

LBRIS

We know
books

Sub redacția
Cristina CĂPUȘĂ

Nefrologia

în practica

Medicului de Familie



EDITURA MEDICALĂ
București, 2022

CUPRINS*Prefață***Noțiuni de fiziologie și fiziopatologie a rinichiului – Cristina Căpușă 13****Evaluarea pacientului nefrologic – Bogdan Sorohan, Bogdan Obrișcă, Gener Ismail 44****Sindroame nefrologice majore – Cristina Căpușă 73****Hipertensiunea arterială de cauză renală – Gabriel Ștefan 111****Afecțiuni glomerulare primitive – Cristina Căpușă 142****Afectarea rinichiului în diabetul zaharat – Otilia Popa 193****Afectarea rinichiului în bolile autoimune sistemice – Iuliana Andreiana 221****Afectarea rinichiului în bolile hematologice – Gabriela Lupușoru, Mircea Lupușoru, Gener Ismail 280****Nefropatiile vasculare – Gabriel Ștefan 303****Nefropatiile tubulo-interstițiale cronice – Ana-Maria Mehedinți 320****Injuria acută a rinichiului – Bogdan Obrișcă, Bogdan Sorohan, Gener Ismail 392****Boala cronică de rinichi – Cristina Căpușă 422****Infecțiile tractului urinar – Cristina Căpușă 490****Litiaza reno-urinară – Andreea Gabriela Andronesi 559****Afectarea rinichiului în sarcină – Otilia Popa 592****Colaborarea dintre medicul de familie și nefrolog – Cristina Căpușă 624**

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE A RINICHIULUI

Cristina Căpușă

Rinichiul, organ pereche retroperitoneal, este acoperit (de la interior spre exterior) de capsula renală fibroasă, de grăsimea și fascia perirenală. Din punct de vedere macroscopic, este alcătuit din medulară (la interior – spre hilul renal) și corticală (**Figura 1**). Unitatea funcțională specializată este nefronul. Fiecare rinichi are între 1-2 milioane de nefroni, dar există o largă variație individuală, dependentă de nefrogeneza fetală și de agresiunile postnatale asupra rinichiului [1,2]. La om, nefrogeneza încetează în săptămâna 32 de dezvoltare intrauterină, iar nefronii pierduți după acest moment ca urmare a diferitelor agresiuni nu sunt înlocuiți [3].

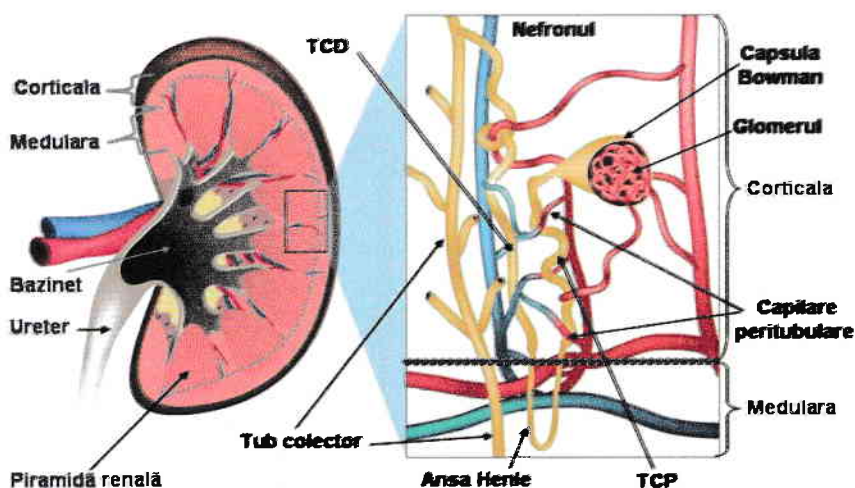


Figura 1. Structura rinichiului și a nefronului (credit pentru imagine: iStock 1147951799/Sakkura, modificată). TCD: tub contort distal; TCP: tub contort proximal.

