****

Patologia generale

**PATOLOGIA GENERALE 2, LEZIONE 13**

Prof: Corsonello – 13/10/2023 – Sbobinatori: Carmine Buffone, Azzurra Mandolito– Revisionatore: Sofia De Bei

**LEZIONE 13**

Il rene contribuisce al mantenimento dell’equilibrio elettrolitico, idrico e acido basico. È un organo a cui l’invecchiamento provoca una serie di modificazioni strutturali e funzionali che hanno una rilevanza enorme sulla componente glomerulare e su quella tubulo-interstiziale. I cambiamenti indotti dall’invecchiamento che si verificano a livello tubulare-interstiziale sono:

*Per quanto riguarda le strutture*

* Diverticoli tubulari: si formano ossia sacche le cui cellule di rivestimento dell’epitelio tubulare che non sono in grado di svolgere le normali funzioni di secrezione e riassorbimento.
* Atrofia cellule tubulare: con riduzione delle dimensioni cellulari.
* Degenerazione grassa del tubulo: accumulo di grasso all’interno delle cellule tubulari.
* Fibrosi interstiziale
* Ipotonicità midollare: ossia un’alterazione a livello della porzione midollare renale nella quale vi è ipertonicità all’interno delle cellule con ingresso di acqua dall’esterno nel tentativo di riequilibrare i livelli di osmolarità.

*Per quanti riguarda le funzioni*

* Difettosa ritenzione di Na+ sotto condizioni di contrazione da volume plasmatico
* Ridotta escrezione di potassio
* Ridotta capacità di regolare l’equilibrio acido-base

I cambiamenti indotti dall’invecchiamento che si verificano a livello **vascolare** sono:

*Per quanto riguarda le strutture*

* Glomerulosclerosi
* Disautonomia vascolare
* Ialinosi delle arteriole subendoteliali
* Circolazione glomerulare
* Espansione mesangiale

*Per quanto riguarda le funzioni*

* Filtrazione ridotta: quindi una ridotta produzione di filtrato glomerulare.
* Ridotta autoregolazione vascolare: pertanto l’arteriola afferente e quella efferente del glomerulo perdono la capacità di vasodilatarsi/costringersi che permette loro di regolare la pressione intraglomerulare.

Queste condizioni si verificano lentamente nel corso dell’invecchiamento e predispongono alla comparsa di malattia renale che altrimenti, solo considerando il fisiologico invecchiamento dell’essere umano, non si verificherebbe. Tuttavia, problemi quali ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete e aumento del colesterolo possono portare a questa condizione. La malattia renale cronica è molto prevalente negli over 70 (un terzo delle persone over 70 sono affette da MRC). La dimensione della malattia renale cronica (MRC) non è locale (ossia d’organo), bensì, come ad esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva, è una malattia sistemica. L’MRC determina modifiche a carico di organi estremamente distanti dal rene che però si manifestano in maniera importante soprattutto nella popolazione anziana. I pazienti con MRC sviluppano disturbi cognitivi a causa dell’accumulo di sostanze tossiche uremiche che non possono essere eliminate a causa di insufficienza renale e passano la barriera emato-encefalica arrivando al SNC, modificando alcuni equilibri neurotrasmettitoriali e alcune funzioni gliali specifiche determinando lo sviluppo di deficit cognitivi. La MRC causa inoltre infiammazione, senescenza cellulare, deficit di vitamina D, ridotta mobilità e un’avanzata glicazione di prodotti. Nel paziente con MRC avanzata, vi è sarcopenia nel paziente, cioè la sua massa muscolare è sensibilmente ridotta insieme alla sua forza perché i diversi meccanismi fisiopatologici fortemente legati a MRC descritti, determinano sul muscolo delle alterazioni importanti quali il passaggio da fibre di tipo 1 (più efficienti) a fibre di tipo 2, una riduzione della capacità di ossidazione muscolare, un aumentato del turn over delle proteine e rigenerazione impropria dei muscoli. Quindi da un lato vi è un effetto negativo sul SNC dall’altro un effetto negativo sul muscolo. Dal punto di vista fisiopatologico esiste il “brain-muscle loop” ossia un circolo di autoregolazione che tiene insieme il cervello e le strutture muscolari dell’organismo che si interrompe in questo caso. Di conseguenza vengono meno gli effetti della stimolazione del cervello sul muscolo e viceversa.

