la lesione, per essere apicale deve essere soltanto qui. Se vi fosse una sclerosi segmentaria perilare, non si potrebbe più parlare di lesione apicale. La diagnosi non è invece compromessa dall'associazione con sclerosi glomerulare globale, che è considerata un quadro aspecifico.

La diagnosi della variante di FSGS da collasso, richiede l'evidenziazione di una sola lesione: vista questa, tutti gli altri tipi non si considerano più. Al collasso si associa sempre ipertrofia

dei podociti. La prognosi è pessima, e comporta una rapida evoluzione verso l'uremia. Essa è stata osservata nella FSGS primaria, nella nefropatia associata all'HIV, nelle infezioni da parvovirus B-19, e nella tossicità da pamidronato. **Nella nefropatia cronica del trapiantato, con arteriopatia cronica, la FSGS sembra su base vascolare o emodinamica. Se manca l'arteriopatia, la FSGS da collasso è attribuita alla tossicità da ciclosporine, ma senza prove.**

**Le forme primarie sono correlate con anomalie dei geni che codificano la podocina, componente del diaframma a fessura, la alfa-actinina 4 del citoscheletro e la proteina associata a CD2, che interagisce con nefrina. Queste malattie non hanno morfologia specifica e sono identificabili con analisi genetiche.**

**Nella FSGS secondaria a nefropatia da reflusso, si osserva una caratteristica glomerulomegalia, fibrosi periglomerulare ed inspessimento della capsula di Bowman. L'interstizio mostra fibrosi 'a carta geografica', con imponenti lesioni tubulointerstiziali.** La forma da HIV si distingue al microscopio elettronico dalle forme primarie per gli aggregati reticolari nelle cellule endoteliali.

L'oligomeganefronia si caratterizza per pochi nefroni di dimensioni molto grandi alla nascita, associata ad alta incidenza di FSGS. **I glomeruli più voluminosi nella specie umana sono quelli che si osservano nell'anemia falciforme, forse a causa dell'ipossia cronica.**

Glomerulomegalia si osserva anche nell'apnea durante il sonno, nelle cardiopatie congenite cianogene, nell'obesità.

Molte molecole profibrotiche classiche hanno effetti multipli. Agiscono direttamente sulle cellule parenchimali del glomerulo, sui monociti e macrofagi, ma anche su parametri sistemici, come la pressione arteriosa. Dette molecole comprendono l'angiotensina, i cui effetti sono mediati attraverso il classico recettore profibrotico dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1), il recettore controelettore di tipo 2 per l'angiotensina II (AT2), TGF-beta, l'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) ed altre ancora.

In aggiunta agli effetti emodinamici, l'angiotensina media direttamente l'aumento della matrice, e promuove danni ai podociti per mezzo del recettore AT1. Invece, il recettore AT2, quando attivato, promuove la conservazione dei podociti. TGF-beta induce direttamente un danno podocitario in vitro. PAI-1 è attivato da angiotensina e TGF-beta; questo inibitore degli attivatori del plasminogeno di tipo tessutale e di tipo urochinasico, previene la formazione di plasmina dal plasminogeno. La plasmina ha numerosi effetti: non solo la lisi della fibrina, ma anche di numerose proteine della matrice. Pertanto, livelli elevati di PAI-1 sono strettamente collegati con lo sviluppo della sclerosi nei modelli animali ed in numerose malattie umane, come la FSGS. Le malattie renali evolutive, compresa la FSGS, mostrano un calo dell'attività della proteolisi, un aumento delle cellule infiammatorie profibrotiche (Macrofagi M1), ed un aumento di molecole come il fattore di crescita del connettivo. Questi meccanismi convergono ad attuare la stimolazione della produzione di matrice extracellulare, ed il calo del suo turnover, con perdita di cellule parenchimali.