Fiecare nefron conține [4,5] (vezi **Figura 1**):

- corpusculul renal Malpighi – alcătuit din glomerul (rețea de anse capilare derivate din arteriola aferentă, care se unesc dând naștere arteriolelor eferente), și capsula Bowman care îl înconjoară;
- tubii renali: tubul contort proximal (TCP), ansa Henle și tubul contort distal (TCD).

Mai mulți nefroni drenează prin TCD în tubii colectori, care, la rândul lor, se unesc în ducturi terminale și se deschid în papilele renale. Corticala rinichiului conține toți glomerulii, TCP, TCD, partea superioară a tuburilor colectori, vase

(arteriale, venoase, limfatice), nervi și celule interstițiale de tip fagocitic și fibroblastic, în timp ce în medulară (compusă din piramidele renale Malpighi) se găsesc ansele Henle, porțiunile terminale ale tubilor colectori, ducturile terminale, vase (vasa recta – capilarele peritubulare din jurul anșelor Henle, artere, vene, limfatice), nervi și celule interstițiale medulare. Între tubii renali există un spațiu limitat, cu rol de susținere, denumit interstițiul renal, care conține țesut conjunctiv, câteva celule și rețeaua bogată de capilare peritubulare. Există două tipuri de nefroni [1,6] (Figura 2):

- juxtamedulari, ai căror glomeruli sunt situați în profunzimea corticalei, aproape de joncțiunea cu medulara. Reprezintă circa 15% dintre nefroni și sunt caracterizați de ansă Henle lungă. Au rol primordial în concentrarea urinei;
- corticali, ai căror glomeruli sunt situați în regiunea superficială a corticalei. Sunt majoritari (85%) și au anse Henle scurte.

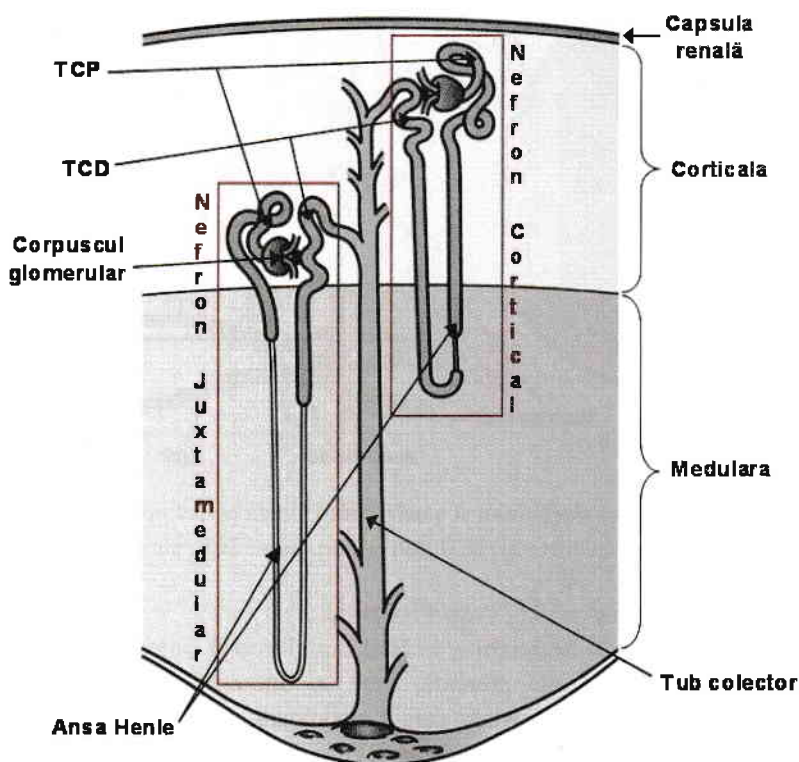


Figura 2. Tipuri de nefroni (credit pentru imagine: Artwork by Holly Fischer, modificată; folosită în termenii licenței CC-BY 3.0 - <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0>).

TCD: tub contort distal; TCP: tub contort proximal.