Recenti studi hanno permesso di trovare biomarcatori innovativi usati per studiare il rapporto rene-invecchiamento.

**CALCIO E FOSFATO**

Il calcio e il fosfato sono altri due elementi fondamentali. Il calcio ha una distribuzione quasi equa fra LIC e LEC, mentre il fosfato è un patrimonio sostanzialmente intracellulare. Nel LEC è presente in forma ionica in piccole quantità. A livello intracellulare il fosfato è presente in diverse strutture come ATP, diacilglicerolfosfato ecc.

Il contenuto corporeo totale di calcio è di circa 1200 grammi. La maggior parte del calcio (99%) si trova nelle ossa sotto forma di idrossiapatite (un composto inorganico che contribuisce alla rigidità ossea); la parte restante è localizzata nel plasma e nelle cellule corporee. La frazione totale è esigua e va da 9,0 a 10,5 mg/dL e circa il 50% è legato a proteine plasmatiche, principalmente l’albumina. Circa il 40% è disponibile in forma libera o ionizzata (da 5,5 a 5,6 mg/dL). Il calcio ionizzato è responsabile delle funzioni fisiologiche più importanti. Il contenuto corporeo totale di calcio è di circa 1200 grammi.

Il calcio è un catione bivalente ed è importante per la cascata della coagulazione ed altri numerosi processi metabolici fondamentali. Si tratta del principale catione associato alla struttura ossea e dentale. Esso svolge inoltre la funzione di cofattore enzimatico per la coagulazione del sangue ed è necessario per la secrezione di ormoni e per il funzionamento di recettori cellulari. La stabilità e la permeabilità della membrana plasmatica sono direttamente legate agli ioni calcio, così come la trasmissione di impulsi nervosi e la contrazione muscolare. Il calcio intracellulare si trova principalmente nei mitocondri. Il fosfato è principalmente localizzato nelle ossa (85%), con minori quantità presenti negli spazi intracellulari ed extracellulari. Nel plasma il fosfato esiste sotto forma di fosfolipidi ed esteri fosforici e come fosfato inorganico, che è la forma ionizzata. I normali livelli sierici di fosfato inorganico variano da 2,5 a 4,5 mg/dL e possono raggiungere i 6,0-7,0 mg/dL nei neonati e nei bambini più piccoli. In genere a livelli molto alti di fosfato, corrispondono livelli molto bassi di calcio (Le due condizioni peggiorano l’ipereccitabilità e causano segni clinici ben più gravi). Il fosfato intracellulare ha numerose forme metaboliche, comprese le strutture a elevata energia quali il creatininfosfato e l’adenosintrifosfato (ATP). Il fosfato agisce come tampone anionico intracellulare ed extracellulare nella regolazione dell’equilibrio acido-base; sotto forma di ATP, esso fornisce l’energia necessaria alle contrazioni muscolari. Le concentrazioni di calcio e fosfato sono rigorosamente controllate.

L’equilibrio di calcio è fosfato è regolato da 3 ormoni: il PTH, la vitamina D e la calcitonina. Agendo insieme, queste sostanze determinano la quantità di calcio e di fosfato alimentare assorbita dall’intestino, la deposizione e l’assorbimento del calcio e del fosfato ossei e il riassorbimento e l’escrezione renali. Le paratiroidi (in prossimità della tiroide) secernono PTH in risposta a bassi livelli di calcio sierico. Il PTH controlla i livelli di calcio e fosfato ionizzati nel sangue e in altri liquidi extracellulari. La regolazione renale dell’equilibrio di calcio e fosfato richiede PTH. Il PTH stimola il riassorbimento di calcio lungo il tubulo distale del nefrone e inibisce il riassorbimento di fosfato da parte del tubulo prossimale. Il risultato netto è un aumento della concentrazione sierica di calcio e un aumento dell’escrezione urinaria di fosfato. Un altro composto importante per la regolamentazione di calcio e fosfato è la vitamina D. La vitamina D (colecalciferolo) è uno steroide liposolubile ingerito con gli alimenti o sintetizzato dalla cute in presenza di luce ultravioletta. Sono necessari diversi passaggi di attivazione prima che la vitamina D possa agire sui tessuti bersaglio. Il primo passaggio avviene nel fegato; l’attivazione finale è nel rene (Seconda idrossilazione), ecco perché la MRC è responsabile di deficit di vitamina D con tutte le conseguenze che ne derivano. L’attivazione renale della vitamina D inizia quando il livello sierico di calcio diminuisce e ciò stimola la secrezione di PTH.