**Ipercellularità glomerulare con inspessimento e duplicazione delle membrane basali è caratteristica della glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN). La malattia si presenta con sindrome mista, nefrosica e nefritica, e di solito non risponde ai corticosteroidi.**

**Depositi subendoteliali con duplicazione della membrana basale sono una caratteristica della glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I**

**Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, o malattia a depositi densi, che di solito porta a insufficienza renale.**

Il termine 'membranoproliferativo' descrive una patologia glomerulare caratterizzata da inspessimento della parete capillare e da espansione del mesangio per aumento di depositi della matrice e per ipercellularità. La presenza di depositi immuni è indicativa di MPGN. Questa fu suddivisa in 3 sottotipi, in base all'aspetto ed alla localizzazione dei depositi elettrondensi visibili al ME. Oggi però è oramai accertato che in molti casi si è depositata soltanto la componente C3 del complemento, a causa di un controllo anomalo della via alternativa per l'attivazione del complemento. Questi ultimi casi sono denominati glomerulopatie a C3. Non tutte le glomerulopatie a C3 presentano una morfologia tipo MPGN. Esse includono la malattia a depositi densi, che appunto presenta depositi densi osmiofili, e la glomerulonefrite a C3, che ha invece depositi isolati. In molti casi sono state identificate le mutazioni genetiche o gli autoanticorpi responsabili del deposito di C3. In alcuni pazienti con anomalo controllo del complemento, si accumulano piccole quantità di immunoglobuline nei glomeruli. In questi casi è quindi opportuno far diagnosi di 'glomerulonefrite con C3 dominante', per identificare i pazienti in cui sia opportuno studiare la via del complemento. Da tutto questo risulta quindi come la diagnosi tradizionale di MPGN stia divenendo di poco significato.

La ricerca di C5-b-9 come indice di attivazione della via terminale del complemento potrebbe essere utile in corso di terapia inibente del C5. tuttavia, è bene sottolineare che:

- 1) C5-b9 può essere presente anche in reni normali
- 2) Si è notata la persistenza di depositi di C5-b9 glomerulari e nella membrana basale dei tubuli, dopo biopsie ripetute nella glomerulonefrite da C3 e nella malattia a depositi densi, un anno dopo l'inizio della terapia con eculizumab (anticorpo monoclonale anti-C5), nonostante la normalizzazione dei livelli sierici del C5-b9 solubile

### Biopsia ossea con scopi quantitativi

La biopsia ossea transiliaca preceduta da marcatura con tetracicline è il mezzo diagnostico più sensibile e specifico per distinguere le varie affezioni ossee correlate con la patologia renale, e per porre, per esclusione, la diagnosi di osteoporosi. Il prelievo è relativamente sicuro, se eseguito da personale esperto. La tetraciclina è fluorescente, ed entra nell'osso attaccata al calcio. Col microscopio a fluorescenza è così possibile eseguire valutazioni quantitative sul turnover osseo. I quadri istomorfometrici sono stati definiti con precisione (criteri 'robusti') per l'osso normale, per l'iperparatiroidismo (in funzione della sua durata), per l'osteomalacia, e per la malattia adinamica dell'osso. Quest'ultima si caratterizza per l'assenza completa di marcatori tetraciclinici.

## Tubercolosi

Tradizionalmente, la tubercolosi renale è presentata come l'attivazione occasionale di un antico focolaio localizzato ai reni durante la disseminazione silente all'inizio della malattia. Si può formare una massa costituita da materiale caseoso coinvolgente anche l'intero rene. L'uretere si occlude. Il processo può allora farsi del tutto silente. La lesione può così entrare in diagnosi differenziale con una neoplasia. **Può essere causa di una miliare disseminata, per lo più del tutto inattesa.**

Se il materiale caseoso si scarica nell'uretere pervio, l'infezione può produrre anche una cistite, una prostatite ed anche un'orchite. Più temuta è però l'infezione ascendente dell'altro uretere, con coinvolgimento dell'altro rene, ed eventuale uremia terminale.

Questo quadro classico oggi non è frequente. Gli studiosi Indiani segnalano invece casi di nefrite tubulointerstiziale, nel cui contesto è possibile evidenziare i granulomi tubercolari, ma non sempre. Per questo, come è sempre opportuno fare quando si sospetti questa malattia, suggeriscono di ricorrere sistematicamente alle colorazioni per i micobatteri ed agli esami colturali.