Capilarele glomerulare sunt caracterizate de o presiune hidrostatică intracapilară ridicată, fiind situate între două vase de rezistență, ceea ce realizează o microcirculație de tip arteriolă – capilare – arteriolă, care este specifică rinichiului și intervine în fiziologia filtrării glomerulare. În plus, nefronul este înconjurat de capilare peritubulare formate din arteriola eferentă, cu rol în reabsorbția și secreția tubulară [5,7].

La polul vascular al corpusculului renal, locul pe unde intră și ies din capsula Bowman arteriola aferentă și, respectiv, cea eferentă, porțiunea inițială a TCD vine în contact direct cu acestea, formând aparatul juxtaglomerular (vezi **Figura 4**). Are rol de reglare intra- și extrarenală a presiunii arteriale și funcției glomerulului, ca urmare a capacității de a detecta concentrația de sodiu și fluxul lichidului în TCD și de a secreta factori vasopresori locali (adenozina care contractă arteriola aferentă și reduce fluxul sanguin intraglomerular și filtrarea glomerulară – *feedback tubulo-glomerular*) și sistemici (renina, care, prin intermediul sistemului renină-angiotensină, crește presiunea arterială sistemică și menține filtratul glomerular) [8,9].

Prin intermediul structurilor anatomice prezentate, rinichiul își exercită funcțiile [10] (**Figura 3**):

1. excretorie – eliminarea din organism a produșilor de catabolism, toxinelor, unor medicamente și substanțe exogene;
2. homeostatică – menținerea echilibrelor hidro-electrolitic și acido-bazic prin reglarea filtrării, reabsorbției și secreției de apă, electroliți și protoni;
3. metabolică – prin contribuția la metabolizarea unor hormoni peptidici (de exemplu, insulina) și la gluconeogeneză în condiții de post;
4. hormonală – prin sinteza și secreția unor substanțe cu rol hormonal, precum:
 - renină (sintetizată de celulele granulare juxtaglomerulare) și prostaglandine (sintetizate de celulele interstițiale medulare) – participă la reglarea hemodinamicii renale și sistemice și controlul presiunii arteriale;
 - eritropoietină (sintetizată de celulele interstițiale corticale de tip fibroblastic) – intervine în eritropoieză și în alte procese de creștere din organism;
 - calcitriol (forma activă a vitaminei D, rezultată din activarea calcidiolului prin hidroxilare în poziția 1 α , la nivelul tubului proximal) – intervine în metabolismele mineral și osos.

FORMAREA URINEI

Este rezultatul acțiunilor de filtrare a sângelui din capilarele glomerulare, reabsorbție a apei și nutrienților la nivel tubular și secreție a reziduurilor. Asigură **funcțiile excretorie și homeostatică**. Are loc în trei etape succesive:

- filtrarea glomerulară permite eliminarea selectivă a apei și solviților din sânge prin bariera de filtrare glomerulară;

16 Nefrologia în practica Medicului de Familie

- reabsorbția tubulară realizează recuperarea nutrienților (și apei) prin procese active și pasive la nivelul tubilor renali;
- secreția tubulară permite eliminarea de solviți și reziduuri la nivelul tubilor distali și colectori.

Fluxul sanguin care ajunge la nivelul rinichilor reprezintă 20-25% din debitul cardiac (circa 1 litru pe minut) și peste 90% din acesta asigură irigarea corticalei, unde există glomerulii. Fluxul plasmatic renal este de 600-650mL/min și 20% din acesta este filtrat glomerular, astfel încât sângele din corpul uman este filtrat în întregime de multe ori zilnic [6,8]. Compoziția ultrafiltratului glomerular (urina primitivă) este apoi modificată pe măsură ce străbate tubii renali prin procesele de reabsorbție și secreție, în final rezultând un volum normal de 800-2.000mL urină în fiecare zi.