In un paziente tiroidectomizzato, ci si ritrova davanti a ipoparatiroidismo secondario legato all’effetto chirurgico della rimozione delle paratiroidi, con ipocalcemia cronica, con necessita di assumere supplementazioni di calcio e vitamina D integrale per mantenere quel minimo equilibrio che non lo esponga ai segni clinici più gravi dell’ipocalcemia.

Immagine che contiene testo, lavagna, schermata

Descrizione generata automaticamente

Se salgono i livelli di calcio, le paratiroidi inibiscono il rilascio di PTH con riduzione dell’assorbimento di calcio a livello intestinale, ed inibizione del riassorbimento del calcio ed escrezione di fosfato a livello renale, inoltre si riduce il riassorbimento osseo di calcio (inibizione degli osteoclasti che richiamano calcio per metterlo in circolo). Se i livelli di calcio diminuiscono succede l’esatto opposto.

Con l’aumento dei livelli di calcio avviene un adattamento opposto, con conseguenti soppressione della secrezione di PTH, minore attivazione della vitamina D, minore assorbimento intestinale del calcio e maggiore riassorbimento renale del fosfato. La calcitonina (prodotta dalle cellule C della tiroide) diminuisce principalmente i livelli di calcio inibendo l’attività degli osteoclasti nelle ossa. Le frazioni di calcio sierico libero ionizzato e di calcio legato alle proteine del plasma sono influenzate da pH. Negli stati di acidosi i livelli di calcio ionizzato aumentano. In caso di alcalosi, ossia in seguito a un aumento del pH, la quantità di calcio legato alle proteine aumenta e il livello di calcio ionizzato, fisiologicamente attivo, diminuisce. La ridotta concentrazione di calcio ionizzato può essere sufficiente a provocare sintomi di ipocalcemia, come la tetania.

**IPOCALCEMIA**

L’ipocalcemia si verifica quando la concentrazione sierica totale di calcio è inferiore a 8,5 mg/dL e i livelli di calcio ionizzato sono inferiori a 4,0 mg/dL. In generale, le carenze di calcio sono legate all’assorbimento intestinale inadeguato, alla diminuzione dei livelli di PTH (Ipoparatiroidismi primari o secondari tra cui anche quelli post tiroidectomia) e vitamina D o alla deposizione di calcio ionizzato nei tessuti ossei o molli. Le carenze nutrizionali di calcio possono manifestarsi in caso di consumo inadeguato di latticini o verdure verdi in foglia. Inoltre, quantità eccessive di fosforo nella dieta possono legarsi al calcio compromettendo in questo modo il suo assorbimento. La rimozione delle ghiandole paratiroidee causa ipocalcemia. La carenza di vitamina D, che può derivare dall’esposizione inadeguata o dall’assenza di esposizione alla luce solare, causa una diminuzione dell’assorbimento intestinale di calcio. Anche il malassorbimento dei grassi, tra cui la vitamina D liposolubile, può contribuire alla carenza di calcio.

Le metastasi ossee tendono a inibire il riassorbimento osseo e ad aumentare la deposizione di calcio nelle ossa, diminuendo in tal modo i livelli sierici di calcio. Anche le trasfusioni ematiche sono una causa comune di ipocalcemia, perché la soluzione di citrato utilizzata per la conservazione del sangue intero si lega al calcio, rendendolo indisponibile per i tessuti. La pancreatite provoca il rilascio di lipasi negli spazi tissutali molli e di conseguenza gli acidi grassi liberi che si formano si legano al calcio, causando una diminuzione della concentrazione di calcio ionizzato. L’alcalosi metabolica o respiratoria provoca sintomi di ipocalcemia perché le variazioni di pH aumentano la quota di calcio legato alle proteine. L’ipoalbuminemia abbassa i livelli totali di calcio sierico riducendo la quantità di calcio legato nel plasma. (CORREZIONE CALCEMIA PER LIVELLI DI ALBUMINA: Calcio corretto (mg/dL) + 0,8\*(4-albumina del paziente)).