## Sulle cisti renali e sul rene policistico dell'adulto

La deplezione genetica del regolatore antiapoptotico Bcl-2 stimola una crescita più aggressiva delle cisti renali. Un'apoptosi non regolata porta ad un rimodellamento cistico del rene non isolatamente, ma in cooperazione con la proliferazione delle cellule dei tubuli, che presentano perdita della polarità e fusi mitotici non più orientati. Ciò si osserva con facilità nelle malattie che portano a perdita di parenchima renale.

Uno studio del 2014 ha ricapitolato tutte le caratteristiche del carcinoma renale a cellule chiare generando topi carenti nei geni VHL e *BRCA1-associated protein-1 (BAP1)*. Nei topi non sono contigui, come negli umani (cromosoma 3p). I topi con BAP1 inattivato sviluppano cisti semplici, cisti atipiche e noduli neoplastici. Sembra quindi avvalorata l'ipotesi che la codelezione di VHL e BAP1 in almeno un allele sia importante nella patogenesi del carcinoma a cellule chiare.

Nel rene policistico dell'adulto le cisti sono circondate da un anello di capillari anomali, con cui contrasta la regressione dei vasi nel parenchima residuo. I topi Pkd1-null muoiono in fase embrionaria per difetti dell'integrità dei vasi ematici e linfatici (inadeguata ramificazione, perdita della migrazione direzionale, e lassità che produce un edema severo).

Sembra ormai provato che le cisti renali originino da cloni cellulari affetti da perdita di eterozigosi attorno ai loci Pkd1 e Pkd2. Inoltre si è osservata amplificazione centrosomica sia all'inizio che nella progressione della malattia, sia nel topo che nell'uomo con rene policistico adulto.

Il segnale della polarità planare cellulare (pcp) è fondamentale per la progressione del cancro e sembra in grado di guidare il processo metastatico. Il segnale pcp regola la via wnt canonica e non canonica, agendo sulla riorganizzazione del citoscheletro actinico. Il segnale pcp normale, coordinato nel ciglio cellulare, è fondamentale per la morfogenesi normale, ed anomalie del ciglio ed anomalie di varie proteine della sequenza segnaletica di pcp sono associate a disordini cistici. E policistina 1 è specificamente legata alla regolazione del segnale pcp. Nel rene policistico dell'adulto, e-cadherin è intrappolata nel citoplasma insieme con altre proteine che regolano la polarità cellulare, forse perché non avviene il loro reclutamento da parte di policistina 1. Le proteine associate alla transizione epitelio-mesenchima (actina, snail) sono sottoregolate nelle cisti e nelle cellule tumorali che hanno subito detta transizione. Nel rene, il singolo ciglio primario non mobile protrude nel lume dei tubuli renali, e trasmette informazioni che riceve dalle molecole del lume stesso. Oltre ai segnali di policistina, il ciglio trasmette altri messaggi importanti per la malattia policistica e per il cancro, avendo recettori importanti per le segnalazioni di wnt, pcp, hedgehog ed altre vie che regolano polarità cellulare, proliferazione e morfogenesi. Studi del 2013 dimostrano che la cistogenesi non ha un meccanismo univoco, e che la mutazione di policistina non è necessariamente sinergica con altre anomalie cistogeniche del ciglio.

L'abbassamento della regolazione dell'attività del ciglio è importante per molti cancri, compreso quello del rene. Nel colangiocarcinoma e nel medulloblastoma la presenza del ciglio appare critica come checkpoint per il rientro del ciclo cellulare. Pkd-1 mutata causa il disassemblaggio del ciglio tramite una chinasi (Aurora-A). Forse questo meccanismo è attivo anche nella trasformazione maligna delle cellule. La mancata azione di VHL porta all'attivazione di Aurora-A