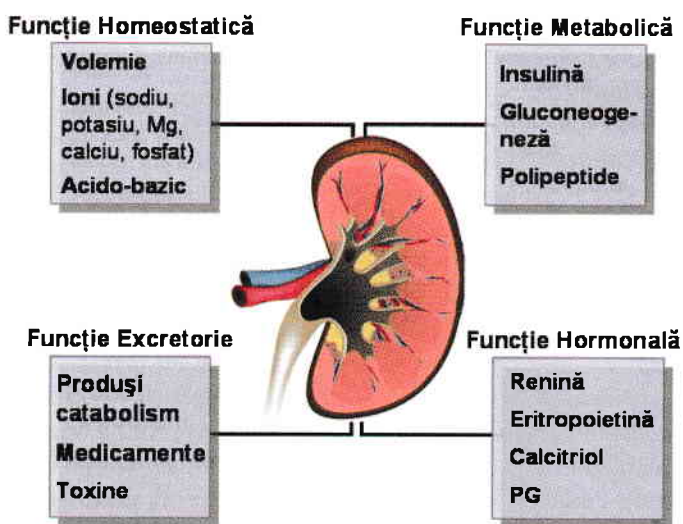


Figura 3. Funcțiile rinichiului. Mg: magneziu; PG: prostaglandine.

Filtrarea glomerulară

Glomerulul este unitatea de filtrare a rinichiului. Conține patru tipuri de celule constitutive (native) [1,4,11] (Figura 4):

- celule endoteliale – sunt celule aplatizate și fenestrate care mărginesc la interior capilarele glomerulare;
- celule mezangiale – sunt celule musculare netede, specializate, de formă neregulată, care formează axul structural al glomerulului și au roluri diverse: contracție, fagocitoză, sinteză a matricei extracelulare, secreție de mediatori ai inflamației;

- podocite (celule epiteliale viscerale ale capsulei Bowman) – sunt celule cu corp mare și prelungiri citoplasmatiche (pedicele), care înconjoară suprafața externă a membranei bazale glomerulare și sunt responsabile de producția și menținerea acesteia;
- celule epiteliale parietale ale capsulei Bowman – celule aplatizate care mărginesc la interior capsula Bowman.

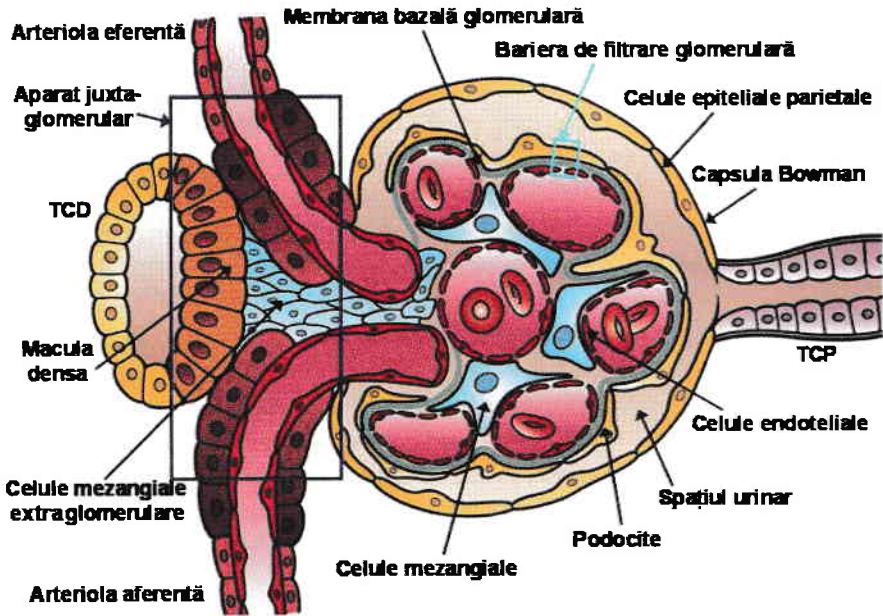


Figura 4. Diagrama corpusculului renal (credit pentru imagine: Artwork by Holly Fischer, modificată; folosită în termenii licenței CC-BY 3.0 -

<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0>). TCD: tub contort distal; TCP: tub contort proximal.