**Manifestazioni cliniche**: sono causate principalmente da un aumento dell’eccitabilità neuromuscolare. La carenza di calcio causa una parziale depolarizzazione di nervi e muscoli, mentre il potenziale soglia diventa più negativo e si avvicina al potenziale di membrana a riposo (ipopolarizzazione). Di conseguenza, è richiesto uno stimolo di entità minore per l’innesco del potenziale d’azione. I sintomi sono legati all’eccitabilità neuromuscolare e comprendono parestesie periorali e digitali, spasmo carpo-pedale (spasmi muscolari a mani e piedi), laringospasmo, iperreflessia, crisi convulsive e aritmie.

Due segni clinici sono il segno di Chvostek e quello di Trousseau. Il primo (prossima pagina a dx) si ottiene percuotendo con il martelletto neurologico il nervo facciale appena sotto la tempia. Il segno positivo è una contrazione del naso, del labbro e dell’occhio dallo stesso lato. Il secondo è la contrazione della mano e delle dita (spasmo carpale) quando il flusso di sangue arterioso nel braccio viene interrotto Immagine che contiene disegno, arte, schizzo, Line art

Descrizione generata automaticamenteper 5 minuti. I sintomi gravi comprendono convulsioni e tetania, uno spasmo muscolare continuo e grave che può interferire con la respirazione e causare la morte. La caratteristica variazione dell’elettrocardiogramma è un intervallo QT prolungato, che indica un prolungamento della depolarizzazione ventricolare e una diminuzione della contrattilità cardiaca. Sono inoltre presenti crampi intestinali e borborigmi da iperattività intestinale, poiché l’ipocalcemia interessa la muscolatura liscia del tratto gastrointestinale. Sono riflessi innescati da uno stato di ipereccitabilità che potrebbe essere causato da ipocalcemia.

L’anamnesi può suggerire condizioni patologiche di base che richiedono valutazione e trattamento. I sintomi gravi di ipocalcemia richiedono una terapia di emergenza con somministrazione di una soluzione al 10% di gluconato di calcio per via endovenosa. È necessario reintegrare il calcio per via orale e monitorare i livelli sierici di calcio. La diminuzione dell’assunzione di fosfato facilita la gestione a lungo termine dell’ipocalcemia.

L’ipercalcemia, con concentrazioni sieriche totali di calcio superiori a 12 mg/dL, può essere causata da diverse patologie; le più comuni sono iperparatiroidismo, metastasi ossee con riassorbimento di calcio da cancro della mammella, della prostata o della cervice o neoplasie ematologiche, sarcoidosi e vitamina D in eccesso. Numerose neoplasie producono PTH e innalzano i livelli sierici di calcio. L’immobilizzazione prolungata può portare a ipercalcemia da aumento del riassorbimento osseo e riduzione della deposizione ossea di calcio. (Il muscolo, esercitando la sua funzione, svolge una sorta di massaggio trofico e fare attività fisica regolare previene la perdita di massa ossea, pertanto se questa funzione viene meno, gli osteoblasti non sono più controllati determinando un maggiore riassorbimento osseo). L’acidosi riduce la formazione di legami tra calcio e albumina, aumentando livello di calcio ionizzato.

Molti dei sintomi dell’ipercalcemia sono aspecifici. Con l’aumento del livello sierico di calcio, anche le cellule contengono una maggiore quantità di calcio. Il potenziale di soglia diventa più positivo (iperpolarizzato) (cioè passa da -60 a 50 millivolts) e la membrana cellulare diventa refrattaria alla polarizzazione (ridotta eccitabilità) perché esiste una differenza maggiore tra il potenziale di soglia e il potenziale di membrana a riposo. Molti di questi sintomi sono pertanto legati alla perdita di eccitabilità della membrana.

Dei sintomi comuni sono: affaticamento, debolezza, letargia, anoressia, nausea e stipsi. Possono manifestarsi, inoltre, alterazioni dello stato mentale e stato confusionale.