**Le cicatrici subcapsulari corrispondono agli apici delle papille sclerotiche ed appiattite, ed ai corrispondenti calici, che sono invece dilatati. Si tratta del classico principio secondo il quale le cicatrici pielonefritiche corrispondono ai calici, mentre le cicatrici da patologia vascolare, classicamente a fondo rossastro (rene rosso), corrispondono alle colonne del Bertin, punto d'ingresso dei vasi dell'ilo renale. Vedasi il quadro istopatologico alla voce "reflusso" nella trattazione delle lesioni podocitarie. Molti patologi ignorano l'associazione fra glomerulosclerosi focale segmentaria e la patologia qui trattata.**

La pielonefrite, argomento caro ai patologi perché apparentemente meno complicato d'altre patologie renali, si caratterizza per l'accumulo nei tubuli dilatati d'una proteina chiamata uromodulin o proteina di Tamm-Horsfall, benché il suo scopritore sia stato, sembra, il Rovighi nella seconda metà dell'ottocento.

Nonostante sia nota da tanto tempo, l'uromodulina è forse una delle molecole più affascinanti del corpo umano.

Per questo suggerisco una bella pubblicazione uscita di recente ed accessibile in [ezproxy.unibo.it](http://ezproxy.unibo.it), dove è presentata anche tutta la storia evoluzionistica di tale proteina.

Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders

NATURE REVIEWS | **NEPHROLOGY**

VOLUME 13 | SEPTEMBER 2017 | **525**



**La necrosi tubulare acuta produce un'insufficienza renale acuta reversibile. L'epitelio tubulare può infatti rigenerare, anche se è spesso necessario un trattamento dialitico temporaneo. Il danno renale cronico da analgesici è invece progressivo.**

Un trapianto epatico fallito, complicatosi con severa colestasi, è spesso causa di successivo severo danno tubulare acuto ostruttivo da pigmenti biliari. I cilindri biliari danno un caratteristico colore macroscopico verdognolo ai reni.

Questa malattia tubulointerstiziale acuta è spesso ignorata dai patologi all'autopsia. I cilindri biliari, se presenti in un'insufficienza multiorgano, possono essere confusi con cilindri ematici o da mioglobina, presenti nelle forme severe di shock traumatico. Per la diagnosi differenziale si ricorre a colorazioni immunoistochimiche per l'emoglobina e la mioglobina.

Una revisione delle autopsie eseguite in 2 anni presso l'università di Chicago ha documentato la presenza di malattie renali in 43 casi (oltre a quelle di altri organi considerate come patologia rilevante nei singoli casi). In 26 di questi la malattia renale era stata ignorata. La patologia più frequentemente non diagnosticata è risultata la nefropatia diabetica. Sono state omesse anche diagnosi di microangiopatia trombotica, di glomerulonefrite correlata con infezione (si vedano le sindromi correlate con C3), di glomerulopatie focali con formazione di crescenti, di nefropatia da ossalati associata a precedente creazione di bypass gastrici per il trattamento dell'obesità severa, di malattia da catene leggere (vedasi il rene da mieloma), di amiloidosi renale, di vasculiti associate ad anticorpi anti-neutrofili, di nefrocalcinosi da carcinoma mammario con metastasi diffuse.

La nefropatia da ossalati si presenta con ostruzione tubulare da parte di cristalli birifrangenti. Tutte le nefropatie tubulari ostruttive, quando diffuse, sono causa di uremia fatale. Non sono autorizzato a svolgere le vasculiti, perché argomento (molto difficile) del cardiovascolare, che probabilmente non sarà trattato a lezione. Poiché preparerò qualcosa per il canale C, chi si trovi in difficoltà potrà consultare il materiale didattico che pubblicherò più avanti.

**Nefrocalcinosi da ipercalcemia. Causa comunissima di ipercalcemia in un adulto è una neoplasia metastatica. Conseguenza dell'ipercalcemia è una nefropatia tubulointerstiziale inizialmente evidenziata dalla perdita della concentrazione dell'orina. Se l'ipercalcemia persiste, si ha perdita progressiva della funzione renale. Possono essere presenti anche calcoli di ossalato di calcio.**