Cu aproximație, 45% dintre elementele celulare constitutive ale glomerulului sunt celule endoteliale, 25% sunt celule mezangiale și restul de 30% sunt celule epiteliale (viscerale și parietale) [12]. Celulele mezangiale împreună cu matricea proteică fibrilară (colagen tipurile IV și V, fibronectină, fibriline, proteoglicani) care le înconjoară constituie mezangiul glomerular, cu rol de susținere și organizare a glomerulului. La nivelul hilului glomerulului, mezangiul se continuă extraglomerular, iar celulele mezangiale de la acest nivel sunt parte a aparatului juxtaglomerular. În vecinătatea peretelui capilar, în porțiunea deschisă a lumenului, celulele mezangiale au contact direct cu celulele endoteliale, ceea ce favorizează

accesul direct al macromoleculilor filtrate la mezangiu și interacțiunea mezangiu – endoteliu [5].

Între cele două straturi de celule epiteliale ale capsulei Bowman se află spațiul Bowman (spațiul urinar), locul unde este colectat ultrafiltratul glomerular [4].

Filtrarea glomerulară normală este un proces selectiv, în care apa și componentii plasmatici micromoleculari trec liber, pasiv, din lumenul capilarelor glomerulare în spațiul urinar, în timp ce celulele circulante sanguine (eritrocite, leucocite), componentele plasmatică cu greutate moleculară mare, formă sferoidală și cele anionice (precum proteinele) sunt reținute în sânge. Rezultă urina primitivă, care este practic fără proteine. Selectivitatea filtrării glomerulare este dependentă de mărimea moleculelor, configurația și sarcina lor electrică negativă, pe de o parte, și de structura barierei de filtrare glomerulară cu porii de diferite dimensiuni și glicoproteinele sale încărcate negativ, pe de altă parte. **Bariera de filtrare glomerulară** este formată din trei straturi [4,5,8,11] (**Figura 5**):

1. *Endoteliul glomerular fenestrat* (pori de 60-80nm, care împiedică pasajul elementelor figurate ale sângelui), acoperit de glicocalixul (preponderent proteoglicani – glicozaminoglican și sialoproteine) încărcat electric negativ, ceea ce contribuie la restricționarea filtrării moleculelor încărcate negativ. Fenestrele acoperă până la 50% din suprafața peretelui capilar (glomerulară).
2. *Membrana bazală glomerulară (MBG)*, matrice poroasă alcătuită din fibrile de colagen, laminină, proteoglicani și alte structuri proteice, cu pori heterogeni de până la 10nm. Are trei straturi distincte la microscopia electronică: lamina rară internă, lamina densă și lamina rară externă. Realizează funcția de barieră grosieră atât din acțiunea ca barieră de dimensiune (mecanică) dezvoltată de laminină și colagenul tip IV, cât și din acțiunea ca barieră electrostatică generată de heparan sulfatul încărcat electric negativ.
3. *Stratul podocitelor cu diafragma de filtrare* dintre pedicele, care este considerat bariera fină finală în procesul ultrafiltrării glomerulare. Pedicelele acoperă integral suprafața peretelui capilar, dar între pedicele adiacente există mici fante de filtrare acoperite de foițe subțiri membranoase, cu rol de joncțiune intercelulară (diafragma de filtrare formată dintr-un complex de proteine, printre care nefrina și podocina – exprimate exclusiv la acest nivel), cu pori de 4-14nm. Podocitele sunt acoperite pe fața dinspre spațiul urinar de glicoproteine (podocalixină), care asigură sarcina electrică negativă, ceea ce contribuie atât la selectivitatea filtrării, cât și la menținerea formei podocitelor și a distanței dintre pedicele.