Spesso si sviluppa una compromissione della funzione renale e si formano calcoli renali sotto forma di precipitati di sali di calcio.

All’ECG possiamo notare: accorciamento del segmento QT, onde T appiattite e allargate, bradicardia e vari gradi di blocco cardiaco.

In presenza di un livello sierico elevato di calcio, spesso si verifica una riduzione corrispondente del valore sierico di fosfato. Sono necessarie procedure diagnostiche specifiche per individuare la condizione patologica di base. Il trattamento è correlato alla gravità dei sintomi e alla malattia di base. Quando la funzione renale è normale, la somministrazione orale di fosfato risulta efficace.

In presenza di una patologia allo stato acuto e di livelli elevati di calcio, le opzioni di trattamento comprendono la somministrazione endovenosa di elevati quantitativi di soluzione fisiologica per migliorare l'escrezione renale di calcio, la somministrazione di bifosfonati (in assenza di insufficienza renale) e la somministrazione di calcitonina.

Per il trattamento dell'ipercalcemia si utilizzano anche i corticosteroidi.

**IPOFOSFATEMIA**

L’ipofosfatemia è definita da un livello sierico di fosfato inferiore a 2,5 mg/dL e generalmente indica una carenza di fosfato. In alcune condizioni, il livello di fosfato corporeo totale è nella norma, ma le concentrazioni sieriche sono basse. Le cause più comuni sono il malassorbimento intestinale e la maggiore escrezione renale di fosfato. L’assorbimento inadeguato è associato a una carenza di vitamina D, all’uso di antiacidi contenenti magnesio e alluminio (Che si legano al fosforo), all’abuso di alcol a lungo termine e alle sindromi di malassorbimento. L’alcalosi respiratoria può causare ipofosfatemia grave per via dell’uso di fosforo da parte delle cellule correlato all’aumento della glicolisi (ATP). L’aumento dell’escrezione renale di fosforo è associato a iperparatiroidismo.

Fosforo e calcio “camminano su binari opposti”.

Le conseguenze della carenza di fosfato non si rendono clinicamente evidenti finché l’ipofosfatemia non diventa grave. La capacità di trasporto di ossigeno degli eritrociti è ridotta e il metabolismo energetico è compromesso. Il trasporto e la liberazione di ossigeno sono associati ai livelli di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e ATP, Quando il fosfato è esaurito, i livelli di 2,3-DPG e ATP diminuiscono, riducendo il rilascio di ossigeno ai tessuti. La curva dell'ossiemoglobina si sposta verso sinistra e può insorgere ipossia con bradicardia e vari gradi di blocco cardiaco.

L'ipofosfatemia è anche associata ad alterazioni funzionali dei leucociti e delle piastrine. Si hanno quindi un maggior rischio di infezioni e un’insufficiente coagulazione del sangue, con maggior rischio di emorragie.

La funzione nervosa e quella muscolare possono essere compromesse a causa dello squilibrio del metabolismo energetico. La debolezza muscolare può diventare sufficientemente grave da provocare insufficienza respiratorio e possono insorgere anche cardiomiopatie.

Una notevole perdita di fosfato è associata a irritabilità, stato confusionale, intorpidimento, coma e convulsioni. In risposta ai bassi livelli di fosfato si verifica un riassorbimento osseo, che può portare a rachitismo o osteomalacia.

**Manifestazioni cliniche:** Per correggere la condizione è necessario individuare e trattare la causa di base. La velocità e l’entità del ripristino sono determinate dalla causa e dai sintomi presenti.

**IPERFOSFATEMIA**

L’iperfosfatemia, definita da un livello sierico elevato di fosfato, superiore a 4,5 mg/dL, insorge in seguito all’aggiunta esogena o endogena di fosforo al LEC o quando si ha significativa riduzione della filtrazione glomerulare. Poiché la maggior parte del fosfato si trova nelle cellule, la distruzione delle cellule associata al trattamento di tumori metastatici con la chemioterapia può comportare la liberazione di grandi quantità di fosfato nel LEC.

Anche l’uso a lungo termine di enteroclismi o lassativi contenenti fosfato può portare a iperfosfatemia.