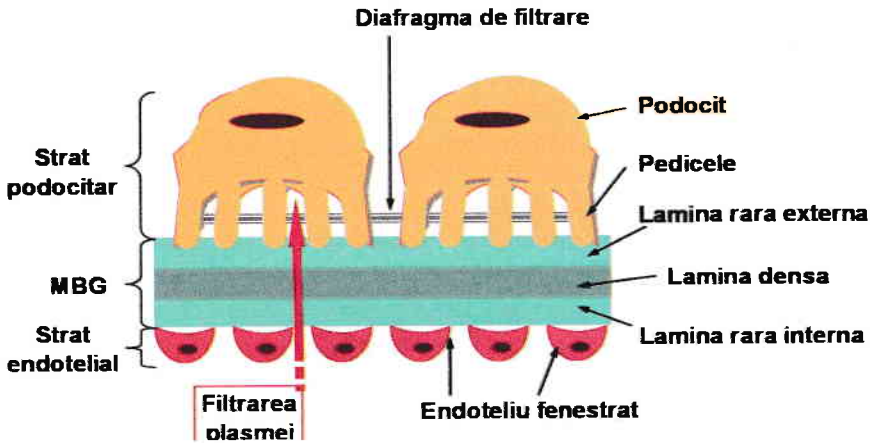


Figura 5. Diagrama barierei de filtrare glomerulară. MBG: membrana bazală glomerulară.

Ca urmare, trecerea moleculelor prin bariera de filtrare glomerulară este determinată în principal de:

- a) dimensiunea moleculară;
- b) sarcina electrică a moleculei.

Astfel, moleculele neutre cu diametru sub 4nm sunt filtrate liber, în timp ce moleculele de peste 8nm nu traversează filtrul, indiferent de încărcătura electrică. Pentru moleculele cu diametrul între 4-8nm, sarcina lor este principalul factor care le dictează filtrarea: moleculele cu sarcină pozitivă trec mai ușor, în timp ce filtrarea celor încărcate electric negativ (proteine plasmatice, inclusiv albumina) este restricționată din cauza respingerii exercitate de structurile electronegative ale barierei de filtrare [8].

Ultrafiltrarea glomerulară este determinată de echilibrul dintre presiunile hidrostatice și coloid-osmotice din capilarul glomerular și spațiul Bowman, care generează presiunea netă de filtrare, similar oricărui teritoriu capilar. Presiunea hidrostatică din capilar (P_G) și presiunea oncotică din spațiul Bowman (Π_B) favorizează filtrarea, în timp ce presiunea hidrostatică din spațiul Bowman (P_B) și presiunea oncotică din capilar (Π_G) se opun (ecuația forțelor Starling) [7,8,10]:

$$FG = Kf \times [(P_G - P_B) - \sigma(\Pi_G - \Pi_B)]$$

unde:

FG – filtrare glomerulară,

Kf – coeficientul de ultrafiltrare a peretelui capilar,

σ – coeficientul de reflexie a proteinelor de-a lungul peretelui capilar.

Coeficientul de ultrafiltrare depinde de suprafața de filtrare glomerulară (S) și de conductivitatea fluidului pe unitatea de suprafață (unitate de permeabilitate, L_p). În condiții normale, deoarece bariera de filtrare este complet impermeabilă pentru proteine, coeficientul de reflexie este 1, iar ultrafiltratul (lichidul din spațiul Bowman) nu conține proteine, astfel că Π_B este 0, ecuația devine [10]:

$$FG = L_p \times S \times (P_G - P_B - \Pi_G)$$

Presiunea netă de ultrafiltrare glomerulară este variabilă, între 10-15mmHg la capătul dinspre arteriola aferentă al capilarelor glomerulare și 2mmHg spre arteriola eferentă. Presiunea hidrostatică intraglomerulară este de circa 45-60mmHg, mai mare decât în alte capilare sanguine, iar presiunea oncotică din capilare variază între 20mmHg la capătul aferent al capilarelor și 30mmHg la cel eferent (datorită concentrării proteinelor din sângele capilar consecutiv ultrafiltrării). Multipli factori fiziologici și patologici influențează forțele care intervin în ecuația filtrării glomerulare. Astfel, presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare depinde de rezistența arteriolelor aferentă și eferentă: scade odată cu contractia arteriolei aferente și crește atunci când se contractă arteriola eferentă. Pe de altă parte, presiunea oncotică intracapilară crește în condiții de deshidratare și scade în situațiile cu hipoproteinemie [8]. Totodată, suprafața de filtrare glomerulară (componenta esențială a coeficientului specific de ultrafiltrare) variază în funcție de activitatea celulelor mezangiale: relaxarea lor o crește, iar contractia lor, precum și producția în exces a matricei mezangiale determină reducerea sa [10].

În condiții fiziologice, filtrarea glomerulară este strict reglată atât intrinsec (autoreglare), cât și prin factori externi (influențe neuro-hormonale sistemice) [7,8,10]:

1. Autoreglarea permite menținerea cvasi-constantă a fluxului sanguin prin glomeruli ca urmare a ajustării rezistenței arteriolare în funcție de modificările presiunii de perfuzie. Acest mecanism cuprinde două componente, care conduc la o schimbare în rezistența arteriolară precapilară:
 - *feedback* miogen renal – mecanism intrinsec peretelui arteriolar dependent de variația concentrației citoplasmatică a calciului în celulele musculare netede. Acționează pe termen scurt, asigurând protecție față de creșteri/scăderi rapide ale presiunii arteriale (de exemplu, creșterea tonusului arteriolei aferente ca răspuns la creșterea presiunii arteriale previne creșterea presiunii intraglomerulare, deoarece reduce fluxul plasmatic renal);
 - *feedback* tubulo-glomerular – constă în modularea rezistenței arteriolelor aferentă și eferentă ca răspuns la concentrația sodiului din TCD, sesizată de macula densa a aparatului juxtaglomerular. Are efect întârziat, im-

plicat în menținerea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare ca răspuns la reducerea persistentă a presiunii arteriale).

2. Activarea sistemului nervos simpatic și producția sistemică de substanțe vasoconstrictoare (angiotensină II, adenozină) sau vasodilatatoare (dopamină, peptide natriuretice). De exemplu, în situații cu hipovolemie, ca răspuns la hipoperfuzia sistemică sunt activate noradrenalina și angiotensina II, având un efect preponderent vasoconstrictor asupra microcirculației glomerulare, ceea ce produce inițial reducerea fluxului plasmatic renal, cu menținerea ratei de filtrare glomerulară, iar în stadii avansate scăderea marcată atât a irigației rinichiului, cât și a filtrării glomerulare. Efectul vasoconstrictor al stimulării simpatic excesive este contracarat de producția medulară de prostaglandine, ceea ce ajută prezervarea filtratului glomerular. Din acest motiv, administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene la bolnavi cu condiții de reducere a perfuziei renale (deshidratare, insuficiență cardiacă etc.) trebuie evitată.

Rata de filtrare glomerulară (RFG) este volumul filtratului glomerular format pe minut de către rinichi și este egală cu suma ratelor de filtrare individuale ale fiecărui nefron funcțional în parte. Este reglată prin mecanisme multiple (după cum am prezentat) și este un indicator important al funcției renale – cel mai bun indicator global al funcțiilor rinichilor.

Ultrafiltratul glomerular (urina primitivă) este colectat în spațiul urinar (dintre capsula Bowman și podocite) și este evacuat, prin tubul proximal, la polul tubular al corpusculului renal, pentru a suferi modificarea compoziției realizată de către tubii renali [4].

Funcțiile tubulare

Tubii renali ai nefronilor și tubii colectori exprimă diverse canale ionice și de apă, precum și mecanisme transportoare care permit concentrarea și reglarea compoziției ultrafiltratului urinar prin resorbție și secreție [4]. Fiecare segment al nefronului are o contribuție specifică la îndeplinirea funcțiilor rinichiului (**Figura 6**).

În mod normal, filtrarea glomerulară variază între 130-145L/zi (90-100mL/min) la femei și 165-180L/zi (115-125mL/min) la bărbați, ceea ce reprezintă un volum de peste 10 ori mai mare decât cel al fluidului extracelular și de aproximativ 60 de ori cel al plasmiei, astfel încât este imperios necesară readucerea în circulația sistemică a aproape întregii cantități filtrate de apă și solviți. Aceasta este posibilă prin procesele de reabsorbție tubulară care au loc preponderent la nivelul tubilor contorți proximali și, în mai mică măsură, al celorlalte segmente ale tubilor renali [10].