L’ipoparatiroidismo, aumentando il riassorbimento tubulare renale di fosfato, può portare a iperfosfatemia.

Un livello sierico elevato di fosfato può determinare una riduzione del livello sierico di calcio e una maggiore deposizione di fosfato e calcio nei tessuti ossei e molli. Il livello sierico di calcio può abbassarsi al punto da causare sintomi di ipocalcemia, tra cui la tetania.

I sintomi dell’iperfosfatemia sono principalmente legati al basso livello sierico di calcio e sono pertanto del tutto simili ai sintomi dell'ipocalcemia. L'iperfosfatemia prolungata provoca calcificazione dei tessuti molli polmonari, renali e articolari. Per correggere l'iperfosfatemia è necessario individuare e trattare la condizione patologica di base.

Per la gestione dell'insufficienza renale è necessaria la dialisi.

**IPOMAGNESEMIA**

Il magnesio è un catione bivalente molto importante, secondo per importanza dopo il potassio. Circa il 40-60% del magnesio presente nell’organismo viene immagazzinato nelle ossa e nei muscoli e il 30% nelle cellule; solo una piccola quantià (1%) si ritrova nel siero. La concentrazione plasmatica è pari a 1,8-2,4 mg/dL, con circa un terzo legato alle proteine del plasma e il resto in forma ionizzata. La regolazione del metabolismo del magnesio è bilanciata dall'intestino tenue e dai reni.

Un basso livello sierico determina la conservazione renale del magnesio. o Il magnesio è un cofattore delle reazioni enzimatiche intracellulari, della sintesi di proteine, della stabilità dell'acido nucleico e dell'eccitabilità neuromuscolare.

Calcio e magnesio spesso interagiscono nelle reazioni cellulari.

L'ipomagnesemia si manifesta quando la concentrazione sierica di magnesio è inferiore a 1,5 mEq/L e causa aumenti dell'eccitabilità neuromuscolare e tetania.

La malnutrizione, le sindromi da malassorbimento, l'alcolismo, la disfunzione renale tubulare, l'acidosi metabolica e l'uso di diuretici dell'ansa e tiazidici possono causare una perdita di magnesio.

L'ipomagnesemia è associata a insulino-resistenza, diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra, infiammazioni sistemiche, ipoalbuminemia e osteoporosi.

Poiché il magnesio inibisce i canali del potassio, la perdita di magnesio determina lo spostamento del potassio all'esterno della cellula, con escrezione renale e conseguente ipokaliemia.

I segni e i sintomi dell'ipomagnesemia sono simili a quelli dell'Ipocalcemia. E possibile osservare depressione, confusione, Irritabilità, aumento del riflessi osteo-tendinei, debolezza muscolare, atassia, nistagmo, tetania, convulsioni e tachiaritmie.

Il trattamento consiste nella somministrazione intramuscolare o endovenosa di solfato di magnesio.

**MANIFESTAZIONI CLINICHE**

Gli integratori di magnesio possono esercitare diversi effetti benefici, tra cui il miglioramento del metabolismo del miocardio e della funzione cellulare, del tono della muscolatura liscia e della resistenza vascolare periferica, del post-carico e della portata cardiaca, la riduzione delle aritmie cardiache e il miglioramento del metabolismo lipidico e glucidico.

Il magnesio riduce inoltre la vulnerabilità ai radicali liberi derivati dall'ossigeno e le infiammazioni sistemiche, migliora la funzione endoteliale e inibisce la funzione delle piastrine, comprese l'aggregazione e l'adesione piastriniche.

**IPERMAGNESEMIA**

L'ipermagnesemia, in cui la concentrazione di magnesio è superiore a 2,5 mEq/L, è rara ed è generalmente dovuta a insufficienza renale. Gli antiacidi contenenti magnesio possono esacerbare l'eccesso di magnesio, che causa deterioramento della contrazione dei muscoli scheletrici e della funzione nervosa.

Tra i segni e i sintomi figurano nausea e vomito, debolezza muscolare, ipotensione, bradicardia e depressione respiratoria.

Il trattamento consiste nell’evitare di assumere sostanze contenenti magnesio e prevede la rimozione del magnesio mediante dialisi.