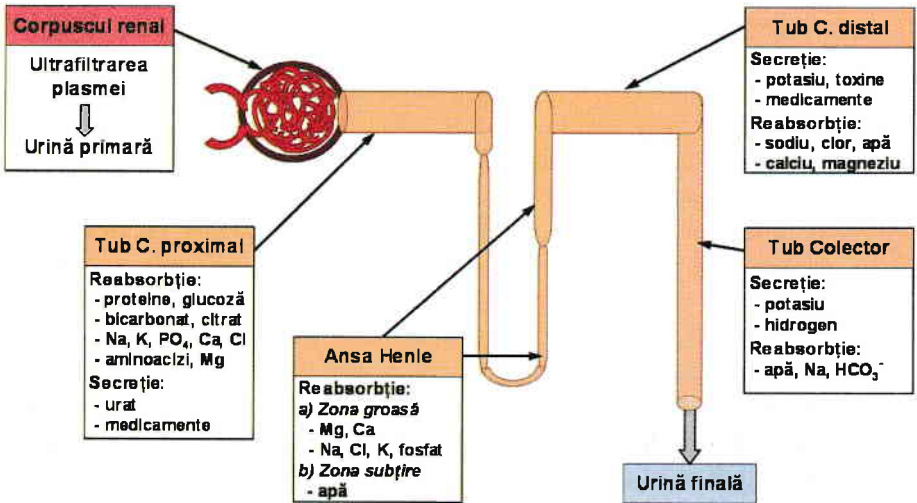


Figura 6. Contribuția segmentelor nefronului la formarea urinei. C.: contort, Na: sodiu; K: potasiu; PO₄: fosfat; Ca: calciu; Cl: clor, Mg: magneziu; HCO₃⁻: bicarbonat.

Tubul contort proximal este compus dintr-un epiteliu cuboidal simplu, permeabil pentru apă. Celulele epitelului TCP au multe mitocondrii, ceea ce permite producția de adenozin-trifosfat (ATP), care asigură energia indispensabilă proceselor de resorbție activă de la acest nivel. Altă adaptare structurală esențială pentru îndeplinirea funcției este prezența a numeroși microvili la suprafața celulelor epiteliale, cu aspect de margine în perie – specifică TCP, ceea ce mărește în mod substanțial suprafața de reabsorbție a tubului proximal. TCP primește urina primară din spațiul urinar al glomerulului și realizează reabsorbția majorității solviților filtrați prin transport activ (cu consum de energie) sau pasiv (conform gradientului de concentrație sau electric), precum și producția ionilor de amoniu, care are rol esențial în menținerea echilibrului acido-bazic [1,6,10,13]. Astfel, în TCP sunt reabsorbite din lumen în circulația sanguină: aproximativ câte două treimi din cantitățile filtrate de sodiu, apă, clor, potasiu, calciu și fosfat, o treime din cea de magneziu și 80-85% din bicarbonatul filtrat. Reabsorbția sodiului la acest nivel este urmată de transportul pasiv al apei prin osmoză. Această reabsorbție izotonă reduce volumul urinei primitive fără a-i modifica osmolaritatea.

Reabsorbția activă a sodiului are, de asemenea, rol decisiv în reabsorbția prin co-transport a glucozei, bicarbonatului, fosfatului, sulfatului și a unor aminoacizi [1,14,15]. Glucoza și aminoacizii sunt reabsorbiți în proporție de 100% în tubul contort proximal. Totuși, pentru fiecare solvit există un prag maximal de transport tubular, astfel încât excesul nu mai poate fi recuperat și este eliminat în urină [6]. De exemplu, în condiții fiziologice, transportul tubular maxim al glucozei este de 260-350mg/min, ceea ce corespunde unei concentrații serice de 180-200mg/dL